

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

STOCRIN 30 mg/ml peroralna raztopina

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 30 mg efavirenza.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

En ml vsebuje 1 mg benzojske kisline (E210).

En ml vsebuje do 0,816 mg benzilalkohola (E1519).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

brezbarvna do svetlo rumena bistra tekočina

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Peroralna raztopina STOCRIN je indicirana za kombinirano protivirusno zdravljenje z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1) okuženih odraslih, mladostnikov in otrok, starih 3 leta ali več, ki ne morejo pogoltniti filmsko obloženih tablet.

Uporabe zdravila STOCRIN še niso dovolj preučili pri bolnikih z napredovano boleznijo HIV, to je pri bolnikih z vrednostjo  $CD4 < 50$  celic/mm<sup>3</sup>, ali po neuspelem zdravljenju z režimom, ki je vključeval zaviralce proteaze (ZP). Čeprav navzkrižna rezistenca efavirenza z ZP ni dokumentirana, trenutno nimamo dovolj podatkov o učinkovitosti uporabe kombiniranega zdravljenja, ki vključuje ZP, po neuspelem zdravljenju z režimom, ki je vključeval tudi zdravilo STOCRIN.

Za povzetek kliničnih in farmakodinamičnih informacij glejte poglavje 5.1.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju okužbe s HIV.

#### Odmerjanje

Efavirenz je treba dajati v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

Efavirenz peroralna raztopina se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Da bi bolniki bolje prenašali neželene učinke na živčni sistem, priporočamo v prvih dveh do štirih tednih zdravljenja in pri bolnikih, pri katerih se ti simptomi nadaljujejo, odmerjanje zvečer pred spanjem (glejte poglavje 4.8).

#### *Odrasli*

V kombinaciji z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI-ji), z ali brez ZP, je priporočeni odmerek efavirenza 24 ml peroralno, enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

### *Prilagoditev odmerka*

Če se efavirenz uporablja sočasno z vorikonazolom, je treba vzdrževalni odmerek vorikonazola povečati na 400 mg na vsakih 12 ur, odmerek efavirenza pa zmanjšati za 50 %, to je na 300 mg enkrat na dan. Ko je zdravljenje z vorikonazolom končano, je treba ponovno uvesti začetni odmerek efavirenza (glejte poglavje 4.5).

Če se efavirenz uporablja sočasno z rifampicinom pri bolnikih s telesno maso 50 kg ali več, lahko po potrebi povečate odmerek efavirenza na 800 mg/dan (glejte poglavje 4.5).

### *Otroci in mladostniki (stari od 3 do 17 let)*

V kombinaciji z ZP in/ali NRTI-ji so priporočeni odmerki efavirenza peroralne raztopine za bolnike, stare od 3 do 17 let, navedeni v preglednici 1. Efavirenz filmsko obložene tablete smemo dati le otrokom, ki so tablete zmožni pogoltniti.

## **Preglednica 1**

### **Pediatrični odmerki za uporabo enkrat na dan**

Telesna masa kg	Efavirenz peroralna raztopina (30 mg/ml) Odmerek (ml)	
	Otroci 3 - < 5 let	Odrasli in otroci stari 5 let ali več
13 do < 15	12	9
15 do < 20	13	10
20 do < 25	15	12
25 do < 32.5	17	15
32.5 do < 40	-	17
≥ 40	-	24

### Posebne populacije bolnikov

#### *Okvara ledvic*

Farmakokinetike efavirenza pri bolnikih z ledvično insuficienco niso preučevali, vendar se manj kot 1 % odmerka efavirenza izloči nespremenjenega z urinom, tako da naj bi bil učinek ledvične okvare na izločanje efavirenza minimalen (glejte poglavje 4.4).

#### *Okvara jeter*

Bolnike z blago boleznijo jeter se lahko zdravi z običajnim priporočenim odmerkom efavirenza. Bolnike je treba pozorno spremljati zaradi odmerka odvisnih neželenih učinkov, še posebej simptomov živčnega sistema (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost efavirenza pri otrocih, mlajših od 3 let ali lažjih od 13 kg, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s hudo okvaro jeter (razred C po Child Pugh-u) (glejte poglavje 5.2).

Sočasna uporaba s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ali ergot alkaloidi (npr. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin in metilergonovin), ker bi kompeticija z efavirenzem za CYP3A4 lahko povzročila inhibicijo metabolizma in ustvarila možnost za resne in/ali življenje ogrožajoče neželene učinke [na primer srčne aritmije, podaljšano sedacijo ali depresijo dihanja] (glejte poglavje 4.5).

Pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zaradi nevarnosti znižanja plazemskih koncentracij in zmanjšanja kliničnih učinkov efavirenza (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z/s:

- družinsko anamnezo nenadne smrti ali prirojenega podaljšanja intervala QTc na elektrokardiogramu ali s katerim koli drugim kliničnim stanjem, za katerega je znano, da podaljša interval QTc.
- anamnezo simptomatskih srčnih aritmij ali s klinično pomembno bradikardijo ali s kongestivnim srčnim popuščanjem skupaj z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata.
- hudo motnjo elektrolitskega ravnotežja, npr. hipokaliemijo ali hipomagnezemijo.

Bolniki, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc (proaritmično delovanje).

Med taka zdravila sodijo:

- antiaritmiki razreda IA in III,
- nevroleptiki, antidepresivi,
- določeni antibiotiki, vključno z učinkovinami iz naslednjih razredov: makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli in triazolski antimikotiki,
- določeni nesedativni antihistaminiki (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- določeni antimalariki,
- metadon.

Sočasna uporaba z elbasvirjem/grazoprevirjem zaradi pričakovanega pomembnega znižanja plazemskih koncentracij elbasvirja in grazoprevirja (glejte poglavje 4.5). Ta učinek nastopi, saj efavirenz inducira CYP3A4 ali P-gp, zaradi česar se pričakuje izgubo virološkega odziva na elbasvir/grazoprevir.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Efavirenz se ne sme uporabljati kot samostojno zdravilo za zdravljenje HIV, prav tako se ga kot edinega ne sme dodati k neuspelemu režimu zdravljenja. Če se efavirenz uporablja kot monoterapija, se lahko hitro pojavi rezistentni virus. Pri izbiri novega protiretrovirusnega zdravila (ali več takih zdravil) za uporabo v kombinaciji z efavirenzem je treba upoštevati možnost pojava navzkrižne virusne rezistence (glejte poglavje 5.1).

Sočasne uporabe efavirenza in tablete s fiksno kombinacijo, ki vsebuje efavirenz, emtricitabin in dizoprosiltenofovirat, ne priporočamo, razen če je to potrebno za prilagoditev odmerka (npr. z rifampicinom).

Sočasna uporaba efavirenza in glekaprevira/pibrentasvira lahko pomembno zmanjša koncentracijo glekaprevira in pibrentasvira v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek.

Sočasne uporabe efavirenza in glekaprevira/pibrentasvira ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Sočasne uporabe izvlečkov ginka (*Ginkgo biloba*) ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Pri predpisovanju zdravil, ki se jemljejo hkrati z efavirenzem, mora zdravnik upoštevati ustrezni Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Če bolnik katero od protiretrovirusnih zdravil v kombiniranem režimu preneha jemati zaradi suma intolerance, je treba resno premisliti o istočasnem prenehanju jemanja vseh protiretrovirusnih zdravil. Protiretrovirusna zdravila naj bolnik začne ponovno jemati istočasno, in sicer po odpravi simptomov

intolerance. Zaradi povečanega tveganja za selekcijo rezistentnega virusa ne priporočamo intermitentne monoterapije in kasnejše ponovne uvedbe protiretrovirusnih zdravil.

### Izpuščaji

V kliničnih študijah z efavirenzem so poročali o blagem do zmernem izpuščaju, ki je pri nadaljnjem zdravljenju običajno izginil. Uporaba ustreznih antihistaminikov in/ali kortikosteroidov lahko izboljša prenašanje zdravila in pospeši zdravljenje izpuščaja. O hudem izpuščaju, ki ga spremljajo mehurji, vlažno luščenje kože ali ulceracije, so poročali pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem. Pojavnost multiformnega eritema ali Stevens-Johnsonovega sindroma je bila približno 0,1 %. Jemanje efavirenza je treba prekiniti pri bolnikih, pri katerih se razvije hud izpuščaj, ki ga spremljajo mehurji, vlažno luščenje kože, ki prizadene tudi sluznico ali je prisotna zvišana telesna temperatura. Če zdravljenje z efavirenzem prekinemo, je treba razmisliti tudi o prenehanju zdravljenja z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, da se izognemo razvoju rezistentnega virusa (glejte poglavje 4.8).

Izkušenj z efavirenzem pri bolnikih, ki so prenehali z zdravljenjem z drugimi protiretrovirusnimi zdravili iz razreda NNRTI-jev, je malo (glejte poglavje 4.8). Efavirenza ne priporočamo bolnikom, ki so imeli med jemanjem drugega NNRTI-ja življenje ogrožajočo reakcijo na koži (npr. Stevens-Johnsonov sindrom).

### Psihiatrični simptomi

Pri bolnikih, zdravljenih z efavirenzem, so poročali o psihiatričnih neželenih učinkih. Bolniki, ki so že v preteklosti imeli psihiatrične motnje, so bolj nagnjeni k resnim psihiatričnim neželenim učinkom. Zlasti huda oblika depresije se je pojavljala bolj pogosto pri bolnikih z anamnezo depresije. Tudi v obdobju trženja zdravila so poročali o hudi obliki depresije, smrti zaradi samomora, prividih, vedenju, podobnem psihozi, in katatoniji. Bolnikom je treba svetovati, naj se v primeru pojava simptomov, kot so huda oblika depresije, psihoza ali misel na samomor, nemudoma posvetujejo z zdravnikom, ki bo ocenil, ali so simptomi lahko povezani z jemanjem efavirenza, in odločil, ali je tveganje nadaljevanja zdravljenja z efavirenzem večje od koristi (glejte poglavje 4.8).

### Simptomi živčnega sistema

V kliničnih študijah pri bolnikih, ki so jemali 600 mg efavirenza na dan, so pogosto poročali o neželenih učinkih, ki so vključevali tudi naslednje simptome: omotico, nespečnost, zaspanost, moteno koncentracijo in nenormalne sanje (glejte poglavje 4.8). Simptomi živčnega sistema se ponavadi pojavijo prvi dan ali v prvih dveh dneh terapije in v glavnem minejo po prvih 2 - 4 tednih. Bolnikom je treba povedati, da se bodo ti običajni simptomi, če se pojavijo, najverjetneje z nadaljevanjem terapije izboljšali, in da ne napovedujejo kasnejšega pojava katerega od manj pogostih psihiatričnih simptomov.

