

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

STOCRIN 30 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 30 mg efavirenu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml obsahuje 1 mg kyseliny benzoovej (E210).

Každý ml obsahuje až do 0,816 mg benzylalkoholu (E1519).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok

Bezfarebná až slabožltá číra kvapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

STOCRIN perorálny roztok je indikovaný na kombinovanú protivírusovú liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie 1 (HIV-1) u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 3 rokov, ktorí nie sú schopní prehĺtať filmom obalené tablety.

STOCRIN nebol dostatočne sledovaný u pacientov s pokročilým ochorením HIV, t.j. u pacientov s počtom CD4 < 50 buniek/mm³ alebo po neúspechu liečebných režimov obsahujúcich proteázový inhibitor (PI). Aj keď nebola preukázaná skrížená rezistencia medzi efavirenzom a PI, v súčasnosti nie je dostatok údajov o účinnosti kombinovanej liečby obsahujúcej PI nasadenej po zlyhaní liečebných režimov obsahujúcich STOCRIN.

Súhrn klinických a farmakodynamických informácií pozri v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Efavirenz sa musí podávať v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi (pozri časť 4.5).

Efavirenz perorálny roztok sa môže užívať nalačno alebo s jedlom (pozri časť 5.2).

Aby sa zlepšila znášanlivosť nežiaducich reakcií na nervový systém, odporúča sa počas prvých dvoch až štyroch týždňov liečby a u pacientov, u ktorých tieto príznaky pretrvávajú, podávať liek večer pred spaním (pozri časť 4.8).

Dospelí

Odporúčaná dávka efavirenu v kombinácii s nukleozidovými analógmi inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI), s PI alebo bez neho (pozri časť 4.5) je 24 ml perorálne raz denne.

Úprava dávky

Ak sa efavirenz podáva spolu s vorikonazolom, udržiavacia dávka vorikonazolu sa musí zvýšiť na 400 mg každých 12 hodín a dávka efavirenzu sa musí redukovať o 50 %, t.j. na 300 mg raz denne. Keď sa liečba vorikonazolom ukončí, má sa obnoviť pôvodná dávka efavirenzu (pozri časť 4.5).

Ak sa efavirenz podáva spolu s rifampicínom pacientom s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou, môže sa zväžiť zvýšenie dávky efavirenzu na 800 mg/deň (pozri časť 4.5).

Deti a dospievajúci (vo veku 3 až 17 rokov)

Odporúčaná dávka efavirenzu perorálneho roztoku v kombinácii s PI a/alebo NRTI pre pacientov vo veku 3 až 17 rokov je uvedená v tabuľke 1. Efavirenz filmom obalené tablety možno podávať len deťom, ktoré sú schopné spaľhliivo tablety prehltnúť.

Tabuľka 1

Pediatrická dávka podávaná raz denne

Telesná hmotnosť kg	Efavirenz perorálny roztok (30 mg/ml) Dávka (ml)	
	Deti 3 - < 5 rokov	Dospelí a deti vo veku 5 alebo viac rokov
13 až < 15	12	9
15 až < 20	13	10
20 až < 25	15	12
25 až < 32,5	17	15
32,5 až < 40	-	17
≥ 40	-	24

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika efavirenzu nebola sledovaná u pacientov s renálnou insuficienciou; do moču sa však vylučuje v nezmenenej forme menej ako 1 % dávky efavirenzu, takže dopad poruchy funkcie obličiek na elimináciu efavirenzu bude minimálny (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Pacienti s miernym ochorením pečene môžu byť liečení bežne odporúčanou dávkou efavirenzu. U pacientov je potrebné dôkladne sledovať výskyt nežiaducich reakcií závislých od dávky, najmä príznakov zo strany nervového systému (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť efavirenzu u detí vo veku do 3 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 13 kg neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1, 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C) (pozri časť 5.2).

Súbežné podávanie s terfenadínom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom alebo námeľovými alkaloidmi (napríklad ergotamínom, dihydroergotamínom, ergometrínom a metylergometrínom), kvôli kompetícii efavirenzu o CYP3A4, môže viesť k inhibícii

metabolizmu a vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich nežiaducich reakcií [napr. srdcová arytmia, prolongovaná sedácia alebo útlm dýchania] (pozri časť 4.5).

Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) vzhľadom na riziko zníženia plazmatických koncentrácií a zníženie klinických účinkov efavirenzu (pozri časť 4.5).

Pacienti:

- s rodinnou anamnézou náhlej smrti alebo vrodeného predĺženia QTc intervalu na elektrokardiogramoch alebo s akýmkoľvek iným klinickým stavom, o ktorom je známe, že predlžuje QTc interval.
- s anamnézou symptomatických srdcových arytmií alebo s klinicky významnou bradykardiou alebo s kongestívnym srdcovým zlyhávaním sprevádzaným zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory.
- so závažnými poruchami elektrolytovej rovnováhy, napr. hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou.

Pacienti užívajúci lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (proarytmické).

Tieto lieky zahŕňajú:

- antiarytmiká tried IA a III,
- neuroleptiká, antidepresíva,
- niektoré antibiotiká vrátane niektorých liečiv z nasledovných tried: makrolidy, fluorochinolóny, imidazolové a triazolové antimykotiká,
- niektoré antihistaminiká bez sedatívneho účinku (terfenadín, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- niektoré antimalariká,
- metadón.

Súbežné podávanie s elbasvirom/grazoprevirom z dôvodu očakávaného významného poklesu plazmatických koncentrácií elbasviru a grazopreviru (pozri časť 4.5). Tento účinok je dôsledkom indukcie CYP3A4 alebo P-gp efavirenzom a očakáva sa, že vedie k strate virologickej odpovede na elbasvir/grazoprevir.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Efavirenz sa nesmie podávať sám na liečbu HIV alebo pridávať ako jediné liečivo k neúspešnému režimu. Keď sa efavirenz podáva ako monoterapia, veľmi rýchlo vzniká rezistentný vírus. Pri výbere nových antiretrovirových látok, ktoré sa budú podávať v kombinácii s efavirenzom, treba zohľadniť možnosť skríženej rezistencie vírusu (pozri časť 5.1).

Súbežné podávanie efavirenzu s fixnou kombináciou obsahujúcou efavirenz, emtricitabín a tenofovir-dizoproxil sa neodporúča, pokiaľ to nie je potrebné na úpravu dávkovania (napríklad s rifampicínom).

Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzom môže významne znížiť plazmatické koncentrácie glekapreviru a pibrentasviru, čo vedie k zníženiu terapeutického účinku. Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie výťažkov z *Ginkgo biloba* sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Pri predpisovaní liekov súbežne s efavirenzom majú lekári postupovať podľa príslušného súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovirovej liečbe značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Ak sa v dôsledku podozrenia na intoleranciu preruší podávanie akéhokoľvek antiretrovirového lieku v kombinovanom režime, je potrebné zodpovedne zvážiť vysadenie všetkých súbežne podávaných

antiretrovírusových liekov. Pri odznení príznakov intolerancie je potrebné začať znovu podávať antiretrovírusové lieky súbežne. Intermitentná monoterapia a následné znovunasadenie antiretrovírusových liekov sa neodporúča, pretože sa tým zvyšuje možnosť selekcie rezistentného vírusu.

Vyrážka

V klinických štúdiách s efavirenzom sa pozorovala vyrážka mierneho až stredne ťažkého stupňa, ktorá spravidla pri pokračovaní liečby ustúpi. Podanie vhodných antihistaminík a/alebo kortikosteroidov môže zlepšiť znášateľnosť a urýchliť ústup vyrážky. U menej ako 1 % pacientov liečených efavirenzom sa vyskytla vyrážka ťažkého stupňa s pľuzgiermi, mokvavou deskvamáciou alebo ulceráciou. Incidencia multiformného erytému alebo Stevensovho-Johnsonovho syndrómu bola približne 0,1 %. Podávanie efavirenu sa musí prerušiť u pacientov, u ktorých vznikne vyrážka ťažkého stupňa spojená s pľuzgiermi, deskvamáciou, postihnutím slizníc alebo horúčkou. Ak sa liečba efavirenzom preruší, treba tiež zvážiť prerušenie liečby inými antiretrovírusovými látkami, aby sa tak zabránilo vzniku rezistentného vírusu (pozri časť 4.8).

Skúsenosť s podávaním efavirenu pacientom, ktorí prestali užívať iné antiretrovírusové látky zo skupiny NNRTI, je obmedzená (pozri časť 4.8). Efavirenz sa neodporúča pacientom, ktorí mali počas užívania iného NNRTI život ohrozujúcu kožnú reakciu (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm).

Psychické príznaky

U pacientov liečených efavirenzom boli hlásené psychické nežiaduce reakcie. Pacienti s predchádzajúcou anamnézou psychických porúch majú väčšie riziko týchto závažných psychických nežiaducich reakcií. Obzvlášť ťažká depresia bola častejšia u pacientov s depresiou v anamnéze. Po uvedení lieku na trh boli hlásené ťažká depresia, suicidálna smrť, halucinácie, psychotické správanie a katatónia. Pacienti majú byť poučení, že ak sa objavia príznaky, ako sú ťažká depresia, psychóza alebo suicidálne úmysly, majú ihneď kontaktovať svojho lekára, aby sa zhodnotila možnosť, či tieto príznaky súvisia s užívaním efavirenu a ak áno, aby sa určilo, či riziká pokračujúcej liečby neprevážia nad prínosom (pozri časť 4.8).

Príznaky zo strany nervového systému

Často hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov, ktorí užívali efavirenz 600 mg denne v klinických štúdiách, sú príznaky zahŕňajúce, ale nie limitované na závrat, nespavosť, somnolenciu, poruchy koncentrácie a nezvyčajné sny (pozri časť 4.8). Príznaky zo strany nervového systému sa zvyčajne objavujú počas prvého alebo prvých dvoch dní liečby a spravidla ustúpia po prvých 2-4 týždňoch. Pacienti majú byť informovaní, že ak sa objavia tieto časté príznaky, pravdepodobne sa zlepšia pri pokračovaní v liečbe a nepredikujú následný začiatok niektorého z menej častých psychických príznakov.

Neskorá neurotoxicita vrátane ataxie a encefalopatie (porucha vedomia, zmätenosť, psychomotorické spomalenie, psychóza, delírium) sa môže vyskytnúť mesiace až roky po začatí liečby efavirenzom. Niekoľko udalostí neskorkej neurotoxicity sa vyskytlo u pacientov s genetickými polymorfizmami CYP2B6, ktoré sa spájajú so zvýšenými hladinami efavirenu napriek štandardnému dávkovaniu STOCRINU. Pacienti s prejavmi a príznakmi závažných neurologických nežiaducich udalostí sa majú okamžite vyšetriť, aby sa vyhodnotila možná súvislosť týchto udalostí s použitím efavirenu a či je potrebné ukončiť liečbu STOCRINOM.

Záchvaty

U pacientov užívajúcich efavirenz sa pozorovali kŕče, spravidla u pacientov so záchvatmi v anamnéze. Pacienti, ktorí súbežne užívajú antikonvulzíva primárne metabolizované pečeňou, ako sú fenytoín, karbamazepín a fenobarbital, si môžu vyžadovať periodické monitorovanie plazmatických hladín. V štúdiu interakcie liekov boli plazmatické koncentrácie karbamazepínu znížené, ak sa podával

karbamazepín spolu s efavirenzom (pozri časť 4.5). Ku každému pacientovi s anamnézou záchvatov sa musí pristupovať opatrne.

Hepatálne udalosti

Po uvedení lieku na trh sa vyskytlo niekoľko hlásení hepatálneho zlyhania u pacientov bez predošlého ochorenia pečene alebo iných identifikovateľných rizikových faktorov (pozri časť 4.8). U pacientov bez predošlého poškodenia funkcie pečene alebo iných rizikových faktorov sa má zvážiť monitorovanie pečeňových enzýmov.

Predĺženie QTc intervalu

Pri používaní efavirenu sa pozorovalo predĺženie QTc intervalu (pozri časti 4.5 a 5.1).

Pri súbežnom podávaní s liekom so známym rizikom *torsade de pointes* alebo pri podávaní pacientom s vyšším rizikom *torsade de pointes* je potrebné zvážiť alternatívy k efavirenu.

Syndróm imunitnej reaktívacie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie („Combination Antiretroviral Therapy“, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sú spravidla pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po nasadení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (predtým známa ako *Pneumocystis carinii*). Akékoľvek zápalové príznaky sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívacie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie („Combination Antiretroviral Therapy“, CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Osobitné populácie

Hepatálne ochorenie

Efavirenz je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2) a neodporúča sa u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene vzhľadom na nedostatočné údaje pre stanovenie, či je potrebné upraviť dávku. Vzhľadom na to, že efavirenz je rozsiahle metabolizovaný prostredníctvom cytochrómu P450 a klinické skúsenosti u pacientov s chronickým

ochorením pečene sú obmedzené, pri podávaní efavirenu pacientom s miernou poruchou funkcie pečene sa musí postupovať opatrne. U pacientov sa má pozorne sledovať výskyt nežiaducich reakcií závislých od dávky, najmä príznakov zo strany nervového systému. Ochorenie pečene treba sledovať pomocou pravidelných laboratórnych vyšetrení (pozri časť 4.2).

Bezpečnosť a účinnosť efavirenu neboli stanovené u pacientov so závažnými hepatálnymi poruchami. Pacienti s chronickou hepatítidou B alebo C liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou majú zvýšené riziko závažných a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií. Pacienti s existujúcou pečevnou dysfunkciou zahŕňajúcou chronickú aktívnu hepatítidu majú zvýšenú frekvenciu abnormalít pečevnej funkcie počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby a majú byť monitorovaní v súlade so štandardnou praxou. Ak je prítomný dôkaz zhoršenia pečevného ochorenia alebo pretrvávajúca elevácia sérových transamináz nad 5-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, má sa zvážiť prínos pokračovania liečby efavirenom voči potenciálnym rizikám významného toxického pôsobenia na pečeň. U takýchto pacientov sa musí zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených inými liekmi, ktoré pôsobia toxicky na pečeň, sa tiež odporúča monitorovať pečevné enzýmy. V prípade súbežnej antivírusovej liečby hepatítidy B alebo C, konzultujte, prosím, príslušnú informáciu o lieku pre tieto lieky.

Renálna insuficiencia

U pacientov s renálnou insuficienciou sa farmakokinetika efavirenu nesledovala; do moču sa však vylučuje v nezmenenej forme menej ako 1 % podanej dávky efavirenu, takže vplyv poruchy funkcie obličiek na elimináciu efavirenu by mal byť minimálny (pozri časť 4.2). U pacientov s ťažkým renálnym zlyhaním nie sú skúsenosti, preto sa odporúča túto populáciu pacientov veľmi prísne sledovať z hľadiska bezpečnosti.

Starší pacienti

V klinických štúdiách bol hodnotený nedostatočný počet starších pacientov na to, aby sa zistilo, či reagujú odlišne než mladší pacienti.

Pediatrická populácia

Efavirenz nebol hodnotený u detí vo veku do 3 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 13 kg. Existuje dôkaz naznačujúci, že farmakokinetika efavirenu u veľmi malých detí môže byť pozmenená. Z tohto dôvodu sa efavirenz perorálny roztok nemá podávať deťom mladším ako 3 roky.

U 26 z 57 detí (46 %) liečených efavirenom počas 48 týždňov bola hlásená vyrážka, pričom u 3 pacientov bola ťažkého stupňa. U detí možno pred nasadením liečby efavirenom zvážiť profylaktické podanie vhodných antihistaminík.

Benzylalkohol (E1519)

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vivo je efavirenz induktor CYP3A4, CYP2B6 a UGT1A1. Pri zlúčeninách, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov, sa môžu vyskytovať znížené plazmatické koncentrácie, ak sa súbežne podávajú s efavirenom. *In vitro* je efavirenz tiež inhibítor CYP3A4. Teoreticky, efavirenz môže preto na začiatku zvýšiť expozíciu CYP3A4 substrátom a pri CYP3A4 substrátoch s úzkym terapeutickým indexom je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.3). Efavirenz môže byť induktor CYP2C19 a CYP2C9, *in vitro* sa však pozorovala aj inhibícia a výsledný účinok súbežného podávania so substrátmi týchto enzýmov nie je jasný (pozri časť 5.2).

Expozícia efavirenu sa môže zvýšiť, ak sa podáva s liekmi (napríklad ritonavir) alebo s potravou (napríklad grapefruitová šťava), ktoré inhibujú aktivitu CYP3A4 alebo CYP2B6. Zlúčeniny alebo

rastlinné prípravky (napríklad výťažky z *Ginkgo biloba* a ľubovník bodkovaný), ktoré indukujú tieto enzýmy, môžu spôsobiť znížené plazmatické koncentrácie efavirenu. Súbežné užívanie ľubovníka bodkovaného je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné užívanie výťažkov z *Ginkgo biloba* sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lieky, ktoré predlžujú QT interval

Efavirenz je kontraindikovaný pri súbežnom používaní liekov (tie môžu vyvolať predĺženie QTc intervalu a *torsade de pointes*) ako napríklad: antiarytmiká tried IA a III, neuroleptiká a antidepresíva, niektoré antibiotiká vrátane niektorých liečiv nasledovných tried: makrolidy, fluorochinolóny, imidazolové a triazolové antimykotiká, niektoré antihistaminiká bez sedatívneho účinku (terfenadín, astemizol), cisaprid, flekainid, niektoré antimalariká a metadón (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Kontraindikácie pri súbežnom používaní

Efavirenz sa nesmie podávať súbežne s terfenadínom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimoziidom, bepridilom alebo námeľovými alkaloidmi (napríklad ergotamínom, dihydroergotamínom, ergometrínom a metylergometrínom), pretože inhibícia ich metabolizmu môže viesť k závažným, život ohrozujúcim príhodám (pozri časť 4.3).

Efavirenz sa nesmie podávať s elbasvirom/grazoprevirom z dôvodu očakávaného významného poklesu plazmatických koncentrácií elbasviru a grazopreviru vyvolaného indukciou enzýmov metabolizujúcich lieky a/alebo transportných proteínov a pri ktorých sa očakáva, že vedú k strate virologickej odpovede na elbasvir/grazoprevir (pozri časť 4.5).

Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

Súbežné podávanie efavirenu a ľubovníka bodkovaného alebo rastlinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný je kontraindikované. Pri súbežnom užívaní ľubovníka bodkovaného môžu byť v dôsledku indukcie enzýmov metabolizujúcich lieky a/alebo transportných proteínov ľubovníkom bodkovaným znížené plazmatické hladiny efavirenu. Ak už pacient užíva ľubovník bodkovaný, ukončíte jeho užívanie, skontrolujte vírusové hladiny a ak je to možné, aj hladiny efavirenu. Hladiny efavirenu môžu stúpnuť po ukončení užívania ľubovníka bodkovaného a môže byť potrebná úprava dávky efavirenu. Indukujúci účinok ľubovníka bodkovaného môže pretrvávajú najmenej 2 týždne po skončení liečby (pozri časť 4.3).

Iné interakcie

Interakcie medzi efavirenzom a inhibítormi proteázy, inými antiretrovírusovými liekmi ako inhibítormi proteázy a inými neantiretrovírusovými liekmi sú uvedené nižšie v tabuľke 2 (nárast je označený ako „↑“, pokles ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“ a jedenkrát každých 8 alebo 12 hodín ako „q8h“ alebo „q12h“). Ak sú dostupné, v zátvorkách sú uvedené 90% alebo 95% intervaly spoľahlivosti. Pokiaľ nie je uvedené inak, štúdie sa vykonali na zdravých jedincoch.

Tabuľka 2: Interakcie medzi efavirenzom a inými liekmi u dospelých

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
ANTIINFEKTÍVA		
Antivirotiká proti HIV		
Inhibítory proteázy (PI)		
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg raz denne/100 mg raz denne/600 mg raz denne, všetky podané s jedlom)	atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 až ↑ 10) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 až ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 až ↓ 51)	Súbežné podávanie efavirenu s atazanavirom/ritonavikom sa neodporúča. Ak sa vyžaduje súbežné podávanie atazanaviru s NNRTI, môže sa v kombinácii s efavirenzom pri starostlivom klinickom sledovaní zväziť zvýšenie dávky atazanaviru na 400 mg a ritonaviru na 200 mg.
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg raz denne/200 mg raz denne/600 mg raz denne, všetky podané s jedlom)	atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 až ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 až ↑ 26) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16 až ↑ 49) (indukcia CYP3A4) *V porovnaní s kombináciou atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg raz denne večer bez efavirenu. Tento pokles C _{min} atazanaviru by mohol negatívne ovplyvniť účinnosť atazanaviru. **Na základe porovnania historických údajov.	
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dvakrát denne*/100 mg dvakrát denne/600 mg raz denne) *nižšie ako odporúčané dávky, podobné zistenia sa očakávajú pri odporúčaných dávkach.	darunavir: AUC: ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (indukcia CYP3A4) efavirenz: AUC: ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (inhibícia CYP3A4)	Efavirenz v kombinácii s darunavirom/ritonavikom v dávke 800/100 mg raz denne môže viesť k suboptimálnej C _{min} darunaviru. Ak sa má efavirenz používať v kombinácii s darunavirom/ritonavikom, má sa použiť režim darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne. Táto kombinácia sa má používať s opatrnosťou. Pozri tiež nižšie riadok o ritonavire.
fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg dvakrát denne/100 mg dvakrát denne/600 mg raz denne)	Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z týchto liečiv. Pozri tiež nižšie riadok o ritonavire.
fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z týchto liečiv.
fosamprenavir/sachinavir/efavirenz	Interakcia sa neštudovala.	Neodporúča sa, keďže sa očakáva, že expozícia obom PI bude signifikantne znížená.
indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg raz denne)	indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 až ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Podobné zníženie expozícií indinaviru sa pozorovalo pri podávaní 1 000 mg indinaviru q8h s efavirenzom 600 mg denne. (indukcia CYP3A4) efavirenz: Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Hoci klinický význam poklesu koncentrácií indinaviru nebol stanovený, pri voľbe režimu obsahujúceho efavirenz aj indinavir treba brať do úvahy stupeň pozorovanej farmakokinetickej interakcie. Pri podávaní s indinavirom alebo indinavirom/ritonavikom nie je potrebná úprava dávky efavirenu.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg dvakrát denne/100 mg dvakrát denne/600 mg raz denne)	indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 až ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17 % (↓ 6 až ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50 % (↓ 40 až ↓ 59) ^b efavirenz: Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia. Geometrický priemer C _{min} indinaviru (0,33 mg/l) bol pri podávaní s ritonavírom a efavirenzom vyšší ako historický priemer C _{min} (0,15 mg/l), keď sa indinavir podával samotný v dávke 800 mg q8h. U pacientov infikovaných HIV-1 (n=6) bola farmakokinetika indinaviru a efavirentu vo všeobecnosti porovnateľná s údajmi u neinfikovaných dobrovoľníkov.	Pozri tiež nižšie riadok o ritonavire.
lopinavir/ritonavir mäkké kapsuly alebo perorálny roztok/efavirenz lopinavir/ritonavir tablety/efavirenz (400/100 mg dvakrát denne/600 mg raz denne) (500/125 mg dvakrát denne/600 mg raz denne)	Značný pokles v expozícii lopinaviru. koncentrácie lopinaviru: ↓ 30-40 % koncentrácie lopinaviru: podobné lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne bez efavirentu	Pri podávaní s efavirenzom sa má zvážiť zvýšenie dávok mäkkých kapsúl alebo perorálneho roztoku s lopinavirom/ritonavírom o 33 % (4 kapsuly/~6,5 ml dvakrát denne namiesto 3 kapsúl/5 ml dvakrát denne). Je potrebná opatrnosť, pretože táto úprava dávky môže byť u niektorých pacientov nedostatočná. Pri súbežnom podávaní s efavirenzom 600 mg raz denne sa má dávka tabliet s lopinavirom/ritonavírom zvýšiť na 500/125 mg dvakrát denne. Pozri tiež nižšie riadok o ritonavire.
nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg raz denne)	nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 až ↑ 34) C _{max} : ↑ 21 % (↑ 10 až ↑ 33) Kombinácia bola vo všeobecnosti dobre tolerovaná.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
ritonavir/efavirenz (500 mg dvakrát denne/600 mg raz denne)	ritonavir: AUC ráno: ↑ 18 % (↑ 6 až ↑ 33) AUC večer: ↔ C _{max} ráno: ↑ 24 % (↑ 12 až ↑ 38) C _{max} večer: ↔ C _{min} ráno: ↑ 42 % (↑ 9 až ↑ 86) ^b C _{min} večer: ↑ 24 % (↑ 3 až ↑ 50) ^b efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 až ↑ 34) C _{max} : ↑ 14 % (↑ 4 až ↑ 26) C _{min} : ↑ 25 % (↑ 7 až ↑ 46) ^b (inhibícia oxidačného metabolizmu sprostredkovaného CYP) Pri podaní efavirenzu s ritonavírom v dávke 500 mg alebo 600 mg dvakrát denne nebola táto kombinácia dobre tolerovaná (vyskytli sa napríklad závrat, nauzea, parestézia a zvýšené pečeňové enzýmy). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o znášanlivosti efavirenzu s nízkou dávkou ritonaviru (100 mg, jedenkrát alebo dvakrát denne).	Pri použití efavirenzu s nízkou dávkou ritonaviru je potrebné brať do úvahy možnosť nárastu incidencie nežiaducich účinkov spojených s efavirenzom v dôsledku možnej farmakodynamickej interakcie.
sachinavir/ritonavir/efavirenz	Interakcia sa neštudovala.	Na stanovenie odporúčania dávky nie sú k dispozícii žiadne údaje. Pozri tiež vyššie riadok o ritonavire. Použitie efavirenzu v kombinácii so sachinavirom ako samotným inhibítorom proteázy sa neodporúča.
Antagonista CCR5		
maravirok/efavirenz (100 mg dvakrát denne/600 mg raz denne)	maravirok: AUC ₁₂ : ↓ 45 % (↓ 38 až ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 až ↓ 62) Koncentrácia efavirenzu sa nemerala, neočakáva sa žiadny následok.	Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku obsahujúceho maravirok.
Inhibitor prenosu reťazcov integrázou		
raltegravir/efavirenz (400 mg jednotlivá dávka/ -)	raltegravir: AUC: ↓ 36 % C ₁₂ : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (indukcia UGT1A1)	Nie je potrebná úprava dávky raltegraviru.
NRTI a NNRTI		
NRTI/efavirenz	Neuskutočnili sa špecifické interakčné štúdie s efavirenzom a inými NRTI ako lamivudínom, zidovudínom a tenofovir-dizoproxilom. Klinicky významné interakcie sa neočakávajú, keďže NRTI sú metabolizované inou cestou ako efavirenz a je nepravdepodobné, že dôjde ku kompetícii o rovnaké metabolické enzýmy a eliminačné dráhy.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
NNRTI/efavirenz	Interakcia sa neštudovala.	Keďže sa pri použití dvoch NNRTI nedokázal prínos pokiaľ ide o účinnosť a bezpečnosť, súbežné podanie efavirenzu a ďalšieho NNRTI sa neodporúča.
Antivirotiká proti hepatitíde C		
boceprevir/efavirenz (800 mg trikrát denne/600 mg raz denne)	boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % efavirenz: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (indukcia CYP3A – účinok na boceprevir) *0-8 hodín Žiadny účinok (↔) znamená zníženie odhadovaného priemerného pomeru o ≤ 20% alebo zvýšenie odhadovaného priemerného pomeru o ≤ 25%	Pri podávaní s efavirenzom boli minimálne plazmatické koncentrácie bocepreviru znížené. Klinický dôsledok tohto pozorovaného zníženia minimálnych koncentrácií bocepreviru nebol priamo vyhodnotený.
telaprevir/efavirenz (1 125 mg q8h/600 mg raz denne)	telaprevir (v porovnaní s 750 mg q8h): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 až ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 až ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14 až ↓ 34)% efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 až ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 až ↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (↑ 1 až ↓ 19)% (indukcia CYP3A efavirenzom)	Ak sa podáva efavirenz a telaprevir súbežne, má sa použiť telaprevir 1 125 mg každých 8 hodín.
simeprevir/efavirenz (150 mg raz denne/600 mg raz denne)	simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 až ↓ 74) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 46 až ↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88 až ↓ 92) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Žiadny účinok (↔) znamená zníženie odhadovaného priemerného pomeru o ≤ 20% alebo zvýšenie odhadovaného priemerného pomeru o ≤ 25% (indukcia enzýmu CYP3A4)	Súbežné podávanie simepreviru s efavirenzom viedlo k významnému zníženiu plazmatických koncentrácií simepreviru z dôvodu indukcie CYP3A efavirenzom, ktoré môže viesť k strate terapeutického účinku simepreviru. Súbežné podávanie simepreviru s efavirenzom sa neodporúča.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
elbasvir/grazoprevir	elbasvir: AUC: ↓ 54 % C _{max} : ↓ 45 % grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C _{max} : ↓ 87 %	Súbežné podávanie STOCRINU s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindikované (pozri časť 4.3), pretože môže viesť k strate virologickej odpovede na elbasvir/grazoprevir. Táto strata je dôsledkom významného poklesu plazmatických koncentrácií elbasviru a grazopreviru vyvolaného indukciou CYP3A4 alebo P-gp (pre ďalšie informácie pozri súhrn charakteristických vlastností lieku obsahujúceho elbasvir/grazoprevir).
sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	sofosbuvir: C _{max} : ↑ 38 % velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C _{max} : ↓ 47 % C _{min} : ↓ 57 % Očakáva sa: ↓ voxilapreviru	Súbežné podávanie efavirensu/emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilú so sofosbuvirirom/velpatasvirom viedlo k významnému zníženiu plazmatických koncentrácií velpatasviru z dôvodu indukcie CYP3A4 efavirenzom, čo môže viesť k strate liečebného účinku velpatasviru. Hoci sa to neskúmalo, predpokladá sa podobné zníženie expozície u voxilapreviru. Súbežné podávanie STOCRINU so sofosbuvirirom/velpatasvirom alebo sofosbuvirirom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa neodporúča (pre ďalšie informácie pozri súhrn charakteristických vlastností lieku obsahujúceho sofosbuvir/velpatasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir).
glekaprevir/pibrentasvir	↓glekapreviru ↓pibrentasviru	Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzom môže významne znížiť plazmatické koncentrácie glekapreviru a pibrentasviru, čo vedie k zníženiu terapeutického účinku. Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzom sa neodporúča. Ďalšie informácie sú uvedené v informáciách pre predpisovanie glekapreviru/pibrentasviru.
Antibiotiká		
azitromycín/efavirens (600 mg jednotlivá dávka/400 mg raz denne)	Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
klaritromycín/efavirenz (500 mg q12h/400 mg raz denne)	klaritromycín: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 až ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 35) klaritromycín 14-hydroxy- metabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 až ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 až ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 až ↑ 19) (indukcia CYP3A4) Počas podávania efavirenz a klaritromycínu sa u 46 % neinfikovaných dobrovoľníkov vyskytla vyrážka.	Klinický význam týchto zmien v plazmatických hladinách klaritromycínu nie je známy. Namiesto klaritromycínu možno zvážiť podanie alternatívneho lieku (napr. azitromycínu). Úprava dávky efavirenz nie je potrebná.
iné makrolidové antibiotiká (napr. erytromycín)/efavirenz	Interakcia sa neštudovala.	Na stanovenie odporúčania dávky nie sú k dispozícii žiadne údaje.
Liečivá proti mykobaktériám		
rifabutín/efavirenz (300 mg raz denne/600 mg raz denne)	rifabutín: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 až ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 až ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 až ↑ 1) (indukcia CYP3A4)	Pri podávaní s efavirenzom sa má denná dávka rifabutínu zvýšiť o 50 %. Zvážte zdvojnásobenie dávky rifabutínu v režimoch, kde sa rifabutín podáva 2 alebo 3-krát týždenne v kombinácii s efavirenzom. Klinický účinok tejto úpravy dávky sa dostatočne nevyhodnotil. Pri úprave dávky sa má zvážiť individuálna znášateľnosť a virologická odpoveď (pozri časť 5.2).
rifampicín/efavirenz (600 mg raz denne/600 mg raz denne)	efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 až ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46) (indukcia CYP3A4 a CYP2B6)	Pri užívaní s rifampicínom u pacientov s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou môže zvýšenie dennej dávky efavirenz na 800 mg zabezpečiť expozíciu podobnú dennej dávke 600 mg, keď sa užíva bez rifampicínu. Klinický účinok tejto úpravy dávky sa dostatočne nevyhodnotil. Pri úprave dávky sa má zvážiť individuálna znášateľnosť a virologická odpoveď (pozri časť 5.2). Úprava dávky rifampicínu, vrátane 600 mg, nie je potrebná.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
Antimykotiká		
itakonazol/efavirenz (200 mg q12h/600 mg raz denne)	itakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 až ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 až ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 až ↓ 58) (pokles koncentrácií itakonazolu: indukcia CYP3A4) hydroxyitakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 až ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 až ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 až ↓ 60) efavirenz: Žiadna klinicky významná farmakokinetická zmena.	Keďže nie je možné stanoviť odporúčanie pre dávku itakonazolu, má sa zvažiť alternatívna antimykotická liečba.
posakonazol/efavirenz --/400 mg raz denne	posakonazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (indukcia UDP-G)	Súbežnému použitiu posakonazolu a efavirenu sa má vyhnúť, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko.
vorikonazol/efavirenz (200 mg dvakrát denne/400 mg raz denne) vorikonazol/efavirenz (400 mg dvakrát denne/300 mg raz denne)	vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % efavirenz: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % vorikonazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 až ↑ 13)* C _{max} : ↑ 23 % (↓ 1 až ↑ 53)* efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 až ↑ 29)** C _{max} : ↔** * v porovnaní so samotnými 200 mg dvakrát denne ** v porovnaní so samotnými 600 mg raz denne (kompetitívna inhibícia oxidačného metabolizmu)	Ak sa STOCRIN podáva spolu s vorikonazolom, udržiavacia dávka vorikonazolu sa musí zvýšiť na 400 mg každých 12 hodín a dávka STOCRINU sa musí redukovať o 50 %, t.j. na 300 mg raz denne. Keď sa liečba vorikonazolom ukončí, má sa obnoviť pôvodná dávka efavirenu.
flukonazol/efavirenz (200 mg raz denne/400 mg raz denne)	Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
ketokonazol a iné imidazolové antimykotiká	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
Antimalariká		
artemeter/lumefantrín/ efavirenz (20/120 mg tableta, 6 dávok, každá po 4 tablety, počas 3 dní/600 mg raz denne)	artemeter: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % dihydroartemisinín: AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % lumefantrín: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ efavirenz: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (indukcia CYP3A4)	Keďže znížené koncentrácie artemeteru, dihydroartemisinínu alebo lumefantrínu môžu viesť k zníženiu účinnosti antimalarika, pri súbežnom podávaní tabliet efavirenu a artemeteru/lumefantrínu sa odporúča opatnosť.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
atovakvón a progvanilium chlorid/efavirenz (250/100 mg jednorazová dávka/600 mg raz denne)	atovakvón: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 až ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 až ↓ 61) progvanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 až ↓ 65) C _{max} : ↔	Súbežnému podaniu atovakvónu/proguanilu s efavirenzom sa má vyhnúť.
ANTACIDÁ		
antacidum s hydroxidom hlinitým- hydroxidom horečnatým- simefikónom/efavirenz (30 ml jednotlivá dávka/400 mg jednotlivá dávka) famotidín/efavirenz (40 mg jednotlivá dávka/400 mg jednotlivá dávka)	Antacidá s hydroxidom hlinitým/horečnatým ani famotidín neovplyvnili absorpciu efavirenu.	Neočakáva sa, že súbežné podanie efavirenu s liekmi upravujúcimi žalúdočné pH ovplyvní absorpciu efavirenu.
ANXIOLYTIKÁ		
lorazepam/efavirenz (2 mg jednotlivá dávka/600 mg raz denne)	lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 až ↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2 až ↑ 32) Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
ANTIKOAGULANCIÁ		
warfarín/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Efavirenz môže zvýšiť alebo znížiť plazmatické koncentrácie a účinky warfarínu alebo acenokumarolu.	Môže byť potrebná úprava dávky warfarínu alebo acenokumarolu.
ANTIKNVULZÍVA		
karbamazepín/efavirenz (400 mg raz denne/600 mg raz denne)	karbamazepín: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 až ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 až ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 až ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 až ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 až ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 až ↓ 53) (pokles koncentrácií karbamazepínu: indukcia CYP3A4; pokles koncentrácií efavirenu: indukcia CYP3A4 a CYP2B6) Rovnovážny stav AUC, C _{max} a C _{min} aktívneho epoxidového metabolitu karbamazepínu zostal nezmenený. Súbežné podanie vyšších dávok buď efavirenu alebo karbamazepínu sa neštudovalo.	Nie je možné stanoviť odporúčanie dávky. Má sa zvážiť použitie alternatívneho antikonvulzíva. Plazmatické hladiny karbamazepínu sa majú pravidelne monitorovať.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
fentyoín, fenobarbital a iné antikonvulzíva, ktoré sú substrátmi izoenzýmov CYP450	Interakcia sa neštudovala. Pri súbežnom podávaní s efavirenzom existuje možnosť zníženia alebo zvýšenia plazmatických koncentrácií fentyoínu, fenobarbitalu a iných antikonvulzív, ktoré sú substrátmi izoenzýmov CYP450.	Keď sa efavirenz podáva súbežne s antikonvulzívom, ktoré je substrátom izoenzýmov CYP450, majú sa pravidelne monitorovať hladiny antikonvulzíva.
kyselina valproová/efavirenz (250 mg dvakrát denne/600 mg raz denne)	Žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku efavirenz. Obmedzené údaje naznačujú, že nie je klinicky významný vplyv na farmakokinetiku kyseliny valproovej.	Nie je potrebná úprava dávky efavirenz. Pacientov je potrebné sledovať, aby sa zamedzilo kŕčom.
vigabatrín/efavirenz gabapentín/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Klinicky významné interakcie sa nepredpokladajú, pretože vigabatrín a gabapentín sa výhradne vylučujú nezmenené v moči a je nepravdepodobné, že budú súťažiť o rovnaké metabolické enzýmy a eliminačné dráhy ako efavirenz.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
ANTIDEPRESÍVA		
Inhibitory spätného vychytávania serotonínu (SSRI)		
sertralín/efavirenz (50 mg raz denne/600 mg raz denne)	sertralín: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 až ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 až ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 až ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 až ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukcia CYP3A4)	Zvýšenie dávok sertralínu sa má riadiť klinickou odpoveďou. Úprava dávky efavirenz nie je potrebná.
paroxetín/efavirenz (20 mg raz denne/600 mg raz denne)	Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
fluoxetín/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Pretože fluoxetín má podobný metabolický profil s paroxetínom, t. j. silný inhibičný účinok na CYP2D6, predpokladá sa podobná neprítomnosť interakcie pre fluoxetín.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
Inhibitor spätného vychytávania noradrenalínu a dopamínu		
bupropión/efavirenz [150 mg jednorazová dávka (dlhodobé uvoľňovanie)/600 mg raz denne]	bupropión: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 až ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 47) hydroxybupropión: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 až ↑ 80) (indukcia CYP2B6)	Zvýšenia dávky bupropiónu sa majú riadiť podľa klinickej odpovede, ale maximálna odporúčaná dávka bupropiónu sa nemá prekročiť. Úprava dávky efavirenz nie je potrebná.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
ANIHISTAMINIKA		
cetirizín/efavirenz (10 mg jednotlivá dávka/600 mg raz denne)	cetirizín: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 18 až ↓ 30) Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné. efavirenz: Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
LIEČIVÁ NA KARDIOVASKULÁRNY SYSTÉM		
Blokátory kalciového kanála		
diltiazem/efavirenz (240 mg raz denne/600 mg raz denne)	diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 až ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 až ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 až ↓ 75) desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 až ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 až ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 až ↓ 75) N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 až ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 až ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 až ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 až ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 až ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 až ↑ 26) (indukcia CYP3A4) Nárast farmakokinetických parametrov efavirenu sa nepovažuje za klinicky významný.	Úpravy dávok diltiazemu sa majú riadiť klinickou odpoveďou (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre diltiazem). Úprava dávky efavirenu nie je potrebná.
verapamil, felodipín, nifedipín a nikardipín	Interakcia sa neštudovala. Pri súbežnom podávaní efavirenu s blokátorom kalciového kanála, ktorý je substrátom enzýmu CYP3A4, existuje možnosť zníženia plazmatických koncentrácií blokátora kalciového kanála.	Úpravy dávok blokátora kalciového kanála sa majú riadiť klinickou odpoveďou (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre blokátor kalciového kanála).

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
LIEČIVÁ ZNIŽUJÚCE LIPIDY		
Inhibítory HMG Co-A reductázy		
atorvastatín/efavirenz (10 mg raz denne/600 mg raz denne)	atorvastatín: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 až ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 až ↓ 26) 2-hydroxyatorvastatín: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 až ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 až ↓ 23) 4-hydroxyatorvastatín: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 až ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 až ↓ 51) celkovo aktívne inhibítory HMG Co-A reductázy: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 až ↓ 26)	Hladiny cholesterolu sa majú pravidelne sledovať. Môže sa vyžadovať úprava dávky atorvastatínu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku s atorvastatínom). Úprava dávky efavirenu nie je potrebná.
pravastatín/efavirenz (40 mg raz denne/600 mg raz denne)	pravastatín: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 až ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 až ↑ 12)	Hladiny cholesterolu sa majú pravidelne sledovať. Môže sa vyžadovať úprava dávky pravastatínu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku s pravastatínom). Úprava dávky efavirenu nie je potrebná.
simvastatín/efavirenz (40 mg raz denne/600 mg raz denne)	simvastatín: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 až ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 až ↓ 79) kyselina simvastatínová: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 až ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 až ↓ 58) celkovo aktívne inhibítory HMG Co-A reductázy: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 až ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 až ↓ 78) (indukcia CYP3A4) Súbežné podávanie efavirenu s atorvastatínom, pravastatínom alebo simvastatínom neovplyvnilo hodnoty AUC alebo C _{max} efavirenu.	Hladiny cholesterolu sa majú pravidelne sledovať. Môže sa vyžadovať úprava dávky simvastatínu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku so simvastatínom). Úprava dávky efavirenu nie je potrebná.
rosuvastatín/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Rosuvastatín sa prevažne vylučuje nezmenený stolicou, preto sa interakcia s efavirenzom neočakáva.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
HORMONÁLNE KONTRACEPTÍVA		
Perorálne: etinylestradiol+norgestimát/efavirenz (0,035 mg+0,25 mg raz denne/600 mg raz denne)	etinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 až ↓ 25) norelgestromín (aktívny metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 až ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 až ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 až ↓ 85) levonorgestrel (aktívny metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 až ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 až ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 až ↓ 90) (indukcia metabolizmu) efavirenz: žiadna klinicky signifikantná interakcia Klinický význam týchto účinkov nie je známy.	Spolu s hormonálnymi kontraceptívami sa musí používať spoľahlivá metóda bariérovej antikoncepcie (pozri časť 4.6).
Injekčné: depotný medroxyprogesterónacetát (DMPA)/efavirenz (150 mg jednorazová i.m. dávka DMPA)	V 3-mesačnej štúdií liekovej interakcie sa medzi jedincami dostávajúcimi antiretrovírusovú liečbu obsahujúcu efavirenz a jedincami, ktorí nedostávali antiretrovírusovú liečbu, nezistili žiadne významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch MPA. Podobné výsledky zistili iní investigátori, hoci v druhej štúdií boli plazmatické hladiny MPA variabilnejšie. V oboch štúdiách zostali plazmatické hladiny progesterónu u jedincov dostávajúcich efavirenz a DMPA nízke, zodpovedajúce supresii ovulácie.	Z dôvodu dostupnosti obmedzených informácií sa spolu s hormonálnymi kontraceptívami musí používať spoľahlivá metóda bariérovej antikoncepcie (pozri časť 4.6).
Implantát: etonogestrel/efavirenz	Dá sa očakávať znížená expozícia etonogestrelu (indukcia CYP3A4). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov vystavených efavirenz príležitostne vyskytli hlásenia o zlyhaní kontraceptív s etonogestrelom.	Spolu s hormonálnymi kontraceptívami sa musí používať spoľahlivá metóda bariérovej antikoncepcie (pozri časť 4.6).
IMUNOSUPRESÍVA		
imunosupresíva metabolizované CYP3A4 (napr. cyklosporín, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Dá sa očakávať znížená expozícia imunosupresívu (indukcia CYP3A4). Neočakáva sa, že tieto imunosupresíva ovplyvnia expozíciu efavirenz.	Môže sa vyžadovať úprava dávky imunosupresíva. Pri začiatku alebo ukončení liečby efavirenzom sa počas minimálne 2 týždňov (pokiaľ sa nedosiahnu stabilné koncentrácie) odporúča dôkladné sledovanie koncentrácií imunosupresíva.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
OPIOIDY		
metadón/efavirenz (trvalé udržiavanie, 35-100 mg raz denne/600 mg raz denne)	metadón: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 až ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 až ↓ 59) (indukcia CYP3A4) V štúdií narkomanov infikovaných HIV viedlo súbežné podanie efavirenu s metadónom k zníženiu plazmatických hladín metadónu a k opioidným abstinenčným príznakom. Aby sa zmiernili abstinenčné príznaky, dávka metadónu sa zvýšila priemerne o 22 %.	Súbežnému podaniu s efavirenzom sa má vyhnúť kvôli riziku predĺženia QTc intervalu (pozri časť 4.3).
buprenorfin/naloxon/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓ 50 % norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % efavirenz: žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia	Napriek zníženiu expozície buprenorfinu sa u žiadneho pacienta neprejavili abstinenčné príznaky. Ak sa podávajú súbežne, nemusi byť potrebná úprava dávky buprenorfinu ani efavirenu.

^a 90% intervaly spoľahlivosti, pokiaľ nie je uvedené inak.

^b 95% intervaly spoľahlivosti.

Iné interakcie: Efavirenz sa neviaže na kanabinoïdné receptory. Pri niektorých skriningových metódach u neinfikovaných a HIV infikovaných jedincov, ktorí dostávali efavirenz, boli hlásené falošne pozitívne výsledky testu na prítomnosť kanabinoïdov v moči. V takých prípadoch sa odporúča potvrdzovacie testovanie špecifickejšou metódou, ako je plynová chromatografia alebo hmotnostná spektrometria.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Vždy je potrebné používať bariérovú antikoncepciu v kombinácii s inými antikoncepčnými metódami (napr. perorálnymi alebo inými hormonálnymi kontraceptívami, pozri časť 4.5). Z dôvodu dlhého polčasu efavirenu sa odporúča používať vhodné kontraceptívne prostriedky počas 12 týždňov po ukončení liečby efavirenzom.

Gravidita

Efavirenz sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav pacientky nevyžaduje takúto liečbu. Ženy vo fertilnom veku majú pred začatím liečby efavirenzom absolvovať tehotenský test (pozri časť 5.3).

Vyskytlo sa sedem retrospektívnych hlásení o nálezoch konzistentných s defektmi neurálnej trubice vrátane meningomyelokély, všetky u matiek vystavených režimom obsahujúcim efavirenz (okrem akýchkoľvek tabliet obsahujúcich fixnú kombináciu dávky efavirenu) v prvom trimestri. Dva ďalšie prípady (1 prospektívny a 1 retrospektívny), vrátane udalostí konzistentných s defektmi neurálnej trubice, boli hlásené pri tablete obsahujúcej fixnú kombináciu efavirenu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxil. Kauzálny vzťah týchto príhod k používaniu efavirenu nebol stanovený a menovateľ nie je známy. Keďže sa defekty neurálnej trubice vyskytujú počas prvých 4 týždňov fetálneho vývoja

(obdobie počas ktorého sa neurálne trubice uzatvárajú), toto možné riziko by sa týkalo žien vystavených efavirenzom počas prvého trimestra gravidity.

Do júla 2013 dostal Register gravidít s antiretrovírusovou liečbou (APR) prospektívne hlásenia o 904 graviditách s expozíciou režimom obsahujúcim efavirenz počas prvého trimestra, končiacich 766 živými pôrodmi. U jedného dieťaťa sa hlásil defekt neurálnej trubice a frekvencia a typ ostatných vrodených chýb boli podobné chybám, ktoré sa pozorovali u detí vystavených režimom bez efavirenz, ako aj chybám v HIV negatívnych kontrolných skupinách. Výskyt defektov neurálnej trubice sa vo všeobecnej populácii pohybuje od 0,5-1 prípadu na 1 000 živých pôrodov.

U opíc liečených efavirenzom sa pozorovali malformácie plodov (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Preukázalo sa vylučovanie efavirenz do ľudského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch efavirenz u novorodencov/dojčiat. Riziko pre dojča nie je možné vylúčiť. Počas liečby efavirenzom sa má dojčenie prerušiť. Odporúča sa, aby ženy infikované HIV za žiadnych okolností svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

Účinok efavirenz na fertilitu samcov a samíc potkanov sa hodnotil len pri dávkach, pri ktorých sa dosiahli systémové expozície lieku ekvivalentné alebo nižšie ako expozície dosiahnuté u ľudí, ktorým sa podávajú odporúčané dávky efavirenz. V týchto štúdiách efavirenz nenarušil párenie alebo fertilitu u samcov alebo samíc potkanov (dávky až do 100 mg/kg dvakrát denne) a nepôsobil na spermie alebo potomkov liečených samcov potkanov (dávky až do 200 mg dvakrát denne). Reprodukčné správanie potomkov narodených samiciam potkanov, ktorým sa podával efavirenz, nebolo ovplyvnené.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Efavirenz môže spôsobiť závrat, poruchu koncentrácie a/alebo ospalosť. Pacientov je potrebné poučiť, že ak sa u nich vyskytnú tieto príznaky, nemajú vykonávať potenciálne nebezpečné úlohy, ako sú vedenie motorových vozidiel alebo obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Efavirenz sa skúmal u viac ako 9 000 pacientov. V kontrolovaných klinických štúdiách v podskupine 1 008 dospelých pacientov, ktorí dostávali 600 mg efavirenz denne v kombinácii s PI a/alebo NRTI, najčastejšie nežiaduce reakcie dosahujúce aspoň stredný stupeň závažnosti hlásené najmenej u 5 % pacientov boli vyrážka (11,6 %), závrat (8,5 %), nauzea (8,0 %), bolesti hlavy (5,7 %) a únava (5,5 %). Najvýraznejšie nežiaduce reakcie súvisiace s efavirenzom sú vyrážka a príznaky zo strany nervového systému (pozri časť 4.4). Príznaky zo strany nervového systému sa zvyčajne objavujú krátko po začatí liečby a spravidla ustúpia po prvých 2 – 4 týždňoch. U pacientov liečených efavirenzom sa hlásili závažné kožné reakcie, ako napr. Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém; psychické nežiaduce reakcie vrátane ťažkej depresie, suicidálne úmrtie a psychotické správanie, a záchvaty.

Dlhodobý bezpečnostný profil režimov obsahujúcich efavirenz bol hodnotený v kontrolovanom skúšaní (006), v ktorom pacienti dostávali efavirenz+zidovudín+lamivudín (n=412, medián trvania 180 týždňov), efavirenz+indinavir (n=415, medián trvania 102 týždňov) alebo indinavir+zidovudín+lamivudín (n=401, medián trvania 76 týždňov). Dlhodobé užívanie efavirenz v tejto štúdii nebolo spojené so žiadnymi novými bezpečnostnými problémami.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie stredne ťažkej až ťažkej závažnosti s prinajmenšom možným vzťahom k liečebnej schéme (na základe prisúdenia vyšetrujúcim) hlásené v klinických štúdiách s efavirenzom v odporúčaných dávkach v kombinovanej liečbe (n=1 008) sú vymenované nižšie. Kurzívou sú tiež vymenované nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v súvislosti s antiretrovírusovými liečebnými režimami obsahujúcimi efavirenz po uvedení lieku na trh. Frekvencia je definovaná pomocou nasledovných pravidiel: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy imunitného systému	
menej časté	precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	
časté	hypertriglyceridémia*
menej časté	hypercholesterolémia*
Psychické poruchy	
časté	nezvyčajné sny, úzkosť, depresia, insomniá*
menej časté	afektívna labilita, agresivita, stavy zmätenosti, euforická nálada, halucinácie, mánia, paranoja, <i>psychóza</i> [‡] , samovražedné pokusy, samovražedné myšlienky, katatónia*
zriedkavé	<i>bludy</i> ^{‡‡} , <i>neuróza</i> ^{‡‡} , <i>dokonané suicídium</i> ^{‡‡‡}
Poruchy nervového systému	
časté	<i>poruchy cerebelárnej koordinácie a rovnováhy</i> [‡] , poruchy pozornosti (3,6 %), závrat (8,5 %), bolesť hlavy (5,7 %), somnolencia (2,0 %)*
menej časté	agitovanosť, amnézia, ataxia, abnormálna koordinácia, kŕče, poruchy myslenia, <i>tremor</i> [‡]
neznáme	<i>encefalopatia</i>
Poruchy oka	
menej časté	rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	
menej časté	<i>tinnitus</i> [‡] , vertigo
Poruchy ciev	
menej časté	<i>návaly tepla</i> [‡]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
časté	bolesť brucha, hnačka, nauzea, vracanie
menej časté	pankreatitída
Poruchy pečene a žľových ciest	
časté	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST)* zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT)* zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (GGT)*

menej časté	akútna hepatitída
zriedkavé	<i>hepatálne zlyhanie^{‡‡‡}</i>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
veľmi časté	vyrážka (11,6 %)*
časté	pruritus
menej časté	multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm*
zriedkavé	<i>fotoalergická dermatitída[‡]</i>
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
menej časté	gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
časté	únava

* , ‡ , ‡‡ Viac informácií pozri v časti *Opis vybraných nežiaducich reakcií*.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Informácie o sledovaní po uvedení lieku na trh

[‡]Tieto nežiaduce reakcie sa objavili počas sledovania po uvedení lieku na trh; frekvencie však boli stanovené použitím údajov zo 16 klinických skúšaní (n=3 969).

^{‡‡}Tieto nežiaduce reakcie sa objavili počas sledovania po uvedení lieku na trh, ale neboli hlásené ako udalosti súvisiace s liekom u pacientov liečených efavirenzom v 16 klinických skúšaní. Kategória frekvencie „zriedkavé“ bola definovaná podľa pokynov Smernice pre súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC) (rev. 2, sept. 2009) na základe odhadov hornej hranice 95% intervalu spoľahlivosti pre 0 udalostí vzhľadom na počet osôb liečených efavirenzom v týchto klinických skúšaní (n=3 969).

Vyrážka

V klinických štúdiách sa vyskytla kožná vyrážka u 26 % pacientov liečených efavirenzom v dávke 600 mg, v porovnaní so 17 % pacientov z kontrolných skupín. U 18 % pacientov liečených efavirenzom sa výskyt kožnej vyrážky dával do súvisu s liečbou. Vyrážka ťažkého stupňa sa vyskytla u menej ako 1 % pacientov liečených efavirenzom a 1,7 % pacientov vysadilo liečbu kvôli vyrážke. Incidencia multiformného erytému alebo Stevensovho-Johnsonovho syndrómu bola približne 0,1 %.

Vyrážky sú spravidla makulopapulárne erupcie mierneho až stredne ťažkého stupňa, ktoré sa objavujú v prvých dvoch týždňoch od začiatku liečby efavirenzom. U väčšiny pacientov vyrážka ustúpi pri pokračujúcej liečbe efavirenzom v priebehu jedného mesiaca. Pacientom, ktorí prerušia liečbu pre vyrážku, možno efavirenz znovu nasadiť. Keď sa efavirenz nasadzuje znovu, odporúča sa použiť vhodné antihistaminiká a/alebo kortikosteroidy.

Skúsenosť s podávaním efavirenu pacientom, ktorí prestali užívať iné antiretrovirové látky zo skupiny NNRTI, je obmedzená. Hlásené výskyt opakujúcej sa vyrážky po prechode z nevirapínu na liečbu efavirenzom, založené najmä na retrospektívnych údajoch kohorty publikovaných v literatúre, boli v rozmedzí 13 až 18 % porovnateľnom s výskytom pozorovaným u pacientov liečených efavirenzom v klinických štúdiách (pozri časť 4.4).

Psychické príznaky

U pacientov liečených efavirenzom boli hlásené závažné psychické nežiaduce reakcie. V kontrolovaných skúšaní bola frekvencia špecifických závažných psychických príhod nasledovná:

	Liečebný režim s efavirenzom (n=1 008)	Kontrolný liečebný režim (n=635)
- ťažká depresia	1,6 %	0,6 %
- suicidálne úmysly	0,6 %	0,3 %
- nefatálne suicidálne pokusy	0,4 %	0 %
- agresívne správanie	0,4 %	0,3 %
- paranoidné reakcie	0,4 %	0,3 %
- manické reakcie	0,1 %	0 %

Pacienti s anamnézou psychickej poruchy mali väčšie riziko týchto závažných psychických nežiaducich reakcií s frekvenciami výskytu každého z vyššie uvedených príznakov v rozsahu od 0,3 % pre manické reakcie až po 2,0 % pre ťažkú depresiu a suicidálne úmysly. Po uvedení lieku na trh boli hlásené tiež suicidálne úmrtia, halucinácie, psychotické správanie a katatónia.

Príznaky zo strany nervového systému

V kontrolovaných klinických skúšaní boli často hlásené nežiaduce reakcie, ale nie len tie: závrat, insomniá, somnolencia, poruchy koncentrácie a nezvyčajné sny. Príznaky zo strany nervového systému strednej až ťažkej intenzity sa vyskytli u 19 % pacientov (ťažké 2 %) v porovnaní s 9 % (ťažké 1 %) pacientov z kontrolných skupín. V klinických štúdiách prerušilo liečbu kvôli takýmto príznakom 2 % pacientov, ktorí sa liečili efavirenzom.

Príznaky zo strany nervového systému sa zvyčajne objavujú počas prvého alebo prvých dvoch dní liečby a spravidla ustúpia po prvých 2 - 4 týždňoch. V štúdiu s neinfikovanými dobrovoľníkmi bol medián objavenia sa reprezentatívneho príznaku zo strany nervového systému 1 hodina po podaní dávky a medián jeho trvania bol 3 hodiny. Príznaky zo strany nervového systému sa môžu vyskytnúť častejšie, ak sa užíva efavirenz s jedlom, možno z dôvodu zvýšenia plazmatických hladín efavirenu (pozri časť 5.2). Zdá sa, že podávanie lieku večer pred spaním zlepšuje znášanlivosť týchto príznakov a možno ho odporúčať počas prvých týždňov liečby a u pacientov, u ktorých tieto príznaky pretrvávajú (pozri časť 4.2). Nebolo preukázané, že by zníženie dávky alebo rozdelenie dennej dávky malo z tohto hľadiska priaznivý účinok.

Analýza dlhodobých údajov ukázala, že pri liečbe trvajúcej dlhšie ako 24 týždňov bola incidencia nových príznakov zo strany nervového systému medzi pacientmi liečenými efavirenzom spravidla rovnaká ako u pacientov v kontrolnom ramene.

Po uvedení lieku na trh sa hlásili ataxia a encefalopatia spojené s vysokými hladinami efavirenu, ktoré sa vyskytli mesiace až roky po začatí liečby efavirenzom (pozri časť 4.4).

Hepatické zlyhanie

Po uvedení lieku na trh sa vyskytlo niekoľko hlásení hepatického zlyhania vrátane prípadov u pacientov bez predošlého ochorenia pečene alebo iných identifikovateľných rizikových faktorov, ktoré boli charakterizované fulminantným priebehom, vyvíjajúcim sa v niektorých prípadoch k transplantácii alebo úmrtiu.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osteonekróza

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne známymi rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Odchýlky laboratórnych vyšetrení

Pečeňové enzýmy: Zvýšenie AST a ALT na viac ako päťnásobok hornej hranice normálneho rozmedzia (ULN) sa zaznamenalo u 3 % z 1 008 pacientov liečených efavirenzom v dávke 600 mg (5-8 % po dlhodobej liečbe v štúdiu 006). Podobné zvýšenia sa pozorovali u pacientov z kontrolných skupín (5 % po dlhodobej liečbe). Zvýšenie GGT na viac ako päťnásobok ULN sa pozorovalo u 4 % všetkých pacientov, ktorí dostávali 600 mg efavirenu a 1,5-2 % pacientov z kontrolných skupín (7 % pacientov liečených efavirenzom a 3 % kontrolných pacientov po dlhodobej liečbe). Izolované zvýšenia GGT u pacientov, ktorí dostávajú efavirenz, môžu byť odrazom enzymatickej indukcie. V dlhodobej štúdiu (006) prerušilo liečbu 1 % pacientov v každom liečebnom ramene pre poruchy pečene alebo žlčového systému.

Amyláza: V klinickom skúšaní v podskupine 1 008 pacientov sa pozorovali asymptomatické zvýšenia hladín amylázy v sére nad 1,5-násobok hornej hranice normy u 10 % pacientov liečených efavirenzom a u 6 % pacientov liečených kontrolnými režimami. Klinická významnosť asymptomatických zvýšení amylázy v sére nie je známa.

Metabolické parametre

Počas antiretrovirovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky u detí boli spravidla podobné ako u dospelých pacientov. Vyrážka sa u detí vyskytovala častejšie (v klinickej štúdiu zahrňujúcej 57 detí, ktoré dostávali efavirenz počas 48-týždňového obdobia, bola hlásená vyrážka v 46 %) a bola častejšie závažnejšieho stupňa ako u dospelých (vyrážka ťažkého stupňa bola hlásená u 5,3 % detí). Pred začatím liečby efavirenzom u detí sa má zvážiť profylaxia vhodnými antihistaminikami. Hoci príznaky zo strany nervového systému mladšie deti ťažko popisujú, zdá sa, že sa u detí objavujú menej často a sú spravidla mierne. V štúdiu 57 detí malo 3,5 % pacientov príznaky zo strany nervového systému stredne ťažkej intenzity, a to predovšetkým závrat. Žiadne dieťa nemalo príznaky ťažkého stupňa ani neprerušilo liečbu v dôsledku príznakov zo strany nervového systému.

Iné osobitné populácie

Pečeňové enzýmy u koinfikovaných pacientov s hepatitídou B alebo C

V súbore dlhodobých údajov zo štúdie 006 bolo 137 pacientov liečených režimami obsahujúcimi efavirenz (medián trvania liečby 68 týždňov) a 84 pacientov liečených kontrolným režimom (medián trvania 56 týždňov) séropozitívnych pri skríningu na hepatitídu B (pozitívny povrchový antigén) a/alebo C (pozitívne protilátky proti hepatitíde C). Medzi koinfikovanými pacientmi v štúdiu 006 došlo k zvýšeniu AST na viac ako päťnásobok ULN u 13 % pacientov liečených efavirenzom a u 7 % kontrol a k zvýšeniu ALT na viac ako päťnásobok ULN u 20 % pacientov liečených efavirenzom a u 7 % kontrol. Spomedzi koinfikovaných pacientov prerušilo liečbu kvôli poruchám pečene 3 % z tých, ktorí boli liečení efavirenzom, a 2 % v kontrolnom ramene (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

U niektorých pacientov, ktorí náhodne užili 600 mg liečiva dvakrát denne, boli hlásené zosilnené príznaky zo strany nervového systému. U jedného pacienta sa pozorovali mimovoľné záškľby svalstva.

Liečba predávkovania efavirenzom má pozostávať zo všeobecnej podpornej liečby, vrátane sledovania vitálnych funkcií a pozorovania pacientovho klinického stavu. Na odstránenie nevstrebateľného efavirenzu je možné podať aktívne uhlie. Špecifické antidotum na predávkovanie efavirenzom neexistuje. Keďže efavirenz sa silne viaže na bielkoviny, je nepravdepodobné, že by sa dialýzou podarilo odstrániť významnejšie množstvá liečiva z krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie. Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy. ATC kód: J05A G03.

Mechanizmus účinku

Efavirenz je NNRTI HIV-1. Efavirenz je nekompetitívny inhibítor HIV-1 reverznej transkriptázy (RT) a významne neinhibuje HIV-2 RT alebo bunkové DNA polymerázy (α , β , γ alebo δ).

Elektrofyziológia srdca

Vplyv efavirenzu na QTc interval sa hodnotil v otvorenej, pozitívne a placebom kontrolovanej skríženej QT štúdií s jednou fixnou sekvenciou s 3 periódami a s 3 liečebnými skupinami u 58 zdravých osôb, rozšírenej o CYP2B6 polymorfizmy. U osôb s genotypom CYP2B6*6/*6 po podaní dennej dávky 600 mg počas 14 dní bola priemerná C_{max} efavirenzu 2,25-násobne zvýšená oproti priemernej C_{max} pozorovanej u osôb s genotypom CYP2B6*1/*1. Pozorovala sa pozitívna súvislosť medzi koncentráciou efavirenzu a predĺžením QTc intervalu. Na základe súvislosti medzi koncentráciou a QTc je u osôb s genotypom CYP2B6*6/*6 po podaní dennej dávky 600 mg počas 14 dní priemerné predĺženie QTc intervalu a jeho horná hranica 90% intervalu spoľahlivosti 8,7 ms a 11,3 ms (pozri časť 4.5).

Antivírusová aktivita

Voľná koncentrácia efavirenzu potrebná na dosiahnutie 90 až 95 % inhibície divokého typu alebo zidovudín-rezistentných laboratórnych a klinických izolátov *in vitro* sa pohybovala od 0,46 do 6,8 nmol/l v lymfoblastoidných bunkových líniiach, mononukleárných bunkách z periférnej krvi (PBMCs) a kultúrach makrofágov/monocytov.