Pozen nastop nevrotoksičnosti, ki vključuje ataksijo in encefalopatijo (motnje zavesti, zmedenost, psihomotorično upočasnenost, psihozo, delirij), se lahko pojavi mesece ali leta po začetku zdravljenja z efavirenzem. Nekateri učinki poznega nastopa nevrotoksičnosti, ki so se pojavili pri bolnikih z genskim polimorfizmom CYP2B6, so povezani z zvišanjem koncentracije efavirenza, kljub standardnemu odmerjanju zdravila STOCRIN. Bolnike, ki kažejo znake in simptome resnih nevroloških neželenih učinkov, je treba nemudoma pregledati, da bi ocenili verjetnost povezave teh učinkov z uporabo efavirenza in morebitno ukinitvev zdravila STOCRIN.

### Napadi krčev

Pri bolnikih, ki se zdravijo z efavirenzem, so opazili krče, običajno pri tistih bolnikih z anamnezo napadov krčev. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antikonvulzive, ki se primarno metabolizirajo v jetrih, kot so fenitoin, karbamazepin in fenobarbital, je lahko potrebno periodično spremljanje plazemskih koncentracij. V študiji interakcij med zdravili so se plazemske koncentracije karbamazepina zmanjšale pri sočasni uporabi karbamazepina z efavirenzem (glejte poglavje 4.5). Pri vseh bolnikih z anamnezo napadov krčev je potrebna previdnost.

### Neželeni učinki na jetrih

O odpovedi jeter so v obdobju trženja zdravila nekajkrat poročali tudi pri bolnikih brez predhodne bolezni jeter ali drugih odkritih dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih brez predhodne motnje v delovanju jeter ali drugih dejavnikov tveganja je treba po potrebi spremljati jetrne encime.

### Podaljšanje intervala QTc

Pri uporabi efavirenza so opazili podaljšanje intervala QTc (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Pri sočasni uporabi z zdravilom, ki ima znano tveganje za *torsade de pointes*, ali pri uporabi pri bolnikih z večjim tveganjem za *torsade de pointes*, je treba razmisliti o alternativah efavirencu.

### Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "combination antiretroviral therapy") lahko nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so značilno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jiroveci* (nekoč znana kot *Pneumocystis carinii*). Kakršne koli vnetne simptome je potrebno obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročali so tudi o pojavu avtoimunih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis) ob imunske reaktivaciji. Vendar pa je čas do razvoja bolezni različen, pri čemer se le te lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja.

### Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

### Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

### Posebne populacije bolnikov

#### *Bolezni jeter*

Efavirenc je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2), ne priporočamo pa ga bolnikom z zmerno okvaro jeter zaradi nezadostnih podatkov glede tega, ali je potrebno prilagoditi odmerke. Zaradi obsežnega metabolizma efavirenza, vezanega na citokrom P450, in omejenih kliničnih izkušenj pri bolnikih s kronično boleznijo jeter je potrebna previdnost pri predpisovanju efavirenza bolnikom z blago okvaro jeter. Bolnike je treba pozorno spremljati zaradi odmerka odvisnih neželenih učinkov, še posebej simptomov živčnega sistema. Za oceno stopnje jetrne bolezni je treba periodično opravljati laboratorijske teste (glejte poglavje 4.2).

Varnost in učinkovitost efavirenza pri bolnikih z obstoječimi pomembnimi boleznimi jeter nista bili dokazani. Bolniki s kroničnim hepatitisom B ali C, ki so hkrati na kombiniranem protiretrovirusnem

zdravljenju, so izpostavljeni večjemu tveganju za razvoj resnih neželenih učinkov z možnim smrtnim izidom. Pri bolnikih z obstoječimi motnjami v delovanju jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom, se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem nepravilnosti v delovanju jeter pojavljajo bolj pogosto; te bolnike je treba spremljati v skladu z utečeno prakso. Če pride do poslabšanja bolezni jeter ali če vrednosti serumskih transaminaz vztrajajo na več kot 5-kratni zgornji meji normalnih vrednosti, je treba pretehtati koristi nadaljevanja zdravljenja z efavirenzem z možnim tveganjem pomembne toksičnosti tega zdravila za jetra. Pri teh bolnikih je potrebno razmisliti o prekinitvi oziroma prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki se zdravijo z drugimi zdravili, ki so toksična za jetra, prav tako priporočamo spremljanje jetrnih encimov. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja z zdravili proti hepatitisu B ali C, prosimo, preberite tudi ustrezne Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

#### *Ledvična insuficienca*

Pri bolnikih z ledvično insuficienco niso preučevali farmakokinetike efavirenza, vendar se manj kot 1 % odmerka efavirenza izloči nespremenjenega z urinom. Vpliv ledvične okvare na izločanje efavirenza bi moral biti torej minimalen (glejte poglavje 4.2). Izkušenj pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ni. Pri njih zaradi varnosti priporočamo skrbno spremljanje.

#### *Starejši bolniki*

V kliničnih študijah niso preučili zadostnega števila starejših bolnikov, da bi lahko ugotovili, ali se ti odzivajo drugače od mlajših bolnikov.

#### *Pediatrična populacija*

Pri otrocih mlajših od 3 let ali lažjih od 13 kg uporabe efavirenza niso preučili. Obstajajo dokazi, ki kažejo na spremenjeno farmakokinetiko efavirenza pri zelo malih otrocih. Zaradi tega uporabe peroralne raztopine efavirenza pri otrocih, mlajših od 3 let, ne priporočamo.

O izpuščaju so poročali pri 26 od 57 otrok (46 %), zdravljenih z efavirenzem v obdobju 48 tednov. Pri treh bolnikih je prišlo do hude oblike izpuščaja. Pred začetkom zdravljenja z efavirenzem pri otrocih lahko razmislimo o preventivi z ustreznimi antihistaminiki.

#### Benzilalkohol (E1519)

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Efavirenz je induktor CYP3A4, CYP2B6 in UGT1A1 *in vivo*. Plazemske koncentracije snovi, ki so substrati za te encime, se pri sočasnem jemanju z efavirenzem lahko zmanjšajo. Efavirenz je tudi inhibitor CYP3A4 *in vitro*, zato lahko teoretično v osnovi poveča izpostavljenost substratom CYP3A4 in je zato pri substratih CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom potrebna previdnost (glejte poglavje 4.3). Efavirenz morda inducira CYP2C19 in CYP2C9, vendar so opazili tudi inhibicijo *in vitro*, in zato skupni učinek sočasne uporabe s substrati za ta encima ni jasen (glejte poglavje 5.2).

Izpostavitvev efavirencu se lahko poveča pri uporabi skupaj z zdravili (npr. z ritonavirjem) ali s hrano (npr. s sokom grenivke), ki zavirajo aktivnost CYP3A4 ali CYP2B6. Snovi ali pripravki rastlinskega izvora (npr. izvlečki ginka in šentjanževke), ki inducirajo ta encima, lahko pripomorejo k zmanjšanju plazemske koncentracije efavirenza. Sočasna uporaba s šentjanževko je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba izvlečkov ginka ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

#### *Zdravila, ki podaljšajo interval QT*

Efavirenz je kontraindiciran pri sočasni uporabi zdravil (povzročijo lahko podaljšanje intervala QTc in *torsade de pointes*) kot so: antiaritmiki razreda IA in III, nevroleptiki in antidepresivi, določeni antibiotiki, vključno z nekaterimi učinkovinami iz naslednjih razredov: makrolidi, fluorokinoloni,

imidazoli in triazolski antimikotiki, določeni nesedativni antihistaminiki (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, določeni antimalariki in metadon (glejte poglavje 4.3).

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

#### Kontraindikacije za sočasno uporabo

Efavirenza se ne sme jemati hkrati s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ali ergot alkaloidi (npr. ergotaminom, dihidroergotaminom, ergonovinom in metilergonovinom), ker zaviranje njihovega metabolizma lahko povzroči resne, življenje ogrožajoče neželene učinke (glejte poglavje 4.3).

Efavirenza se ne sme jemati z elbasvirjem/grazoprevirjem zaradi pričakovanega pomembnega znižanja plazemskih koncentracij elbasvirja in grazoprevirja, ki nastopi zaradi induciranja encimov, ki presnavljajo zdravilo, in/ali transportnih proteinov, zaradi česar se pričakuje izgubo virološkega odziva na elbasvir/grazoprevir (glejte poglavje 4.5).

#### Šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Sočasna uporaba efavirenza in šentjanževke ali pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko, je kontraindicirana. Sočasna uporaba šentjanževke lahko zmanjša koncentracije efavirenza v plazmi, ker šentjanževka inducira encime, ki presnavljajo zdravilo in/ali transportne proteine. Če bolnik že jemlje šentjanževko, naj preneha, preveri naj se koncentracija virusa in, če je možno, koncentracija efavirenza. Koncentracija efavirenza se lahko po prenehanju jemanja šentjanževke poveča, zato je morda potrebno prilagoditi odmerek efavirenza. Induktivni učinek šentjanževke lahko traja vsaj še 2 tedna po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.3).

#### Druge interakcije

Interakcije med efavirenzem in zaviralci proteaze, protiretrovirusnimi učinkovinami, ki niso zaviralci proteaze, in drugimi neprotiretrovirusnimi zdravili so navedene v preglednici 2 spodaj (povečanje je označeno z znakom "↑", zmanjšanje z "↓", brez spremembe z "↔", ter enkrat na 8 ur oz. 12 ur z oznako "q8h" oz. "q12h"). 90-odstotni ali 95-odstotni intervali zaupanja so prikazani v oklepajih, če so na voljo. Študije so izvajali na zdravih osebah, razen če ni drugače navedeno.