Rezistencia

Účinnosť efavirenzu v bunkových kultúrach proti variantom vírusu so substitúciami aminokyselín v polohe 48, 108, 179, 181 alebo 236 v RT alebo variantom so substitúciami aminokyselín v proteáze bola podobná ako účinnosť proti divokým typom vírusových kmeňov. Monosubstitúcie, ktoré spôsobili najvyššiu rezistenciu voči efavirenzu v bunkovej kultúre, zodpovedali výmene leucínu za izoleucín v polohe 100 (L100I, 17- až 22-násobná rezistencia) a lyzínu za asparagín v polohe 103 (K103N, 18- až 33-násobná rezistencia). Viac ako 100-násobná strata vnímavosti sa pozorovala voči variantom HIV s expresiou K103N popri iných substitúciách aminokyselín v RT.

K103N bola najčastejšie pozorovaná substitúcia v RT v izolátoch vírusu od pacientov, u ktorých došlo k významnému opätovnému zvýšeniu vírusovej záťaže počas klinických štúdií s podávaním efavirenzu v kombinácii s indinavirom alebo zidovudínom+lamivudínom. Táto mutácia sa pozorovala u 90 % pacientov užívajúcich efavirenz s virologickým zlyhaním. Pozorovali sa tiež substitúcie v RT v polohe 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 alebo 225, aj keď v nižšej frekvencii a často len v kombinácii s K103N. Typ substitúcií aminokyselín v RT súvisiaci s rezistenciou voči efavirenzu nemal žiadny vzťah k iným protivírusovým liekom podávaným v kombinácii s efavirenzom.

Skrížená rezistencia

Profily skrízenej rezistencie efavirenu, nevirapínu a delavirdínu v bunkovej kultúre preukázali, že substitúcia K103N prepožičiava stratu vnímavosti voči všetkým trom NNRTI. Dva z troch vyšetrených klinických izolátov rezistentných voči delavirdínu vykazovali skríženú rezistenciu voči efavirenu a obsahovali substitúciu K103N. Tretí izolát, ktorý obsahoval substitúciu v polohe 236 RT, nevykazoval skríženú rezistenciu voči efavirenu.

Izoláty vírusu získané z PBMCs pacientov zaradených do klinických štúdií efavirenu, ktorí prejavovali známky zlyhania liečby (opakovaná záťaž vírusom), sa použili na hodnotenie vnímavosti voči NNRTI. Trinásť izolátov, ktoré sa predtým hodnotili ako rezistentné voči efavirenu, bolo tiež rezistentných voči nevirapínu a delavirdínu. V piatich z týchto izolátov rezistentných voči NNRTI sa zistila substitúcia K103N alebo zámena valínu za izoleucín v polohe 108 (V108I) v RT. Tri z testovaných izolátov od pacientov, u ktorých zlyhala liečba efavirenom, zostali aj naďalej citlivé na efavirenz v bunkovej kultúre a boli tiež citlivé na nevirapín a delavirdín.

Možnosť vzniku skrízenej rezistencie medzi efavirenom a PI je nízka, pretože ide o rozdielne cieľové enzýmy. Možnosť skrízenej rezistencie medzi efavirenom a NRTI je malá, keďže ide o rozdielne cieľové väzobné miesta a rozdielny mechanizmus účinku.

Klinická účinnosť

Efavirenz sa nesledoval v kontrolovaných štúdiách u pacientov s pokročilým štádiom ochorenia HIV, teda s počtom buniek CD4 < 50 buniek/mm³, ani u pacientov, ktorí dostávali predtým PI alebo NNRTI. Klinické skúsenosti z kontrolovaných štúdií, v ktorých sa podávali kombinácie vrátane kombinácií s didanozínom alebo zalcitabínom sú limitované.

Dve kontrolované štúdie (006 a ACTG 364) trvajúce približne jeden rok s podávaním efavirenu v kombinácii s NRTI a/alebo PI preukázali zníženie vírusovej záťaže pod hranicu merateľnosti testu a zvýšenie počtu CD4 lymfocytov tak u HIV-infikovaných pacientov, ktorí predtým nedostávali antiretrovírusovú liečbu, ako aj u tých, ktorí v minulosti dostávali NRTI. V štúdiu 020 sa počas 24 týždňov zistila podobná účinnosť u pacientov, ktorí v minulosti dostávali NRTI. V týchto štúdiách sa podával efavirenz v dávke 600 mg raz denne; dávka indinaviru bola 1 000 mg každých 8 hodín, ak sa podával súbežne s efavirenom, a 800 mg každých 8 hodín, ak sa podával bez efavirenu. Dávka nelfinaviru bola 750 mg trikrát denne. V každej z týchto štúdií sa podávali štandardné dávky NRTI každých 12 hodín.

Štúdia 006, randomizované, otvorené skúšanie, porovnávalo efavirenz+zidovudín+lamivudín alebo efavirenz+indinavir s indinavirom+zidovudínom+lamivudínom u 1 266 pacientov, od ktorých sa vyžadovalo, že pred vstupom do štúdie nedostávali efavirenz, lamivudín, NNRTI a PI. Priemerný východiskový počet CD4 buniek bol 341 buniek/mm³ a priemerná východisková hladina HIV-RNA bola 60 250 kópií/ml. Výsledky účinnosti pre štúdiu 006 v podskupine 614 pacientov, ktorí boli zaradení počas najmenej 48 týždňov, sú uvedené v tabuľke 3. V analýze podielu pacientov reagujúcich na liečbu (pacient, ktorý štúdiu neukončil je zaradený k tým, u ktorých liečba zlyhala [NC=F]) sa pacienti, ktorí ukončili štúdiu predčasne z akéhokoľvek dôvodu, a pacienti, u ktorých chýbala niektorá hodnota HIV-RNA z obdobia pred alebo po hodnote, ktorá presiahla hranicu kvantifikácie, berú, ako keby mali v čase, kedy sa malo urobiť chýbajúce meranie, HIV-RNA nad 50 alebo nad 400 kópií/ml.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti pre štúdiu 006

Liečebný režim ^d	n	Podiel pacientov reagujúcich na liečbu (NC=F ^a) Plazmatická HIV-RNA		Priemerná zmena oproti východiskovému počtom CD4 buniek bunky/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 kópií/ml (95% IS ^b)	< 50 kópií/ml (95% IS ^b)	
		48 týždňov	48 týždňov	48 týždňov
EFV+ZDV+3T	202	67 % (60 %, 73 %)	62 % (55 %, 69 %)	187 (11,8)
C				
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, nedokončil=zlyhanie.

^b IS, interval spoľahlivosti.

^c S.E.M., stredná chyba priemeru.

^d EFV, efavirenz; ZDV, zidovudín; 3TC, lamivudín; IDV, indinavir.

Dlhodobé výsledky po 168 týždňoch štúdie 006 (160 pacientov ukončilo štúdiu s liečbou EFV+IDV, 196 pacientov s EFV+ZDV+3TC a 127 pacientov s IDV+ZDV+3TC) poukazujú na trvalosť odpovede podľa podielu pacientov s HIV-RNA < 400 kópií/ml, HIV-RNA < 50 kópií/ml a podľa priemernej zmeny počtu CD4 buniek oproti východiskovej hodnote.

Výsledky účinnosti pre štúdie ACTG 364 a 020 sú uvedené v tabuľke 4. V štúdiu ACTG 364 bolo zaradených 196 pacientov, ktorí boli liečení NRTI, ale nie PI alebo NNRTI. V štúdiu 020 bolo zaradených 327 pacientov, ktorí boli liečení NRTI, ale nie PI alebo NNRTI. Lekári mohli zmeniť svojim pacientom režim NRTI pri vstupe do štúdie. Podiel pacientov reagujúcich na liečbu bol najvyšší u tých, ktorým boli zmenené NRTI.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti pre štúdie ACTG 364 a 020

Číslo štúdie/ Liečebné režimy ^b	n	Podiel pacientov reagujúcich na liečbu (NC=F ^a) Plazmatická HIV-RNA				Priemerná zmena oproti východiskovému počtom CD4 buniek bunky/mm ³ (S.E.M. ^d)	
		%	(95% IS ^c)	%	(95% IS)		
Štúdia ACTG 364 48 týždňov		< 500 kópií/ml		< 50 kópií/ml			
EFV+NFV+NRTI	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV+NRTI	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV+NRTI	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Štúdia 020 24 týždňov		< 400 kópií/ml		< 50 kópií/ml			
EFV+IDV+NRTI	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV+NRTI	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC=F, nedokončil=zlyhanie

^b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudín; 3TC, lamivudín; IDV, indinavir; NRTI, nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy; NFV, nelfinavir.

^c IS, interval spoľahlivosti pre podiel reagujúcich pacientov.

^d S.E.M., stredná chyba priemeru.

--- neuskutočnené.

Pediatrická populácia: ACTG 382 je prebiehajúca nekontrolovaná štúdia s 57 pediatrickými pacientmi (vo veku 3-16 rokov), ktorí už predtým dostávali NRTI, ktorá má charakterizovať farmakokinetiku, antivírusovú účinnosť a bezpečnosť efavirenu podávaného v kombinácii s nelfinavirom (20-30 mg/kg trikrát denne) a jedným alebo viacerými NRTI. Počiatočná dávka

efavirenzu bola ekvivalentom dávky 600 mg (upravená podľa veľkosti tela vypočítanej na základe hmotnosti). Podiel pacientov reagujúcich na liečbu na základe analýzy NC=F percenta pacientov s hodnotou plazmatickej HIV-RNA < 400 kópii/ml v 48. týždni bol 60 % (95% IS: 47, 72) a 53 % (IS: 40, 66) na základe percenta pacientov s hodnotou plazmatickej HIV-RNA < 50 kópii/ml. Priemerný počet CD4 buniek stúpol oproti východiskovým hodnotám o $63 \pm 34,5$ buniek/mm³. Trvanie odpovede bolo podobné ako u dospelých pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálne koncentrácie efavirenzu v plazme 1,6-9,1 $\mu\text{mol/l}$ sa dosiahli do 5 hodín po podaní jednorazovej perorálnej dávky 100 mg až 1 600 mg neinfikovaným dobrovoľníkom. Dávково závislý vzostup C_{max} a AUC sa pozoroval po dávkach až do 1 600 mg; vzostup nebol celkom proporcionálny, čo poukazuje na znížené vstrebávanie vyšších dávok. Po opakovanom podávaní sa čas dosiahnutia maximálnych koncentrácií v plazme (3-5 hodín) nezmenil a plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave sa dosiahli za 6-7 dní.

U pacientov infikovaných HIV boli priemerná C_{max} , priemerná C_{min} a priemerná AUC v rovnovážnom stave lineárne pri 200 mg, 400 mg a 600 mg dennej dávke. U 35 pacientov užívajúcich efavirenz 600 mg denne bola C_{max} v rovnovážnom stave $12,9 \pm 3,7 \mu\text{mol/l}$ (29 %) [priemer \pm SD (% C.V.)], C_{min} v rovnovážnom stave $5,6 \pm 3,2 \mu\text{mol/l}$ (57 %) a AUC bola $184 \pm 73 \mu\text{mol/l}\cdot\text{h}$ (40 %).

Vplyv potravy

U neinfikovaných dospelých dobrovoľníkov sa zvýšila AUC a C_{max} jednorazovej 240 mg dávky efavirenzu perorálneho roztoku o 30 % a 43 %, keď sa podala so stravou s vysokým obsahom tuku v porovnaní nalačno.

Distribúcia

Efavirenz sa silne viaže (približne z 99,5-99,75 %) na bielkoviny ľudskej plazmy, najmä albumín. U pacientov infikovaných vírusom HIV-1 (n=9), ktorí dostávali efavirenz v dávke 200 až 600 mg raz denne počas najmenej jedného mesiaca, boli koncentrácie v cerebrospinálnom moku v rozsahu od 0,26 do 1,19 % (priemer 0,69 %) zodpovedajúcej plazmatickej koncentrácie. Tento pomer je približne 3-násobne vyšší ako frakcia efavirenzu v plazme neviazaná na bielkoviny (voľná).

Biotransformácia

Štúdie u ľudí a štúdie *in vitro* s mikrozómami ľudskej pečene preukázali, že efavirenz sa zásadne metabolizuje systémom cytochrómu P450 na hydroxylované metabolity, ktoré sa následne glukuronidujú. Tieto metabolity sú v podstate neúčinné voči HIV-1. Štúdie *in vitro* ukazujú, že hlavné izoenzýmy zodpovedné za metabolizmus efavirenzu sú CYP3A4 a CYP2B6 a že efavirenz inhibuje izoenzýmy 2C9, 2C19 a 3A4 systému P450. V *in vitro* štúdiách efavirenz neinhiboval CYP2E1 a inhiboval CYP2D6 a CYP1A2, ale len v koncentráciách značne prevyšujúcich tie, ktoré sa dosahujú klinicky.

U pacientov s homozygotným genetickým variantom G516T izoenzýmu CYP2B6 môže byť plazmatická expozícia efavirenzu zvýšená. Klinické dôsledky takejto súvislosti nie sú známe. Nedá sa však vylúčiť možnosť zvýšenej frekvencie a závažnosti nežiaducich účinkov súvisiacich s efavirenzom.

Zistilo sa, že efavirenz indukuje CYP3A4 a CYP2B6, čo vedie k indukcii jeho vlastného metabolizmu, čo môže byť u niektorých pacientov klinicky významné. U neinfikovaných dobrovoľníkov, ktorým sa podávali viacnásobné dávky 200-400 mg denne počas 10 dní, dosiahla

kumulácia nižšia ako očakávaný stupeň (bola o 22-42 % nižšia) a kratší terminálny polčas v porovnaní s podaním jednorazovej dávky (pozri nižšie). Zistilo sa tiež, že efavirenz indukuje UGT1A1. V prítomnosti efavirenu sú expozície raltegraviru (substrát UGT1A1) znížené (pozri časť 4.5, tabuľka 2).

Hoci údaje *in vitro* naznačujú, že efavirenz inhibuje CYP2C9 a CYP2C19, vyskytli sa protichodné hlásenia o zvýšených aj znížených expozíciách substrátom týchto enzýmov, ak sa podávali súbežne s efavirenzom *in vivo*. Výsledný účinok súbežného podávania nie je jasný.

Eliminácia

Efavirenz má relatívne dlhý terminálny polčas, minimálne 52 hodín po podaní jednorazových dávok a 40-55 hodín po viacnásobných dávkach. Približne 14-34 % rádioaktívne značeného efavirenu sa vylúčilo do moču a menej ako 1 % dávky sa vylúčilo do moču ako nezmenený efavirenz.

Porucha funkcie pečene

V štúdií s jednou dávkou bol polčas dvojnásobný u jediného pacienta s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C), čo poukazuje na možnosť podstatne vyššieho stupňa kumulácie. Štúdiá s viacnásobnou dávkou nepreukázala signifikantný účinok na farmakokinetiku efavirenu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A) v porovnaní s kontrolami. Neexistujú dostatočné údaje pre stanovenie, či stredne ťažká alebo ťažká porucha funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B alebo C) ovplyvňuje farmakokinetiku efavirenu.

Pohlavie, rasa, staršie osoby

Aj keď obmedzené množstvo údajov naznačuje možnosť zvýšenej expozície efavirenu u žien, ako aj u pacientov z Ázie a Tichomorja, nezdá sa, že by efavirenz znášali horšie. Farmakokinetické štúdie u starších osôb sa neuskutočnili.

Pediatrická populácia

U 17 pediatrických pacientov, ktorí dostali prieskumnú dávku perorálneho roztoku podobnú komerčnej liekovej forme, upravenú podľa veľkosti tela, ekvivalentnú 600 mg dávke v kapsuliach u dospelých, bola hodnota C_{max} v rovnovážnom stave 11,8 $\mu\text{mol/l}$, hodnota C_{min} v rovnovážnom stave 5,2 $\mu\text{mol/l}$ a hodnota AUC 188 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$. V podskupine 6 detí vo veku 3-5 rokov, ktoré dodržiavali dávkovací režim, bola priemerná AUC 147 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, čo bolo o 23 % menej ako sa očakávalo. Preto dávkové odporúčania uvedené v tabuľke 1 zahŕňajú vyššiu dávku efavirenu perorálneho roztoku u týchto mladších detí.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Efavirenz nevykazoval v obvyklých testoch genotoxicity ani mutagénne ani klastogénne vlastnosti.

Efavirenz spôsobil resorpcie plodov u potkanov. Malformácie sa pozorovali u 3 z 20 plodov/novorodených opíc *Cynomolgus*, ktorých rodičia dostávali efavirenz v dávkach, ktorými sa dosahovali koncentrácie efavirenu v plazme podobné koncentráciám dosahovaným u ľudí. U jedného plodu sa vyskytla anencefalia a jednostranná anoftalmia so sekundárnym zväčšením jazyka, u ďalšieho plodu sa pozorovala mikroftalmia a u tretieho rásť podnebia. U plodov potkanov a králikov, ktorým sa podával efavirenz, sa nepozorovali žiadne malformácie.

U opíc *Cynomolgus*, ktoré dostávali efavirenz počas ≥ 1 roka v dávke, ktorá viedla k priemerným hodnotám AUC približne 2-násobne vyšším ako u ľudí po odporúčanej dávke, sa pozorovala biliárna hyperplázia. Po skončení podávania biliárna hyperplázia regredovala. U potkanov sa pozorovala biliárna fibróza. U niektorých opíc užívajúcich efavirenz ≥ 1 rok v dávkach dosahujúcich plazmatické hodnoty AUC 4- až 13-násobne vyššie ako u ľudí po odporúčanej dávke sa pozorovali prerušované kŕčovité záchvaty (pozri časti 4.4 a 4.8).

Štúdie karcinogenicity preukázali zvýšenie incidencie hepatálnych a pulmonálnych nádorov u samíc myší, ale nie u samcov. Mechanizmus tvorby nádorov a potenciálny význam pre ľudí nie je známy.

Štúdie karcinogenicity u samcov myší, u samcov a samíc potkanov boli negatívne. Zatiaľ čo karcinogénny potenciál u ľudí nie je známy, tieto údaje naznačujú, že klinický prínos efavirenzu preváži potenciálne karcinogénne riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Stredne nasýtené triacylglyceroly

Kyselina benzoová (E210)

Jahodovo-mätová príchuť [obsahujúca benzylalkohol (E1519) a propylénglykol (E1520)]

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po prvom otvorení: 1 mesiac.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaše s polypropylénovým uzáverom bezpečným pred deťmi obsahujúce 180 ml perorálneho roztoku. Súčasťou balenia je jedna perorálna striekačka so zasúvacím adaptérom do hrdla fľaše.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/111/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. máj 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. apríl 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

STOCRIN 600 mg filmom obalené tablety
STOCRIN 50 mg filmom obalené tablety
STOCRIN 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

STOCRIN 600 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg efavirenu.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 249,6 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

STOCRIN 50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg efavirenu.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20,8 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

STOCRIN 200 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg efavirenu.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 83,2 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

STOCRIN 600 mg filmom obalené tablety

Tmavožlté kapsulového tvaru s vyrazením „225“ na jednej strane.

STOCRIN 50 mg filmom obalené tablety

Žlté okrúhle s vyrazením „113“ na jednej strane.

STOCRIN 200 mg filmom obalené tablety

Žlté okrúhle s vyrazením „223“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

STOCRIN je indikovaný na kombinovanú protívirusovú liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie 1 (HIV-1) u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 3 rokov.

STOCRIN nebol dostatočne sledovaný u pacientov s pokročilým ochorením HIV, t.j. u pacientov s počtom CD4 < 50 buniek/mm³ alebo po neúspechu liečebných režimov obsahujúcich proteázový inhibitor (PI). Aj keď nebola preukázaná skrížená rezistencia medzi efavirenzom a PI, v súčasnosti nie je dostatok údajov o účinnosti kombinovanej liečby obsahujúcej PI nasadenej po zlyhaní liečebných režimov obsahujúcich STOCRIN.

Súhrn klinických a farmakodynamických informácií pozri v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Efavirenz sa musí podávať v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi (pozri časť 4.5).

Aby sa zlepšila znášanlivosť nežiaducich reakcií na nervový systém, odporúča sa podávať liek večer pred spaním (pozri časť 4.8).

Dospelí

Odporúčaná dávka efavirenu v kombinácii s nukleozidovými analógmi inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI), s PI alebo bez neho (pozri časť 4.5) je 600 mg perorálne raz denne.

Úprava dávky

Ak sa efavirenz podáva spolu s vorikonazolom, udržiavacia dávka vorikonazolu sa musí zvýšiť na 400 mg každých 12 hodín a dávka efavirenu sa musí redukovať o 50 %, t.j. na 300 mg raz denne. Keď sa liečba vorikonazolom ukončí, má sa obnoviť pôvodná dávka efavirenu (pozri časť 4.5).

Ak sa efavirenz podáva spolu s rifampicínom pacientom s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou, môže sa zväziť zvýšenie dávky efavirenu na 800 mg/deň (pozri časť 4.5).

Deti a dospievajúci (vo veku 3 až 17 rokov)

Odporúčaná dávka efavirenu v kombinácii s PI a/alebo NRTI pre pacientov vo veku 3 až 17 rokov je uvedená v tabuľke 1. Efavirenz tablety možno podávať len deťom, ktoré sú schopné spoľahlivo tablety prehltnúť.

Tabuľka 1

Pediatrická dávka podávaná raz denne*

Telesná hmotnosť (kg)	Efavirenz Dávka (mg)
13 až < 15	200
15 až < 20	250
20 až < 25	300
25 až < 32,5	350
32,5 až < 40	400
≥ 40	600

* K dispozícii sú efavirenz 50 mg, 200 mg a 600 mg filmom obalené tablety.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika efavirenu nebola sledovaná u pacientov s renálnou insuficienciou; do moču sa však vylučuje v nezmenenej forme menej ako 1 % dávky efavirenu, takže dopad poruchy funkcie obličiek na elimináciu efavirenu bude minimálny (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Pacienti s miernym ochorením pečene môžu byť liečení bežne odporúčanou dávkou efavirenu. U pacientov je potrebné dôkladne sledovať výskyt nežiaducich reakcií závislých od dávky, najmä príznakov zo strany nervového systému (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť efavirenzu u detí vo veku do 3 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 13 kg neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1, 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

STOCRIN sa odporúča užívať na prázdny žalúdok. Zvýšené koncentrácie efavirenzu pozorované po podaní STOCRINU spolu s jedlom môžu viesť k vzostupu frekvencie nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C) (pozri časť 5.2).

Súbežné podávanie s terfenadínom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom alebo námeľovými alkaloidmi (napríklad ergotamínom, dihydroergotamínom, ergometrínom a metylergometrínom), kvôli kompetícii efavirenzu o CYP3A4, môže viesť k inhibícii metabolizmu a vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich nežiaducich reakcií [napr. srdcová arytmia, prolongovaná sedácia alebo útlm dýchania] (pozri časť 4.5).

Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) vzhľadom na riziko zníženia plazmatických koncentrácií a zníženie klinických účinkov efavirenzu (pozri časť 4.5).

Pacienti:

- s rodinnou anamnézou náhlej smrti alebo vrodeného predĺženia QTc intervalu na elektrokardiogramoch alebo s akýmkoľvek iným klinickým stavom, o ktorom je známe, že predlžuje QTc interval.
- s anamnézou symptomatických srdcových arytmií alebo s klinicky významnou bradykardiou alebo s kongestívnym srdcovým zlyhávaním sprevádzaným zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory.
- so závažnými poruchami elektrolytovej rovnováhy, napr. hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou.

Pacienti užívajúci lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (proarytmické).

Tieto lieky zahŕňajú:

- antiarytmiká tried IA a III,
- neuroleptiká, antidepresíva,
- niektoré antibiotiká vrátane niektorých liečiv z nasledovných tried: makrolidy, fluorochinolóny, imidazolové a triazolové antimykotiká,
- niektoré antihistaminiká bez sedatívneho účinku (terfenadín, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- niektoré antimalariká,
- metadón.

Súbežné podávanie s elbasvirom/grazoprevirom z dôvodu očakávaného významného poklesu plazmatických koncentrácií elbasviru a grazopreviru (pozri časť 4.5). Tento účinok je dôsledkom indukcie CYP3A4 alebo P-gp efavirenzom a očakáva sa, že vedie k strate virologickej odpovede na elbasvir/grazoprevir.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Efavirenz sa nesmie podávať sám na liečbu HIV alebo pridávať ako jediné liečivo k neúspešnému režimu. Keď sa efavirenz podáva ako monoterapia, veľmi rýchlo vzniká rezistentný vírus. Pri výbere

nových antiretrovirových látok, ktoré sa budú podávať v kombinácii s efavirenzom, treba zohľadniť možnosť skříženej rezistencie vírusu (pozri časť 5.1).

Súbežné podávanie efavirenu s fixnou kombináciou obsahujúcou efavirenz, emtricitabín a tenofovir-dizoproxil sa neodporúča, pokiaľ to nie je potrebné na úpravu dávkovania (napríklad s rifampicínom).

Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzom môže významne znížiť plazmatické koncentrácie glekapreviru a pibrentasviru, čo vedie k zníženiu terapeutického účinku. Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie výťažkov z *Ginkgo biloba* sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Pri predpisovaní liekov súbežne s efavirenzom majú lekári postupovať podľa príslušného súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovirsovej liečbe značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Ak sa v dôsledku podozrenia na intoleranciu preruší podávanie akéhokoľvek antiretrovirového lieku v kombinovanom režime, je potrebné zodpovedne zvážiť vysadenie všetkých súbežne podávaných antiretrovirových liekov. Pri odznení príznakov intolerancie je potrebné začať znovu podávať antiretrovirové lieky súbežne. Intermitentná monoterapia a následné znovunasadenie antiretrovirových liekov sa neodporúča, pretože sa tým zvyšuje možnosť selekcie rezistentného vírusu.

Vyrážka

V klinických štúdiách s efavirenzom sa pozorovala vyrážka mierneho až stredne ťažkého stupňa, ktorá spravidla pri pokračovaní liečby ustúpi. Podanie vhodných antihistaminík a/alebo kortikosteroidov môže zlepšiť znášateľnosť a urýchliť ústup vyrážky. U menej ako 1 % pacientov liečených efavirenzom sa vyskytla vyrážka ťažkého stupňa s pľuzgiermi, mokvavou deskvamáciou alebo ulceráciou. Incidencia multiformného erytému alebo Stevensovho-Johnsonovho syndrómu bola približne 0,1 %. Podávanie efavirenu sa musí prerušiť u pacientov, u ktorých vznikne vyrážka ťažkého stupňa spojená s pľuzgiermi, deskvamáciou, postihnutím slizníc alebo horúčkou. Ak sa liečba efavirenzom preruší, treba tiež zvážiť prerušenie liečby inými antiretrovirovými látkami, aby sa tak zabránilo vzniku rezistentného vírusu (pozri časť 4.8).

Skúsenosť s podávaním efavirenu pacientom, ktorí prestali užívať iné antiretrovirové látky zo skupiny NNRTI, je obmedzená (pozri časť 4.8). Efavirenz sa neodporúča pacientom, ktorí mali počas užívania iného NNRTI život ohrozujúcu kožnú reakciu (napr. Stevensov-Johnsonov syndróm).

Psychické príznaky

U pacientov liečených efavirenzom boli hlásené psychické nežiaduce reakcie. Pacienti s predchádzajúcou anamnézou psychických porúch majú väčšie riziko týchto závažných psychických nežiaducich reakcií. Obzvlášť ťažká depresia bola častejšia u pacientov s depresiou v anamnéze. Po uvedení lieku na trh boli hlásené ťažká depresia, suicidálna smrť, halucinácie, psychotické správanie a katatónia. Pacienti majú byť poučení, že ak sa objavia príznaky, ako sú ťažká depresia, psychóza alebo suicidálne úmysly, majú ihneď kontaktovať svojho lekára, aby sa zhodnotila možnosť, či tieto príznaky súvisia s užívaním efavirenu a ak áno, aby sa určilo, či riziká pokračujúcej liečby neprevážia nad prínosom (pozri časť 4.8).

Príznaky zo strany nervového systému

Často hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov, ktorí užívali efavirenz 600 mg denne v klinických štúdiách, sú príznaky zahŕňajúce, ale nie limitované na závrat, nespavosť, somnolenciu, poruchy koncentrácie a nezvyčajné sny (pozri časť 4.8). Príznaky zo strany nervového systému sa zvyčajne objavia počas prvého alebo prvých dvoch dní liečby a spravidla ustúpia po prvých 2-4 týždňoch. Pacienti majú byť informovaní, že ak sa objavia tieto časté príznaky, pravdepodobne sa zlepšia pri pokračovaní v liečbe a nepredikujú následný začiatok niektorého z menej častých psychických príznakov.

Neskorá neurotoxicita vrátane ataxie a encefalopatie (porucha vedomia, zmätenosť, psychomotorické spomalenie, psychóza, delírium) sa môže vyskytnúť mesiace až roky po začatí liečby efavirenzom. Niekoľko udalostí neskorkej neurotoxicity sa vyskytlo u pacientov s genetickými polymorfizmami CYP2B6, ktoré sa spájajú so zvýšenými hladinami efavirenu napriek štandardnému dávkovaniu STOCRINU. Pacienti s prejavmi a príznakmi závažných neurologických nežiaducich udalostí sa majú okamžite vyšetriť, aby sa vyhodnotila možná súvislosť týchto udalostí s použitím efavirenu a či je potrebné ukončiť liečbu STOCRINOM.

Záchvaty

U pacientov užívajúcich efavirenz sa pozorovali kŕče, spravidla u pacientov so záchvatmi v anamnéze. Pacienti, ktorí súbežne užívajú antikonvulzíva primárne metabolizované pečeňou, ako sú fenytoín, karbamazepín a fenobarbital, si môžu vyžadovať periodické monitorovanie plazmatických hladín. V štúdiu interakcie liekov boli plazmatické koncentrácie karbamazepínu znížené, ak sa podával karbamazepín spolu s efavirenzom (pozri časť 4.5). Ku každému pacientovi s anamézou záchvatov sa musí pristupovať opatrne.

Hepatálne udalosti

Po uvedení lieku na trh sa vyskytlo niekoľko hlásení hepatálneho zlyhania u pacientov bez predošlého ochorenia pečene alebo iných identifikovateľných rizikových faktorov (pozri časť 4.8). U pacientov bez predošlého poškodenia funkcie pečene alebo iných rizikových faktorov sa má zvážiť monitorovanie pečeňových enzýmov.

Predĺženie QTc intervalu

Pri používaní efavirenu sa pozorovalo predĺženie QTc intervalu (pozri časti 4.5 a 5.1).

Pri súbežnom podávaní s liekom so známym rizikom *torsade de pointes* alebo pri podávaní pacientom s vyšším rizikom *torsade de pointes* je potrebné zvážiť alternatívy k efavirenzu.

Vplyv potravy

Podanie efavirenu súčasne s potravou môže zvýšiť expozíciu efavirenu (pozri časť 5.2) a môže viesť k zvýšeniu frekvencie nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8). Efavirenz sa odporúča užívať na prázdny žalúdok, najlepšie večer pred spaním.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie („Combination Antiretroviral Therapy“, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sú spravidla pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po nasadení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (predtým známa ako *Pneumocystis carinii*). Akékoľvek zápalové príznaky sa musia zhodnotiť

a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie („Combination Antiretroviral Therapy“, CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Osobitné populácie

Hepatálne ochorenie

Efavirenz je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2) a neodporúča sa u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene vzhľadom na nedostatočné údaje pre stanovenie, či je potrebné upraviť dávku. Vzhľadom na to, že efavirenz je rozsiahle metabolizovaný prostredníctvom cytochrómu P450 a klinické skúsenosti u pacientov s chronickým ochorením pečene sú obmedzené, pri podávaní efavirenz u pacientom s miernou poruchou funkcie pečene sa musí postupovať opatrne. U pacientov sa má pozorne sledovať výskyt nežiaducich reakcií závislých od dávky, najmä príznakov zo strany nervového systému. Ochorenie pečene treba sledovať pomocou pravidelných laboratórnych vyšetrení (pozri časť 4.2).

Bezpečnosť a účinnosť efavirenz u pacientov so závažnými hepatálnymi poruchami. Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou majú zvýšené riziko závažných a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií. Pacienti s existujúcou pečevnou dysfunkciou zahŕňajúcou chronickú aktívnu hepatitídu majú zvýšenú frekvenciu abnormalít pečevnej funkcie počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby a majú byť monitorovaní v súlade so štandardnou praxou. Ak je prítomný dôkaz zhoršenia pečevného ochorenia alebo pretrváva elevácia sérových transamináz nad 5-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, má sa zvážiť prínos pokračovania liečby efavirenzom voči potenciálnym rizikám významného toxického pôsobenia na pečeň. U takýchto pacientov sa musí zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených inými liekmi, ktoré pôsobia toxicky na pečeň, sa tiež odporúča monitorovať pečevné enzýmy. V prípade súbežnej antivírusovej liečby hepatitídy B alebo C, konzultujte, prosím, príslušnú informáciu o lieku pre tieto lieky.

Renálna insuficiencia

U pacientov s renálnou insuficienciou sa farmakokinetika efavirenz nesledovala; do moču sa však vylučuje v nezmenenej forme menej ako 1 % podanej dávky efavirenz, takže vplyv poruchy funkcie obličiek na elimináciu efavirenz by mal byť minimálny (pozri časť 4.2). U pacientov s ťažkým renálnym zlyhaním nie sú skúsenosti, preto sa odporúča túto populáciu pacientov veľmi prísne sledovať z hľadiska bezpečnosti.