**Preglednica 2: Interakcije med efavirenzem in drugimi zdravili pri odraslih**

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ</b>		
<b>Zdravila za zdravljenje okužbe s HIV</b>		
<b>Zaviralci proteaze (ZP)</b>		
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg enkrat na dan/100 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan, vse s hrano)	atazanavir (popoldne): AUC: ↔* (↓ 9 do ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17 %* (↑ 8 do ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42 %* (↓ 31 do ↓ 51)	Sočasne uporabe efavirenza in atazanavirja/ritonavirja ne priporočamo. Če je v kombinaciji z efavirenzem potrebna sočasna uporaba atazanavirja in NNRTI, lahko po potrebi in ob skrbnem kliničnem spremljanju povečate odmerek atazanavirja na 400 mg in odmerek ritonavirja na 200 mg.
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg enkrat na dan/200 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan, vse s hrano)	atazanavir (popoldne): AUC: ↔*/** (↓ 10 do ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 do ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12 %*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcija CYP3A4) *v primerjavi z atazanavirjem 300 mg/ritonavirjem 100 mg enkrat na dan zvečer brez efavirenza. To zmanjšanje C <sub>min</sub> atazanavirja lahko negativno vpliva na učinkovitost atazanavirja. **temelji na pretekli primerjavi	
darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dvakrat na dan*/100 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)  *nižji od priporočenih odmerkov, podobno pričakujemo pri priporočenih odmerkih	darunavir: AUC : ↓ 13 % C <sub>min</sub> : ↓ 31 % C <sub>max</sub> : ↓ 15 % (indukcija CYP3A4) efavirenz: AUC : ↑ 21 % C <sub>min</sub> : ↑ 17 % C <sub>max</sub> : ↑ 15 % (inhibicija CYP3A4)	Efavirenz v kombinaciji z darunavirjem/ritonavirjem 800/100 mg enkrat na dan lahko povzroči suboptimalno C <sub>min</sub> darunavirja. Če se efavirenz uporablja v kombinaciji z darunavirjem/ritonavirjem, je treba uporabiti režim odmerjanja darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan. To kombinacijo je treba uporabljati previdno. Glejte tudi informacije za ritonavir v nadaljevanju.
fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg dvakrat na dan/100 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)	Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil. Glejte tudi informacije za ritonavir v nadaljevanju.
fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz	Interakcij niso preučevali.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
fosamprenavir/sakvinavir/efavirenz	Interakcij niso preučevali.	Ne priporočamo, ker lahko pričakujemo, da bi s tem pomembno zmanjšali izpostavitve obema ZP.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg enkrat na dan)	indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 do ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40 % Pri jemanju indinavirja 1.000 mg q8h z efavirenzem 600 mg na dan so opazili podobno zmanjšanje izpostavljenosti indinavirju. (indukcija CYP3A4) efavirenz: Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Kliničnega pomena zmanjšanih koncentracij indinavirja niso ugotovili, vendar je treba stopnjo opažene farmakokinetične interakcije upoštevati pri izbiri režima zdravljenja, pri katerem se uporabljata oba – efavirenz in indinavir.  Pri jemanju z indinavirjem ali indinavirjem/ritonavirjem prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg dvakrat na dan/100 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)	indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 do ↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17 % (↓ 6 do ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50 % (↓ 40 do ↓ 59) <sup>b</sup> efavirenz: Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Geometrična srednja vrednost C <sub>min</sub> za indinavir (0,33 mg/l) pri dajanju z ritonavirjem in efavirenzem je bila večja kot srednja vrednost C <sub>min</sub> v preteklosti (0,15 mg/l) za indinavir sam v odmerku 800 mg na vsakih 8 ur. Pri bolnikih, okuženih s HIV-1 (n = 6), sta bili farmakokinetiki indinavirja in efavirenza primerljivi s podatki za neokužene prostovoljce.	Glejte tudi informacije za ritonavir v nadaljevanju.
lopinavir/ritonavir mehke kapsule ali peroralna raztopina/efavirenz  lopinavir/ritonavir tablete/efavirenz  (400/100 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)  (500/125 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)	Bistveno zmanjšanje izpostavljenosti lopinavirju.  Koncentracije lopinavirja: ↓ 30-40 %  Koncentracije lopinavirja: podobne kot pri lopinavirju/ritonavirju 400/100 mg dvakrat na dan brez efavirenza	Pri sočasni uporabi z efavirenzem je treba po potrebi zvišati odmerek lopinavir/ritonavir mehkih kapsul ali peroralne raztopine za 33 % (4 kapsule/~6,5 ml dvakrat na dan, namesto 3 kapsule/5 ml dvakrat na dan). Previdnost je utemeljena, saj je lahko tako prilagajanje odmerkov pri nekaterih bolnikih nezadostno. Pri jemanju z efavirenzem 600 mg enkrat na dan je treba odmerek lopinavir/ritonavir tablet povečati na 500/125 mg dvakrat na dan. Glejte tudi informacije za ritonavir v nadaljevanju.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg enkrat na dan)	nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 do ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 21 % (↑ 10 do ↑ 33) Kombinacijo so na splošno dobro prenašali.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
ritonavir/efavirenz (500 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)	ritonavir: AUC zjutraj: ↑ 18 % (↑ 6 do ↑ 33) AUC zvečer: ↔ C <sub>max</sub> zjutraj: ↑ 24 % (↑ 12 do ↑ 38) C <sub>max</sub> zvečer: ↔ C <sub>min</sub> zjutraj: ↑ 42 % (↑ 9 do ↑ 86) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> zvečer: ↑ 24 % (↑ 3 do ↑ 50) <sup>b</sup> efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 do ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14 % (↑ 4 do ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25 % (↑ 7 do ↑ 46) <sup>b</sup> (zaviranje oksidativne presnove, pri kateri sodelujejo encimi CYP) Kadar so efavirenz dajali skupaj s 500 mg ali 600 mg ritonavirja dvakrat na dan, bolniki te kombinacije niso dobro prenašali (pojavi se na primer omotica, navzea, parestezija in zvišane vrednosti jetrnih encimov). Zadostnih podatkov o prenašanju efavirenza z majhnimi odmerki ritonavirja (100 mg, enkrat ali dvakrat na dan) ni na voljo.	Pri uporabi efavirenza z majhnim odmerkom ritonavirja, je treba upoštevati možnost povečanja pogostnosti neželenih učinkov, povezanih z efavirenzem, zaradi morebitnih farmakodinamičnih interakcij.
sakvinavir/ritonavir/efavirenz	Interakcij niso preučevali.	Ker podatkov ni na voljo, ne moremo podati priporočila glede odmerjanja. Glejte tudi informacije za ritonavir zgoraj. Uporabe efavirenza v kombinaciji s sakvinavirjem, kot edinim zaviralcem proteaze, ne priporočamo.
<b>CCR5 antagonisti</b>		
maravirok/efavirenz (100 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)	maravirok: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45 % (↓ 38 do ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 37 do ↓ 62) Koncentracij efavirenza niso izmerili. Vpliva nanje ne pričakujemo.	Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki vsebuje maravirok.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
<b>Zaviralec integraze (prepreči vgradnjo virusne DNA v celično DNA)</b>		
raltegravir/efavirenz (400 mg enkratni odmerek/ -)	raltegravir: AUC: ↓ 36 % C <sub>12</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↓ 36 % (indukcija UGT1A1)	Prilagoditev odmerka raltegravirja ni potrebna.
<b>NRTI-ji in NNRTI-ji</b>		
NRTI-ji/efavirenz	Specifičnih študij interakcij z efavirenzem in zdravili NRTI, razen z lamivudinom, zidovudinom in dizoproksiltenofoviratom, niso opravili. Klinično pomembnih interakcij ni pričakovati, saj se zdravila NRTI presnavljajo po drugi poti kot efavirenz in ni verjetno, da bi prišlo do kompeticije za iste presnovne encime in poti izločanja.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
NNRTI-ji/efavirenz	Interakcij niso preučevali.	Ker uporaba dveh zdravil NNRTI ni pokazala koristi glede učinkovitosti in varnosti, sočasne uporabe efavirenza in drugega zdravila NNRTI ne priporočamo.
<b>Zdravila za zdravljenje hepatitisa C</b>		
boceprevir/efavirenz (800 mg 3-krat na dan/600 mg enkrat na dan)	boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C <sub>max</sub> : ↔ 8 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % efavirenz: AUC: ↔ 20 % C <sub>max</sub> : ↔ 11 % (indukcija CYP3A – vpliv na boceprevir) *0-8 ur Brez vpliva (↔) ustreza zmanjšanju povprečnega odstotka za ≤ 20 % ali zvečanju povprečnega odstotka za ≤ 25 %	Najnižje plazemske koncentracije boceprevirja pred naslednjim odmerkom so se pri sočasni uporabi z efavirenzem zmanjšale. Klinični izid zaznanih zmanjšanih koncentracij boceprevirja ni bil neposredno ocenjen.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerki)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
telaprevir/efavirenz (1,125 mg q8h/600 mg enkrat na dan)	telaprevir (glede na 750 mg na 8 ur): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 do ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14 % (↓ 3 do ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25 % (↓ 14 do ↓ 34)% efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 do ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 15 do ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10 % (↑ 1 do ↓ 19)% (indukcija CYP3A z efavirenzem)	Pri sočasni uporabi efavirenza in telaprevirja je treba uporabiti telaprevir v odmerku 1,125 mg vsakih 8 ur.
simeprevir/efavirenz (150 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 do ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 46 do ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91 % (↓ 88 do ↓ 92) efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Brez vpliva (↔) ustreza zmanjšanju povprečnega odstotka za ≤ 20 % ali zvečanju povprečnega odstotka za ≤ 25 % (indukcija encima CYP3A4)	Sočasna uporaba simeprevirja z efavirenzem je pomembno zmanjšala plazemske koncentracije simeprevirja zaradi indukcije CYP3A z efavirenzem, kar lahko vodi do izgube terapevtskega učinka simeprevirja. Sočasne uporabe simeprevirja z efavirenzem ne priporočamo.
elbasvir/grazoprevir	elbasvir: AUC: ↓ 54 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 %  grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C <sub>max</sub> : ↓ 87 %	Sočasna uporaba zdravila STOCRIN z elbasvirjem/grazoprevirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), saj lahko vodi do izgube virološkega odziva na elbasvir/grazoprevir. Ta izguba virološkega odziva nastopi zaradi pomembnih znižanj plazemskih koncentracij elbasvirja in grazoprevirja, ki ga povzroči indukcija CYP3A4 ali P-gp (za dodatne informacije glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za elbasvir/grazoprevir).
sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir	sofosbuvir: C <sub>max</sub> ↑ 38 %  velpatasvir AUC ↓ 53 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>min</sub> ↓ 57 %  Pričakovano: ↓ voksilaprevir	Sočasna uporaba efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata s sofosbuvirjem/velpatasvirjem je pokazala pomembno znižanje plazemskih koncentracij velpatasvirja zaradi indukcije CYP3A4 z efavirenzom, kar lahko vodi do izgube terapevtskega učinka velpatasvirja. Čeprav ni bilo preučevano, se pričakuje podobno zmanjšanje v izpostavljenosti voksilaprevirju. Sočasna uporaba zdravila STOCRIN s sofosbuvirjem/velpatasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/ voksilaprevirjem ni priporočljiva (za dodatne informacije glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za sofosbuvir/velpatasvir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir).