Starší pacienti

V klinických štúdiách bol hodnotený nedostatočný počet starších pacientov na to, aby sa zistilo, či reagujú odlišne než mladší pacienti.

Pediatrická populácia

Efavirenz nebol hodnotený u detí vo veku do 3 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 13 kg. Preto sa efavirenz nemá podávať deťom mladším ako 3 roky.

U 26 z 57 detí (46 %) liečených efavirenzom počas 48 týždňov bola hlásená vyrážka, pričom u 3 pacientov bola ťažkého stupňa. U detí možno pred nasadením liečby efavirenzom zvážiť profylaktické podanie vhodných antihistaminík.

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek. Jedinci s týmito ochoreniami môžu užívať perorálny roztok efavirenz, ktorý neobsahuje laktózu.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vivo je efavirenz induktor CYP3A4, CYP2B6 a UGT1A1. Pri zlúčeninách, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov, sa môžu vyskytovať znížené plazmatické koncentrácie, ak sa súbežne podávajú s efavirenzom. *In vitro* je efavirenz tiež inhibítor CYP3A4. Teoreticky, efavirenz môže preto na začiatku zvýšiť expozíciu CYP3A4 substrátom a pri CYP3A4 substrátoch s úzkym terapeutickým indexom je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.3). Efavirenz môže byť induktor CYP2C19 a CYP2C9, *in vitro* sa však pozorovala aj inhibícia a výsledný účinok súbežného podávania so substrátmi týchto enzýmov nie je jasný (pozri časť 5.2).

Expozícia efavirenz sa môže zvýšiť, ak sa podáva s liekmi (napríklad ritonavir) alebo s potravou (napríklad grapefruitová šťava), ktoré inhibujú aktivitu CYP3A4 alebo CYP2B6. Zlúčeniny alebo rastlinné prípravky (napríklad výťažky z *Ginkgo biloba* a ľubovník bodkovaný), ktoré indukujú tieto enzýmy, môžu spôsobiť znížené plazmatické koncentrácie efavirenz. Súbežné užívanie ľubovníka bodkovaného je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné užívanie výťažkov z *Ginkgo biloba* sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lieky, ktoré predlžujú QT interval

Efavirenz je kontraindikovaný pri súbežnom používaní liekov (tie môžu vyvolať predĺženie QTc intervalu a *torsade de pointes*) ako napríklad: antiarytmiká tried IA a III, neuroleptiká a antidepresíva, niektoré antibiotiká vrátane niektorých liečiv nasledovných tried: makrolidy, fluorochinolóny, imidazolové a triazolové antimykotiká, niektoré antihistaminiká bez sedatívneho účinku (terfenadín, astemizol), cisaprid, flekainid, niektoré antimalariká a metadón (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Kontraindikácie pri súbežnom používaní

Efavirenz sa nesmie podávať súbežne s terfenadínom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom alebo námeľovými alkaloidmi (napríklad ergotamínom, dihydroergotamínom, ergometrínom a metylergometrínom), pretože inhibícia ich metabolizmu môže viesť k závažným, život ohrozujúcim príhodám (pozri časť 4.3).

Efavirenz sa nesmie podávať s elbasvirom/grazoprevirom z dôvodu očakávaného významného poklesu plazmatických koncentrácií elbasviru a grazopreviru vyvolaného indukciou enzýmov metabolizujúcich lieky a/alebo transportných proteínov a pri ktorých sa očakáva, že vedú k strate virologickej odpovede na elbasvir/grazoprevir (pozri časť 4.5).

Lubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

Súbežné podávanie efavirenz a ľubovníka bodkovaného alebo rastlinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný je kontraindikované. Pri súbežnom užívaní ľubovníka bodkovaného môžu byť v dôsledku indukcie enzýmov metabolizujúcich lieky a/alebo transportných proteínov ľubovníkom bodkovaným znížené plazmatické hladiny efavirenz. Ak už pacient užíva ľubovník bodkovaný, ukončíte jeho užívanie, skontrolujte vírusové hladiny a ak je to možné, aj hladiny efavirenz. Hladiny efavirenz môžu stúpnuť po ukončení užívania ľubovníka bodkovaného a môže byť potrebná úprava dávky efavirenz. Indukujúci účinok ľubovníka bodkovaného môže pretrvávajúť najmenej 2 týždne po skončení liečby (pozri časť 4.3).

Iné interakcie

Interakcie medzi efavirenzom a inhibítormi proteázy, inými antiretrovírusovými liekmi ako inhibítormi proteázy a inými neantiretrovírusovými liekmi sú uvedené nižšie v tabuľke 2 (nárast je označený ako „↑“, pokles ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“ a jedenkrát každých 8 alebo 12 hodín ako „q8h“ alebo „q12h“). Ak sú dostupné, v zátvorkách sú uvedené 90% alebo 95% intervaly spoľahlivosti. Pokiaľ nie je uvedené inak, štúdie sa vykonali na zdravých jedincoch.

Tabuľka 2: Interakcie medzi efavirenzom a inými liekmi u dospelých

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
ANTIINFECTÍVA		
Antivirotiká proti HIV		
Inhibítory proteázy (PI)		
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg raz denne/100 mg raz denne/600 mg raz denne, všetky podané s jedlom)	atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 až ↑ 10) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 až ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 až ↓ 51)	Súbežné podávanie efavirenz s atazanavirom/ritonavikom sa neodporúča. Ak sa vyžaduje súbežné podávanie atazanaviru s NNRTI, môže

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg raz denne/200 mg raz denne/600 mg raz denne, všetky podané s jedlom)	atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 až ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 až ↑ 26) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16 až ↑ 49) (indukcia CYP3A4) *V porovnaní s kombináciou atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg raz denne večer bez efavirenu. Tento pokles C _{min} atazanaviru by mohol negatívne ovplyvniť účinnosť atazanaviru. **Na základe porovnania historických údajov.	sa v kombinácii s efavirenzom pri starostlivom klinickom sledovaní zväžiť zvýšenie dávky atazanaviru na 400 mg a ritonaviru na 200 mg.
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dvakrát denne*/100 mg dvakrát denne/600 mg raz denne) *nižšie ako odporúčané dávky, podobné zistenia sa očakávajú pri odporúčaných dávkach.	darunavir: AUC: ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 15 % (indukcia CYP3A4) efavirenz: AUC: ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % C _{max} : ↑ 15 % (inhibícia CYP3A4)	Efavirenz v kombinácii s darunavirom/ritonavir v dávke 800/100 mg raz denne môže viesť k suboptimálnej C _{min} darunaviru. Ak sa má efavirenz používať v kombinácii s darunavirom/ritonavir, má sa použiť režim darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne. Táto kombinácia sa má používať s opatrnosťou. Pozri tiež nižšie riadok o ritonavire.
fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg dvakrát denne/100 mg dvakrát denne/600 mg raz denne)	Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z týchto liečiv. Pozri tiež nižšie riadok o ritonavire.
fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z týchto liečiv.
fosamprenavir/sachinavir/efavirenz	Interakcia sa neštudovala.	Neodporúča sa, keďže sa očakáva, že expozícia obom PI bude signifikantne znížená.
indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg raz denne)	indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 až ↓ 47) C _{min} : ↓ 40 % Podobné zníženie expozícií indinaviru sa pozorovalo pri podávaní 1 000 mg indinaviru q8h s efavirenzom 600 mg denne. (indukcia CYP3A4) efavirenz: Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Hoci klinický význam poklesu koncentrácií indinaviru nebol stanovený, pri voľbe režimu obsahujúceho efavirenz aj indinavir treba brať do úvahy stupeň pozorovanej farmakokinetickej interakcie. Pri podávaní s indinavirom alebo indinavirom/ritonavir nie je potrebná úprava dávky efavirenu. Pozri tiež nižšie riadok o ritonavire.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg dvakrát denne/100 mg dvakrát denne/600 mg raz denne)	indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 až ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17 % (↓ 6 až ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50 % (↓ 40 až ↓ 59) ^b efavirenz: Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia. Geometrický priemer C _{min} indinaviru (0,33 mg/l) bol pri podávaní s ritonavírom a efavirenzom vyšší ako historický priemer C _{min} (0,15 mg/l), keď sa indinavir podával samotný v dávke 800 mg q8h. U pacientov infikovaných HIV-1 (n=6) bola farmakokinetika indinaviru a efavirenu vo všeobecnosti porovnateľná s údajmi u neinfikovaných dobrovoľníkov.	
lopinavir/ritonavir mäkké kapsuly alebo perorálny roztok/efavirenz lopinavir/ritonavir tablety/efavirenz (400/100 mg dvakrát denne/600 mg raz denne) (500/125 mg dvakrát denne/600 mg raz denne)	Značný pokles v expozícii lopinaviru. koncentrácie lopinaviru: ↓ 30-40 % koncentrácie lopinaviru: podobné lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne bez efavirenu	Pri podávaní s efavirenzom sa má zvážiť zvýšenie dávok mäkkých kapsúl alebo perorálneho roztoku s lopinavirom/ritonavírom o 33 % (4 kapsuly/~6,5 ml dvakrát denne namiesto 3 kapsúl/5 ml dvakrát denne). Je potrebná opatrosť, pretože táto úprava dávky môže byť u niektorých pacientov nedostatočná. Pri súbežnom podávaní s efavirenzom 600 mg raz denne sa má dávka tabliet s lopinavirom/ritonavírom zvýšiť na 500/125 mg dvakrát denne. Pozri tiež nižšie riadok o ritonavíre.
nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg raz denne)	nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 až ↑ 34) C _{max} : ↑ 21 % (↑ 10 až ↑ 33) Kombinácia bola vo všeobecnosti dobre tolerovaná.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
ritonavir/efavirenz (500 mg dvakrát denne/600 mg raz denne)	ritonavir: AUC ráno: ↑ 18 % (↑ 6 až ↑ 33) AUC večer: ↔ C _{max} ráno: ↑ 24 % (↑ 12 až ↑ 38) C _{max} večer: ↔ C _{min} ráno: ↑ 42 % (↑ 9 až ↑ 86) ^b C _{min} večer: ↑ 24 % (↑ 3 až ↑ 50) ^b efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 až ↑ 34) C _{max} : ↑ 14 % (↑ 4 až ↑ 26) C _{min} : ↑ 25 % (↑ 7 až ↑ 46) ^b (inhibícia oxidačného metabolizmu sprostredkovaného CYP) Pri podaní efavirenu s ritonavírom v dávke 500 mg alebo 600 mg dvakrát denne nebola táto kombinácia dobre tolerovaná (vyskytli sa napríklad závrat, nauzea, parestézia a zvýšené pečeňové enzýmy). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o znášanlivosti efavirenu s nízkou dávkou ritonavíru (100 mg, jedenkrát alebo dvakrát denne).	Pri použití efavirenu s nízkou dávkou ritonavíru je potrebné brať do úvahy možnosť nárastu incidencie nežiaducich účinkov spojených s efavirenzom v dôsledku možnej farmakodynamickej interakcie.
sachinavir/ritonavir/efavirenz	Interakcia sa neštudovala.	Na stanovenie odporúčania dávky nie sú k dispozícii žiadne údaje. Pozri tiež vyššie riadok o ritonavíre. Použitie efavirenu v kombinácii so sachinavírom ako samotným inhibítorom proteázy sa neodporúča.
Antagonista CCR5		
maravirok/efavirenz (100 mg dvakrát denne/600 mg raz denne)	maravirok: AUC ₁₂ : ↓ 45 % (↓ 38 až ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 až ↓ 62) Koncentrácia efavirenu sa nemerala, neočakáva sa žiadny následok.	Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku obsahujúceho maravirok.
Inhibitor prenosu reťazcov integrázou		
raltegravir/efavirenz (400 mg jednotlivá dávka/ -)	raltegravir: AUC: ↓ 36 % C ₁₂ : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (indukcia UGT1A1)	Nie je potrebná úprava dávky raltegravíru.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
NRTI a NNRTI		
NRTI/efavirenz	Neuskutočnili sa špecifické interakčné štúdie s efavirenzom a inými NRTI ako lamivudínom, zidovudínom a tenofovir-dizoproxilom. Klinicky významné interakcie sa neočakávajú, keďže NRTI sú metabolizované inou cestou ako efavirenz a je nepravdepodobné, že dôjde ku kompetícii o rovnaké metabolické enzýmy a eliminačné dráhy.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
NNRTI/efavirenz	Interakcia sa neštudovala.	Keďže sa pri použití dvoch NNRTI nedokázal prínos pokiaľ ide o účinnosť a bezpečnosť, súbežné podanie efavirenu a ďalšieho NNRTI sa neodporúča.
Antivirotiká proti hepatitíde C		
boceprevir/efavirenz (800 mg trikrát denne/600 mg raz denne)	boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C _{max} : ↔ 8 % C _{min} : ↓ 44 % efavirenz: AUC: ↔ 20 % C _{max} : ↔ 11 % (indukcia CYP3A – účinok na boceprevir) *0-8 hodín Žiadny účinok (↔) znamená zníženie odhadovaného priemerného pomeru o ≤ 20% alebo zvýšenie odhadovaného priemerného pomeru o ≤ 25%	Pri podávaní s efavirenzom boli minimálne plazmatické koncentrácie bocepreviru znížené. Klinický dôsledok tohto pozorovaného zníženia minimálnych koncentrácií bocepreviru nebol priamo vyhodnotený.
telaprevir/efavirenz (1 125 mg q8h/600 mg raz denne)	telaprevir (v porovnaní s 750 mg q8h): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 až ↓ 27) C _{max} : ↓ 14 % (↓ 3 až ↓ 24) C _{min} : ↓ 25 % (↓ 14 až ↓ 34)% efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 až ↓ 26) C _{max} : ↓ 24 % (↓ 15 až ↓ 32) C _{min} : ↓ 10 % (↑ 1 až ↓ 19)% (indukcia CYP3A efavirenzom)	Ak sa podáva efavirenz a telaprevir súbežne, má sa použiť telaprevir 1 125 mg každých 8 hodín.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
simeprevir/efavirenz (150 mg raz denne/600 mg raz denne)	simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 až ↓ 74) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 46 až ↓ 56) C _{min} : ↓ 91 % (↓ 88 až ↓ 92) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Žiadny účinok (↔) znamená zníženie odhadovaného priemerného pomeru o ≤ 20% alebo zvýšenie odhadovaného priemerného pomeru o ≤ 25% (indukcia enzýmu CYP3A4)	Súbežné podávanie simepreviru s efavirenzom viedlo k signifikantnému zníženiu plazmatických koncentrácií simepreviru z dôvodu indukcie CYP3A efavirenzom, ktoré môže viesť k strate terapeutického účinku simepreviru. Súbežné podávanie simepreviru s efavirenzom sa neodporúča.
elbasvir/grazoprevir	elbasvir: AUC: ↓ 54 % C _{max} : ↓ 45 % grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C _{max} : ↓ 87 %	Súbežné podávanie STOCRINU s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindikované (pozri časť 4.3), pretože môže viesť k strate virologickej odpovede na elbasvir/grazoprevir. Táto strata je dôsledkom významného poklesu plazmatických koncentrácií elbasviru a grazopreviru vyvolaného indukciou CYP3A4 alebo P-gp (pre ďalšie informácie pozri súhrn charakteristických vlastností lieku obsahujúceho elbasvir/grazoprevir).
sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	sofosbuvir: C _{max} : ↑ 38 % Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C _{max} : ↓ 47 % C _{min} : ↓ 57 % Očakáva sa: ↓ voxilapreviru	Súbežné podávanie efavirenu/emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilu so sofosbuvírom/velpatasvírom viedlo k významnému zníženiu plazmatických koncentrácií velpatasvíru z dôvodu indukcie CYP3A efavirenzom, čo môže viesť k strate liečebného účinku velpatasvíru. Hoci sa to neskúmalo, predpokladá sa podobné zníženie expozície u voxilapreviru. Súbežné podávanie STOCRINU so sofosbuvírom/velpatasvírom alebo sofosbuvírom/velpatasvírom/voxilaprevírom sa neodporúča (pre ďalšie informácie pozri súhrn charakteristických vlastností lieku obsahujúceho sofosbuvir/velpatasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir).

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
glekaprevir/pibrentasvir	↓glekapreviru ↓pibrentasviru	Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzom môže významne znížiť plazmatické koncentrácie glekapreviru a pibrentasviru, čo vedie k zníženiu terapeutického účinku. Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru s efavirenzom sa neodporúča. Ďalšie informácie sú uvedené v informáciách pre predpisovanie glekapreviru/pibrentasviru.
Antibiotiká		
azitromycín/efavirenz (600 mg jednotlivá dávka/400 mg raz denne)	Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
klaritromycín/efavirenz (500 mg q12h/400 mg raz denne)	klaritromycín: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 až ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 35) klaritromycín 14-hydroxy-metabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 až ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 až ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 až ↑ 19) (indukcia CYP3A4) Počas podávania efavirenu a klaritromycínu sa u 46 % neinfikovaných dobrovoľníkov vyskytla vyrážka.	Klinický význam týchto zmien v plazmatických hladinách klaritromycínu nie je známy. Namiesto klaritromycínu možno zvážiť podanie alternatívneho lieku (napr. azitromycínu). Úprava dávky efavirenu nie je potrebná.
iné makrolidové antibiotiká (napr. erytromycín)/efavirenz	Interakcia sa neštudovala.	Na stanovenie odporúčania dávky nie sú k dispozícii žiadne údaje.
Liečivá proti mykobaktériám		
rifabutín/efavirenz (300 mg raz denne/600 mg raz denne)	rifabutín: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 až ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 až ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 až ↑ 1) (indukcia CYP3A4)	Pri podávaní s efavirenzom sa má denná dávka rifabutínu zvýšiť o 50 %. Zvážte zdvojnásobenie dávky rifabutínu v režimoch, kde sa rifabutín podáva 2 alebo 3-krát týždenne v kombinácii s efavirenzom. Klinický účinok tejto úpravy dávky sa dostatočne nevyhodnotil. Pri úprave dávky sa má zvážiť individuálna znášanlivosť a virologická odpoveď (pozri časť 5.2).

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
rifampicín/efavirenz (600 mg raz denne/600 mg raz denne)	efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 až ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 až ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 až ↓ 46) (indukcia CYP3A4 a CYP2B6)	Pri užívaní s rifampicínom u pacientov s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou môže zvýšenie dennej dávky efavirenu na 800 mg zabezpečiť expozíciu podobnú dennej dávke 600 mg, keď sa užíva bez rifampicínu. Klinický účinok tejto úpravy dávky sa dostatočne nevyhodnotil. Pri úprave dávky sa má zvážiť individuálna znášanlivosť a virologická odpoveď (pozri časť 5.2). Úprava dávky rifampicínu, vrátane 600 mg, nie je potrebná.
Antimykotiká		
itakonazol/efavirenz (200 mg q12h/600 mg raz denne)	itakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 až ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 až ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 až ↓ 58) (pokles koncentrácií itakonazolu: indukcia CYP3A4) hydroxyitakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 až ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 až ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 až ↓ 60) efavirenz: Žiadna klinicky významná farmakokinetická zmena.	Keďže nie je možné stanoviť odporúčanie pre dávku itakonazolu, má sa zvážiť alternatívna antimykotická liečba.
posakonazol/efavirenz --/400 mg raz denne	posakonazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (indukcia UDP-G)	Súbežnému použitiu posakonazolu a efavirenu sa má vyhnúť, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko.
vorikonazol/efavirenz (200 mg dvakrát denne/400 mg raz denne) vorikonazol/efavirenz (400 mg dvakrát denne/300 mg raz denne)	vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % efavirenz: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % vorikonazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 až ↑ 13)* C _{max} : ↑ 23 % (↓ 1 až ↑ 53)* efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 až ↑ 29)** C _{max} : ↔** * v porovnaní so samotnými 200 mg dvakrát denne ** v porovnaní so samotnými 600 mg raz denne (kompetitívna inhibícia oxidačného metabolizmu)	Ak sa STOCRIN podáva spolu s vorikonazolom, udržiavacia dávka vorikonazolu sa musí zvýšiť na 400 mg každých 12 hodín a dávka STOCRINU sa musí redukovať o 50 %, t.j. na 300 mg raz denne. Keď sa liečba vorikonazolom ukončí, má sa obnoviť pôvodná dávka efavirenu.
flukonazol/efavirenz (200 mg raz denne/400 mg raz denne)	Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
ketokonazol a iné imidazolové antimykotiká	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
Antimalariká		
artemeter/lumefantrín/ efavirenz (20/120 mg tableta, 6 dávok, každá po 4 tablety, počas 3 dní/600 mg raz denne)	artemeter: AUC: ↓ 51 % C _{max} : ↓ 21 % dihydroartemisinín: AUC: ↓ 46 % C _{max} : ↓ 38 % lumefantrín: AUC: ↓ 21 % C _{max} : ↔ efavirenz: AUC: ↓ 17 % C _{max} : ↔ (indukcia CYP3A4)	Keďže znížené koncentrácie artemeteru, dihydroartemisinínu alebo lumefantrínu môžu viesť k zníženiu účinnosti antimalarika, pri súbežnom podávaní tabliet efavirenz a artemeteru/lumefantrínu sa odporúča opatrnosť.
atovakvón a progvanilium chlorid/efavirenz (250/100 mg jednorazová dávka/600 mg raz denne)	atovakvón: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 až ↓ 84) C _{max} : ↓ 44 % (↓ 20 až ↓ 61) progvanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 až ↓ 65) C _{max} : ↔	Súbežnému podaniu atovakvónu/proguanilu s efavirenzom sa má vyhnúť.
ANTACIDÁ		
antacidum s hydroxidom hlinitým-hydroxidom horečnatým-simetikónom/efavirenz (30 ml jednotlivá dávka/400 mg jednotlivá dávka) famotidín/efavirenz (40 mg jednotlivá dávka/400 mg jednotlivá dávka)	Antacidá s hydroxidom hlinitým/horečnatým ani famotidín neovplyvnili absorpciu efavirenz.	Neočakáva sa, že súbežné podanie efavirenz s liekmi upravujúcimi žalúdočné pH ovplyvní absorpciu efavirenz.
ANXIOLYTIKÁ		
lorazepam/efavirenz (2 mg jednotlivá dávka/600 mg raz denne)	lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 až ↑ 14) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 2 až ↑ 32) Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
ANTIKOAGULANCIA		
warfarín/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Efavirenz môže zvýšiť alebo znížiť plazmatické koncentrácie a účinky warfarínu alebo acenokumarolu.	Môže byť potrebná úprava dávky warfarínu alebo acenokumarolu.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
ANTIKONVULZÍVA		
karbamazepín/efavirenz (400 mg raz denne/600 mg raz denne)	karbamazepín: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 až ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 až ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 až ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 až ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 až ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 až ↓ 53) (pokles koncentrácií karbamazepínu: indukcia CYP3A4; pokles koncentrácií efavirenu: indukcia CYP3A4 a CYP2B6) Rovnovážny stav AUC, C _{max} a C _{min} aktívneho epoxidového metabolitu karbamazepínu zostal nezmenený. Súbežné podanie vyšších dávok buď efavirenu alebo karbamazepínu sa neštudovalo.	Nie je možné stanoviť odporúčanie dávky. Má sa zväziť použitie alternatívneho antikonvulzíva. Plazmatické hladiny karbamazepínu sa majú pravidelne monitorovať.
fenytoín, fenobarbital a iné antikonvulzíva, ktoré sú substrátmi izoenzýmov CYP450	Interakcia sa neštudovala. Pri súbežnom podávaní s efavirenzom existuje možnosť zníženia alebo zvýšenia plazmatických koncentrácií fenytoínu, fenobarbitalu a iných antikonvulzív, ktoré sú substrátmi izoenzýmov CYP450.	Keď sa efavirenz podáva súbežne s antikonvulzívom, ktoré je substrátom izoenzýmov CYP450, majú sa pravidelne monitorovať hladiny antikonvulzíva.
kyselina valproová/efavirenz (250 mg dvakrát denne/600 mg raz denne)	Žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku efavirenu. Obmedzené údaje naznačujú, že nie je klinicky významný vplyv na farmakokinetiku kyseliny valproovej.	Nie je potrebná úprava dávky efavirenu. Pacientov je potrebné sledovať, aby sa zamedzilo kŕčom.
vigabatín/efavirenz gabapentín/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Klinicky významné interakcie sa nepredpokladajú, pretože vigabatín a gabapentín sa výhradne vylučujú nezmenené v moči a je nepravdepodobné, že budú súťažiť o rovnaké metabolické enzýmy a eliminačné dráhy ako efavirenz.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
ANTIDEPRESÍVA		
Inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI)		
sertralín/efavirenz (50 mg raz denne/600 mg raz denne)	sertralín: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 až ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 až ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 až ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 až ↑ 16) C _{min} : ↔ (indukcia CYP3A4)	Zvýšenie dávok sertralínu sa má riadiť klinickou odpoveďou. Úprava dávky efavirensu nie je potrebná.
paroxetín/efavirenz (20 mg raz denne/600 mg raz denne)	Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
fluoxetín/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Pretože fluoxetín má podobný metabolický profil s paroxetínom, t. j. silný inhibičný účinok na CYP2D6, predpokladá sa podobná neprítomnosť interakcie pre fluoxetín.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
Inhibítora spätného vychytávania noradrenalínu a dopamínu		
bupropión/efavirenz [150 mg jednorazová dávka (dlhodobé uvoľňovanie)/600 mg raz denne]	bupropión: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 až ↓ 62) C _{max} : ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 47) hydroxybupropión: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50 % (↑ 20 až ↑ 80) (indukcia CYP2B6)	Zvýšenia dávky bupropiónu sa majú riadiť podľa klinickej odpovede, ale maximálna odporúčaná dávka bupropiónu sa nemá prekročiť. Úprava dávky efavirensu nie je potrebná.
ANIHISTAMINIKÁ		
cetirizín/efavirenz (10 mg jednotlivá dávka/600 mg raz denne)	cetirizín: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 18 až ↓ 30) Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné. efavirenz: Žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
LIEČIVÁ NA KARDIOVASKULÁRNY SYSTÉM		
Blokátory kalciového kanála		
diltiazem/efavirenz (240 mg raz denne/600 mg raz denne)	diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 až ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 až ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 až ↓ 75) desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 až ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 až ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 až ↓ 75) N-monodesmetyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 až ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 až ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 až ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 až ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 až ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 až ↑ 26) (indukcia CYP3A4) Nárast farmakokinetických parametrov efavirenu sa nepovažuje za klinicky významný.	Úpravy dávok diltiazemu sa majú riadiť klinickou odpoveďou (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre diltiazem). Úprava dávky efavirenu nie je potrebná.
verapamil, felodipín, nifedipín a nikardipín	Interakcia sa neštudovala. Pri súbežnom podávaní efavirenu s blokátorom kalciového kanála, ktorý je substrátom enzýmu CYP3A4, existuje možnosť zníženia plazmatických koncentrácií blokátora kalciového kanála.	Úpravy dávok blokátora kalciového kanála sa majú riadiť klinickou odpoveďou (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre blokátor kalciového kanála).
LIEČIVÁ ZNIŽUJÚCE LIPIDY		
Inhibítory HMG Co-A reductázy		
atorvastatín/efavirenz (10 mg raz denne/600 mg raz denne)	atorvastatín: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 až ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 až ↓ 26) 2-hydroxyatorvastatín: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 až ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 až ↓ 23) 4-hydroxyatorvastatín: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 až ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 až ↓ 51) celkovo aktívne inhibítory HMG Co-A reductázy: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 až ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 až ↓ 26)	Hladiny cholesterolu sa majú pravidelne sledovať. Môže sa vyžadovať úprava dávky atorvastatínu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku s atorvastatínom). Úprava dávky efavirenu nie je potrebná.
pravastatín/efavirenz (40 mg raz denne/600 mg raz denne)	pravastatín: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 až ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 až ↑ 12)	Hladiny cholesterolu sa majú pravidelne sledovať. Môže sa vyžadovať úprava dávky pravastatínu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku s pravastatínom). Úprava dávky efavirenu nie je potrebná.

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
simvastatín/efavirenz (40 mg raz denne/600 mg raz denne)	simvastatín: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 až ↓ 73) C _{max} : ↓ 76 % (↓ 63 až ↓ 79) kyselina simvastatínová: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 až ↓ 68) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 32 až ↓ 58) celkovo aktívne inhibítory HMG Co-A reduktázy: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 až ↓ 68) C _{max} : ↓ 62 % (↓ 55 až ↓ 78) (indukcia CYP3A4) Súbežné podávanie efavirenzu s atorvastatínom, pravastatínom alebo simvastatínom neovplyvnilo hodnoty AUC alebo C _{max} efavirenzu.	Hladiny cholesterolu sa majú pravidelne sledovať. Môže sa vyžadovať úprava dávky simvastatínu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku so simvastatínom). Úprava dávky efavirenzu nie je potrebná.
rosuvastatín/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Rosuvastatín sa prevažne vylučuje nezmenený stolicou, preto sa interakcia s efavirenzom neočakáva.	Nie je potrebná úprava dávky žiadneho z liečiv.
HORMONÁLNE KONTRACEPTÍVA		
Perorálne: etinylestradiol+norgestimát/efavirenz (0,035 mg+0,25 mg raz denne/600 mg raz denne)	etinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 až ↓ 25) norelgestromín (aktívny metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 až ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 až ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 až ↓ 85) levonorgestrel (aktívny metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 až ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 až ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 až ↓ 90) (indukcia metabolizmu) efavirenz: žiadna klinicky významná interakcia Klinický význam týchto účinkov nie je známy.	Spolu s hormonálnymi kontraceptívami sa musí používať spoľahlivá metóda bariérovej antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
Injekčné: depotný medroxyprogesterónacetát (DMPA)/efavirenz (150 mg jednorazová i.m. dávka DMPA)	V 3-mesačnej štúdií liekovej interakcie sa medzi jedincami dostávajúcimi antiretrovírusovú liečbu obsahujúcu efavirenz a jedincami, ktorí nedostávali antiretrovírusovú liečbu, nezistili žiadne významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch MPA. Podobné výsledky zistili iní investigátori, hoci v druhej štúdií boli plazmatické hladiny MPA variabilnejšie. V oboch štúdiách zostali plazmatické hladiny progesterónu u jedincov dostávajúcich efavirenz a DMPA nízke, zodpovedajúce supresii ovulácie.	Z dôvodu dostupnosti obmedzených informácií sa spolu s hormonálnymi kontraceptívami musí používať spoľahlivá metóda bariérovej antikoncepcie (pozri časť 4.6).
Implantát: etonogestrel/efavirenz	Dá sa očakávať znížená expozícia etonogestrelu (indukcia CYP3A4). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov vystavených efavirenu príležitostne vyskytli hlásenia o zlyhaní kontraceptív s etonogestrelom.	Spolu s hormonálnymi kontraceptívami sa musí používať spoľahlivá metóda bariérovej antikoncepcie (pozri časť 4.6).
IMUNOSUPRESÍVA		
imunosupresíva metabolizované CYP3A4 (napr. cyklosporín, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcia sa neštudovala. Dá sa očakávať znížená expozícia imunosupresívu (indukcia CYP3A4). Neočakáva sa, že tieto imunosupresíva ovplyvnia expozíciu efavirenu.	Môže sa vyžadovať úprava dávky imunosupresíva. Pri začiatku alebo ukončení liečby efavirenzom sa počas minimálne 2 týždňov (pokiaľ sa nedosiahnu stabilné koncentrácie) odporúča dôkladné sledovanie koncentrácií imunosupresíva.
OPIOIDY		
metadón/efavirenz (trvalé udržiavanie, 35-100 mg raz denne/600 mg raz denne)	metadón: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 až ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 až ↓ 59) (indukcia CYP3A4) V štúdií narkomanov infikovaných HIV viedlo súbežné podanie efavirenu s metadónom k zníženiu plazmatických hladín metadónu a k opioidným abstinenčným príznakom. Aby sa zmiernili abstinenčné príznaky, dávka metadónu sa zvýšila priemerne o 22 %.	Súbežnému podaniu s efavirenzom sa má vyhnúť kvôli riziku predĺženia QTc intervalu (pozri časť 4.3).

Liečivo podľa terapeutických oblastí (dávka)	Účinky na hladiny liečiva Priemerná percentuálna zmena AUC, C _{max} , C _{min} s intervalmi spoľahlivosti, ak sú dostupné ^a (mechanizmus)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s efavirenzom
buprenorfin/naloxon/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓ 50 % norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % efavirenz: žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia	Napriek zníženiu expozície buprenorfinu sa u žiadneho pacienta neprejavili abstinenčné príznaky. Ak sa podávajú súbežne, nemusí byť potrebná úprava dávky buprenorfinu ani efavirenu.

^a 90% intervaly spoľahlivosti, pokiaľ nie je uvedené inak.

^b 95% intervaly spoľahlivosti.

Iné interakcie: Efavirenz sa neviaže na kanabinoïdné receptory. Pri niektorých skriningových metódach u neinfikovaných a HIV infikovaných jedincov, ktorí dostávali efavirenz, boli hlásené falošne pozitívne výsledky testu na prítomnosť kanabinoïdov v moči. V takých prípadoch sa odporúča potvrdzovacie testovanie špecifickejšou metódou, ako je plynová chromatografia alebo hmotnostná spektrometria.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Vždy je potrebné používať bariérovú antikoncepciu v kombinácii s inými antikoncepčnými metódami (napr. perorálnymi alebo inými hormonálnymi kontraceptívami, pozri časť 4.5). Z dôvodu dlhého polčasu efavirenu sa odporúča používať vhodné kontraceptívne prostriedky počas 12 týždňov po ukončení liečby efavirenzom.

Gravidita

Efavirenz sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav pacientky nevyžaduje takúto liečbu. Ženy vo fertilnom veku majú pred začatím liečby efavirenzom absolvovať tehotenský test (pozri časť 5.3).

Vyskytlo sa sedem retrospektívnych hlásení o nálezoch konzistentných s defektmi neurálnej trubice vrátane meningomyelokély, všetky u matiek vystavených režimom obsahujúcim efavirenz (okrem akýchkoľvek tabliet obsahujúcich fixnú kombináciu dávky efavirenu) v prvom trimestri. Dva ďalšie prípady (1 prospektívny a 1 retrospektívny), vrátane udalostí konzistentných s defektmi neurálnej trubice, boli hlásené pri tablete obsahujúcej fixnú kombináciu efavirenu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxil. Kauzálny vzťah týchto príhod k používaniu efavirenu nebol stanovený a menovateľ nie je známy. Keďže sa defekty neurálnej trubice vyskytujú počas prvých 4 týždňov fetálneho vývoja (obdobie počas ktorého sa neurálne trubice uzatvárajú), toto možné riziko by sa týkalo žien vystavených efavirenu počas prvého trimestra gravidity.

Do júla 2013 dostal Register gravidít s antiretrovírusovou liečbou (APR) prospektívne hlásenia o 904 graviditách s expozíciou režimom obsahujúcim efavirenz počas prvého trimestra, končiacich 766 živými pôrodmi. U jedného dieťaťa sa hlásil defekt neurálnej trubice a frekvencia a typ ostatných vrodených chýb boli podobné chybám, ktoré sa pozorovali u detí vystavených režimom bez efavirenu, ako aj chybám v HIV negatívnych kontrolných skupinách. Výskyt defektov neurálnej trubice sa vo všeobecnej populácii pohybuje od 0,5-1 prípadu na 1 000 živých pôrodov.

U opíc liečených efavirenzom sa pozorovali malformácie plodov (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Preukázalo sa vylučovanie efavirenu do ľudského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch efavirenu u novorodencov/dojčiat. Riziko pre dojča nie je možné vylúčiť. Počas liečby efavirenom sa má dojčenie prerušiť. Odporúča sa, aby ženy infikované HIV za žiadnych okolností svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

Účinok efavirenu na fertilitu samcov a samíc potkanov sa hodnotil len pri dávkach, pri ktorých sa dosiahli systémové expozície lieku ekvivalentné alebo nižšie ako expozície dosiahnuté u ľudí, ktorým sa podávajú odporúčané dávky efavirenu. V týchto štúdiách efavirenz nenarušil párenie alebo fertilitu u samcov alebo samíc potkanov (dávky až do 100 mg/kg dvakrát denne) a nepôobil na spermie alebo potomkov liečených samcov potkanov (dávky až do 200 mg dvakrát denne). Reprodukčné správanie potomkov narodených samiciam potkanov, ktorým sa podával efavirenz, nebolo ovplyvnené.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Efavirenz môže spôsobiť závrat, poruchu koncentrácie a/alebo ospalosť. Pacientov je potrebné poučiť, že ak sa u nich vyskytnú tieto príznaky, nemajú vykonávať potenciálne nebezpečné úlohy, ako sú vedenie motorových vozidiel alebo obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Efavirenz sa skúmal u viac ako 9 000 pacientov. V kontrolovaných klinických štúdiách v podskupine 1 008 dospelých pacientov, ktorí dostávali 600 mg efavirenu denne v kombinácii s PI a/alebo NRTI, najčastejšie nežiaduce reakcie dosahujúce aspoň stredný stupeň závažnosti hlásené najmenej u 5 % pacientov boli vyrážka (11,6 %), závrat (8,5 %), nauzea (8,0 %), bolesti hlavy (5,7 %) a únava (5,5 %). Najvýraznejšie nežiaduce reakcie súvisiace s efavirenom sú vyrážka a príznaky zo strany nervového systému. Príznaky zo strany nervového systému sa zvyčajne objavia krátko po začatí liečby a spravidla ustúpia po prvých 2 – 4 týždňoch. U pacientov liečených efavirenom sa hlásili závažné kožné reakcie, ako napr. Stevenson-Johnsonov syndróm a multiformný erytém; psychické nežiaduce reakcie vrátane ťažkej depresie, suicidálne úmrtie a psychotické správanie, a záchvaty. Podanie efavirenu súčasne s potravou môže zvýšiť expozíciu efavirenu a môže viesť k zvýšeniu frekvencie nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

Dlhodobý bezpečnostný profil režimov obsahujúcich efavirenz bol hodnotený v kontrolovanom skúšaní (006), v ktorom pacienti dostávali efavirenz+zidovudín+lamivudín (n=412, medián trvania 180 týždňov), efavirenz+indinavir (n=415, medián trvania 102 týždňov) alebo indinavir+zidovudín+lamivudín (n=401, medián trvania 76 týždňov). Dlhodobé užívanie efavirenu v tejto štúdií nebolo spojené so žiadnymi novými bezpečnostnými problémami.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie stredne ťažkej až ťažkej závažnosti s prinajmenšom možným vzťahom k liečebnej schéme (na základe prisúdenia vyšetrujúcim) hlásené v klinických štúdiách s efavirenom v odporúčaných dávkach v kombinovanej liečbe (n=1 008) sú vymenované nižšie. Kurzívou sú tiež vymenované nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v súvislosti s antiretrovírusovými liečebnými režimami obsahujúcimi efavirenz po uvedení lieku na trh. Frekvencia je definovaná pomocou nasledovných pravidiel: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy imunitného systému	
menej časté	precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	
časté	hypertriglyceridémia*
menej časté	hypercholesterolémia*
Psychické poruchy	
časté	nezvyčajné sny, úzkosť, depresia, insomniá*
menej časté	afektívna labilita, agresivita, stavy zmätenosti, euforická nálada, halucinácie, mánia, paranoja, <i>psychóza</i> [‡] , samovražedné pokusy, samovražedné myšlienky, katatónia*
zriedkavé	<i>bludy</i> ^{††} , <i>neuróza</i> ^{††} , <i>dokonané suicídium</i> ^{††*}
Poruchy nervového systému	
časté	<i>poruchy cerebelárnej koordinácie a rovnováhy</i> [‡] , poruchy pozornosti (3,6 %), závrat (8,5 %), bolesť hlavy (5,7 %), somnolencia (2,0 %)*
menej časté	agitovanosť, amnézia, ataxia, abnormálna koordinácia, kŕče, poruchy myslenia, <i>tremor</i> [‡]
neznáme	<i>encefalopatia</i>
Poruchy oka	
menej časté	rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	
menej časté	<i>tinnitus</i> [‡] , vertigo
Poruchy ciev	
menej časté	<i>návaly tepla</i> [‡]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
časté	bolesť brucha, hnačka, nauzea, vracanie
menej časté	pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
časté	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST)*, zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT)*, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (GGT)*
menej časté	akútna hepatitída
zriedkavé	<i>hepatálne zlyhanie</i> ^{††*}
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
veľmi časté	vyrážka (11,6 %)*
časté	pruritus
menej časté	multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm*
zriedkavé	<i>fotoalergická dermatitída</i> [‡]

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
menej časté	gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
časté	únava

^{*},[†],^{‡‡} Viac informácií pozri v časti *Opis vybraných nežiaducich reakcií*.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Informácie o sledovaní po uvedení lieku na trh

[†]Tieto nežiaduce reakcie sa objavili počas sledovania po uvedení lieku na trh; frekvencie však boli stanovené použitím údajov zo 16 klinických skúšaní (n=3 969).

^{‡‡}Tieto nežiaduce reakcie sa objavili počas sledovania po uvedení lieku na trh, ale neboli hlásené ako udalosti súvisiace s liekom u pacientov liečených efavirenzom v 16 klinických skúšaní. Kategória frekvencie „zriedkavé“ bola definovaná podľa pokynov Smernice pre súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC) (rev. 2, sept. 2009) na základe odhadov hornej hranice 95% intervalu spoľahlivosti pre 0 udalostí vzhľadom na počet osôb liečených efavirenzom v týchto klinických skúšaní (n=3 969).

Vyrážka

V klinických štúdiách sa vyskytla kožná vyrážka u 26 % pacientov liečených efavirenzom v dávke 600 mg, v porovnaní so 17 % pacientov z kontrolných skupín. U 18 % pacientov liečených efavirenzom sa výskyt kožnej vyrážky dával do súvisu s liečbou. Vyrážka ťažkého stupňa sa vyskytla u menej ako 1 % pacientov liečených efavirenzom a 1,7 % pacientov vysadilo liečbu kvôli vyrážke. Incidencia multiformného erytému alebo Stevensovho-Johnsonovho syndrómu bola približne 0,1 %.

Vyrážky sú spravidla makulopapulárne erupcie mierneho až stredne ťažkého stupňa, ktoré sa objavujú v prvých dvoch týždňoch od začiatku liečby efavirenzom. U väčšiny pacientov vyrážka ustúpi pri pokračujúcej liečbe efavirenzom v priebehu jedného mesiaca. Pacientom, ktorí prerušia liečbu pre vyrážku, možno efavirenz znovu nasadiť. Keď sa efavirenz nasadzuje znovu, odporúča sa použiť vhodné antihistaminiká a/alebo kortikosteroidy.

Skúsenosť s podávaním efavirenzom pacientom, ktorí prestali užívať iné antiretrovírusové látky zo skupiny NNRTI, je obmedzená. Hlásené výskytu opakujúcej sa vyrážky po prechode z nevirapínu na liečbu efavirenzom, založené najmä na retrospektívnych údajoch kohorty publikovaných v literatúre, boli v rozmedzí 13 až 18 % porovnateľnom s výskytom pozorovaným u pacientov liečených efavirenzom v klinických štúdiách (pozri časť 4.4).

Psychické príznaky

U pacientov liečených efavirenzom boli hlásené závažné psychické nežiaduce reakcie. V kontrolovaných skúšaní bola frekvencia špecifických závažných psychických príhod nasledovná:

	Liečebný režim s efavirenzom (n=1 008)	Kontrolný liečebný režim (n=635)
- ťažká depresia	1,6 %	0,6 %
- suicidálne úmysly	0,6 %	0,3 %
- nefatálne suicidálne pokusy	0,4 %	0 %
- agresívne správanie	0,4 %	0,3 %
- paranoidné reakcie	0,4 %	0,3 %
- manické reakcie	0,1 %	0 %

Pacienti s anamnézou psychickej poruchy mali väčšie riziko týchto závažných psychických nežiaducich reakcií s frekvenciami výskytu každého z vyššie uvedených príznakov v rozsahu od 0,3 % pre manické reakcie až po 2,0 % pre ťažkú depresiu a suicidálne úmysly. Po uvedení lieku na trh boli hlásené tiež suicidálne úmrtia, halucinácie, psychotické správanie a katatónia.

Príznaky zo strany nervového systému

V kontrolovaných klinických skúšaní boli často hlásené nežiaduce reakcie, ale nie len tie: závrat, insomnie, somnolencia, poruchy koncentrácie a nezvyčajné sny. Príznaky zo strany nervového systému strednej až ťažkej intenzity sa vyskytli u 19 % pacientov (ťažké 2 %) v porovnaní s 9 % (ťažké 1 %) pacientov z kontrolných skupín. V klinických štúdiách prerušilo liečbu kvôli takýmto príznakom 2 % pacientov, ktorí sa liečili efavirenzom.

Príznaky zo strany nervového systému sa zvyčajne objavia počas prvého alebo prvých dvoch dní liečby a spravidla ustúpia po prvých 2 - 4 týždňoch. V štúdií s neinfikovanými dobrovoľníkmi bol medián objavenia sa reprezentatívneho príznaku zo strany nervového systému 1 hodina po podaní dávky a medián jeho trvania bol 3 hodiny. Príznaky zo strany nervového systému sa môžu vyskytnúť častejšie, ak sa užíva efavirenz s jedlom, možno z dôvodu zvýšenia plazmatických hladín efavirenu (pozri časť 5.2). Zdá sa, že podávanie lieku večer pred spaním zlepšuje znášanlivosť týchto príznakov a možno ho odporúčať počas prvých týždňov liečby a u pacientov, u ktorých tieto príznaky pretrvávajú (pozri časť 4.2). Nebolo preukázané, že by zníženie dávky alebo rozdelenie dennej dávky malo z tohto hľadiska priaznivý účinok.

Analýza dlhodobých údajov ukázala, že pri liečbe trvajúcej dlhšie ako 24 týždňov bola incidencia nových príznakov zo strany nervového systému medzi pacientmi liečenými efavirenzom spravidla rovnaká ako u pacientov v kontrolnom ramene.

Po uvedení lieku na trh sa hlásili ataxia a encefalopatia spojené s vysokými hladinami efavirenu, ktoré sa vyskytli mesiace až roky po začatí liečby efavirenzom (pozri časť 4.4).

Hepatálne zlyhanie

Po uvedení lieku na trh sa vyskytlo niekoľko hlásení hepatálneho zlyhania vrátane prípadov u pacientov bez predošlého ochorenia pečene alebo iných identifikovateľných rizikových faktorov, ktoré boli charakterizované fulminantným priebehom, vyvíjajúcim sa v niektorých prípadoch k transplantácii alebo úmrtiu.

Syndróm imunitnej reaktívacie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osteonekróza

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne známymi rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Odchýlky laboratórnych vyšetrení

Pečeňové enzýmy: Zvýšenie AST a ALT na viac ako päťnásobok hornej hranice normálneho rozmedzia (ULN) sa zaznamenalo u 3 % z 1 008 pacientov liečených efavirenzom v dávke 600 mg (5-8 % po dlhodobej liečbe v štúdiu 006). Podobné zvýšenia sa pozorovali u pacientov z kontrolných skupín (5 % po dlhodobej liečbe). Zvýšenie GGT na viac ako päťnásobok ULN sa pozorovalo u 4 % všetkých pacientov, ktorí dostávali 600 mg efavirenu a 1,5-2 % pacientov z kontrolných skupín (7 % pacientov liečených efavirenzom a 3 % kontrolných pacientov po dlhodobej liečbe). Izolované zvýšenia GGT u pacientov, ktorí dostávajú efavirenz, môžu byť odrazom enzymatickej indukcie.

V dlhodobej štúdií (006) prerušilo liečbu 1 % pacientov v každom liečebnom ramene pre poruchy pečene alebo žlčového systému.

Amyláza: V klinickom skúšaní v podskupine 1 008 pacientov sa pozorovali asymptomatické zvýšenia hladín amylázy v sére nad 1,5-násobok hornej hranice normy u 10 % pacientov liečených efavirenzom a u 6 % pacientov liečených kontrolnými režimami. Klinická významnosť asymptomatických zvýšení amylázy v sére nie je známa.

Metabolické parametre

Počas antiretrovirusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky u detí boli spravidla podobné ako u dospelých pacientov. Vyrážka sa u detí vyskytovala častejšie (v klinickej štúdií zahrňujúcej 57 detí, ktoré dostávali efavirenz počas 48-týždňového obdobia, bola hlásená vyrážka v 46 %) a bola častejšie závažnejšieho stupňa ako u dospelých (vyrážka ťažkého stupňa bola hlásená u 5,3 % detí). Pred začatím liečby efavirenzom u detí sa má zvážiť profylaxia vhodnými antihistaminikami. Hoci príznaky zo strany nervového systému mladšie deti ťažko popisujú, zdá sa, že sa u detí objavujú menej často a sú spravidla mierne. V štúdií 57 detí malo 3,5 % pacientov príznaky zo strany nervového systému stredne ťažkej intenzity, a to predovšetkým závrat. Žiadne dieťa nemalo príznaky ťažkého stupňa ani neprerušilo liečbu v dôsledku príznakov zo strany nervového systému.

Iné osobitné populácie

Pečeňové enzýmy u koinfikovaných pacientov s hepatítidou B alebo C

V súbore dlhodobých údajov zo štúdie 006 bolo 137 pacientov liečených režimami obsahujúcimi efavirenz (medián trvania liečby 68 týždňov) a 84 pacientov liečených kontrolným režimom (medián trvania 56 týždňov) séropozitívnych pri skríningu na hepatítidu B (pozitívny povrchový antigén) a/alebo C (pozitívne protilátky proti hepatítide C). Medzi koinfikovanými pacientmi v štúdií 006 došlo k zvýšeniu AST na viac ako päťnásobok ULN u 13 % pacientov liečených efavirenzom a u 7 % kontrol a k zvýšeniu ALT na viac ako päťnásobok ULN u 20 % pacientov liečených efavirenzom a u 7 % kontrol. Spomedzi koinfikovaných pacientov prerušilo liečbu kvôli poruchám pečene 3 % z tých, ktorí boli liečení efavirenzom, a 2 % v kontrolnom ramene (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

U niektorých pacientov, ktorí náhodne užili 600 mg liečiva dvakrát denne, boli hlásené zosilnené príznaky zo strany nervového systému. U jedného pacienta sa pozorovali mimovoľné záškľby svalstva.

Liečba predávkovania efavirenzom má pozostávať zo všeobecnej podpornej liečby, vrátane sledovania vitálnych funkcií a pozorovania pacientovho klinického stavu. Na odstránenie nevstrebateľného efavirenzu je možné podať aktívne uhlie. Špecifické antidotum na predávkovanie efavirenzom neexistuje. Keďže efavirenz sa silne viaže na bielkoviny, je nepravdepodobné, že by sa dialýzou podarilo odstrániť významnejšie množstvá liečiva z krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie. Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy. ATC kód: J05A G03.

Mechanizmus účinku

Efavirenz je NNRTI HIV-1. Efavirenz je nekompetitívny inhibítor HIV-1 reverznej transkriptázy (RT) a významne neinhibuje HIV-2 RT alebo bunkové DNA polymerázy (α , β , γ alebo δ).

Elektrofyziológia srdca

Vplyv efavirenu na QTc interval sa hodnotil v otvorenej, pozitívne a placebom kontrolovanej skríženej QT štúdií s jednou fixnou sekvenciou s 3 periódami a s 3 liečebnými skupinami u 58 zdravých osôb, rozšírenej o CYP2B6 polymorfizmy. U osôb s genotypom CYP2B6*6/*6 po podaní dennej dávky 600 mg počas 14 dní bola priemerná C_{max} efavirenu 2,25-násobne zvýšená oproti priemernej C_{max} pozorovanej u osôb s genotypom CYP2B6*1/*1. Pozorovala sa pozitívna súvislosť medzi koncentráciou efavirenu a predĺžením QTc intervalu. Na základe súvislosti medzi koncentráciou a QTc je u osôb s genotypom CYP2B6*6/*6 po podaní dennej dávky 600 mg počas 14 dní priemerné predĺženie QTc intervalu a jeho horná hranica 90% intervalu spoľahlivosti 8,7 ms a 11,3 ms (pozri časť 4.5).

Antivírusová aktivita

Voľná koncentrácia efavirenu potrebná na dosiahnutie 90 až 95 % inhibície divokého typu alebo zidovudín-rezistentných laboratórnych a klinických izolátov *in vitro* sa pohybovala od 0,46 do 6,8 nmol/l v lymfoblastoidných bunkových líniiach, mononukleárných bunkách z periférnej krvi (PBMCs) a kultúrach makrofágov/monocytov.

Rezistencia

Účinnosť efavirenu v bunkových kultúrach proti variantom vírusu so substitúciami aminokyselín v polohe 48, 108, 179, 181 alebo 236 v RT alebo variantom so substitúciami aminokyselín v proteáze bola podobná ako účinnosť proti divokým typom vírusových kmeňov. Monosubstitúcie, ktoré spôsobili najvyššiu rezistenciu voči efavirenu v bunkovej kultúre, zodpovedali výmene leucínu za izoleucín v polohe 100 (L100I, 17- až 22-násobná rezistencia) a lyzínu za asparagín v polohe 103 (K103N, 18- až 33-násobná rezistencia). Viac ako 100-násobná strata vnímavosti sa pozorovala voči variantom HIV s expresiou K103N popri iných substitúciách aminokyselín v RT.

K103N bola najčastejšie pozorovaná substitúcia v RT v izolátoch vírusu od pacientov, u ktorých došlo k významnému opätovnému zvýšeniu vírusovej záťaže počas klinických štúdií s podávaním efavirenu v kombinácii s indinavirom alebo zidovudínom+lamivudínom. Táto mutácia sa pozorovala u 90 % pacientov užívajúcich efavirenz s virologickým zlyhaním. Pozorovali sa tiež substitúcie v RT v polohe 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 alebo 225, aj keď v nižšej frekvencii a často len v kombinácii s K103N. Typ substitúcií aminokyselín v RT súvisiaci s rezistenciou voči efavirenu nemal žiadny vzťah k iným protivírusovým liekom podávaným v kombinácii s efavirenom.

Skrížená rezistencia

Profily skríženej rezistencie efavirenu, nevirapínu a delavirdínu v bunkovej kultúre preukázali, že substitúcia K103N prepožičiava stratu vnímavosti voči všetkým trom NNRTI. Dva z troch vyšetrených klinických izolátov rezistentných voči delavirdínu vykazovali skríženú rezistenciu voči efavirenu a obsahovali substitúciu K103N. Tretí izolát, ktorý obsahoval substitúciu v polohe 236 RT, nevykazoval skríženú rezistenciu voči efavirenu.

Izoláty vírusu získané z PBMCs pacientov zaradených do klinických štúdií efavirenu, ktorí prejavovali známky zlyhania liečby (opakovaná záťaž vírusom), sa použili na hodnotenie vnímavosti voči NNRTI. Trinásť izolátov, ktoré sa predtým hodnotili ako rezistentné voči efavirenu, bolo tiež rezistentných voči nevirapínu a delavirdínu. V piatich z týchto izolátov rezistentných voči NNRTI sa zistila substitúcia K103N alebo zámena valínu za izoleucín v polohe 108 (V108I) v RT. Tri z testovaných izolátov od pacientov, u ktorých zlyhala liečba efavirenom, zostali aj naďalej citlivé na efavirenz v bunkovej kultúre a boli tiež citlivé na nevirapín a delavirdín.

Možnosť vzniku skríženej rezistencie medzi efavirenom a PI je nízka, pretože ide o rozdielne cieľové enzýmy. Možnosť skríženej rezistencie medzi efavirenom a NRTI je malá, keďže ide o rozdielne cieľové väzobné miesta a rozdielny mechanizmus účinku.

Klinická účinnosť

Efavirenz sa nesledoval v kontrolovaných štúdiách u pacientov s pokročilým štádiom ochorenia HIV, teda s počtom buniek CD4 < 50 buniek/mm³, ani u pacientov, ktorí dostávali predtým PI alebo NNRTI. Klinické skúsenosti z kontrolovaných štúdií, v ktorých sa podávali kombinácie vrátane kombinácií s didanozínom alebo zalcitabínom sú limitované.

Dve kontrolované štúdie (006 a ACTG 364) trvajúce približne jeden rok s podávaním efavirenu v kombinácii s NRTI a/alebo PI preukázali zníženie vírusovej záťaže pod hranicu merateľnosti testu a zvýšenie počtu CD4 lymfocytov tak u HIV-infikovaných pacientov, ktorí predtým nedostávali antiretrovírusovú liečbu, ako aj u tých, ktorí v minulosti dostávali NRTI. V štúdiu 020 sa počas 24 týždňov zistila podobná účinnosť u pacientov, ktorí v minulosti dostávali NRTI. V týchto štúdiách sa podával efavirenz v dávke 600 mg raz denne; dávka indinaviru bola 1 000 mg každých 8 hodín, ak sa podával súbežne s efavirenom, a 800 mg každých 8 hodín, ak sa podával bez efavirenu. Dávka nefinaviru bola 750 mg trikrát denne. V každej z týchto štúdií sa podávali štandardné dávky NRTI každých 12 hodín.

Štúdia 006, randomizované, otvorené skúšanie, porovnávalo efavirenz+zidovudín+lamivudín alebo efavirenz+indinavir s indinavirom+zidovudínom+lamivudínom u 1 266 pacientov, od ktorých sa vyžadovalo, že pred vstupom do štúdie nedostávali efavirenz, lamivudín, NNRTI a PI. Priemerný východiskový počet CD4 buniek bol 341 buniek/mm³ a priemerná východisková hladina HIV-RNA bola 60 250 kópií/ml. Výsledky účinnosti pre štúdiu 006 v podskupine 614 pacientov, ktorí boli zaradení počas najmenej 48 týždňov, sú uvedené v tabuľke 3. V analýze podielu pacientov reagujúcich na liečbu (pacient, ktorý štúdiu neukončil je zaradený k tým, u ktorých liečba zlyhala [NC=F]) sa pacienti, ktorí ukončili štúdiu predčasne z akéhokoľvek dôvodu, a pacienti, u ktorých chýbala niektorá hodnota HIV-RNA z obdobia pred alebo po hodnote, ktorá presiahla hranicu kvantifikácie, berú, ako keby mali v čase, kedy sa malo urobiť chýbajúce meranie, HIV-RNA nad 50 alebo nad 400 kópií/ml.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti pre štúdiu 006

Liečebný režim ^d	n	Podiel pacientov reagujúcich na liečbu (NC=F ^a) Plazmatická HIV-RNA		Priemerná zmena oproti východiskovému počtom CD4 buniek bunky/mm ³ (S.E.M. ^c) 48 týždňov
		< 400 kópií/ml (95% IS ^b)	< 50 kópií/ml (95% IS ^b)	
EFV+ZDV+3T	202	67 %	62 %	187
C		(60 %, 73 %)	(55 %, 69 %)	(11,8)
EFV+IDV	206	54 %	48 %	177
		(47 %, 61 %)	(41 %, 55 %)	(11,3)
IDV+ZDV+3TC	206	45 %	40 %	153
		(38 %, 52 %)	(34 %, 47 %)	(12,3)

^a NC=F, nedokončil=zlyhanie.

^b IS, interval spoľahlivosti.

^c S.E.M., stredná chyba priemeru.

^d EFV, efavirenz; ZDV, zidovudín; 3TC, lamivudín; IDV, indinavir.

Dlhodobé výsledky po 168 týždňoch štúdie 006 (160 pacientov ukončilo štúdiu s liečbou EFV+IDV, 196 pacientov s EFV+ZDV+3TC a 127 pacientov s IDV+ZDV+3TC) poukazujú na trvalosť odpovede podľa podielu pacientov s HIV-RNA < 400 kópií/ml, HIV-RNA < 50 kópií/ml a podľa priemernej zmeny počtu CD4 buniek oproti východiskovej hodnote.

Výsledky účinnosti pre štúdie ACTG 364 a 020 sú uvedené v tabuľke 4. V štúdiu ACTG 364 bolo zaradených 196 pacientov, ktorí boli liečení NRTI, ale nie PI alebo NNRTI. V štúdiu 020 bolo zaradených 327 pacientov, ktorí boli liečení NRTI, ale nie PI alebo NNRTI. Lekári mohli zmeniť svojim pacientom režim NRTI pri vstupe do štúdie. Podiel pacientov reagujúcich na liečbu bol najvyšší u tých, ktorým boli zmenené NRTI.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti pre štúdie ACTG 364 a 020

Číslo štúdie/ Liečebné režimy ^b	n	Podiel pacientov reagujúcich na liečbu (NC=F ^a) Plazmatická HIV-RNA				Priemerná zmena oproti východiskovému počtom CD4 buniek bunky/mm ³ (S.E.M. ^d)	
		%	(95% IS ^c)	%	(95% IS)		
Štúdia ACTG 364 48 týždňov		< 500 kópií/ml		< 50 kópií/ml			
EFV+NFV+NRTI	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV+NRTI	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV+NRTI	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Štúdia 020 24 týždňov		< 400 kópií/ml		< 50 kópií/ml			
EFV+IDV+NRTI	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV+NRTI	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC=F, nedokončil=zlyhanie

^b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudín; 3TC, lamivudín; IDV, indinavir; NRTI, nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy; NFV, nelfinavir.

^c IS, interval spoľahlivosti pre podiel reagujúcich pacientov.

^d S.E.M., stredná chyba priemeru.

--- neuskutočnené.

Pediatrická populácia: ACTG 382 je prebiehajúca nekontrolovaná štúdia s 57 pediatrickými pacientmi (vo veku 3-16 rokov), ktorí už predtým dostávali NRTI, ktorá má charakterizovať farmakokinetiku, antivírusovú účinnosť a bezpečnosť efavirenu podávaného v kombinácii s nelfinavirom (20-30 mg/kg trikrát denne) a jedným alebo viacerými NRTI. Počiatočná dávka

efavirenzu bola ekvivalentom dávky 600 mg (upravená podľa veľkosti tela vypočítanej na základe hmotnosti). Podiel pacientov reagujúcich na liečbu na základe analýzy NC=F percenta pacientov s hodnotou plazmatickej HIV-RNA < 400 kópií/ml v 48. týždni bol 60 % (95% IS: 47, 72) a 53 % (IS: 40, 66) na základe percenta pacientov s hodnotou plazmatickej HIV-RNA < 50 kópií/ml. Priemerný počet CD4 buniek stúpol oproti východiskovým hodnotám o $63 \pm 34,5$ buniek/mm³. Trvanie odpovede bolo podobné ako u dospelých pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálne koncentrácie efavirenzu v plazme 1,6-9,1 $\mu\text{mol/l}$ sa dosiahli do 5 hodín po podaní jednorazovej perorálnej dávky 100 mg až 1 600 mg neinfikovaným dobrovoľníkom. Dávkovo závislý vzostup C_{max} a AUC sa pozoroval po dávkach až do 1 600 mg; vzostup nebol celkom proporcionálny, čo poukazuje na znížené vstrebávanie vyšších dávok. Po opakovanom podávaní sa čas dosiahnutia maximálnych koncentrácií v plazme (3-5 hodín) nezmenil a plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave sa dosiahli za 6-7 dní.

U pacientov infikovaných HIV boli priemerná C_{max} , priemerná C_{min} a priemerná AUC v rovnovážnom stave lineárne pri 200 mg, 400 mg a 600 mg dennej dávke. U 35 pacientov užívajúcich efavirenz 600 mg denne bola C_{max} v rovnovážnom stave $12,9 \pm 3,7$ $\mu\text{mol/l}$ (29 %) [priemer \pm SD (% C.V.)], C_{min} v rovnovážnom stave $5,6 \pm 3,2$ $\mu\text{mol/l}$ (57 %) a AUC bola 184 ± 73 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{h}$ (40 %).

Vplyv potravy

Keď sa neinfikovaným dobrovoľníkom podala jednorazová dávka 600 mg efavirenzu filmom obalené tablety so stravou s vysokým obsahom tuku, bola v porovnaní s podaním nalačno AUC zvýšená o 28 % (90% IS: 22-33 %) a C_{max} o 79 % (90% IS: 58-102 %) (pozri časť 4.4).

Distribúcia

Efavirenz sa silne viaže (približne z 99,5-99,75 %) na bielkoviny ľudskej plazmy, najmä albumín. U pacientov infikovaných vírusom HIV-1 (n=9), ktorí dostávali efavirenz v dávke 200 až 600 mg raz denne počas najmenej jedného mesiaca, boli koncentrácie v cerebrospinálnom moku v rozsahu od 0,26 do 1,19 % (priemer 0,69 %) zodpovedajúcej plazmatickej koncentrácii. Tento pomer je približne 3-násobne vyšší ako frakcia efavirenzu v plazme neviazaná na bielkoviny (voľná).

Biotransformácia

Štúdie u ľudí a štúdie *in vitro* s mikrozómami ľudskej pečene preukázali, že efavirenz sa zásadne metabolizuje systémom cytochrómu P450 na hydroxylované metabolity, ktoré sa následne glukuronidujú. Tieto metabolity sú v podstate neúčinné voči HIV-1. Štúdie *in vitro* ukazujú, že hlavné izoenzýmy zodpovedné za metabolizmus efavirenzu sú CYP3A4 a CYP2B6 a že efavirenz inhibuje izoenzýmy 2C9, 2C19 a 3A4 systému P450. V *in vitro* štúdiách efavirenz neinhiboval CYP2E1 a inhiboval CYP2D6 a CYP1A2, ale len v koncentráciách značne prevyšujúcich tie, ktoré sa dosahujú klinicky.

U pacientov s homozygotným genetickým variantom G516T izoenzýmu CYP2B6 môže byť plazmatická expozícia efavirenzu zvýšená. Klinické dôsledky takejto súvislosti nie sú známe. Nedá sa však vylúčiť možnosť zvýšenej frekvencie a závažnosti nežiaducich účinkov súvisiacich s efavirenzom.