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
glekaprevir/pibrentasvir	↓glekaprevir ↓pibrentasvir	Sočasna uporaba efavirenza in glekaprevira/pibrentasvira lahko pomembno zmanjša plazemsko koncentracijo glekaprevira in pibrentasvira, kar povzroči zmanjšan terapevtski učinek. Sočasne uporabe efavirenza in glekaprevira/pibrentasvira ne priporočamo. Za več informacij glejte navodila za predpisovanje glekaprevira/pibrentasvira.
<b>Antibiotiki</b>		
azitromicin/efavirenz (enkratni odmerek 600 mg/400 mg enkrat na dan)	Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
klaritromicin/efavirenz (500 mg q12h/400 mg enkrat na dan)	klaritromicin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 do ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26 % (↓ 15 do ↓ 35) klaritromicin 14-hidroksimetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 do ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49 % (↑ 32 do ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 3 do ↑ 19) (indukcija CYP3A4) Pri 46 % neokuženih prostovoljnih se je med jemanjem efavirenza in klaritromicina pojavil izpuščaj.	Klinični pomen teh sprememb v koncentracijah klaritromicina v plazmi ni znan. Upoštevati je treba možnost uporabe alternativ klaritromicinu (npr. azitromicina). Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
Drugi makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin)/efavirenz	Interakcij niso preučevali.	Ker podatkov ni na voljo, ne moremo podati priporočila glede odmerjanja.
<b>Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami</b>		
rifabutin/efavirenz (300 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 do ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 do ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45 % (↓ 31 do ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12 % (↓ 24 do ↑ 1) (indukcija CYP3A4)	Pri sočasni uporabi z efavirenzem je treba dnevni odmerek rifabutina povečati za 50 %. Pri režimih, kjer se rifabutin daje 2- ali 3-krat na teden v kombinaciji z efavirenzem, je treba po potrebi podvojiti odmerek rifabutina. Klinični učinek take prilagoditve odmerka ni bil zadostno ovrednoten. Pri prilagajanju odmerka je potrebno upoštevati posameznikovo prenašanje zdravila in virološki odziv (glejte poglavje 5.2).
rifampicin/efavirenz (600 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 do ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 11 do ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 do ↓ 46) (indukcija CYP3A4 in CYP2B6)	Pri bolnikih s telesno maso 50 kg ali več je pri jemanju z rifampicinom pri povečanju dnevnega odmerka efavirenza na 800 mg izpostavitve podobna kot pri dnevnem odmerku 600 mg, če bolnik ne jemlje rifampicina. Kliničnega učinka take prilagoditve odmerka niso zadostno ovrednotili. Pri prilagajanju odmerka je potrebno upoštevati posameznikovo prenašanje zdravila in virološki odziv (glejte poglavje 5.2). Prilagoditev odmerka rifampicina, vključno s 600 mg, ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
<b>Antimikotiki</b>		
ittrakonazol/efavirenz (200 mg q12h/600 mg enkrat na dan)	ittrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 do ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37 % (↓ 20 do ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44 % (↓ 27 do ↓ 58) (zmanjšanje koncentracij ittrakonazola: indukcija CYP3A4) hidroksiittrakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 do ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35 % (↓ 12 do ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43 % (↓ 18 do ↓ 60) efavirenz: Ni klinično pomembne spremembe farmakokinetike.	Ker za ittrakonazol ni mogoče dati priporočila za odmerjanje, je treba pretehtati možnost uporabe drugega antimikotika.
posakonazol/efavirenz --/400 mg enkrat na dan	posakonazol: AUC: ↓ 50 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (indukcija UDP-G)	Sočasni uporabi posakonazola in efavirenza se je treba izogibati, razen če korist za bolnika pretehta tveganje.
vorikonazol/efavirenz (200 mg dvakrat na dan/400 mg enkrat na dan)  vorikonazol/efavirenz (400 mg dvakrat na dan/300 mg enkrat na dan)	vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C <sub>max</sub> : ↓ 61 % efavirenz: AUC: ↑ 44 % C <sub>max</sub> : ↑ 38 % vorikonazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 do ↑ 13) * C <sub>max</sub> : ↑ 23 % (↓ 1 do ↑ 53) * efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 do ↑ 29) ** C <sub>max</sub> : ↔ ** *v primerjavi z 200 mg samim dvakrat na dan **v primerjavi s 600 mg samim enkrat na dan (kompetitivno zaviranje oksidativne presnove)	Pri sočasni uporabi efavirenza in vorikonazola je treba vzdrževalni odmerek vorikonazola povečati na 400 mg dvakrat na dan, odmerek efavirenza pa zmanjšati za 50 %, to je na 300 mg enkrat na dan. Ko je zdravljenje z vorikonazolom končano, je potrebno ponovno uvesti začetni odmerek efavirenza.
flukonazol/efavirenz (200 mg enkrat na dan/400 mg enkrat na dan)	Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
ketokonazol in drugi imidazolski antimikotiki	Interakcij niso preučevali.	Ker podatkov ni na voljo, ne moremo podati priporočila glede odmerjanja.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
<b>Antimalariki</b>		
artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tablete, 6 odmerkov po 4 tablete v 3 dneh /600 mg enkrat na dan)	artemeter: AUC: ↓ 51 % C <sub>max</sub> : ↓ 21 % dihidroartemizinin: AUC: ↓ 46 % C <sub>max</sub> : ↓ 38 % lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↔ efavirenz: AUC: ↓ 17 % C <sub>max</sub> : ↔ (indukcija CYP3A4)	Pri sočasni uporabi efavirenza in tablet z artemetrom/lumefantrinom priporočamo previdnost, ker zmanjšanje koncentracij artemetra, dihidroartemizina ali lumefantrina lahko povzroči manjšo učinkovitost antimalarikov.
atovakon in progvaniljev klorid/efavirenz (250/100 mg enkratni odmerek/600 mg enkrat na dan)	atovakon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 do ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44 % (↓ 20 do ↓ 61)  progvanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 do ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Sočasni uporabi atovakona/progvanila in efavirenza se je treba izogibati.
<b>ZDRAVILA ZA KISLINSKO POGOJENE BOLEZNI</b>		
aluminijev hidroksidni-magnezijev hidroksidni-simetikonijev antacid/efavirenz (enkratni odmerek 30 ml/enkratni odmerek 400 mg) famotidin/efavirenz (enkratni odmerek 40 mg/enkratni odmerek 400 mg)	Niti aluminijevi/magnezijevi hidroksidni antacidi niti famotidin niso spremenili absorpcije efavirenza.	Pri sočasni uporabi efavirenza z zdravili, ki spremenijo želodčni pH, ne pričakujemo vpliva na absorpcijo efavirenza.
<b>ANKSIOLITIKI</b>		
lorazepam/efavirenz (enkratni odmerek 2 mg/600 mg enkrat na dan)	lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 do ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 2 do ↑ 32) Ti spremembi se ne smatrata za klinično pomembni.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
<b>ANTIKOAGULANTI</b>		
varfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Plazemske koncentracije in učinki varfarina ali acenokumarola se lahko zaradi efavirenza povečajo ali zmanjšajo.	Morda bo potrebno prilagoditi odmerek varfarina ali acenokumarola.



Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerki)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
<b>ANTIKONVULZIVI</b>		
karbamazepin/efavirenz (400 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 do ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 15 do ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35 % (↓ 24 do ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 do ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21 % (↓ 15 do ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47 % (↓ 41 do ↓ 53) (zmanjšanje koncentracij karbamazepina: indukcija CYP3A4; zmanjšanje koncentracij efavirenza: indukcija CYP3A4 in CYP2B6) AUC, C <sub>max</sub> in C <sub>min</sub> aktivnega presnovka karbamazepinijevega epoksida v stanju dinamičnega ravnovesja so ostale nespremenjene. Sočasne uporabe večjih odmerkov obeh, efavirenza ali karbamazepina, niso preučevali.	Priporočila za odmerjanje ni mogoče dati. Pretehtati je treba možnost uporabe drugega antikonvulziva. Koncentracije karbamazepina v plazmi je treba periodično nadzorovati.
fenitoin, fenobarbital in drugi antikonvulzivi, ki so substrati izoencimov CYP450	Interakcij niso preučevali. Pri sočasni uporabi z efavirenzem obstaja možnost zmanjšanja ali povečanja plazemskih koncentracij fenitoina, fenobarbitala in drugih antikonvulzivov, ki so substrati za izoencime CYP450.	Ob sočasni uporabi efavirenza in antikonvulziva, ki je substrat izoencimov CYP450, je treba periodično nadzorovati koncentracije antikonvulzivov.
valprojska kislina/efavirenz (250 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)	Ni klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko efavirenza. Malo podatkov kaže na to, da ni klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko valprojske kisline.	Odmerka efavirenza ni treba prilagoditi. Bolnike je treba nadzorovati glede krčev.
vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Klinično pomembnih interakcij ni pričakovati, saj se vigabatrin in gabapentin izločata izključno z urinom v nespremenjeni obliki ter ni verjetno, da bi prišlo do kompeticije za iste presnovne encime in poti izločanja kot pri efavirenzu.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzom
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
<b>Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)</b>		
sertralin/efavirenz (50 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 do ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29 % (↓ 15 do ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46 % (↓ 31 do ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 6 do ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (indukcija CYP3A4)	Odmerek sertralina je treba povečati glede na klinični odziv. Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
paroksetin/efavirenz (20 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
fluoksetin/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Ker ima fluoksetin podoben presnovni profil kot paroksetin, tj. močno zavira CYP2D6, tudi pri fluoksetinu ni pričakovati interakcij.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
<b>Zaviralec ponovnega privzema noradrenalina in dopamina</b>		
bupropion/efavirenz [150 mg enkratni odmerek (podaljšano sproščanje)/600 mg enkrat na dan]	bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 do ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34 % (↓ 21 do ↓ 47) hidroksibupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50 % (↑ 20 do ↑ 80) (indukcija CYP2B6)	Odmerek bupropiona je treba povečati glede na klinični odziv, vendar največji priporočeni odmerek bupropiona ne sme biti presežen. Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
<b>ANTIHIISTAMINIKI</b>		
cetirizin/efavirenz (enkratni odmerek 10 mg/600 mg enkrat na dan)	cetirizin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 18 do ↓ 30) Ti spremembi se ne smatrata za klinično pomembni. efavirenz: Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
<b>ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽILJA</b>		
<b>Zaviralci kalcijevih kanalčkov</b>		
diltiazem/efavirenz (240 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 do ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60 % (↓ 50 do ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63 % (↓ 44 do ↓ 75) desacetildiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 do ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64 % (↓ 57 do ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62 % (↓ 44 do ↓ 75) N-monodesmetil-diltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 do ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 7 do ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37 % (↓ 17 do ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 do ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 6 do ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13 % (↑ 1 do ↑ 26) (indukcija CYP3A4) Povečanje farmakokinetičnih parametrov efavirenza se ne smatra za klinično pomembno.	Odmerek diltiazema je treba prilagajati glede na klinični odziv (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za diltiazem). Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
verapamil, felodipin, nifedipin in nikardipin	Interakcij niso preučevali. Pri sočasni uporabi efavirenza in zaviralca kalcijevih kanalčkov, ki je substrat za encim CYP3A4, obstaja možnost za zmanjšanje plazemskih koncentracij zaviralca kalcijevih kanalčkov.	Odmerke zaviralcev kalcijevih kanalčkov je treba prilagoditi glede na klinični odziv (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec kalcijevih kanalčkov).
<b>ZDRAVILA ZA ZMANJŠANJE RAVNI LIPIDOV</b>		
<b>Zaviralci HMG Co-A-reduktaze</b>		
atorvastatin/efavirenz (10 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 do ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12 % (↓ 1 do ↓ 26) 2-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 do ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13 % (↓ 0 do ↓ 23) 4-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 do ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47 % (↓ 9 do ↓ 51) skupni aktivni zaviralci HMG Co-A-reduktaze: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 do ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 2 do ↓ 26)	Raven holesterola je treba periodično nadzorovati. Morda je treba prilagoditi odmerek atorvastatina (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za atorvastatin). Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
pravastatin/efavirenz (40 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 do ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18 % (↓ 59 do ↑ 12)	Raven holesterola je treba periodično nadzorovati. Morda je treba prilagoditi odmerek pravastatina (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za pravastatin). Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
simvastatin/efavirenz (40 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 do ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76 % (↓ 63 do ↓ 79) simvastatin v obliki kisline: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 do ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 32 do ↓ 58) skupni aktivni zaviralci HMG Co-A-reduktaze: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 do ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62 % (↓ 55 do ↓ 78) (indukcija CYP3A4) Sočasna uporaba efavirenza z atorvastatinom, pravastatinom ali simvastatinom ni vplivala na vrednosti AUC ali C <sub>max</sub> efavirenza.	Raven holesterola je treba periodično nadzorovati. Morda je treba prilagoditi odmerek simvastatina (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za simvastatin). Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
rosuvastatin/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Ker se rosuvastatin v veliki meri izloči nespremenjen z blatom, ne pričakujemo interakcij z efavirenzem.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od zdravil.
<b>HORMONSKI KONTRACEPTIVI</b>		
peroralni: etinilestradiol+norgestimat/efavirenz (0,035 mg+0,25 mg enkrat na dan/ 600 mg enkrat na dan)	etinilestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8 % (↑ 14 do ↓ 25) norelgestromin (aktivni presnovek): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 do ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46 % (↓ 39 do ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82 % (↓ 79 do ↓ 85) levonorgestrel (aktivni presnovek): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 do ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80 % (↓ 77 do ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86 % (↓ 80 do ↓ 90) (indukcija presnove) efavirenz: Ni klinično pomembnih interakcij. Klinični pomen teh učinkov ni znan.	Poleg hormonskih kontraceptivov je treba uporabljati tudi zanesljivo mehansko metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
injekcija: depo-medroksiprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg i.m. enkratni odmerek DMPA)	V 3-mesečni študiji interakcij med učinkovinami niso ugotovili pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih medroksiprogesteronacetata (MPA) med osebami, ki so bile na protiretrovirusnem zdravljenju, ki je vključevalo efavirenz, in osebami brez protiretrovirusnega zdravljenja. Do podobnih rezultatov so prišli tudi raziskovalci v drugi študiji, pri čemer pa so bile plazemske vrednosti MPA bolj spremenljive. V obeh študijah so pri osebah, ki so prejemale efavirenz in DMPA, plazemske vrednosti progesterona ostale nizke, tako da je bila ovulacija preprečena.	Ker je na voljo malo podatkov, je treba poleg hormonskih kontraceptivov uporabljati tudi zanesljivo mehansko metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).
vsadek: etonogestrel/efavirenz	Lahko pričakujemo zmanjšano izpostavitvev etonogestrelu (indukcija CYP3A4). V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejemali etonogestrel in efavirenz, občasno poročali o nezadostnem delovanju kontraceptiva.	Poleg hormonskih kontraceptivov je treba uporabljati tudi zanesljivo mehansko metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
Imunosupresivi, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Lahko pričakujemo zmanjšano izpostavitvev imunosupresivom (indukcija CYP3A4). Pri teh imunosupresivih ne pričakujemo, da vplivajo na izpostavitvev efavirenu.	Morda bo potrebno prilagoditi odmerek imunosupresiva. Na začetku ali ob prenehanju zdravljenja z efavirenzem priporočamo skrbno spremljanje koncentracij imunosupresiva vsaj 2 tedna (dokler niso dosežene stabilne koncentracije).

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
<b>OPIOIDI</b>		
metadon/efavirenz (stabilno vzdrževanje, 35–100 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 do ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (↓ 25 do ↓ 59) (indukcija CYP3A4) V študiji pri uživalcih intravenskih drog, okuženih z virusom HIV, je sočasna uporaba efavirenza in metadona povzročila zmanjšanje ravni metadona v plazmi in znake odtegnitve od opiatov. Za ublažitev odtegnitvenih simptomov so povečali odmerek metadona v povprečju za 22 %.	Sočasni uporabi efavirenza se je treba izogibati zaradi tveganja za podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.3).
buprenorfin/nalokson/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓ 50 % norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % efavirenz: Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Kljub zmanjšanju izpostavljenosti buprenorfinu se pri bolnikih niso pokazali odtegnitveni simptomi. Pri sočasni uporabi prilagoditev odmerka buprenorfina ali efavirenza lahko ni potrebna.

<sup>a</sup> 90-odstotni intervali zaupanja, razen če ni drugače navedeno

<sup>b</sup> 95-odstotni intervali zaupanja

*Druga interakcija:* efavirenz se ne veže na kanabinoidne receptorje. Z nekaterimi presejalnimi testi so pri neokuženih in z virusom HIV okuženih prostovoljcih, ki so prejeli efavirenz, poročali o lažno pozitivnem rezultatu urinskega kanabinoidnega testa. V teh primerih je priporočljiva uporaba bolj specifičnih potrditvenih metod, kot sta plinska kromatografija/masna spektrometrija.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Kontracepcija pri moških in ženskah

Vedno je treba uporabljati mehansko metodo kontracepcije skupaj s še drugimi metodami kontracepcije (na primer peroralne ali druge hormonske kontraceptive, glejte poglavje 4.5). Zaradi dolgega razpolovnega časa efavirenza priporočamo uporabo ustrezne kontracepcije še 12 tednov po prekinitvi zdravljenja z efavirenzem.

##### Nosečnost

V nosečnosti se efavirenza ne sme uporabljati, razen če zdravstveno stanje bolnice zahteva tovrstno zdravljenje. Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z efavirenzem opraviti nosečnostni test (glejte poglavje 5.3).

Na voljo je sedem retrospektivnih poročil, ki kažejo na okvare nevralne cevi, vključno z meningiomelokelo, vsa pri materah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene režimu zdravljenja z efavirenzem (katere koli tablete s fiksno kombinacijo odmerkov efavirenza niso vključene). O dveh dodatnih primerih (1 prospektiven in 1 retrospektiven), ki vključujeta dogodke, ki kažejo na okvare nevralne cevi, so poročali pri uporabi tablet s fiksno kombinacijo odmerkov

efavirenza, emtricitabina in dizoprosiltenofovirata. Vzročna povezava med temi dogodki in uporabo efavirenza ni bila ugotovljena in tudi skupni imenovalci ni znan. Ker pa okvare nevralne cevi nastanejo v prvih štirih tednih razvoja zarodka (ko se nevralna cev zapre), to možno tveganje zadeva samo ženske, ki so efavirencu izpostavljeni v prvem trimesečju nosečnosti.

Od julija 2013 so v Register nosečnosti za protiretrovirusna zdravila (Antiretroviral Pregnancy Registry - APR) prejeli prospektivna poročila o 904 nosečnostih, pri katerih so bile ženske v prvem trimesečju izpostavljeni režimu zdravljenja z efavirencem. Rodilo se je 766 živih otrok. Pri enem otroku so poročali o okvari nevralne cevi, pogostnost in vzorec drugih prirojenih napak pa sta bila podobna kot pri tistih otrocih, ki so bili izpostavljeni režimu zdravljenja brez efavirenza, in kot v kontrolnih skupinah, ki niso bile okužene s HIV. Pojavnost okvar nevralne cevi v splošni populaciji se giblje v razponu od 0,5 do 1 primer na 1.000 živorojenih otrok.

Malformacije ploda so opažali tudi pri opicah, ki so jim dajali efavirenc (glejte poglavje 5.3).

### Dojenje

Pokazalo se je, da se efavirenc izloča v materino mleko pri človeku. O učinkih efavirenza na novorojenčke/dojenčke ni dovolj podatkov. Tveganja za dojenčka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z efavirencem je treba dojenje prekiniti. Priporočamo, da z virusom HIV okužene matere svojih otrok ne dojijo v nobenem primeru, da bi se izognile prenosu virusa HIV.