Zistilo sa, že efavirenz indukuje CYP3A4 a CYP2B6, čo vedie k indukcii jeho vlastného metabolizmu, čo môže byť u niektorých pacientov klinicky významné. U neinfikovaných dobrovoľníkov, ktorým sa podávali viacnásobné dávky 200-400 mg denne počas 10 dní, dosiahla

kumulácia nižšia ako očakávaný stupeň (bola o 22-42 % nižšia) a kratší terminálny polčas v porovnaní s podaním jednorazovej dávky (pozri nižšie). Zistilo sa tiež, že efavirenz indukuje UGT1A1. V prítomnosti efavirenz sú expozície raltegraviru (substrát UGT1A1) znížené (pozri časť 4.5, tabuľka 2).

Hoci údaje *in vitro* naznačujú, že efavirenz inhibuje CYP2C9 a CYP2C19, vyskytli sa protichodné hlásenia o zvýšených aj znížených expozíciách substrátom týchto enzýmov, ak sa podávali súbežne s efavirenzom *in vivo*. Výsledný účinok súbežného podávania nie je jasný.

Eliminácia

Efavirenz má relatívne dlhý terminálny polčas, minimálne 52 hodín po podaní jednorazových dávok a 40-55 hodín po viacnásobných dávkach. Približne 14-34 % rádioaktívne značeného efavirenz sa vylúčilo do moču a menej ako 1 % dávky sa vylúčilo do moču ako nezmenený efavirenz.

Porucha funkcie pečene

V štúdií s jednou dávkou bol polčas dvojnásobný u jediného pacienta s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C), čo poukazuje na možnosť podstatne vyššieho stupňa kumulácie. Štúdiá s viacnásobnou dávkou nepreukázala signifikantný účinok na farmakokinetiku efavirenz u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A) v porovnaní s kontrolami. Neexistujú dostatočné údaje pre stanovenie, či stredne ťažká alebo ťažká porucha funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B alebo C) ovplyvňuje farmakokinetiku efavirenz.

Pohlavie, rasa, staršie osoby

Aj keď obmedzené množstvo údajov naznačuje možnosť zvýšenej expozície efavirenz u žien, ako aj u pacientov z Ázie a Tichomorja, nezdá sa, že by efavirenz znášali horšie. Farmakokinetické štúdie u starších osôb sa neuskutočnili.

Pediatrická populácia

U 49 pediatrických pacientov, ktorí dostávali efavirenz v dávke ekvivalentnej 600 mg (dávka upravená podľa veľkosti tela vypočítanej na základe hmotnosti), bola hodnota C_{max} v rovnovážnom stave 14,1 $\mu\text{mol/l}$, hodnota C_{min} v rovnovážnom stave 5,6 $\mu\text{mol/l}$ a hodnota AUC 216 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{h}$. Farmakokinetika efavirenz u pediatrických pacientov bola podobná farmakokinetike u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Efavirenz nevykazoval v obvyklých testoch genotoxicity ani mutagénne ani klastogénne vlastnosti.

Efavirenz spôsobil resorpcie plodov u potkanov. Malformácie sa pozorovali u 3 z 20 plodov/novorodených opíc *Cynomolgus*, ktorých rodičia dostávali efavirenz v dávkach, ktorými sa dosahovali koncentrácie efavirenz v plazme podobné koncentráciám dosahovaným u ľudí. U jedného plodu sa vyskytla anencefalia a jednostranná anoftalmia so sekundárnym zväčšením jazyka, u ďalšieho plodu sa pozorovala mikroftalmia a u tretieho rázštep podnebia. U plodov potkanov a králikov, ktorým sa podával efavirenz, sa nepozorovali žiadne malformácie.

U opíc *Cynomolgus*, ktoré dostávali efavirenz počas ≥ 1 roka v dávke, ktorá viedla k priemerným hodnotám AUC približne 2-násobne vyšším ako u ľudí po odporúčanej dávke, sa pozorovala biliárna hyperplázia. Po skončení podávania biliárna hyperplázia regredovala. U potkanov sa pozorovala biliárna fibróza. U niektorých opíc užívajúcich efavirenz ≥ 1 rok v dávkach dosahujúcich plazmatické hodnoty AUC 4- až 13-násobne vyššie ako u ľudí po odporúčanej dávke sa pozorovali prerušované kŕčovité záchvaty (pozri časti 4.4 a 4.8).

Štúdie karcinogenicity preukázali zvýšenie incidencie hepatálnych a pulmonálnych nádorov u samíc myší, ale nie u samcov. Mechanizmus tvorby nádorov a potenciálny význam pre ľudí nie je známy.

Štúdie karcinogenicity u samcov myši, u samcov a samíc potkanov boli negatívne. Zatiaľ čo karcinogénny potenciál u ľudí nie je známy, tieto údaje naznačujú, že klinický prínos efavirenzu preváži potenciálne karcinogénne riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

STOCRIN 600 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety: sodná soľ kroskarmelózy, mikrokryštalická celulóza, natriumlaurylsulfát, hyprolóza, monohydrát laktózy, magnéziumstearát.

Filmový obal: hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 400, žltý oxid železitý (E172), karnaubský vosk.

STOCRIN 50 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety: sodná soľ kroskarmelózy, mikrokryštalická celulóza, natriumlaurylsulfát, hyprolóza, monohydrát laktózy, magnéziumstearát.

Filmový obal: hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 400, žltý oxid železitý (E172), karnaubský vosk.

STOCRIN 200 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety: sodná soľ kroskarmelózy, mikrokryštalická celulóza, natriumlaurylsulfát, hyprolóza, monohydrát laktózy, magnéziumstearát.

Filmový obal: hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 400, žltý oxid železitý (E172), karnaubský vosk.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Fľaše: 3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

STOCRIN 600 mg filmom obalené tablety

HDPE fľaše s polypropylénovým uzáverom bezpečným pred deťmi. Každá škatuľa obsahuje 1 fľašu s 30 filmom obalenými tabletami.

STOCRIN 50 mg filmom obalené tablety

HDPE fľaše s polypropylénovým uzáverom bezpečným pred deťmi. Každá škatuľa obsahuje 1 fľašu s 30 filmom obalenými tabletami.

STOCRIN 200 mg filmom obalené tablety

HDPE fľaše s polypropylénovým uzáverom bezpečným pred deťmi. Každá škatuľa obsahuje 1 fľašu s 90 filmom obalenými tabletami.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. máj 1999
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. apríl 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

STOCRIN 30 mg/ml perorálny roztok
efavirenz

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje: efavirenz 30 mg.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje kyselinu benzoovú (E210) a benzylalkohol (E1519).
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

180 ml perorálneho roztoku
Perorálna striekačka so zasúvacím adaptérom do hrdla fľaše.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Perorálny roztok sa má použiť v priebehu jedného mesiaca po prvom otvorení fľaše.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/111/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

STOCRIN 30 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

TEXT NA ŠTÍTKU PRE BALENIE VO FĽAŠI

1. NÁZOV LIEKU

STOCRIN 30 mg/ml perorálny roztok
efavirenz

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje: efavirenz 30 mg.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje kyselinu benzoovú (E210) a benzylalkohol (E1519).
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

180 ml perorálneho roztoku
Perorálna striekačka so zasúvacím adaptérom do hrdla fľaše.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Perorálny roztok sa má použiť v priebehu jedného mesiaca po prvom otvorení fľaše.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/111/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

STOCRIN 600 mg filmom obalené tablety
efavirenz

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje: efavirenz 600 mg.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/111/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

STOCRIN 600 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

TEXT NA ŠTÍTKU PRE BALENIE VO FEAŠI

1. NÁZOV LIEKU

STOCRIN 600 mg filmom obalené tablety
efavirenz

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje: efavirenz 600 mg.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/111/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

STOCRIN 50 mg filmom obalené tablety
efavirenz

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje: efavirenz 50 mg.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/111/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

STOCRIN 50 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

TEXT NA ŠTÍTKU PRE BALENIE VO FEAŠI

1. NÁZOV LIEKU

STOCRIN 50 mg filmom obalené tablety
efavirenz

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje: efavirenz 50 mg.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/111/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

STOCRIN 200 mg filmom obalené tablety
efavirenz

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje: efavirenz 200 mg.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/111/011

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

STOCRIN 200 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

TEXT NA ŠTÍTKU PRE BALENIE VO FEAŠI

1. NÁZOV LIEKU

STOCRIN 200 mg filmom obalené tablety
efavirenz

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje: efavirenz 200 mg.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/111/011

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Stocrin 30 mg/ml perorálny roztok efavirenz

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Stocrin a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Stocrin
3. Ako užívať Stocrin
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Stocrin
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Stocrin a na čo sa používa

Stocrin, ktorý obsahuje liečivo efavirenz, patrí do skupiny antiretrovirusových liekov nazývaných nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI). Je to **antiretrovirusový liek, ktorý pôsobí proti infekcii vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV)** tak, že znižuje množstvo vírusu v krvi. Používa sa u dospelých, dospievajúcich a u detí vo veku 3 rokov a starších.

Váš lekár vám predpísal Stocrin, pretože máte infekciu HIV. Stocrin užívaný v kombinácii s inými antiretrovirusovými liekmi znižuje množstvo vírusu v krvi. Toto posilní váš imunitný systém a zníži riziko rozvoja ochorení spojených s infekciou HIV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Stocrin

Neužívajte Stocrin

- **ak ste alergický** na efavirenz alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak potrebujete radu, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.
- **ak máte závažné ochorenie pečene.**
- **ak máte ochorenie srdca, ako napríklad zmeny v rytme alebo v rýchlosti tlkotu srdca, pomalý tlkot srdca alebo závažné ochorenie srdca.**
- ak ktokoľvek z vašej rodiny (rodičia, starí rodičia, bratia alebo sestry) náhle zomrel v dôsledku problému so srdcom alebo sa narodil s problémami so srdcom.
- ak vám váš lekár povedal, že máte vysoké alebo nízke hladiny elektrolytov ako napríklad draslíka alebo horčíka vo vašej krvi.

- **ak v súčasnosti užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov (pozri tiež „Iné lieky a Stocrin“):**
 - **astemizol alebo terfenadín** (používané na liečbu alergických príznakov),
 - **bepriidil** (používaný na liečbu ochorenia srdca),
 - **cisaprid** (používaný na liečbu pálenia záhy),
 - **námel'ové alkaloidy** (napríklad ergotamín, dihydroergotamín, ergometrín a metylergometrín) (používané na liečbu migrény a histamínovej bolesti hlavy (tzv. cluster headache)),
 - **midazolam alebo triazolam** (používané na pomoc pri zaspávaní),
 - **pimozid, imipramín, amitriptylín alebo klomipramín** (používané na liečbu určitých psychických ochorení),
 - **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*) (rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie a úzkosti),
 - **flekainid, metoprolol** (používané na liečbu nepravidelného tlkotu srdca),
 - **niektoré antibiotiká** (makrolidy, fluorochinolóny, imidazol),
 - **liečivá proti hubám triazolového typu,**
 - **niektoré liečivá proti malárii,**
 - **metadón** (používaný na liečbu závislosti od opiátov - omamných látok),
 - **elbasvir/grazoprevir.**

Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Užívanie týchto liekov spolu so Stocrinom môže viesť k závažným a/alebo život ohrozujúcim vedľajším účinkom, alebo môže zabrániť Stocrinu správne účinkovať.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Stocrin, obráťte sa na svojho lekára.

- **Stocrin sa musí užívať spolu s inými liekmi, ktoré pôsobia proti vírusu HIV.** Ak začnete užívať Stocrin, pretože vaša doterajšia liečba nezabránila rozmnožovaniu vírusu, súčasne musíte začať užívať aj ďalší liek, ktorý ste predtým neužívali.
- **Infekciu HIV môžete preniesť** napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Je dôležité vykonať opatrenia na zabránenie prenosu infekcie na druhých ľudí prostredníctvom pohlavného styku alebo transfúzie krvi. Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí. Tento liek nedokáže vyliečiť infekciu HIV a môžu sa u vás aj naďalej prejavovať infekcie, či iné choroby súvisiace s ochorením HIV.
- Počas užívania Stocrinu musíte zostať pod dohľadom svojho lekára.
- **Povedzte svojmu lekárovi:**
 - **ak ste v minulosti mali psychické ochorenie** vrátane depresie alebo závislosti na drogách alebo alkohole. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa cítite deprimovaný, máte samovražedné myšlienky alebo zvláštne myšlienky (pozri časť 4, *Možné vedľajšie účinky*).
 - **ak ste v minulosti mali kŕče (záchvaty)** alebo ste liečený antiepileptickou liečbou, ako je karbamazepín, fenobarbital a fenytoín. Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, váš lekár môže skontrolovať hladinu antiepileptického lieku vo vašej krvi, aby sa ubezpečil, že nie je počas užívania Stocrinu ovplyvnená. Váš lekár vám môže nasadiť iné antiepileptikum.
 - **ak ste v minulosti mali ochorenie pečene vrátane aktívnej chronickej hepatitídy.** Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou, majú zvýšené riziko závažných

a potenciálne život ohrozujúcich problémov s pečeňou. Váš lekár môže vykonať krvné testy, aby zistil, ako pracuje vaša pečeň, alebo vám môže zmeniť liek. **Ak máte závažné ochorenie pečene, neužívajte Stocrin** (pozri časť 2, *Neužívajte Stocrin*).

- **ak máte poruchu srdca ako napríklad nezvyčajný elektrický impulz nazývaný predĺženie QT intervalu.**
- **Keď začnete užívať Stocrin, dávajte pozor na:**
 - **prejavy závratu, ťažkosti so spaním, ospalosť, sťaženú koncentráciu alebo neobvyklé sny.** Tieto vedľajšie účinky sa môžu začať prvý 1 alebo 2 dni liečby a zvyčajne vymiznú po prvých 2 až 4 týždňoch.
 - **prejavy zmätenosti, pomalé rozmýšľanie a fyzický pohyb a bludy (falošné predstavy) alebo halucinácie (videnie alebo počutie vecí, ktoré iní nevidia alebo nepočujú).** Tieto vedľajšie účinky sa môžu objaviť mesiace až roky po začatí liečby Stocrinom. Ak spozorujete akékoľvek príznaky, informujte o tom, prosím, svojho lekára.
 - **akékoľvek prejavy kožnej vyrážky.** Ak zbadáte akékoľvek prejavy závažnej vyrážky s pľuzgiermi alebo horúčkou, prestaňte Stocrin užívať a ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Ak ste mali vyrážku počas užívania iného NNRTI, môže byť u vás zvýšené riziko, že pri Stocrine dostanete vyrážku.
 - **akékoľvek prejavy zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a pridruženou infekciou v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorú máte, sa môžu okrem oportúnnych infekcií (pridružené infekcie, ktoré sa objavujú pri oslabenom imunitnom systéme) objaviť autoimunitné poruchy (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako sú svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivitu, informujte o tom prosím bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
 - **ťažkosti s kosťami.** U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protívirusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej antivírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

Deti a dospievajúci

Stocrin sa neodporúča u detí vo veku do 3 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 13 kg, pretože u týchto pacientov nebol dostatočne sledovaný.

Iné lieky a Stocrin

Stocrin nesmiete užívať spolu s určitými liekmi. Tieto lieky sú vymenované v kapitole Neužívajte Stocrin, na začiatku 2. časti. Zahŕňajú niektoré bežné lieky a rastlinný prípravok (ľubovník bodkovaný), ktoré môžu spôsobiť závažné interakcie.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi** alebo lekárnikovi.

Stocrin sa môže ovplyvňovať s inými liekmi vrátane rastlinných prípravkov, ako sú výtlačky z *Ginkgo biloba*. Výsledkom môže byť, že bude ovplyvnené množstvo Stocrinu alebo iných liekov vo vašej krvi. Toto môže zabrániť liekom správne účinkovať alebo to môže zhoršiť ktorékoľvek vedľajšie účinky. V niektorých prípadoch môže byť potrebné, aby vám lekár upravil vašu dávku alebo skontroloval vaše krvné hladiny. **Je dôležité povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov:**

- **Ďalšie lieky používané na infekciu HIV:**
 - inhibítory proteázy: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir posilnený ritonavírom, sachinavir alebo fosamprenavir/sachinavir. Váš lekár môže zvážiť podanie iného lieku alebo zmenu dávky inhibítorov proteázy.
 - maravírok.
 - kombinovaná tableta obsahujúca efavirenz, emtricitabín a tenofovir sa nemá užívať s liekom Stocrin pokiaľ vám to neodporučí váš lekár, pretože obsahuje efavirenz, liečivo v Stocrine.
- **Lieky používané na liečbu infekcie vírusom hepatitídy C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií vrátane tuberkulózy a komplexu *mycobacterium avium* súvisiaceho s AIDS:** klaritromycín, rifabutín, rifampicín. Váš lekár môže zvážiť zmenu vašej dávky alebo podanie iného antibiotika. Okrem toho vám môže lekár predpísať vyššiu dávku Stocrinu.
- **Lieky používané na liečbu hubových infekcií (antimykotiká):**
 - vorikonazol. Stocrin môže znížiť množstvo vorikonazolu vo vašej krvi a vorikonazol môže zvýšiť množstvo Stocrinu vo vašej krvi. Ak užívate tieto dva lieky spolu, dávka vorikonazolu sa musí zvýšiť a dávka efavirensu sa musí znížiť. Najprv sa však musíte poradiť so svojím lekárom.
 - itrakonazol. Stocrin môže znížiť množstvo itrakonazolu vo vašej krvi.
 - posakonazol. Stocrin môže znížiť množstvo posakonazolu vo vašej krvi.
- **Lieky používané na liečbu malárie:**
 - Artemeter/lumefantrín: Stocrin môže znižovať množstvo artemeteru/lumefantrínu vo vašej krvi.
 - Atovakvón/proguanil: Stocrin môže znižovať množstvo atovakvónu/proguanilu vo vašej krvi.
- **Lieky používané na liečbu kŕčov/záchvatov (antiepileptiká):** karbamazepín, fenytoín, fenobarbital. Stocrin môže znížiť alebo zvýšiť množstvo antiepileptika vo vašej krvi. Karbamazepín môže spôsobiť, že Stocrin bude slabšie účinkovať. Váš lekár môže zvážiť podanie odlišného antiepileptika.
- **Lieky používané na zníženie tukov v krvi (taktiež nazývané statíny):** atorvastatín, pravastatín, simvastatín. Stocrin môže znížiť množstvo statínov vo vašej krvi. Váš lekár skontroluje vaše hladiny cholesterolu a ak je to potrebné, zváži zmenu dávky vášho statínu.

- **Metadón** (liečivo používané na liečbu závislosti od omamných látok): váš lekár môže odporučiť náhradnú liečbu.
- **Sertralín** (liečivo používané na liečbu depresie): váš lekár môže zmeniť vašu dávku sertralínu.
- **Bupropión** (liečivo používané na liečbu depresie alebo na odvykanie od fajčenia): váš lekár môže zmeniť vašu dávku bupropiónu.
- **Diltiazem alebo podobné liečivá (nazývané blokátory kalciového kanála, ktoré sa bežne používajú na vysoký krvný tlak alebo pri problémoch so srdcom):** keď začnete užívať Stocrin, váš lekár môže upraviť vašu dávku blokátora kalciového kanála.
- **Imunosupresíva, ako cyklosporín, sirolimus alebo takrolimus** (liečivá používané na predchádzanie odvrhnutia transplantovaného orgánu): keď začnete alebo prestanete užívať Stocrin, váš lekár bude starostlivo sledovať vaše plazmatické hladiny imunosupresíva a môže upraviť jeho dávku.
- **Hormonálna antikoncepcia, ako sú antikoncepčné tablety, injekčná antikoncepcia (napr. Depo-Provera) alebo antikoncepčný implantát (napr. Implanon):** musíte tiež používať spoľahlivú formu bariérovej antikoncepcie (pozri Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť). Stocrin môže spôsobiť, že hormonálna antikoncepcia bude menej účinná. U žien užívajúcich Stocrin sa počas použitia antikoncepčného implantátu vyskytli tehotenstvá, hoci nebolo stanovené, či zlyhanie antikoncepcie spôsobila liečba Stocrinom.
- **Warfarín alebo acenokumarol** (liečivá používané na zníženie zrážanlivosti krvi): váš lekár môže zmeniť vašu dávku warfarínu alebo acenokumarolu.
- **Výťažky z *Ginkgo biloba*** (rastlinný prípravok)
- **Liečivá, ktoré ovplyvňujú srdcový rytmus:**
 - **liečivá používané na liečbu problémov so srdcovým rytmom:** ako napríklad flekainid alebo metoprolol.
 - **liečivá používané na liečbu depresie** ako napríklad imipramín, amitriptylín alebo klomipramín.
 - **antibiotiká**, vrátane nasledovných typov: makrolidy, fluorochinolóny alebo imidazol.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas liečby Stocrinom a 12 týždňov po nej nemajú ženy otehotnieť. Váš lekár môže vyžadovať, aby vám spravili tehotenský test, aby sa uistil, že pred nasadením liečby Stocrinom nie ste tehotná.

Ak by ste mohli počas užívania Stocrinu otehotnieť, používajte spoľahlivú formu bariérovej antikoncepcie (napríklad prezervatív) s inými metódami antikoncepcie vrátane perorálnej (tablety) alebo inej hormonálnej antikoncepcie (napríklad implantáty, injekcia). Efavirenz môže po ukončení liečby na nejaký čas zostať vo vašej krvi. Preto pokračujte v používaní antikoncepčných metód, ako je uvedené vyššie, počas 12 týždňov po ukončení užívania Stocrinu.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Ak ste tehotná, užívajte Stocrin len vtedy, ak vy a váš lekár rozhodnete, že je to bezpodmienečne potrebné. Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

U nenarodených zvierat a detí žien liečených počas tehotenstva efavirenzom alebo kombinovaným liekom obsahujúcim efavirenz, emtricitabín a tenofovir sa pozorovali závažné vrodené defekty. Ak ste počas tehotenstva užíli Stocrin alebo tabletu obsahujúcu efavirenz, emtricitabín a tenofovir, váš lekár môže vyžadovať pravidelné krvné testy a iné diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa.

Ak užívate Stocrin, **nesmiete dojčiť svoje dieťa**.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Stocrin obsahuje efavirenz a môže spôsobiť závrat, poruchu koncentrácie a ospalosť.

Ak sa vás to týka, nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje alebo stroje.

Stocrin 30 mg/ml perorálny roztok obsahuje kyselinu benzoovú

Tento liek obsahuje 1 mg kyseliny benzoovej (E210) v ml.

Stocrin 30 mg/ml perorálny roztok obsahuje benzylalkohol

Tento liek obsahuje až do 0,816 mg benzylalkoholu (E1519) v ml.

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

3. Ako užívať Stocrin

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. O správnej dávke vás poučí lekár.

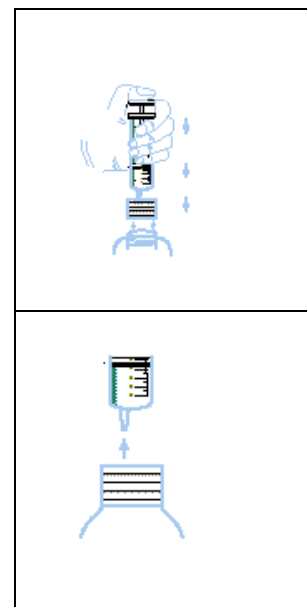
- Dávka pre dospelých je 24 ml raz denne.
- Dávku Stocrinu môže byť potrebné zvýšiť alebo znížiť, ak užívate aj iné lieky (pozri Iné lieky a Stocrin).
- Stocrin perorálny roztok možno užívať nalačno alebo s jedlom.

Dávka perorálneho roztoku Stocrin v mg nie je rovnaká ako pre Stocrin filmom obalené tablety.

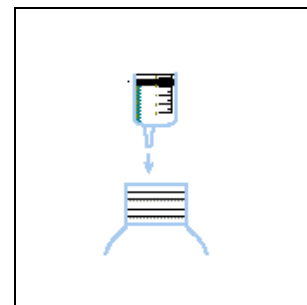
- Stocrin sa musí užívať každý deň.
- Stocrin sa nikdy nemá užívať sám na liečbu HIV. Stocrin sa musí vždy užívať v kombinácii s inými liekmi proti HIV.

Dávku perorálneho roztoku Stocrin je potrebné namerať pomocou ústnej striekačky priloženej v škatulke.

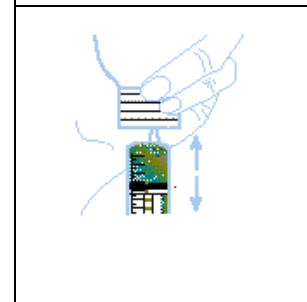
- Pri prvom použití je potrebné nasadiť adaptér do hrdla fľaše. Predtým je potrebné odstrániť viečko bezpečné pre deti a fóliové tesnenie. Adaptér fľaše, ktorý už je pripevnený k tryske striekačky, sa dá potom nasadiť do hrdla fľaše a silno pritlačiť.
- Oddel'te striekačku od adaptéra. Adaptér by mal teraz presne zapadnúť do hrdla tak, že viečko sa dá vymeniť bez odstránenia.



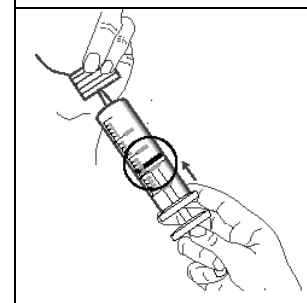
- Postavte fľaštičku rovno a vložte hrot striekačky do adaptéra na fľaši.



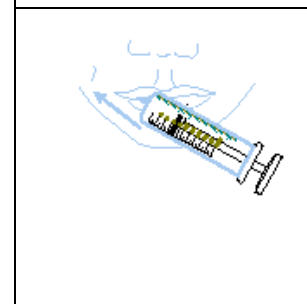
- Obráťte fľaštičku so striekačkou dnom smerom nahor. Fľaštičku a striekačku držte pevne v jednej ruke a druhou vytiahnite piest mierne za značku požadovanej dávky. Ak sa v striekačke objavia vzduchové bubliny, držte fľaštičku ďalej v polohe dnom smerom nahor, pomaly stlačte piest a znova ho vytiahnite. Opakujte tak dlho, až v striekačke nie sú žiadne bubliny.



- Na presné odmeranie dávky držte fľaštičku stále hore dnom a pomaly stláčajte piest tak dlho, až sa horná hrana čierneho prstenca (okraj najbližšie k hrotu striekačky) bude kryť s dávkou. Obráťte fľaštičku do správnej polohy a vyberte striekačku. Utrite adaptér a viečko správne nasad'ite naspäť.



- Pred podaním dávky perorálneho roztoku musí pacient vzpriamene sedieť alebo stáť. Vložte hrot striekačky na kraj úst tak, aby mieril na líce. Pomaly tlačte piest, aby bolo možné prehĺtať. Rýchle vstrieknutie do úst by mohlo mať za následok udusenie.



Po použití vložte striekačku aspoň na jednu minútu do teplej mydlovej vody. Natiahnite teplú mydlovú vodu do celej striekačky a potom striekačku úplne vyprázdňte. Opakujte aspoň trikrát. Vyberte piest z valca striekačky a obidve časti opláchnite v teplej tečúcej vode. Keď nie sú jednotlivé časti čisté, opakujte celý postup čistenia. Pred opakovaným zložením nechajte všetky časti dobre vyschnúť. Striekačku nevkladajte do umývačky riadov.

Použitie u detí a dospelých

- Dávka pre deti s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo viac je 24 ml raz denne.
- Dávka pre deti s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg je vypočítaná na základe telesnej hmotnosti a užíva sa raz denne, ako je uvedené nižšie:

Telesná hmotnosť kg	Stocrin perorálny roztok (30 mg/ml)	
	Dávka (ml)	
	3 – < 5 rokov	5 alebo viac rokov
13 až < 15	12	9
15 až < 20	13	10
20 až < 25	15	12
25 až < 32,5	17	15
32,5 až < 40	-	17
≥ 40	-	24

Ak užijete viac Stocrinu, ako máte

Ak užijete príliš veľkú dávku Stocrinu, poraďte sa so svojim lekárom alebo na najbližšej pohotovosti. Vezmite si obal lieku so sebou, aby ste mohli ľahko opísať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Stocrin

Snažte sa nezabudnúť užiť liek. **Ak však vynecháte jednu dávku**, užite nasledujúcu dávku čo najskôr, neužite však dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak potrebujete pomoc pri plánovaní najlepšieho rozvrhu užívania lieku, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom.

Ak prestanete užívať Stocrin

Keď sa vám začne míňať zásoba Stocrinu, obstarajte si u svojho lekára alebo lekárnikovi ďalší. Je to veľmi dôležité, pretože ak prestanete užívať liek čo i len na krátku dobu, množstvo vírusu sa môže začať zvyšovať. Potom sa môže stať, že sa infekcia bude ťažšie liečiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Pri liečbe infekcií HIV sa nedá vždy povedať, či sú niektoré nežiaduce účinky spôsobené Stocrinom alebo inými liekmi, ktoré užívate v tom istom čase, alebo samotným ochorením HIV.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Najvýznamnejšie vedľajšie účinky hlásené pri Stocrine v kombinácii s inými liekmi pôsobiace proti HIV sú kožná vyrážka a príznaky zo strany nervového systému.

Ak sa u vás vyvinie vyrážka, poraďte sa so svojim lekárom, pretože niektoré druhy vyrážok môžu byť závažné. Vo väčšine prípadov však vyrážka zmizne bez akejkoľvek zmeny v liečbe Stocrinom. Pri liečbe Stocrinom sa vyrážka vyskytla častejšie u detí než u dospelých.

Príznaky zo strany nervového systému majú tendenciu vyskytovať sa pri prvom nasadení liečby, ale v priebehu niekoľkých týždňov užívania spravidla ustupujú. V jednej štúdii sa často vyskytovali príznaky zo strany nervového systému počas prvých 1-3 hodín po užití dávky. Ak sa u vás takéto príznaky vyskytnú, lekár vám môže odporučiť užívať Stocrin večer pred spaním. Niektorí pacienti majú závažnejšie príznaky, ktoré môžu ovplyvniť náladu alebo schopnosť jasne uvažovať. Niektorí pacienti dokonca spáchali samovraždu. Tieto ťažkosti sa častejšie vyskytujú u tých, ktorí majú v anamnéze duševné ochorenie. Navyše, niektoré príznaky zo strany nervového systému (napr. zmätenosť, pomalé rozmýšľanie a fyzický pohyb a bludy [falošné predstavy] alebo halucinácie [videnie alebo počutie vecí, ktoré iní nevidia alebo nepočujú]) sa môžu objaviť mesiace až roky po

začatí liečby Stocrinom. Ak sa u vás počas užívania Stocrinu vyskytnú tieto príznaky alebo akékoľvek iné vedľajšie účinky, okamžite o tom informujte svojho lekára.

U detí, ktoré užívali Stocrin perorálny roztok a nelfinavir v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi, sa vyskytla hnačka.

Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov:

Veľmi časté (postihujú viac ako 1 pacienta z 10)

- kožná vyrážka.

Časté (postihujú 1 až 10 pacientov zo 100)

- nezvyčajné sny, sťažená koncentrácia, závrat, bolesť hlavy, ťažkosti so spaním, ospalosť, problémy s koordináciou (zosúladením pohybov) alebo rovnováhou,
- bolesť žalúdka, hnačka, nevoľnosť (napínanie na vracanie), vracanie,
- svrbenie,
- únava,
- pocit úzkosti, pocit depresie.

Vyšetrenia môžu ukázať:

- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi,
- zvýšené hladiny triglyceridov (mastné kyseliny) v krvi.

Menej časté (postihujú 1 až 10 pacientov z 1 000)

- nervozita, zábudlivosť, zmätenosť, kŕče (záchvaty), nezvyčajné myšlienky,
- rozmazané videnie,
- pocit točenia alebo nakláňania (vertigo),
- bolesť brucha (žalúdka) spôsobená zápalom podžalúdkovej žľazy,
- alergická reakcia (precitlivosť), ktorá môže spôsobiť ťažké kožné reakcie (multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm),
- žltá koža alebo oči, svrbenie alebo bolesť brucha (žalúdka) spôsobené zápalom pečene,
- zväčšenie prs u mužov,
- zlostné správanie, ovplyvnená nálada, zrakové a sluchové vnímanie vecí, ktoré neexistujú (halucinácie), mánia (psychický stav charakterizovaný epizódami hyperaktivity, radostnej nálady alebo podráždenosti), paranoja, samovražedné myšlienky, katatónia (stav, pri ktorom pacient istý čas nie je schopný hýbať sa a rozprávať),
- pískanie, zvonenie alebo iný pretrvávajúci zvuk v ušiach,
- trasenie (chvenie sa),
- návaly tepla.

Vyšetrenia môžu ukázať:

- zvýšenú hladinu cholesterolu v krvi.

Zriedkavé (postihujú 1 až 10 pacientov z 10 000)

- svrbivá vyrážka spôsobená reakciou na slnečné svetlo.
- Pri efavirenze sa vyskytlo zlyhanie pečene, v niektorých prípadoch vedúce k úmrtiu alebo k transplantácii pečene. Väčšina prípadov sa vyskytla u pacientov, ktorí už mali ochorenie pečene, avšak niekoľko hlásení sa vyskytlo u pacientov bez existujúceho ochorenia pečene.
- Nevysvetliteľné pocity tiesne nesúvisiace s halucináciami, ale môže byť ťažké jasne alebo rozumne uvažovať.
- Samovražda.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Stocrin

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Fľaša so Stocrinom perorálnym roztokom sa má použiť v priebehu jedného mesiaca po prvom otvorení.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Stocrin obsahuje

- Každý ml Stocrin perorálneho roztoku obsahuje 30 mg liečiva efavirenz.
- Ďalšie zložky sú: stredne nasýtené triacylglyceroly, kyselina benzoová (E210) a jahodovo-mätová príchuť [obsahujúca benzylalkohol (E1519) a propylénglykol (E1520)].