### Plodnost

Učinek efavirenza na plodnost podganjih samcev in samic je bil ovrednoten le pri odmerkih, pri katerih so bile dosežene enake ali manjše sistemske izpostavljenosti učinkovini kot pri ljudeh, ki so jemali priporočene odmerke efavirenza. V teh študijah efavirenc ni škodil parjenju ali plodnosti podganjih samcev ali samic (odmerki do 100 mg/kg/dvakrat na dan) in ni vplival na spermatozoje ali potomce zdravljenih podganjih samcev (odmerki do 200 mg/dvakrat na dan). Zmožnost razmnoževanja potomcev podganjih samic, ki so dobivale efavirenc, ni bila prizadeta.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Efavirenc lahko povzroči omotico, motnje koncentracije in/ali zaspanost. Bolnikom je treba naročiti, naj se v primeru teh simptomov izogibajo potencialno nevarnim opravilom, kakršna sta vožnja ali upravljanje strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek profila varnosti

Efavirenc so preučevali pri več kot 9.000 bolnikih. V podskupini 1.008 odraslih bolnikov, ki so v nadzorovanih kliničnih študijah prejeli dnevno 600 mg efavirenza v kombinaciji z ZP-ji in/ali NRTI-ji, so bili najpogostejši neželeni učinki, ki so bili vsaj zmerne jakosti in so o njih poročali pri vsaj 5 % bolnikov: izpuščaji (11,6 %), omotica (8,5 %), navzea (8,0 %), glavobol (5,7 %) in utrujenost (5,5 %). Najopaznejši neželeni učinki, povezani z efavirencem, so izpuščaji in simptomi živčnega sistema (glejte poglavje 4.4). Simptomi živčnega sistema se običajno pojavijo kmalu po začetku zdravljenja in običajno minejo po prvih 2 - 4 tednih. Pri bolnikih, zdravljenih z efavirencem, so poročali o hudih kožnih reakcijah, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in multiformni eritem, o psihiatričnih neželenih učinkih, vključno s hudo depresijo, smrtjo zaradi samomora in vedenjem, podobnem psihozi, ter o krčih.

Dolgoročni profil varnosti zdravljenja s kombinacijami zdravil, ki so vključevale efavirenc, so ocenjevali v nadzorovanem preizkušanju (006), v katerem so bolniki prejeli efavirenc + zidovudin + lamivudin (n = 412, mediana vrednost časa trajanja 180 tednov), efavirenc + indinavir (n = 415, mediana vrednost časa trajanja 102 tedna) ali indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401, mediana

vrednost časa trajanja 76 tednov). Dolgotrajna uporaba efavirenza v tej študiji ni bila povezana s kakršnimi koli novimi pomisleki glede varnosti.

#### Tabelarični seznam neželenih učinkov

Spodaj so naštetih zmernih ali resnejši neželeni učinki, katerih vzročna povezava z zdravljenjem je bila (s strani raziskovalca) ocenjena vsaj kot mogoča in so o njih poročali v kliničnih preskušanjih efavirenza pri priporočenem odmerku v kombiniranem zdravljenju (n = 1.008). S poševno pisavo so naštetih tudi neželeni učinki, ki so jih opazili v obdobju trženja zdravila v povezavi s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki je vključevalo efavirenz. Pogostnost je definirana z uporabo sledečega dogovora: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
občasni	preobčutljivost
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
pogosti	hipertrigliceridemija*
občasni	hiperholesterolemija*
<b>Psihiatrične motnje</b>	
pogosti	nenormalne sanje, anksioznost, depresija, nespečnost*
občasni	čustvena labilnost, nasilno vedenje, zmedenost, evforično razpoloženje, halucinacije, manija, paranoja, <i>psihoza</i> <sup>†</sup> , poskus samomora, misli na samomor, katatonija*
redki	<i>privid</i> <sup>††</sup> , <i>nevroza</i> <sup>††</sup> , <i>samomor</i> <sup>††*</sup>
<b>Bolezni živčevja</b>	
pogosti	<i>motnje cerebelarne koordinacije in ravnotežja</i> <sup>†</sup> , <i>motnje koncentracije</i> (3,6 %), <i>omotica</i> (8,5 %), <i>glavobol</i> (5,7 %), <i>zaspanost</i> (2,0 %)*
občasni	vznemirjenost, amnezija, ataksija, motnje koordinacije, krči, nenormalne misli, <i>tremor</i> <sup>†</sup>
neznana pogostnost	<i>encefalopatija</i>
<b>Očesne bolezni</b>	
občasni	zamegljen vid
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
občasni	<i>tinitus</i> <sup>†</sup> , vertigo
<b>Žilne bolezni</b>	
občasni	<i>zardevanje</i> <sup>†</sup>
<b>Bolezni prebavil</b>	
pogosti	bolečine v trebuhu, driska, navzea, bruhanje
občasni	pankreatitis



<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
pogosti	zvišana aspartat-aminotransferaza (AST)*, zvišana alanin-aminotransferaza (ALT)*, zvišana gama-glutamilttransferaza (GGT)*
občasni	akutni hepatitis
redki	<i>odpoved jeter<sup>***</sup></i>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
zelo pogosti	izpuščaj (11,6 %)*
pogosti	srbenje
občasni	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom*
redki	<i>fotoalergijski dermatitis<sup>‡</sup></i>
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
občasni	ginekomastija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
pogosti	utrujenost

\*; †; \*\* Za več podrobnosti glejte poglavje *Opis izbranih neželenih učinkov*.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Informacije pridobljene v času trženja zdravila*

<sup>‡</sup>Te neželene učinke so odkrili med spremljanjem zdravila na trgu; vendar pa so bile pogostnosti določene z uporabo podatkov iz 16 kliničnih preskušanj (n = 3.969).

<sup>\*\*</sup>Te neželene učinke so odkrili med spremljanjem zdravila na trgu, vendar o njih v 16 kliničnih preizkušanjih pri bolnikih, zdravljenih z efavirenzem, niso poročali kot o z zdravilom povezanih neželenih učinkih. Kategorija pogostnosti "redki" je bila opredeljena v skladu z navodili v smernici za Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) (A Guideline on Summary of Product Characteristics, rev. 2., sep. 2009) na podlagi ocenjene zgornje meje 95-odstotnega intervala zaupanja za 0 dogodkov, upoštevajoč število oseb, zdravljenih z efavirenzem v teh kliničnih preskušanjih (n = 3.969).

##### *Izpuščaj*

V kliničnih študijah se je kožni izpuščaj pojavil pri 26 % bolnikov, zdravljenih s 600 mg efavirena, v primerjavi s 17 % bolnikov iz kontrolne skupine. Pri 18 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem, so menili, da je pojav izpuščaja povezan z zdravljenjem. Hud izpuščaj se je pojavil pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem. 1,7 % jih je zaradi izpuščaja zdravljenje prekinilo. Pojavnost multiformnega eritema ali Stevens-Johnsonovega sindroma je bila približno 0,1 %.

Izpuščaji so navadno blagi do zmerni makulopapularni kožni izpuščaji, ki se pojavijo v prvih dveh tednih po začetku zdravljenja z efavirenzem. Pri večini bolnikov izpuščaj izgine v enem mesecu nadaljnega zdravljenja z efavirenzem. Pri bolnikih, ki so zaradi izpuščaja zdravljenje prekinili, lahko zdravilo kasneje ponovno uvedemo. Pri ponovni uvedbi zdravljenja z efavirenzem pa priporočamo uporabo ustreznih antihistaminikov in/ali kortikosteroidov.

Pri bolnikih, ki so prenehali jemati druga protiretrovirusna zdravila iz razreda NNRTI-jev, je izkušenj z efavirenzem malo. Delež ponovitev izpuščaja po zamenjavi zdravljenja z nevirapinom z zdravljenjem z efavirenzem, o katerem so poročali in ki temelji na podatkih iz retrospektivnih

kohortnih študij iz objavljene literature, znaša od 13 do 18 %, kar je primerljivo z deležem, ki so ga opazili pri bolnikih, ki so se z efavirenzem zdravili v kliničnih študijah. (Glejte poglavje 4.4.)

#### *Psihiatrični simptomi*

Pri bolnikih, ki so se zdravili z efavirenzem, so poročali o resnih psihiatričnih neželenih učinkih. V nadzorovanih preskušanjih je bila pogostnost določenih resnih psihiatričnih neželenih učinkov sledeča:

	bolniki, ki so prejeli efavirenz (n = 1.008)	kontrolna skupina (n = 635)
- huda oblika depresije	1,6 %	0,6 %
- misel na samomor	0,6 %	0,3 %
- samomorilni poskusi (ne smrtni)	0,4 %	0 %
- agresivno vedenje	0,4 %	0,3 %
- paranoidne reakcije	0,4 %	0,3 %
- manične reakcije	0,1 %	0 %

Kaže, da obstaja pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli psihiatrične motnje, večje tveganje za te resne psihiatrične neželene učinke, pri čemer pogostnost vsakega od zgoraj navedenih neželenih učinkov znaša od 0,3 % za manične reakcije do 2,0 % za hudo obliko depresije in za misli na samomor. V obdobju trženja zdravila so poročali tudi o smrti zaradi samomora, blodnjavih motnjah, vedenju, podobnem psihozi, in katatoniji.

#### *Simptomi živčnega sistema*

V nadzorovanih kliničnih preizkušnjah so pogosto poročani neželeni učinki vključevali tudi (vendar ne samo): omotico, nespečnost, zaspanost, motnje koncentracije in nenormalne sanje. Zmerni do hudi simptomi živčnega sistema so se pojavili pri 19 % bolnikov (hudi pri 2,0 %), v primerjavi z 9 % bolnikov (hudi pri 1 %) na kontrolnem režimu. V kliničnih študijah je 2 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem, zaradi takih simptomov prekinilo zdravljenje.

Simptomi živčnega sistema se običajno pojavijo že prvi dan ali v prvih dveh dneh zdravljenja in običajno minejo v prvih 2 - 4 tednih. V študiji pri neokuženih prostovoljcih, se je značilen simptom živčnega sistema pojavil 1 uro (mediana vrednost) po odmerku in je trajal 3 ure (mediana vrednost). Simptomi živčnega sistema se lahko pojavijo pogosteje, kadar se efavirenz jemlje skupaj s hrano, verjetno zaradi povečanih vrednosti efavirenta v plazmi (glejte poglavje 5.2). Kaže, da odmerjanje pred spanjem izboljša prenašanje teh simptomov in ga lahko priporočamo v prvih tednih zdravljenja ter pri bolnikih, pri katerih se ti simptomi nadaljujejo (glejte poglavje 4.2). Zmanjšanje odmerka ali razdelitev dnevnega odmerka nista pokazala nobene koristi.

Analiza dolgoročnih podatkov je pokazala, da je bila pojavnost novih simptomov živčnega sistema po več kot 24 tednih zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z efavirenzem, na splošno podobna kot v kontrolnem kraku.

V obdobju trženja zdravila so poročali o ataksiji in encefalopatiji, ki sta povezani z visokimi koncentracijami efavirenta in sta se pojavili mesece ali leta po začetku zdravljenja z efavirenzem (glejte poglavje 4.4).

#### *Odpoved jeter*

V nekaj postmarketinških poročilih o odpovedi jeter, vključno s primeri pri bolnikih brez predhodne bolezni jeter ali drugih odkritih dejavnikov tveganja, je bil opisan tudi fulminantni potek, ki je v nekaterih primerih napredoval do transplantacije ali smrti.

#### *Sindrom imunske reaktivacije*

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo se lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART) pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunih boleznih (kot sta Gravesova bolezen

in avtoimunski hepatitis). Vendar pa je čas do razvoja bolezni različen, pri čemer se le te lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Osteonekroza*

Poročali so o primerih osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

#### *Nenormalne vrednosti laboratorijskih testov*

Jetrni encimi: povišanje AST in ALT na več kot petkratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN) so opazili pri 3 % od 1.008 bolnikov, zdravljenih s 600 mg efavirenza (5–8 % po dolgotrajnem zdravljenju v študiji 006). Podobna povišanja so opazili tudi pri bolnikih na kontrolnem režimu (5 % po dolgotrajnem zdravljenju). Povišanja GGT na več kot petkratno ZMN so opazili pri 4 % vseh bolnikov, zdravljenih s 600 mg efavirenza, in pri 1,5–2 % bolnikov, na kontrolnem režimu (po dolgotrajnem zdravljenju pri 7 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem, in 3 % bolnikov, na kontrolnem režimu). Posamezna povišanja GGT pri bolnikih, ki prejemajo efavirenz, lahko kažejo indukcijo encimov. V dolgoročni študiji (006) je 1 % bolnikov v vsakem kraku prekinilo zdravljenje zaradi motenj v delovanju jeter, žolčnika ali žolčevodov.

Amilaze: v kliničnem preizkušanju so v podskupini 1.008 bolnikov asimptomatska zvišanja vrednosti serumskih amilaz, večja kot 1,5-kratna zgornja meja normalne vrednosti, opazili pri 10 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem, in pri 6 % bolnikov na kontrolnem režimu. Klinična pomembnost asimptomatskih zvišanj serumske amilaze ni znana.

#### *Presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Neželeni učinki pri otrocih so bili na splošno podobni kakor pri odraslih bolnikih. Izpuščaj je bil pri otrocih bolj pogost (v klinični študiji, ki je vključevala 57 otrok, zdravljenih z efavirenzem v obdobju 48 tednov, so o izpuščaju poročali pri 46 %) in pogosteje hujši kot pri odraslih (o hudi obliki izpuščaja so poročali pri 5,3 % otrok). Pri otrocih lahko pred uvedbo efavirenza razmislimo o profilaksi z ustreznimi antihistaminiki. Čeprav majhni otroci težko poročajo o simptomih živčnega sistema, se zdi, da so le-ti pri otrocih manj pogosti in večinoma blagi. V študiji, v katero je bilo vključenih 57 otrok, so se zmerno močni simptomi živčnega sistema, predvsem omotica, pojavili pri 3,5 % bolnikov. Hudih simptomov ni imel noben otrok. Zaradi simptomov živčnega sistema zdravljenja ni bilo treba nikomur prekiniti. Driska se je pojavila pri šestih od devetnajstih (32 %) otrok, starih od 3 do 8 let, ki so jemali efavirenz peroralno raztopino v kombinaciji z nelfinavirjem (20 – 30 mg/kg trikrat dnevno) in enim ali več NRTI-ji.

#### Druge posebne populacije bolnikov

##### *Jetrni encimi pri bolnikih, sočasno okuženih s hepatitisom B ali C*

Po dolgoročnih podatkih iz študije 006 je bilo ob presejanju seropozitivnih na hepatitis B (pozitivnih na površinski antigen) in/ali C (pozitivnih na protitelo proti hepatitisu C) 137 bolnikov na režimu, ki je vseboval efavirenz (mediana vrednost časa trajanja zdravljenja 68 tednov), in 84 bolnikov na kontrolnem režimu (mediana vrednost časa trajanja 56 tednov). Med sočasno okuženimi bolniki v študiji 006 je prišlo do zvišanj AST, večjih od petkratne ZMN, pri 13 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem, in pri 7 % bolnikov v kontrolni skupini, ter do zvišanj ALT, večjih od petkratne ZMN, pri 20 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem, ter pri 7 % bolnikov v kontrolni skupini. Med sočasno okuženimi bolniki je 3 % tistih, ki so jemali efavirenz, in 2 % bolnikov iz kontrolnega kraka prekinilo zdravljenje zaradi bolezni jeter (glejte poglavje 4.4).

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Nekaj bolnikov, ki so pomotoma jemali 600 mg dvakrat na dan, je poročalo o večjem pojavljanju simptomov živčnega sistema. Pri enem bolniku so se pojavile nehotene mišične kontrakcije.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja z efavirenzem naj vključuje splošne podporne ukrepe, vključno s spremljanjem življenjskih znakov in opazovanjem bolnikovega kliničnega stanja. Za odstranitev neabsorbiranega efavirenza lahko uporabimo aktivno oglje. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje efavirenza ni. Ker se efavirenz močno veže na proteine, je malo verjetno, da bi z dializo iz krvi lahko odstranili znatnejšo količino efavirenza.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze.  
Oznaka ATC: J05A G03

#### Mehanizem delovanja

Efavirenz je NNRTI HIV-1. Efavirenz je nekompetitivni zaviralec reverzne transkriptaze (RT) HIV-1 in ne zavira pomembno RT HIV-2 ali celičnih polimeraz DNA ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ali  $\delta$ ).

#### Elektrofiziologija srca

Vpliv efavirenza na interval QTc so ovrednotili v odprti, pozitivni, s placebom nadzorovani študiji QT pri 58 zdravih preiskovancih, obogatenih za polimorfizme CYP2B6; študija je bila navzkrižna, s fiksnim enojnim zaporedjem ter 3 obdobji in 3 zdravljenji. Povprečna  $C_{max}$  efavirenza pri osebah z genotipom CYP2B6 \*6/\*6 je bila po 14-dnevni uporabi 600 mg na dan 2,25-krat tolikšna kot povprečna  $C_{max}$  pri osebah z genotipom CYP2B6 \*1/\*1. Ugotovili so pozitivno povezavo med koncentracijo efavirenza in podaljšanjem intervala QTc. Na podlagi povezave med koncentracijo in QTc sta pri osebah z genotipom CYP2B6 \*6/\*6 po 14-dnevni uporabi dnevnega odmerka 600 mg povprečno podaljšanje QTc in zgornja meja njegovega 90-odstotnega intervala zaupanja 8,7 ms oziroma 11,3 ms (glejte poglavje 4.5).

#### Protivirusna aktivnost

Koncentracija prostega efavirenza, potrebna za 90 % do 95 % *in vitro* inhibicijo laboratorijskih in kliničnih izolatov divjega tipa ali tistih, ki so rezistentni na zidovudin, je bila v območju od 0,46 do 6,8 nM, in sicer v limfoblastoidnih celičnih linijah, perifernih krvnih enojedrnih celicah (PBMC) in v kulturah makrofagov/monocitov.

#### Rezistenca

Učinkovitost efavirenza v celičnih kulturah proti virusnim različicam z aminokislinskimi substitucijami na mestih 48, 108, 179, 181 ali 236 na RT ali različicam z aminokislinskimi substitucijami na proteazi je bila podobna njegovi učinkovitosti proti divjim tipom virusnih sevov. Enkratne substitucije, ki so povzročile največjo rezistenco na efavirenz v celični kulturi, so ustrezale

spremembi levcina v izolevcin na mestu 100 (L100I, 17 do 22-krat večja rezistenca) in spremembi lizina v asparagin na mestu 103 (K103N, 18 do 33-krat večja rezistenca). Več kot 100-kratno izgubo dovzetnosti so opazili proti HIV različicam, ki so imele poleg drugih aminokislinskih substitucij na RT tudi substitucijo K103N.

V virusnih izolatih bolnikov, ki so v kliničnih študijah z efavirenzem v kombinaciji z indinavirjem ali zidovudinom + lamivudinom doživeli znaten povratek virusnega bremena, je bila najpogostejša RT substitucija substitucija K103N. To mutacijo so opazili pri 90 % bolnikov, ki so prejeli efavirenz, vendar se niso odzvali na zdravljenje. Opazili so tudi substitucije na RT na položajih 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ali 225, vendar redkeje in pogosto le v kombinaciji s K103N. Struktura aminokislinskih substitucij na RT, ki so bile povezane z rezistenco na efavirenz, ni bila odvisna od uporabe drugih protivirusnih zdravil v kombinaciji z efavirenzem.

### Navzkrižna rezistenca

Profili navzkrižne rezistence na efavirenz, nevirapin in delavirdin v celičnih kulturah so pokazali, da substitucija K103N povzroči izgubo občutljivosti na vse tri NNRTI-je. Dva od treh kliničnih izolatov, rezistentnih na delavirdin, ki so jih preučevali, sta bila navzkrižno rezistentna na efavirenz in sta vsebovala substitucijo K103N. Tretji izolat, s substitucijo na položaju 236 na RT, ni bil navzkrižno rezistenten na efavirenz.

Pri virusnih izolatih, ki so jih dobili od PBMC-jev bolnikov, ki so sodelovali v kliničnih študijah efavirenza in pri katerih je bilo zdravljenje neuspešno (povratek virusnega bremena), so določili občutljivost na NNRTI-je. Trinajst izolatov, ki so jih poprej označili kot rezistentne na efavirenz, je bilo rezistentnih tudi na nevirapin in delavirdin. Pri petih od teh na NNRTI-je rezistentnih izolatov so našli substitucijo K103N ali substitucijo valin-v-izolevcin na položaju 108 (V108I) na RT. Trije od teh testiranih izolatov iz neuspešnega zdravljenja z efavirenzem so ostali občutljivi na efavirenz v celični kulturi in so bili občutljivi tudi na nevirapin in delavirdin.

Možnost navzkrižne rezistence med efavirenzem in zaviralci proteaze je majhna, ker pri tem sodelujejo različni tarčni encimi. Možnost za navzkrižno rezistenco med efavirenzem in NRTI-ji je majhna zaradi različnih vezavnih mest in različnega mehanizma delovanja.

### Klinična učinkovitost

Efavirenza niso preučevali v nadzorovanih študijah pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV, to je pri bolnikih s  $CD4 < 50$  celic/mm<sup>3</sup>, ali bolnikih, ki so se že zdravili z zaviralcem proteaze ali NNRTI. Klinične izkušnje iz nadzorovanih študij s kombinacijami zdravil, ki so vključevale didanozin ali zalcitabin, so omejene.