Ako vyzerá Stocrin a obsah balenia

Stocrin 30 mg/ml perorálny roztok sa dodáva vo fľašiach s obsahom 180 ml. Súčasťou balenia je perorálna striekačka so zasúvacím adaptérom do hrdla fľaše.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Stocrin 600 mg filmom obalené tablety efavirenz

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Stocrin a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Stocrin
3. Ako užívať Stocrin
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Stocrin
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Stocrin a na čo sa používa

Stocrin, ktorý obsahuje liečivo efavirenz, patrí do skupiny antiretrovirusových liekov nazývaných nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI). Je to **antiretrovirusový liek, ktorý pôsobí proti infekcii vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV)** tak, že znižuje množstvo vírusu v krvi. Používa sa u dospelých, dospievajúcich a u detí vo veku 3 rokov a starších.

Váš lekár vám predpísal Stocrin, pretože máte infekciu HIV. Stocrin užívaný v kombinácii s inými antiretrovirusovými liekmi znižuje množstvo vírusu v krvi. Toto posilní váš imunitný systém a zníži riziko rozvoja ochorení spojených s infekciou HIV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Stocrin

Neužívajte Stocrin

- **ak ste alergický** na efavirenz alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak potrebujete radu, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.
- **ak máte závažné ochorenie pečene.**
- **ak máte ochorenie srdca, ako napríklad zmeny v rytme alebo v rýchlosti tlkotu srdca, pomalý tlkot srdca alebo závažné ochorenie srdca.**
- ak ktokoľvek z vašej rodiny (rodičia, starí rodičia, bratia alebo sestry) náhle zomrel v dôsledku problému so srdcom alebo sa narodil s problémami so srdcom.
- ak vám váš lekár povedal, že máte vysoké alebo nízke hladiny elektrolytov ako napríklad draslíka alebo horčíka vo vašej krvi.

- **ak v súčasnosti užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov (pozri tiež „Iné lieky a Stocrin“):**
 - **astemizol alebo terfenadín** (používané na liečbu alergických príznakov),
 - **bepriidil** (používaný na liečbu ochorenia srdca),
 - **cisaprid** (používaný na liečbu pálenia záhy),
 - **námel'ové alkaloidy** (napríklad ergotamín, dihydroergotamín, ergometrín a metylergometrín) (používané na liečbu migrény a histamínovej bolesti hlavy (tzv. cluster headache)),
 - **midazolam alebo triazolam** (používané na pomoc pri zaspávaní),
 - **pimozid, imipramín, amitriptylín alebo klomipramín** (používané na liečbu určitých psychických ochorení),
 - **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*) (rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie a úzkosti),
 - **flekainid, metoprolol** (používané na liečbu nepravidelného tlkotu srdca),
 - **niektoré antibiotiká** (makrolidy, fluorochinolóny, imidazol),
 - **liečivá proti hubám triazolového typu,**
 - **niektoré liečivá proti malárii,**
 - **metadón** (používaný na liečbu závislosti od opiátov - omamných látok),
 - **elbasvir/grazoprevir.**

Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Užívanie týchto liekov spolu so Stocrinom môže viesť k závažným a/alebo život ohrozujúcim vedľajším účinkom, alebo môže zabrániť Stocrinu správne účinkovať.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Stocrin, obráťte sa na svojho lekára.

- **Stocrin sa musí užívať spolu s inými liekmi, ktoré pôsobia proti vírusu HIV.** Ak začnete užívať Stocrin, pretože vaša doterajšia liečba nezabránila rozmnožovaniu vírusu, súčasne musíte začať užívať aj ďalší liek, ktorý ste predtým neužívali.
- **Infekciu HIV môžete preniesť** napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Je dôležité vykonať opatrenia na zabránenie prenosu infekcie na druhých ľudí prostredníctvom pohlavného styku alebo transfúzie krvi. Porozprávajte sa so svojim lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí. Tento liek nedokáže vyliečiť infekciu HIV a môžu sa u vás aj naďalej prejavovať infekcie, či iné choroby súvisiace s ochorením HIV.
- Počas užívania Stocrinu musíte zostať pod dohľadom svojho lekára.
- **Povedzte svojmu lekárovi:**
 - **ak ste v minulosti mali psychické ochorenie** vrátane depresie alebo závislosti na drogách alebo alkohole. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa cítite deprimovaný, máte samovražedné myšlienky alebo zvláštne myšlienky (pozri časť 4, *Možné vedľajšie účinky*).
 - **ak ste v minulosti mali kŕče (záchvaty)** alebo ste liečený antiepileptickou liečbou, ako je karbamazepín, fenobarbital a fenytoín. Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, váš lekár môže skontrolovať hladinu antiepileptického lieku vo vašej krvi, aby sa ubezpečil, že nie je počas užívania Stocrinu ovplyvnená. Váš lekár vám môže nasadiť iné antiepileptikum.
 - **ak ste v minulosti mali ochorenie pečene vrátane aktívnej chronickej hepatitídy.** Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou, majú zvýšené riziko závažných

a potenciálne život ohrozujúcich problémov s pečeňou. Váš lekár môže vykonať krvné testy, aby zistil, ako pracuje vaša pečeň, alebo vám môže zmeniť liek. **Ak máte závažné ochorenie pečene, neužívajte Stocrin** (pozri časť 2, *Neužívajte Stocrin*).

- **ak máte poruchu srdca ako napríklad nezvyčajný elektrický impulz nazývaný predĺženie QT intervalu.**
- **Keď začnete užívať Stocrin, dávajte pozor na:**
 - **prejavy závratu, ťažkosti so spaním, ospalosť, sťaženú koncentráciu alebo neobvyklé sny.** Tieto vedľajšie účinky sa môžu začať prvý 1 alebo 2 dni liečby a zvyčajne vymiznú po prvých 2 až 4 týždňoch.
 - **prejavy zmätenosti, pomalé rozmýšľanie a fyzický pohyb a bludy (falošné predstavy) alebo halucinácie (videnie alebo počutie vecí, ktoré iní nevidia alebo nepočujú).** Tieto vedľajšie účinky sa môžu objaviť mesiace až roky po začatí liečby Stocrinom. Ak spozorujete akékoľvek príznaky, informujte o tom, prosím, svojho lekára.
 - **akékoľvek prejavy kožnej vyrážky.** Ak zbadáte akékoľvek prejavy závažnej vyrážky s pľuzgiermi alebo horúčkou, prestaňte Stocrin užívať a ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Ak ste mali vyrážku počas užívania iného NNRTI, môže byť u vás zvýšené riziko, že pri Stocrine dostanete vyrážku.
 - **akékoľvek prejavy zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a pridruženou infekciou v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorú máte, sa môžu okrem oportúnnych infekcií (pridružené infekcie, ktoré sa objavujú pri oslabenom imunitnom systéme) objaviť autoimunitné poruchy (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako sú svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivitu, informujte o tom prosím bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
 - **ťažkosti s kosťami.** U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protívirusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej antivírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

Deti a dospelávajúci

Stocrin sa neodporúča u detí vo veku do 3 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 13 kg, pretože u týchto pacientov nebol dostatočne sledovaný.

Iné lieky a Stocrin

Stocrin nesmiete užívať spolu s určitými liekmi. Tieto lieky sú vymenované v kapitole Neužívajte Stocrin, na začiatku 2. časti. Zahŕňajú niektoré bežné lieky a rastlinný prípravok (ľubovník bodkovaný), ktoré môžu spôsobiť závažné interakcie.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi** alebo lekárnikovi.

Stocrin sa môže ovplyvňovať s inými liekmi vrátane rastlinných prípravkov, ako sú výťažky z *Ginkgo biloba*. Výsledkom môže byť, že bude ovplyvnené množstvo Stocrinu alebo iných liekov vo vašej krvi. Toto môže zabrániť liekom správne účinkovať alebo to môže zhoršiť ktorékoľvek vedľajšie účinky. V niektorých prípadoch môže byť potrebné, aby vám lekár upravil vašu dávku alebo skontroloval vaše krvné hladiny. **Je dôležité povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov:**

- **Ďalšie lieky používané na infekciu HIV:**
 - inhibítory proteázy: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir posilnený ritonavírom, sachinavir alebo fosamprenavir/sachinavir. Váš lekár môže zvážiť podanie iného lieku alebo zmenu dávky inhibítorov proteázy.
 - maravírok.
 - kombinovaná tableta obsahujúca efavirenz, emtricitabín a tenofovir sa nemá užívať s liekom Stocrin pokiaľ vám to neodporučí váš lekár, pretože obsahuje efavirenz, liečivo v Stocrine.
- **Lieky používané na liečbu infekcie vírusom hepatitídy C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií vrátane tuberkulózy a komplexu *mycobacterium avium* súvisiaceho s AIDS:** klaritromycín, rifabutín, rifampicín. Váš lekár môže zvážiť zmenu vašej dávky alebo podanie iného antibiotika. Okrem toho vám môže lekár predpísať vyššiu dávku Stocrinu.
- **Lieky používané na liečbu hubových infekcií (antimykotiká):**
 - vorikonazol. Stocrin môže znížiť množstvo vorikonazolu vo vašej krvi a vorikonazol môže zvýšiť množstvo Stocrinu vo vašej krvi. Ak užívate tieto dva lieky spolu, dávka vorikonazolu sa musí zvýšiť a dávka efavirensu sa musí znížiť. Najprv sa však musíte poradiť so svojím lekárom.
 - itraconazol. Stocrin môže znížiť množstvo itraconazolu vo vašej krvi.
 - posaconazol. Stocrin môže znížiť množstvo posaconazolu vo vašej krvi.
- **Lieky používané na liečbu malárie:**
 - Artemeter/lumefantrín: Stocrin môže znižovať množstvo artemeteru/lumefantrínu vo vašej krvi.
 - Atovakvón/proguanil: Stocrin môže znižovať množstvo atovakvónu/proguanilu vo vašej krvi.
- **Lieky používané na liečbu kŕčov/záchvatov (antiepileptiká):** karbamazepín, fenytoín, fenobarbital. Stocrin môže znížiť alebo zvýšiť množstvo antiepileptika vo vašej krvi. Karbamazepín môže spôsobiť, že Stocrin bude slabšie účinkovať. Váš lekár môže zvážiť podanie odlišného antiepileptika.
- **Lieky používané na zníženie tukov v krvi (taktiež nazývané statíny):** atorvastatín, pravastatín, simvastatín. Stocrin môže znížiť množstvo statínov vo vašej krvi. Váš lekár skontroluje vaše hladiny cholesterolu a ak je to potrebné, zváži zmenu dávky vášho statínu.

- **Metadón** (liečivo používané na liečbu závislosti od omamných látok): váš lekár môže odporučiť náhradnú liečbu.
- **Sertralín** (liečivo používané na liečbu depresie): váš lekár môže zmeniť vašu dávku sertralínu.
- **Bupropión** (liečivo používané na liečbu depresie alebo na odvykanie od fajčenia): váš lekár môže zmeniť vašu dávku bupropiónu.
- **Diltiazem alebo podobné liečivá (nazývané blokátory kalciového kanála, ktoré sa bežne používajú na vysoký krvný tlak alebo pri problémoch so srdcom):** keď začnete užívať Stocrin, váš lekár môže upraviť vašu dávku blokátora kalciového kanála.
- **Imunosupresíva, ako cyklosporín, sirolimus alebo takrolimus** (liečivá používané na predchádzanie odvrhnutia transplantovaného orgánu): keď začnete alebo prestanete užívať Stocrin, váš lekár bude starostlivo sledovať vaše plazmatické hladiny imunosupresíva a môže upraviť jeho dávku.
- **Hormonálna antikoncepcia, ako sú antikoncepčné tablety, injekčná antikoncepcia (napr. Depo-Provera) alebo antikoncepčný implantát (napr. Implanon):** musíte tiež používať spoľahlivú formu bariérovej antikoncepcie (pozri Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť). Stocrin môže spôsobiť, že hormonálna antikoncepcia bude menej účinná. U žien užívajúcich Stocrin sa počas použitia antikoncepčného implantátu vyskytli tehotenstvá, hoci nebolo stanovené, či zlyhanie antikoncepcie spôsobila liečba Stocrinom.
- **Warfarín alebo acenokumarol** (liečivá používané na zníženie zrážanlivosti krvi): váš lekár môže zmeniť vašu dávku warfarínu alebo acenokumarolu.
- **Výťažky z *Ginkgo biloba*** (rastlinný prípravok)
- **Liečivá, ktoré ovplyvňujú srdcový rytmus:**
 - **liečivá používané na liečbu problémov so srdcovým rytmom:** ako napríklad flekainid alebo metoprolol.
 - **liečivá používané na liečbu depresie** ako napríklad imipramín, amitriptylín alebo klomipramín.
 - **antibiotiká**, vrátane nasledovných typov: makrolidy, fluorochinolóny alebo imidazol.

Stocrin a jedlo a nápoje

Užívanie Stocrinu na prázdny žalúdok môže znížiť nežiaduce účinky. Počas užívania Stocrinu nepite grapefruitovú šťavu.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas liečby Stocrinom a 12 týždňov po nej nemajú ženy otehotnieť. Váš lekár môže vyžadovať, aby vám spravili tehotenský test, aby sa uistil, že pred nasadením liečby Stocrinom nie ste tehotná.

Ak by ste mohli počas užívania Stocrinu otehotnieť, používajte spoľahlivú formu bariérovej antikoncepcie (napríklad prezervatív) s inými metódami antikoncepcie vrátane perorálnej (tablety) alebo inej hormonálnej antikoncepcie (napríklad implantáty, injekcia). Efavirenz môže po ukončení liečby na nejaký čas zostať vo vašej krvi. Preto pokračujte v používaní antikoncepčných metód, ako je uvedené vyššie, počas 12 týždňov po ukončení užívania Stocrinu.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Ak ste tehotná, užívajte Stocrin len vtedy, ak vy a váš lekár rozhodnete, že je to bezpodmienečne potrebné. Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

U nenarodených zvierat a detí žien liečených počas tehotenstva efavirenzom alebo kombinovaným liekom obsahujúcim efavirenz, emtricitabín a tenofovir sa pozorovali závažné vrodené defekty. Ak ste počas tehotenstva užíli Stocrin alebo tabletu obsahujúcu efavirenz, emtricitabín a tenofovir, váš lekár môže vyžadovať pravidelné krvné testy a iné diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa.

Ak užívate Stocrin, **nesmiete dojčiť svoje dieťa**.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Stocrin obsahuje efavirenz a môže spôsobiť závrat, poruchu koncentrácie a ospalosť.

Ak sa vás to týka, nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje alebo stroje.

Stocrin obsahuje laktózu v každej 600-mg dennej dávke

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku. Jedinci s týmito ochoreniami môžu užívať Stocrin perorálny roztok, ktorý neobsahuje laktózu.

Stocrin obsahuje sodík v 600-mg dávke

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 600-mg dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Stocrin

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. O správnej dávke vás poučí lekár.

- Dávka pre dospelých je 600 mg raz denne.
- Dávku Stocrinu môže byť potrebné zvýšiť alebo znížiť, ak užívate aj iné lieky (pozri Iné lieky a Stocrin).
- Stocrin je určený na užívanie ústami. Stocrin sa odporúča užívať na prázdny žalúdok, najlepšie večer pred spaním. To môže zmierniť niektoré vedľajšie účinky (napríklad závrat, ospalosť). Prázdny žalúdok je bežne definovaný ako 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle.
- Tabletú sa odporúča prehltnúť vcelku, s vodou.
- Stocrin sa musí užívať každý deň.
- Stocrin sa nikdy nesmie užívať sám na liečbu HIV. Stocrin sa musí vždy užívať v kombinácii s inými liekmi proti HIV.

Použitie u detí a dospelých

- Dávka pre deti s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo viac je 600 mg raz denne.
- Dávka pre deti s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg je vypočítaná na základe telesnej hmotnosti a užíva sa raz denne, ako je uvedené nižšie:

Telesná hmotnosť kg	Stocrin Dávka (mg)*
13 až < 15	200
15 až < 20	250
20 až < 25	300
25 až < 32,5	350
32,5 až < 40	400

* K dispozícii sú Stocrin 50 mg, 200 mg a 600 mg filmom obalené tablety.

Ak užijete viac Stocrinu, ako máte

Ak užijete príliš veľkú dávku Stocrinu, poraďte sa so svojím lekárom alebo na najbližšej pohotovosti. Vezmite si obal lieku so sebou, aby ste mohli ľahko opísať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Stocrin

Snažte sa nezabudnúť užiť liek. **Ak však vynecháte jednu dávku**, užite nasledujúcu dávku čo najskôr, neužite však dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak potrebujete pomoc pri plánovaní najlepšieho rozvrhu užívania lieku, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom.

Ak prestanete užívať Stocrin

Keď sa vám začne míňať zásoba Stocrinu, obstarajte si u svojho lekára alebo lekárnika ďalší. Je to veľmi dôležité, pretože ak prestanete užívať liek čo i len na krátku dobu, množstvo vírusu sa môže začať zvyšovať. Potom sa môže stať, že sa infekcia bude ťažšie liečiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri liečbe infekcií HIV sa nedá vždy povedať, či sú niektoré nežiaduce účinky spôsobené Stocrinom alebo inými liekmi, ktoré užívate v tom istom čase, alebo samotným ochorením HIV.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Najvýznamnejšie vedľajšie účinky hlásené pri Stocrine v kombinácii s inými liekmi pôsobiacimi proti HIV sú kožná vyrážka a príznaky zo strany nervového systému.

Ak sa u vás vyvinie vyrážka, poraďte sa so svojím lekárom, pretože niektoré druhy vyrážok môžu byť závažné. Vo väčšine prípadov však vyrážka zmizne bez akejkoľvek zmeny v liečbe Stocrinom. Pri liečbe Stocrinom sa vyrážka vyskytla častejšie u detí než u dospelých.

Príznaky zo strany nervového systému majú tendenciu vyskytovať sa pri prvom nasadení liečby, ale v priebehu niekoľkých týždňov užívania spravidla ustupujú. V jednej štúdii sa často vyskytovali príznaky zo strany nervového systému počas prvých 1-3 hodín po užití dávky. Ak sa u vás takéto príznaky vyskytnú, lekár vám môže odporučiť užívať Stocrin večer pred spaním a na prázdny žalúdok. Niektorí pacienti majú závažnejšie príznaky, ktoré môžu ovplyvniť náladu alebo schopnosť jasne uvažovať. Niektorí pacienti dokonca spáchali samovraždu. Tieto ťažkosti sa častejšie vyskytujú u tých, ktorí majú v anamnéze duševné ochorenie. Navyše, niektoré príznaky zo strany nervového systému (napr. zmätenosť, pomalé rozmýšľanie a fyzický pohyb a bludy [falošné predstavy] alebo halucinácie [videnie alebo pociťovanie vecí, ktoré iní nevidia alebo nepočujú]) sa môžu objaviť mesiace až roky po začatí liečby Stocrinom. Ak sa u vás počas užívania Stocrinu vyskytnú tieto príznaky alebo akékoľvek iné vedľajšie účinky, okamžite o tom informujte svojho lekára.

Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov:

Veľmi časté (postihujú viac ako 1 pacienta z 10)

- kožná vyrážka.

Časté (postihujú 1 až 10 pacientov zo 100)

- nezvyčajné sny, sťažaná koncentrácia, závrat, bolesť hlavy, ťažkosti so spaním, ospalosť, problémy s koordináciou (zosúladením pohybov) alebo rovnováhou,
- bolesť žalúdka, hnačka, nevoľnosť (napínanie na vracanie), vracanie,
- svrbenie,
- únava,
- pocit úzkosti, pocit depresie.

Vyšetrenia môžu ukázať:

- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi,
- zvýšené hladiny triglyceridov (mastné kyseliny) v krvi.

Menej časté (postihujú 1 až 10 pacientov z 1 000)

- nervozita, zábudlivosť, zmätenosť, kŕče (záchvaty), nezvyčajné myšlienky,
- rozmazané videnie,
- pocit točenia alebo nakláňania (vertigo),
- bolesť brucha (žalúdku) spôsobená zápalom podžalúdkovej žľazy,
- alergická reakcia (precitlivenosť), ktorá môže spôsobiť ťažké kožné reakcie (multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm),
- žltá koža alebo oči, svrbenie alebo bolesť brucha (žalúdku) spôsobené zápalom pečene,
- zväčšenie prs u mužov,
- zlostné správanie, ovplyvnená nálada, zrakové a sluchové vnímanie vecí, ktoré neexistujú (halucinácie), mánia (psychický stav charakterizovaný epizódami hyperaktivity, radostnej nálady alebo podráždenosti), paranoja, samovražedné myšlienky, katatónia (stav, pri ktorom pacient istý čas nie je schopný hýbať sa a rozprávať),
- pískanie, zvonenie alebo iný pretrvávajúci zvuk v ušiach,
- trasenie (chvenie sa),
- návaly tepla.

Vyšetrenia môžu ukázať:

- zvýšenú hladinu cholesterolu v krvi.

Zriedkavé (postihujú 1 až 10 pacientov z 10 000)

- svrbivá vyrážka spôsobená reakciou na slnečné svetlo.
- Pri efavirenze sa vyskytlo zlyhanie pečene, v niektorých prípadoch vedúce k úmrtiu alebo k transplantácii pečene. Väčšina prípadov sa vyskytla u pacientov, ktorí už mali ochorenie pečene, avšak niekoľko hlásení sa vyskytlo u pacientov bez existujúceho ochorenia pečene.
- Nevysvetliteľné pocity tesne nesúvisiace s halucináciami, ale môže byť ťažké jasne alebo rozumne uvažovať.
- Samovražda.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Stocrin

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Stocrin obsahuje

- Každá Stocrin filmom obalená tableta obsahuje 600 mg liečiva efavirenz.

- Ďalšie zložky jadra tablety sú: sodná soľ kroskarmelózy, mikrokryštalická celulóza, nátriumpaurylsulfát, hyprolóza, monohydrát laktózy a magnéziumstearát.
- Filmový obal obsahuje: hypromelózu (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 400, žltý oxid železitý (E172) a karnaubský vosk.

Ako vyzerá Stocrin a obsah balenia

Stocrin 600 mg filmom obalené tablety sa dodávajú vo fľašiach po 30 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Stocrin 50 mg filmom obalené tablety efavirenz

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Stocrin a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Stocrin
3. Ako užívať Stocrin
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Stocrin
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Stocrin a na čo sa používa

Stocrin, ktorý obsahuje liečivo efavirenz, patrí do skupiny antiretrovirusových liekov nazývaných nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI). Je to **antiretrovirusový liek, ktorý pôsobí proti infekcii vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV)** tak, že znižuje množstvo vírusu v krvi. Používa sa u dospelých, dospievajúcich a u detí vo veku 3 rokov a starších.

Váš lekár vám predpísal Stocrin, pretože máte infekciu HIV. Stocrin užívaný v kombinácii s inými antiretrovirusovými liekmi znižuje množstvo vírusu v krvi. Toto posilní váš imunitný systém a zníži riziko rozvoja ochorení spojených s infekciou HIV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Stocrin

Neužívajte Stocrin

- **ak ste alergický** na efavirenz alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak potrebujete radu, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.
- **ak máte závažné ochorenie pečene.**
- **ak máte ochorenie srdca, ako napríklad zmeny v rytme alebo v rýchlosti tlkotu srdca, pomalý tlkot srdca alebo závažné ochorenie srdca.**
- ak ktokoľvek z vašej rodiny (rodičia, starí rodičia, bratia alebo sestry) náhle zomrel v dôsledku problému so srdcom alebo sa narodil s problémami so srdcom.
- ak vám váš lekár povedal, že máte vysoké alebo nízke hladiny elektrolytov ako napríklad draslíka alebo horčíka vo vašej krvi.

- **ak v súčasnosti užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov (pozri tiež „Iné lieky a Stocrin“):**
 - **astemizol alebo terfenadín** (používané na liečbu alergických príznakov),
 - **bepriidil** (používaný na liečbu ochorenia srdca),
 - **cisaprid** (používaný na liečbu pálenia záhy),
 - **námel'ové alkaloidy** (napríklad ergotamín, dihydroergotamín, ergometrín a metylergometrín) (používané na liečbu migrény a histamínovej bolesti hlavy (tzv. cluster headache)),
 - **midazolam alebo triazolam** (používané na pomoc pri zaspávaní),
 - **pimozid, imipramín, amitriptylín alebo klomipramín** (používané na liečbu určitých psychických ochorení),
 - **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*) (rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie a úzkosti) ,
 - **flekainid, metoprolol** (používané na liečbu nepravidelného tlkotu srdca),
 - **niektoré antibiotiká** (makrolidy, fluorochinolóny, imidazol),
 - **liečivá proti hubám triazolového typu,**
 - **niektoré liečivá proti malárii,**
 - **metadón** (používaný na liečbu závislosti od opiátov - omamných látok),
 - **elbasvir/grazoprevir.**

Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Užívanie týchto liekov spolu so Stocrinom môže viesť k závažným a/alebo život ohrozujúcim vedľajším účinkom, alebo môže zabrániť Stocrinu správne účinkovať.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Stocrin, obráťte sa na svojho lekára.

- **Stocrin sa musí užívať spolu s inými liekmi, ktoré pôsobia proti vírusu HIV.** Ak začnete užívať Stocrin, pretože vaša doterajšia liečba nezabránila rozmnožovaniu vírusu, súčasne musíte začať užívať aj ďalší liek, ktorý ste predtým neužívali.
- **Infekciu HIV môžete preniesť** napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Je dôležité vykonať opatrenia na zabránenie prenosu infekcie na druhých ľudí prostredníctvom pohlavného styku alebo transfúzie krvi. Porozprávajte sa so svojim lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí. Tento liek nedokáže vyliečiť infekciu HIV a môžu sa u vás aj naďalej prejavovať infekcie, či iné choroby súvisiace s ochorením HIV.
- Počas užívania Stocrinu musíte zostať pod dohľadom svojho lekára.
- **Povedzte svojmu lekárovi:**
 - **ak ste v minulosti mali psychické ochorenie** vrátane depresie alebo závislosti na drogách alebo alkohole. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa cítite deprimovaný, máte samovražedné myšlienky alebo zvláštne myšlienky (pozri časť 4, *Možné vedľajšie účinky*).
 - **ak ste v minulosti mali kŕče (záchvaty)** alebo ste liečený antiepileptickou liečbou, ako je karbamazepín, fenobarbital a fenytoín. Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, váš lekár môže skontrolovať hladinu antiepileptického lieku vo vašej krvi, aby sa ubezpečil, že nie je počas užívania Stocrinu ovplyvnená. Váš lekár vám môže nasadiť iné antiepileptikum.
 - **ak ste v minulosti mali ochorenie pečene vrátane aktívnej chronickej hepatitídy.** Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou, majú zvýšené riziko závažných

a potenciálne život ohrozujúcich problémov s pečeňou. Váš lekár môže vykonať krvné testy, aby zistil, ako pracuje vaša pečeň, alebo vám môže zmeniť liek. **Ak máte závažné ochorenie pečene, neužívajte Stocrin** (pozri časť 2, *Neužívajte Stocrin*).

- **ak máte poruchu srdca ako napríklad nezvyčajný elektrický impulz nazývaný predĺženie QT intervalu.**
- **Keď začnete užívať Stocrin, dávajte pozor na:**
 - **prejavy závratu, ťažkosti so spaním, ospalosť, sťaženú koncentráciu alebo neobvyklé sny.** Tieto vedľajšie účinky sa môžu začať prvý 1 alebo 2 dni liečby a zvyčajne vymiznú po prvých 2 až 4 týždňoch.
 - **prejavy zmätenosti, pomalé rozmýšľanie a fyzický pohyb a bludy (falošné predstavy) alebo halucinácie (videnie alebo počutie vecí, ktoré iní nevidia alebo nepočujú).** Tieto vedľajšie účinky sa môžu objaviť mesiace až roky po začatí liečby Stocrinom. Ak spozorujete akékoľvek príznaky, informujte o tom, prosím, svojho lekára.
 - **akékoľvek prejavy kožnej vyrážky.** Ak zbadáte akékoľvek prejavy závažnej vyrážky s pľuzgiermi alebo horúčkou, prestaňte Stocrin užívať a ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Ak ste mali vyrážku počas užívania iného NNRTI, môže byť u vás zvýšené riziko, že pri Stocrine dostanete vyrážku.
 - **akékoľvek prejavy zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a pridruženou infekciou v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorú máte, sa môžu okrem oportúnnych infekcií (pridružené infekcie, ktoré sa objavujú pri oslabenom imunitnom systéme) objaviť autoimunitné poruchy (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako sú svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivitu, informujte o tom prosím bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
 - **ťažkosti s kosťami.** U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protívirusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej antivírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

Deti a dospelávajúci

Stocrin sa neodporúča u detí vo veku do 3 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 13 kg, pretože u týchto pacientov nebol dostatočne sledovaný.

Iné lieky a Stocrin

Stocrin nesmiete užívať spolu s určitými liekmi. Tieto lieky sú vymenované v kapitole Neužívajte Stocrin, na začiatku 2. časti. Zahŕňajú niektoré bežné lieky a rastlinný prípravok (ľubovník bodkovaný), ktoré môžu spôsobiť závažné interakcie.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi** alebo lekárnikovi.

Stocrin sa môže ovplyvňovať s inými liekmi vrátane rastlinných prípravkov, ako sú výtlačky z *Ginkgo biloba*. Výsledkom môže byť, že bude ovplyvnené množstvo Stocrinu alebo iných liekov vo vašej krvi. Toto môže zabrániť liekom správne účinkovať alebo to môže zhoršiť ktoréhoľvek vedľajšie účinky. V niektorých prípadoch môže byť potrebné, aby vám lekár upravil vašu dávku alebo skontroloval vaše krvné hladiny. **Je dôležité povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov:**

- **Ďalšie lieky používané na infekciu HIV:**
 - inhibítory proteázy: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir posilnený ritonavírom, sachinavir alebo fosamprenavir/sachinavir. Váš lekár môže zvážiť podanie iného lieku alebo zmenu dávky inhibítorov proteázy.
 - maravírok.
 - kombinovaná tableta obsahujúca efavirenz, emtricitabín a tenofovir sa nemá užívať s liekom Stocrin pokiaľ vám to neodporučí váš lekár, pretože obsahuje efavirenz, liečivo v Stocrine.
- **Lieky používané na liečbu infekcie vírusom hepatitídy C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií vrátane tuberkulózy a komplexu *mycobacterium avium* súvisiaceho s AIDS:** klaritromycín, rifabutín, rifampicín. Váš lekár môže zvážiť zmenu vašej dávky alebo podanie iného antibiotika. Okrem toho vám môže lekár predpísať vyššiu dávku Stocrinu.
- **Lieky používané na liečbu hubových infekcií (antimykotiká):**
 - vorikonazol. Stocrin môže znížiť množstvo vorikonazolu vo vašej krvi a vorikonazol môže zvýšiť množstvo Stocrinu vo vašej krvi. Ak užívate tieto dva lieky spolu, dávka vorikonazolu sa musí zvýšiť a dávka efavirensu sa musí znížiť. Najprv sa však musíte poradiť so svojím lekárom.
 - itraconazol. Stocrin môže znížiť množstvo itraconazolu vo vašej krvi.
 - posakonazol. Stocrin môže znížiť množstvo posakonazolu vo vašej krvi.
- **Lieky používané na liečbu malárie:**
 - Artemeter/lumefantrín: Stocrin môže znižovať množstvo artemeteru/lumefantrínu vo vašej krvi.
 - Atovakvón/proguanil: Stocrin môže znižovať množstvo atovakvónu/proguanilu vo vašej krvi.
- **Lieky používané na liečbu kŕčov/záchvatov (antiepileptiká):** karbamazepín, fenytoín, fenobarbital. Stocrin môže znížiť alebo zvýšiť množstvo antiepileptika vo vašej krvi. Karbamazepín môže spôsobiť, že Stocrin bude slabšie účinkovať. Váš lekár môže zvážiť podanie odlišného antiepileptika.
- **Lieky používané na zníženie tukov v krvi (taktiež nazývané statíny):** atorvastatín, pravastatín, simvastatín. Stocrin môže znížiť množstvo statínov vo vašej krvi. Váš lekár skontroluje vaše hladiny cholesterolu a ak je to potrebné, zváži zmenu dávky vášho statínu.

- **Metadón** (liečivo používané na liečbu závislosti od omamných látok): váš lekár môže odporučiť náhradnú liečbu.
- **Sertralín** (liečivo používané na liečbu depresie): váš lekár môže zmeniť vašu dávku sertralínu.
- **Bupropión** (liečivo používané na liečbu depresie alebo na odvykanie od fajčenia): váš lekár môže zmeniť vašu dávku bupropiónu.
- **Diltiazem alebo podobné liečivá (nazývané blokátory kalciového kanála, ktoré sa bežne používajú na vysoký krvný tlak alebo pri problémoch so srdcom):** keď začnete užívať Stocrin, váš lekár môže upraviť vašu dávku blokátora kalciového kanála.
- **Imunosupresíva, ako cyklosporín, sirolimus alebo takrolimus** (liečivá používané na predchádzanie odvrhnutia transplantovaného orgánu): keď začnete alebo prestanete užívať Stocrin, váš lekár bude starostlivo sledovať vaše plazmatické hladiny imunosupresíva a môže upraviť jeho dávku.
- **Hormonálna antikoncepcia, ako sú antikoncepčné tablety, injekčná antikoncepcia (napr. Depo-Provera) alebo antikoncepčný implantát (napr. Implanon):** musíte tiež používať spoľahlivú formu bariérovej antikoncepcie (pozri Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť). Stocrin môže spôsobiť, že hormonálna antikoncepcia bude menej účinná. U žien užívajúcich Stocrin sa počas použitia antikoncepčného implantátu vyskytli tehotenstvá, hoci nebolo stanovené, či zlyhanie antikoncepcie spôsobila liečba Stocrinom.
- **Warfarín alebo acenokumarol** (liečivá používané na zníženie zrážanlivosti krvi): váš lekár môže zmeniť vašu dávku warfarínu alebo acenokumarolu.
- **Výťažky z *Ginkgo biloba*** (rastlinný prípravok)
- **Liečivá, ktoré ovplyvňujú srdcový rytmus:**
 - **liečivá používané na liečbu problémov so srdcovým rytmom:** ako napríklad flekainid alebo metoprolol.
 - **liečivá používané na liečbu depresie** ako napríklad imipramín, amitriptylín alebo klomipramín.
 - **antibiotiká**, vrátane nasledovných typov: makrolidy, fluorochinolóny alebo imidazol.

Stocrin a jedlo a nápoje

Užívanie Stocrinu na prázdny žalúdok môže znížiť nežiaduce účinky. Počas užívania Stocrinu nepite grapefruitovú šťavu.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas liečby Stocrinom a 12 týždňov po nej nemajú ženy otehotnieť. Váš lekár môže vyžadovať, aby vám spravili tehotenský test, aby sa uistil, že pred nasadením liečby Stocrinom nie ste tehotná.

Ak by ste mohli počas užívania Stocrinu otehotnieť, používajte spoľahlivú formu bariérovej antikoncepcie (napríklad prezervatív) s inými metódami antikoncepcie vrátane perorálnej (tablety) alebo inej hormonálnej antikoncepcie (napríklad implantáty, injekcia). Efavirenz môže po ukončení liečby na nejaký čas zostať vo vašej krvi. Preto pokračujte v používaní antikoncepčných metód, ako je uvedené vyššie, počas 12 týždňov po ukončení užívania Stocrinu.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Ak ste tehotná, užívajte Stocrin len vtedy, ak vy a váš lekár rozhodnete, že je to bezpodmienečne potrebné. Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

U nenarodených zvierat a detí žien liečených počas tehotenstva efavirenzom alebo kombinovaným liekom obsahujúcim efavirenz, emtricitabín a tenofovir sa pozorovali závažné vrodené defekty. Ak ste počas tehotenstva užili Stocrin alebo tabletu obsahujúcu efavirenz, emtricitabín a tenofovir, váš lekár môže vyžadovať pravidelné krvné testy a iné diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa.

Ak užívate Stocrin, **nesmiete dojčiť svoje dieťa**.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Stocrin obsahuje efavirenz a môže spôsobiť závrat, poruchu koncentrácie a ospalosť.

Ak sa vás to týka, nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje alebo stroje.

Stocrin obsahuje laktózu v každej 600-mg dennej dávke

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku. Jedinci s týmito ochoreniami môžu užívať Stocrin perorálny roztok, ktorý neobsahuje laktózu.

Stocrin obsahuje sodík v 600-mg dávke

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 600-mg dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Stocrin

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. O správnej dávke vás poučí lekár.

- Dávka pre dospelých je 600 mg raz denne.
- Dávku Stocrinu môže byť potrebné zvýšiť alebo znížiť, ak užívate aj iné lieky (pozri Iné lieky a Stocrin).
- Stocrin je určený na užívanie ústami. Stocrin sa odporúča užívať na prázdny žalúdok, najlepšie večer pred spaním. To môže zmierniť niektoré vedľajšie účinky (napríklad závrat, ospalosť). Prázdny žalúdok je bežne definovaný ako 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle.
- Tabletu sa odporúča prehltnúť vcelku, s vodou.
- Stocrin sa musí užívať každý deň.
- Stocrin sa nikdy nesmie užívať sám na liečbu HIV. Stocrin sa musí vždy užívať v kombinácii s inými liekmi proti HIV.

Použitie u detí a dospelých

- Dávka pre deti s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo viac je 600 mg raz denne.
- Dávka pre deti s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg je vypočítaná na základe telesnej hmotnosti a užíva sa raz denne, ako je uvedené nižšie:

Telesná hmotnosť kg	Stocrin Dávka (mg)*
13 až < 15	200
15 až < 20	250
20 až < 25	300
25 až < 32,5	350
32,5 až < 40	400

* K dispozícii sú Stocrin 50 mg, 200 mg a 600 mg filmom obalené tablety.

Ak užijete viac Stocrinu, ako máte

Ak užijete príliš veľkú dávku Stocrinu, poraďte sa so svojím lekárom alebo na najbližšej pohotovosti. Vezmite si obal lieku so sebou, aby ste mohli ľahko opísať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Stocrin

Snažte sa nezabudnúť užiť liek. **Ak však vynecháte jednu dávku**, užite nasledujúcu dávku čo najskôr, neužite však dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak potrebujete pomoc pri plánovaní najlepšieho rozvrhu užívania lieku, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom.

Ak prestanete užívať Stocrin

Keď sa vám začne míňať zásoba Stocrinu, obstarajte si u svojho lekára alebo lekárnikovi ďalší. Je to veľmi dôležité, pretože ak prestanete užívať liek čo i len na krátku dobu, množstvo vírusu sa môže začať zvyšovať. Potom sa môže stať, že sa infekcia bude ťažšie liečiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Pri liečbe infekcií HIV sa nedá vždy povedať, či sú niektoré nežiaduce účinky spôsobené Stocrinom alebo inými liekmi, ktoré užívate v tom istom čase, alebo samotným ochorením HIV.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Najvýznamnejšie vedľajšie účinky hlásené pri Stocrine v kombinácii s inými liekmi pôsobiace proti HIV sú kožná vyrážka a príznaky zo strany nervového systému.

Ak sa u vás vyvinie vyrážka, poraďte sa so svojím lekárom, pretože niektoré druhy vyrážok môžu byť závažné. Vo väčšine prípadov však vyrážka zmizne bez akejkoľvek zmeny v liečbe Stocrinom. Pri liečbe Stocrinom sa vyrážka vyskytla častejšie u detí než u dospelých.

Príznaky zo strany nervového systému majú tendenciu vyskytovať sa pri prvom nasadení liečby, ale v priebehu niekoľkých týždňov užívania spravidla ustupujú. V jednej štúdií sa často vyskytovali príznaky zo strany nervového systému počas prvých 1-3 hodín po užití dávky. Ak sa u vás takéto príznaky vyskytnú, lekár vám môže odporučiť užívať Stocrin večer pred spaním a na prázdny žalúdok. Niektorí pacienti majú závažnejšie príznaky, ktoré môžu ovplyvniť náladu alebo schopnosť jasne uvažovať. Niektorí pacienti dokonca spáchali samovraždu. Tieto ťažkosti sa častejšie vyskytujú u tých, ktorí majú v anamnéze duševné ochorenie. Navyše, niektoré príznaky zo strany nervového systému (napr. zmätenosť, pomalé rozmyšľanie a fyzický pohyb a bludy [falošné predstavy] alebo halucinácie [videnie alebo pociťovanie vecí, ktoré iní nevidia alebo nepočujú]) sa môžu objaviť mesiace až roky po začatí liečby Stocrinom. Ak sa u vás počas užívania Stocrinu vyskytnú tieto príznaky alebo akékoľvek iné vedľajšie účinky, okamžite o tom informujte svojho lekára.

Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov:

Veľmi časté (postihujú viac ako 1 pacienta z 10)

- kožná vyrážka.

Časté (postihujú 1 až 10 pacientov zo 100)

- nezvyčajné sny, sťažená koncentrácia, závrat, bolesť hlavy, ťažkosti so spaním, ospalosť, problémy s koordináciou (zosúladením pohybov) alebo rovnováhou,
- bolesť žalúdka, hnačka, nevoľnosť (napínanie na vracanie), vracanie,
- svrbenie,
- únava,
- pocit úzkosti, pocit depresie.

Vyšetrenia môžu ukázať:

- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi,
- zvýšené hladiny triglyceridov (mastné kyseliny) v krvi.

Menej časté (postihujú 1 až 10 pacientov z 1 000)

- nervozita, zábudlivosť, zmätenosť, kŕče (záchvaty), nezvyčajné myšlienky,
- rozmazané videnie,
- pocit točenia alebo nakláňania (vertigo),
- bolesť brucha (žalúdku) spôsobená zápalom podžalúdkovej žľazy,
- alergická reakcia (precitlivenosť), ktorá môže spôsobiť ťažké kožné reakcie (multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm),
- žltá koža alebo oči, svrbenie alebo bolesť brucha (žalúdku) spôsobené zápalom pečene,
- zväčšenie prs u mužov,
- zlostné správanie, ovplyvnená nálada, zrakové a sluchové vnímanie vecí, ktoré neexistujú (halucinácie), mánia (psychický stav charakterizovaný epizódami hyperaktivity, radostnej nálady alebo podráždenosti), paranoja, samovražedné myšlienky, katatónia (stav, pri ktorom pacient istý čas nie je schopný hýbať sa a rozprávať),
- pískanie, zvonenie alebo iný pretrvávajúci zvuk v ušiach,
- trasenie (chvenie sa),
- návaly tepla.

Vyšetrenia môžu ukázať:

- zvýšenú hladinu cholesterolu v krvi.

Zriedkavé (postihujú 1 až 10 pacientov z 10 000)

- svrbivá vyrážka spôsobená reakciou na slnečné svetlo.
- Pri efavirenze sa vyskytlo zlyhanie pečene, v niektorých prípadoch vedúce k úmrtiu alebo k transplantácii pečene. Väčšina prípadov sa vyskytla u pacientov, ktorí už mali ochorenie pečene, avšak niekoľko hlásení sa vyskytlo u pacientov bez existujúceho ochorenia pečene.
- Nevysvetliteľné pocity tesne nesúvisiace s halucináciami, ale môže byť ťažké jasne alebo rozumne uvažovať.
- Samovražda.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Stocrin

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Stocrin obsahuje

- Každá Stocrin filmom obalená tableta obsahuje 50 mg liečiva efavirenz.

- Ďalšie zložky jadra tablety sú: sodná soľ kroskarmelózy, mikrokryštalická celulóza, nátriumlaurylsulfát, hyprolóza, monohydrát laktózy a magnéziumstearát.
- Filmový obal obsahuje: hypromelózu (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 400, žltý oxid železitý (E172) a karnaubský vosk.

Ako vyzerá Stocrin a obsah balenia

Stocrin 50 mg filmom obalené tablety sa dodávajú vo fľašiach po 30 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Stocrin 200 mg filmom obalené tablety efavirenz

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Stocrin a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Stocrin
3. Ako užívať Stocrin
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Stocrin
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Stocrin a na čo sa používa

Stocrin, ktorý obsahuje liečivo efavirenz, patrí do skupiny antiretrovirusových liekov nazývaných nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI). Je to **antiretrovirusový liek, ktorý pôsobí proti infekcii vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV)** tak, že znižuje množstvo vírusu v krvi. Používa sa u dospelých, dospievajúcich a u detí vo veku 3 rokov a starších.

Váš lekár vám predpísal Stocrin, pretože máte infekciu HIV. Stocrin užívaný v kombinácii s inými antiretrovirusovými liekmi znižuje množstvo vírusu v krvi. Toto posilní váš imunitný systém a zníži riziko rozvoja ochorení spojených s infekciou HIV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Stocrin

Neužívajte Stocrin

- **ak ste alergický** na efavirenz alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak potrebujete radu, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.
- **ak máte závažné ochorenie pečene.**
- **ak máte ochorenie srdca, ako napríklad zmeny v rytme alebo v rýchlosti tlkotu srdca, pomalý tlkot srdca alebo závažné ochorenie srdca.**
- ak ktokoľvek z vašej rodiny (rodičia, starí rodičia, bratia alebo sestry) náhle zomrel v dôsledku problému so srdcom alebo sa narodil s problémami so srdcom.
- ak vám váš lekár povedal, že máte vysoké alebo nízke hladiny elektrolytov ako napríklad draslíka alebo horčíka vo vašej krvi.

- **ak v súčasnosti užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov (pozri tiež „Iné lieky a Stocrin“):**
 - **astemizol alebo terfenadín** (používané na liečbu alergických príznakov),
 - **bepriidil** (používaný na liečbu ochorenia srdca),
 - **cisaprid** (používaný na liečbu pálenia záhy),
 - **námel'ové alkaloidy** (napríklad ergotamín, dihydroergotamín, ergometrín a metylergometrín) (používané na liečbu migrény a histamínovej bolesti hlavy (tzv. cluster headache)),
 - **midazolam alebo triazolam** (používané na pomoc pri zaspávaní),
 - **pimozid, imipramín, amitriptylín alebo klomipramín** (používané na liečbu určitých psychických ochorení),
 - **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*) (rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie a úzkosti),
 - **flekainid, metoprolol** (používané na liečbu nepravidelného tlkotu srdca),
 - **niektoré antibiotiká** (makrolidy, fluorochinolóny, imidazol),
 - **liečivá proti hubám triazolového typu,**
 - **niektoré liečivá proti malárii,**
 - **metadón** (používaný na liečbu závislosti od opiátov - omamných látok),
 - **elbasvir/grazoprevir.**

Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Užívanie týchto liekov spolu so Stocrinom môže viesť k závažným a/alebo život ohrozujúcim vedľajším účinkom, alebo môže zabrániť Stocrinu správne účinkovať.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Stocrin, obráťte sa na svojho lekára.

- **Stocrin sa musí užívať spolu s inými liekmi, ktoré pôsobia proti vírusu HIV.** Ak začnete užívať Stocrin, pretože vaša doterajšia liečba nezabránila rozmnožovaniu vírusu, súčasne musíte začať užívať aj ďalší liek, ktorý ste predtým neužívali.
- **Infekciu HIV môžete preniesť** napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Je dôležité vykonať opatrenia na zabránenie prenosu infekcie na druhých ľudí prostredníctvom pohlavného styku alebo transfúzie krvi. Porozprávajte sa so svojim lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí. Tento liek nedokáže vyliečiť infekciu HIV a môžu sa u vás aj naďalej prejavovať infekcie, či iné choroby súvisiace s ochorením HIV.
- Počas užívania Stocrinu musíte zostať pod dohľadom svojho lekára.
- **Povedzte svojmu lekárovi:**
 - **ak ste v minulosti mali psychické ochorenie** vrátane depresie alebo závislosti na drogách alebo alkohole. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa cítite deprimovaný, máte samovražedné myšlienky alebo zvláštne myšlienky (pozri časť 4, *Možné vedľajšie účinky*).
 - **ak ste v minulosti mali kŕče (záchvaty)** alebo ste liečený antiepileptickou liečbou, ako je karbamazepín, fenobarbital a fenytoín. Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, váš lekár môže skontrolovať hladinu antiepileptického lieku vo vašej krvi, aby sa ubezpečil, že nie je počas užívania Stocrinu ovplyvnená. Váš lekár vám môže nasadiť iné antiepileptikum.
 - **ak ste v minulosti mali ochorenie pečene vrátane aktívnej chronickej hepatitídy.** Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou, majú zvýšené riziko závažných

a potenciálne život ohrozujúcich problémov s pečeňou. Váš lekár môže vykonať krvné testy, aby zistil, ako pracuje vaša pečeň, alebo vám môže zmeniť liek. **Ak máte závažné ochorenie pečene, neužívajte Stocrin** (pozri časť 2, *Neužívajte Stocrin*).

- **ak máte poruchu srdca ako napríklad nezvyčajný elektrický impulz nazývaný predĺženie QT intervalu.**
- **Keď začnete užívať Stocrin, dávajte pozor na:**
 - **prejavy závratu, ťažkosti so spaním, ospalosť, sťaženú koncentráciu alebo neobvyklé sny.** Tieto vedľajšie účinky sa môžu začať prvý 1 alebo 2 dni liečby a zvyčajne vymiznú po prvých 2 až 4 týždňoch.
 - **prejavy zmätenosti, pomalé rozmýšľanie a fyzický pohyb a bludy (falošné predstavy) alebo halucinácie (videnie alebo počutie vecí, ktoré iní nevidia alebo nepočujú).** Tieto vedľajšie účinky sa môžu objaviť mesiace až roky po začatí liečby Stocrinom. Ak spozorujete akékoľvek príznaky, informujte o tom, prosím, svojho lekára.
 - **akékoľvek prejavy kožnej vyrážky.** Ak zbadáte akékoľvek prejavy závažnej vyrážky s pľuzgiermi alebo horúčkou, prestaňte Stocrin užívať a ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Ak ste mali vyrážku počas užívania iného NNRTI, môže byť u vás zvýšené riziko, že pri Stocrine dostanete vyrážku.
 - **akékoľvek prejavy zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a pridruženou infekciou v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorú máte, sa môžu okrem oportúnnych infekcií (pridružené infekcie, ktoré sa objavujú pri oslabenom imunitnom systéme) objaviť autoimunitné poruchy (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako sú svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivitu, informujte o tom prosím bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
 - **ťažkosti s kosťami.** U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protívirusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej antivírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

Deti a dospievajúci

Stocrin sa neodporúča u detí vo veku do 3 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 13 kg, pretože u týchto pacientov nebol dostatočne sledovaný.

Iné lieky a Stocrin

Stocrin nesmiete užívať spolu s určitými liekmi. Tieto lieky sú vymenované v kapitole Neužívajte Stocrin, na začiatku 2. časti. Zahŕňajú niektoré bežné lieky a rastlinný prípravok (ľubovník bodkovaný), ktoré môžu spôsobiť závažné interakcie.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi** alebo lekárnikovi.

Stocrin sa môže ovplyvňovať s inými liekmi vrátane rastlinných prípravkov, ako sú výtlačky z *Ginkgo biloba*. Výsledkom môže byť, že bude ovplyvnené množstvo Stocrinu alebo iných liekov vo vašej krvi. Toto môže zabrániť liekom správne účinkovať alebo to môže zhoršiť ktorékoľvek vedľajšie účinky. V niektorých prípadoch môže byť potrebné, aby vám lekár upravil vašu dávku alebo skontroloval vaše krvné hladiny. **Je dôležité povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ktorýkoľvek z nasledovných liekov:**

- **Ďalšie lieky používané na infekciu HIV:**
 - inhibítory proteázy: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir posilnený ritonavírom, sachinavir alebo fosamprenavir/sachinavir. Váš lekár môže zvážiť podanie iného lieku alebo zmenu dávky inhibítorov proteázy.
 - maravirok.
 - kombinovaná tableta obsahujúca efavirenz, emtricitabín a tenofovir sa nemá užívať s liekom Stocrin pokiaľ vám to neodporučí váš lekár, pretože obsahuje efavirenz, liečivo v Stocrine.
- **Lieky používané na liečbu infekcie vírusom hepatitídy C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií vrátane tuberkulózy a komplexu *mycobacterium avium* súvisiaceho s AIDS:** klaritromycín, rifabutín, rifampicín. Váš lekár môže zvážiť zmenu vašej dávky alebo podanie iného antibiotika. Okrem toho vám môže lekár predpísať vyššiu dávku Stocrinu.
- **Lieky používané na liečbu hubových infekcií (antimykotiká):**
 - vorikonazol. Stocrin môže znížiť množstvo vorikonazolu vo vašej krvi a vorikonazol môže zvýšiť množstvo Stocrinu vo vašej krvi. Ak užívate tieto dva lieky spolu, dávka vorikonazolu sa musí zvýšiť a dávka efavirensu sa musí znížiť. Najprv sa však musíte poradiť so svojim lekárom.
 - itrakonazol. Stocrin môže znížiť množstvo itrakonazolu vo vašej krvi.
 - posakonazol. Stocrin môže znížiť množstvo posakonazolu vo vašej krvi.
- **Lieky používané na liečbu malárie:**
 - Artemeter/lumefantrín: Stocrin môže znižovať množstvo artemeteru/lumefantrínu vo vašej krvi.
 - Atovakvón/proguanil: Stocrin môže znižovať množstvo atovakvónu/proguanilu vo vašej krvi.
- **Lieky používané na liečbu kŕčov/záchvatov (antiepileptiká):** karbamazepín, fenytoín, fenobarbital. Stocrin môže znížiť alebo zvýšiť množstvo antiepileptika vo vašej krvi. Karbamazepín môže spôsobiť, že Stocrin bude slabšie účinkovať. Váš lekár môže zvážiť podanie odlišného antiepileptika.
- **Lieky používané na zníženie tukov v krvi (taktiež nazývané statíny):** atorvastatín, pravastatín, simvastatín. Stocrin môže znížiť množstvo statínov vo vašej krvi. Váš lekár skontroluje vaše hladiny cholesterolu a ak je to potrebné, zváži zmenu dávky vášho statínu.

- **Metadón** (liečivo používané na liečbu závislosti od omamných látok): váš lekár môže odporučiť náhradnú liečbu.
- **Sertralín** (liečivo používané na liečbu depresie): váš lekár môže zmeniť vašu dávku sertralínu.
- **Bupropión** (liečivo používané na liečbu depresie alebo na odvykanie od fajčenia): váš lekár môže zmeniť vašu dávku bupropiónu.
- **Diltiazem alebo podobné liečivá (nazývané blokátory kalciového kanála, ktoré sa bežne používajú na vysoký krvný tlak alebo pri problémoch so srdcom):** keď začnete užívať Stocrin, váš lekár môže upraviť vašu dávku blokátora kalciového kanála.
- **Imunosupresíva, ako cyklosporín, sirolimus alebo takrolimus** (liečivá používané na predchádzanie odvrhnutia transplantovaného orgánu): keď začnete alebo prestanete užívať Stocrin, váš lekár bude starostlivo sledovať vaše plazmatické hladiny imunosupresíva a môže upraviť jeho dávku.
- **Hormonálna antikoncepcia, ako sú antikoncepčné tablety, injekčná antikoncepcia (napr. Depo-Provera) alebo antikoncepčný implantát (napr. Implanon):** musíte tiež používať spoľahlivú formu bariérovej antikoncepcie (pozri Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť). Stocrin môže spôsobiť, že hormonálna antikoncepcia bude menej účinná. U žien užívajúcich Stocrin sa počas použitia antikoncepčného implantátu vyskytli tehotenstvá, hoci nebolo stanovené, či zlyhanie antikoncepcie spôsobila liečba Stocrinom.
- **Warfarín alebo acenokumarol** (liečivá používané na zníženie zrážanlivosti krvi): váš lekár môže zmeniť vašu dávku warfarínu alebo acenokumarolu.
- **Výťažky z *Ginkgo biloba*** (rastlinný prípravok)
- **Liečivá, ktoré ovplyvňujú srdcový rytmus:**
 - **liečivá používané na liečbu problémov so srdcovým rytmom:** ako napríklad flekainid alebo metoprolol.
 - **liečivá používané na liečbu depresie** ako napríklad imipramín, amitriptylín alebo klomipramín.
 - **antibiotiká**, vrátane nasledovných typov: makrolidy, fluorochinolóny alebo imidazol.

Stocrin a jedlo a nápoje

Užívanie Stocrinu na prázdny žalúdok môže znížiť nežiaduce účinky. Počas užívania Stocrinu nepite grapefruitovú šťavu.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas liečby Stocrinom a 12 týždňov po nej nemajú ženy otehotnieť. Váš lekár môže vyžadovať, aby vám spravili tehotenský test, aby sa uistil, že pred nasadením liečby Stocrinom nie ste tehotná.

Ak by ste mohli počas užívania Stocrinu otehotnieť, používajte spoľahlivú formu bariérovej antikoncepcie (napríklad prezervatív) s inými metódami antikoncepcie vrátane perorálnej (tablety) alebo inej hormonálnej antikoncepcie (napríklad implantáty, injekcia). Efavirenz môže po ukončení liečby na nejaký čas zostať vo vašej krvi. Preto pokračujte v používaní antikoncepčných metód, ako je uvedené vyššie, počas 12 týždňov po ukončení užívania Stocrinu.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Ak ste tehotná, užívajte Stocrin len vtedy, ak vy a váš lekár rozhodnete, že je to bezpodmienečne potrebné. Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

U nenarodených zvierat a detí žien liečených počas tehotenstva efavirenzom alebo kombinovaným liekom obsahujúcim efavirenz, emtricitabín a tenofovir sa pozorovali závažné vrodené defekty. Ak ste počas tehotenstva užili Stocrin alebo tabletu obsahujúcu efavirenz, emtricitabín a tenofovir, váš lekár môže vyžadovať pravidelné krvné testy a iné diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa.

Ak užívate Stocrin, **nesmiete dojčiť svoje dieťa**.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Stocrin obsahuje efavirenz a môže spôsobiť závrat, poruchu koncentrácie a ospalosť.

Ak sa vás to týka, nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje alebo stroje.

Stocrin obsahuje laktózu v každej 600-mg dennej dávke

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku. Jedinci s týmito ochoreniami môžu užívať Stocrin perorálny roztok, ktorý neobsahuje laktózu.

Stocrin obsahuje sodík v 600-mg dávke

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 600-mg dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Stocrin

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. O správnej dávke vás poučí lekár.

- Dávka pre dospelých je 600 mg raz denne.
- Dávku Stocrinu môže byť potrebné zvýšiť alebo znížiť, ak užívate aj iné lieky (pozri Iné lieky a Stocrin).
- Stocrin je určený na užívanie ústami. Stocrin sa odporúča užívať na prázdny žalúdok, najlepšie večer pred spaním. To môže zmierniť niektoré vedľajšie účinky (napríklad závrat, ospalosť). Prázdny žalúdok je bežne definovaný ako 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle.
- Tabletu sa odporúča prehltnúť vcelku, s vodou.
- Stocrin sa musí užívať každý deň.
- Stocrin sa nikdy nesmie užívať sám na liečbu HIV. Stocrin sa musí vždy užívať v kombinácii s inými liekmi proti HIV.

Použitie u detí a dospelých

- Dávka pre deti s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo viac je 600 mg raz denne.
- Dávka pre deti s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg je vypočítaná na základe telesnej hmotnosti a užíva sa raz denne, ako je uvedené nižšie:

Telesná hmotnosť kg	Stocrin Dávka (mg)*
13 až < 15	200
15 až < 20	250
20 až < 25	300
25 až < 32,5	350
32,5 až < 40	400

* K dispozícii sú Stocrin 50 mg, 200 mg a 600 mg filmom obalené tablety.

Ak užijete viac Stocrinu, ako máte

Ak užijete príliš veľkú dávku Stocrinu, poraďte sa so svojím lekárom alebo na najbližšej pohotovosti. Vezmite si obal lieku so sebou, aby ste mohli ľahko opísať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Stocrin

Snažte sa nezabudnúť užiť liek. **Ak však vynecháte jednu dávku**, užite nasledujúcu dávku čo najskôr, neužite však dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak potrebujete pomoc pri plánovaní najlepšieho rozvrhu užívania lieku, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom.

Ak prestanete užívať Stocrin

Keď sa vám začne míňať zásoba Stocrinu, obstarajte si u svojho lekára alebo lekárnika ďalší. Je to veľmi dôležité, pretože ak prestanete užívať liek čo i len na krátku dobu, množstvo vírusu sa môže začať zvyšovať. Potom sa môže stať, že sa infekcia bude ťažšie liečiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri liečbe infekcií HIV sa nedá vždy povedať, či sú niektoré nežiaduce účinky spôsobené Stocrinom alebo inými liekmi, ktoré užívate v tom istom čase, alebo samotným ochorením HIV.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Najvýznamnejšie vedľajšie účinky hlásené pri Stocrine v kombinácii s inými liekmi pôsobiacimi proti HIV sú kožná vyrážka a príznaky zo strany nervového systému.

Ak sa u vás vyvinie vyrážka, poraďte sa so svojím lekárom, pretože niektoré druhy vyrážok môžu byť závažné. Vo väčšine prípadov však vyrážka zmizne bez akejkoľvek zmeny v liečbe Stocrinom. Pri liečbe Stocrinom sa vyrážka vyskytla častejšie u detí než u dospelých.

Príznaky zo strany nervového systému majú tendenciu vyskytovať sa pri prvom nasadení liečby, ale v priebehu niekoľkých týždňov užívania spravidla ustupujú. V jednej štúdii sa často vyskytovali príznaky zo strany nervového systému počas prvých 1-3 hodín po užití dávky. Ak sa u vás takéto príznaky vyskytnú, lekár vám môže odporučiť užívať Stocrin večer pred spaním a na prázdny žalúdok. Niektorí pacienti majú závažnejšie príznaky, ktoré môžu ovplyvniť náladu alebo schopnosť jasne uvažovať. Niektorí pacienti dokonca spáchali samovraždu. Tieto ťažkosti sa častejšie vyskytujú u tých, ktorí majú v anamnéze duševné ochorenie. Navyše, niektoré príznaky zo strany nervového systému (napr. zmätenosť, pomalé rozmýšľanie a fyzický pohyb a bludy [falošné predstavy] alebo halucinácie [videnie alebo pociťovanie vecí, ktoré iní nevidia alebo nepočujú]) sa môžu objaviť mesiace až roky po začatí liečby Stocrinom. Ak sa u vás počas užívania Stocrinu vyskytnú tieto príznaky alebo akékoľvek iné vedľajšie účinky, okamžite o tom informujte svojho lekára.

Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov:

Veľmi časté (postihujú viac ako 1 pacienta z 10)

- kožná vyrážka.

Časté (postihujú 1 až 10 pacientov zo 100)

- nezvyčajné sny, sťažaná koncentrácia, závrat, bolesť hlavy, ťažkosti so spaním, ospalosť, problémy s koordináciou (zosúladením pohybov) alebo rovnováhou,
- bolesť žalúdka, hnačka, nevoľnosť (napínanie na vracanie), vracanie,
- svrbenie,
- únava,
- pocit úzkosti, pocit depresie.

Vyšetrenia môžu ukázať:

- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi,
- zvýšené hladiny triglyceridov (mastné kyseliny) v krvi.

Menej časté (postihujú 1 až 10 pacientov z 1 000)

- nervozita, zábudlivosť, zmätenosť, kŕče (záchvaty), nezvyčajné myšlienky,
- rozmazané videnie,
- pocit točenia alebo nakláňania (vertigo),
- bolesť brucha (žalúdku) spôsobená zápalom podžalúdkovej žľazy,
- alergická reakcia (precitlivosť), ktorá môže spôsobiť ťažké kožné reakcie (multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm),
- žltá koža alebo oči, svrbenie alebo bolesť brucha (žalúdku) spôsobené zápalom pečene,
- zväčšenie prs u mužov,
- zlostné správanie, ovplyvnená nálada, zrakové a sluchové vnímanie vecí, ktoré neexistujú (halucinácie), mánia (psychický stav charakterizovaný epizódami hyperaktivity, radostnej nálady alebo podráždenosti), paranoja, samovražedné myšlienky, katatónia (stav, pri ktorom pacient istý čas nie je schopný hýbať sa a rozprávať),
- pískanie, zvonenie alebo iný pretrvávajúci zvuk v ušiach,
- trasenie (chvenie sa),
- návaly tepla.

Vyšetrenia môžu ukázať:

- zvýšenú hladinu cholesterolu v krvi.

Zriedkavé (postihujú 1 až 10 pacientov z 10 000)

- svrbivá vyrážka spôsobená reakciou na slnečné svetlo.
- Pri efavirenze sa vyskytlo zlyhanie pečene, v niektorých prípadoch vedúce k úmrtiu alebo k transplantácii pečene. Väčšina prípadov sa vyskytla u pacientov, ktorí už mali ochorenie pečene, avšak niekoľko hlásení sa vyskytlo u pacientov bez existujúceho ochorenia pečene.
- Nevysvetliteľné pocity tesne nesúvisiace s halucináciami, ale môže byť ťažké jasne alebo rozumne uvažovať.
- Samovražda.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Stocrin

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Stocrin obsahuje

- Každá Stocrin filmom obalená tableta obsahuje 200 mg liečiva efavirenz.

- Ďalšie zložky jadra tablety sú: sodná soľ kroskarmelózy, mikrokryštalická celulóza, nátriumlaurylsulfát, hyprolóza, monohydrát laktózy a magnéziumstearát.
- Filmový obal obsahuje: hypromelózu (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 400, žltý oxid železitý (E172) a karnaubský vosk.

Ako vyzerá Stocrin a obsah balenia

Stocrin 200 mg filmom obalené tablety sa dodávajú vo fľašiach po 90 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.