Dve nadzorovani študiji (006 in ACTG 364) z efavirenzem v kombinaciji z NRTI-ji in/ali zaviralci proteaze, ki sta trajali približno eno leto, sta pokazali zmanjšanje virusnega bremena pod mejo določitve testa in povečanje števila CD4 limfocitov pri s HIV okuženih bolnikih, ki še niso dobivali protiretrovirusnih zdravil in tistih, ki so že bili zdravljeni z NRTI-ji. Študija 020 je pri bolnikih, ki so se že zdravili z NRTI-ji, po 24 tednih pokazala podobno aktivnost. V teh študijah je bil odmerek efavirenza 600 mg enkrat na dan. Odmerek indinavirja pri uporabi z efavirenzem je bil 1.000 mg na vsakih 8 ur, brez uporabe efavirenza pa 800 mg na vsakih 8 ur. Odmerek nelfinavirja je bil 750 mg trikrat na dan. V vsaki od teh študij so uporabili standardne odmerke NRTI-jev na vsakih 12 ur.

*Študija 006*, randomizirano, odprto preskušanje, je primerjala efavirenz + zidovudin + lamivudin ali efavirenz + indinavir z indinavirjem + zidovudinom + lamivudinom pri 1.266 bolnikih, ki se pred vstopom v študijo še niso smeli zdraviti z efavirenzem, lamivudinom, NNRTI ali ZP. Povprečno izhodiščno število CD4 je bilo 341 celic/mm<sup>3</sup>, povprečna izhodiščna raven HIV-RNA je bila 60.250 kopij/ml. Rezultate učinkovitosti študije 006 pri podskupini 614 bolnikov, vključenih vsaj 48 tednov, prikazuje preglednica 3. Pri analizi deležev bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje (bolnik, ki raziskave ni končal, pomeni napako analize; NK = NA), so privzeli, da imajo bolniki, ki so študijo iz kakršnega koli razloga predčasno prekinili ali so izpustili eno merjenje HIV-RNA vrednosti

(vrednost meritve pred ali za njo pa je bila nad mejo določitve testa), v manjkajočih časovnih točkah HIV-RNA vrednost izpuščene meritve nad 50 ali nad 400 kopij/ml.

### Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti za študijo 006

Režim zdravljenja <sup>d</sup>	n	Delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje (NK = NA <sup>a</sup> ) plazemska HIV-RNA		Povprečna sprememba od začetne vrednosti CD4 celic/mm <sup>3</sup> (S.N.P. <sup>c</sup> )
		< 400 kopij/ml (95-odstotni IZ <sup>b</sup> )	< 50 kopij/ml (95-odstotni IZ <sup>b</sup> )	
		48 tednov	48 tednov	48 tednov
EFV + ZDV + 3TC	202	67 % (60 %, 73 %)	62 % (55 %, 69 %)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54 % (47 %, 61 %)	48 % (41 %, 55 %)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45 % (38 %, 52 %)	40 % (34 %, 47 %)	153 (12,3)

<sup>a</sup>NK = NA, ni končal = napaka analize

<sup>b</sup>IZ, interval zaupanja

<sup>c</sup>S.N.P., standardna napaka povprečja

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

Dolgoročni rezultati po 168 tednih študije 006 (študijo je zaključilo 160 bolnikov, zdravljenih z EFV + IDV, 196 bolnikov, zdravljenih z EFV + ZDV + 3TC, in 127 bolnikov, zdravljenih z IDV + ZDV + 3TC) kažejo na dolgotrajnost odziva glede na deleže bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml, HIV RNA < 50 kopij/ml in glede na povprečno spremembo od izhodiščnega števila celic CD4.

Rezultate učinkovitosti v študijah ACTG 364 in 020 prikazuje preglednica 4. Študija ACTG 364 je vključevala 196 bolnikov, zdravljenih z NRTI, ne pa z ZP ali NNRTI. V študiji 020 je sodelovalo 327 bolnikov, zdravljenih z NRTI, ne pa z ZP ali NNRTI. Zdravniki so ob vključitvi bolnika v študijo smeli zamenjati NRTI-režim. Deleži odziva so bili najvišji pri bolnikih, ki so zamenjali NRTI.

### Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti za študiji ACTG 364 in 020

Številka študije/ režimi zdravljenja <sup>b</sup>	n	%	Delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje (NK = NA <sup>a</sup> ) plazemska HIV-RNA			Povprečna sprememba od začetnih vrednosti CD4	
			(95-odstotni IZ <sup>c</sup> )	%	(95-odstotni IZ)	celic/mm <sup>3</sup>	(S.N.P. <sup>d</sup> )
Študija ACTG 364			< 500 kopij/ml		< 50 kopij/ml		
48 tednov							
EFV + NFV + NRTI-ji	65	70	(59, 82)	-	-	107	(17,9)
EFV + NRTI-ji	65	58	(46, 70)	-	-	114	(21,0)
NFV + NRTI-ji	66	30	(19, 42)	-	-	94	(13,6)
Študija 020			< 400 kopij/ml		< 50 kopij/ml		
24 tednov							
EFV + IDV + NRTI-ji	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI-ji	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

<sup>a</sup>NK = NA, ni končal = napaka analize

<sup>b</sup>EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, zaviralec nukleozidne reverzne transkriptaze; NFV, nelfinavir.

<sup>c</sup>IZ, interval zaupanja

<sup>d</sup>S.N.P., standardna napaka povprečja.

-, ni izvedeno.

*Pediatrična populacija:* ACTG 382 je nenadzorovana študija, ki še poteka pri 57-ih pediatričnih bolnikih (starih 3 do 16 let), zdravljenih z NRTI-ji, in analizira farmakokinetiko, protivirusno aktivnost in varnost efavirenza v kombinaciji z nelfinavirjem (20-30 mg/kg trikrat na dan) in enim ali več NRTI-jem. Začetni odmerek efavirenza je bil ekvivalenten 600 mg (prilagojen glede na izračunano velikost telesa na podlagi telesne mase). Delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, je bil glede na NK = NA analizo odstotkov bolnikov s plazemsko HIV-RNA < 400 kopij/ml po 48 tednih 60 % (95-odstotni IZ 47, 72) ter 53 % (IZ 40, 66) glede na odstotek bolnikov s plazemsko HIV-RNA < 50 kopij/ml. Povprečno število CD4 celic pa se je od osnovne vrednosti povečalo za  $63 \pm 34,5$  celic/mm<sup>3</sup>. Trajanje odziva je bilo podobno tistemu, ki so ga opazili pri odraslih bolnikih.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Maksimalne plazemske koncentracije efavirenza, 1,6 - 9,1  $\mu$ M, so bile pri neokuženih prostovoljcih dosežene 5 ur po dajanju enkratnih peroralnih odmerkov 100 mg do 1.600 mg. Od odmerka odvisna zvišanja  $C_{max}$  in AUC so opazili pri odmerkih do 1.600 mg. Ta zvišanja so bila manj kot sorazmerna, kar nakazuje zmanjšano absorpcijo zdravila pri višjih odmerkih. Čas za doseganje maksimalne plazemske koncentracije (3-5 ur) se pri večkratnem odmerjanju ni spremenil. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene v 6-7 dneh.

Pri bolnikih, okuženih s HIV, so bile povprečna  $C_{max}$ , povprečna  $C_{min}$  in povprečna AUC v stanju dinamičnega ravnovesja linearno odvisne od dnevnega 200 mg, 400 mg in 600 mg odmerka. Pri 35 bolnikih, ki so dobivali 600 mg efavirenza enkrat na dan, so bile v stanju dinamičnega ravnovesja  $C_{max}$   $12,9 \pm 3,7$   $\mu$ M (29 %) [povprečje  $\pm$  S.D. (% C.V.)],  $C_{min}$   $5,6 \pm 3,2$   $\mu$ M (57 %) in AUC  $184 \pm 73$   $\mu$ M·h (40 %).

### Vpliv hrane

Pri neokuženih odraslih prostovoljcih sta bili AUC in  $C_{max}$  240 mg odmerka peroralne raztopine ob obroku z veliko maščobami povečani za 30 % oziroma 43 % v primerjavi z vrednostma na tešče.

### Porazdelitev

Efavirenz se močno veže (približno 99,5 - 99,75 %) na človeške plazemske beljakovine, predvsem na albumin. Pri bolnikih, okuženih s HIV-1 (n = 9), ki so vsaj en mesec dobivali 200 do 600 mg efavirenza enkrat na dan, je bila njegova koncentracija v cerebrospinalni tekočini v območju od 0,26 do 1,19 % (povprečno 0,69 %) ustrezne plazemske koncentracije. Ta delež je približno 3-krat višji od frakcije efavirenza v plazmi, ki ni vezana na beljakovine (prosta frakcija).

### Biotransformacija

Študije na ljudeh in *in vitro* študije z uporabo človeških jetrnih mikrosomov so pokazale, da se efavirenz metabolizira predvsem s sistemom citokroma P450, in sicer v hidroksilirane metabolite, ki se potem vežejo na glukuronsko kislino. Ti metaboliti so v glavnem neaktivni proti HIV-1. Študije *in vitro* kažejo, da sta CYP3A4 in CYP2B6 glavna izoencima, odgovorna za metabolizem efavirenza, in da efavirenz inhibira P450 izoencime 2C9, 2C19 in 3A4. V študijah *in vitro* efavirenz ni inhibiral CYP2E1; CYP2D6 in CYP1A2 pa je inhibiral šele pri koncentracijah, ki so bile precej višje od tistih, ki jih dosežemo pri klinični uporabi zdravila.

Plazemska izpostavljenost efavirenza je lahko povečana pri bolnikih s homozigotno G516T genetsko različico izoencima CYP2B6. Ni znano, da bi taka povezava imela klinične posledice, vendar pa možnost za povečanje pogostnosti in resnosti z efavirenzem povezanih neželenih učinkov ne more biti izključena.

Pokazalo se je, da efavirenz inducira CYP3A4 in CYP2B6, s čimer povzroči indukcijo svoje lastne presnove, kar je lahko pri nekaterih bolnikih klinično pomembno. Pri neokuženih prostovoljcih so 10-dnevni večkratni odmerki 200 - 400 mg na dan povzročili manjšo akumulacijo zdravila od pričakovane (22 – 42 % manjšo) in krajši končni razpolovni čas v primerjavi z enkratnim odmerkom (glejte spodaj). Pokazalo se je, da efavirenz inducira tudi UGT1A1. Izpostavitve raltegravirju (substratu za UGT1A1) se v prisotnosti efavirenza zmanjša (glejte poglavje 4.5, Preglednica 2). Čeprav *in vitro* podatki kažejo, da efavirenz zavira CYP2C9 in CYP2C19, obstajajo nasprotujoča si poročila tako o povečani kot tudi o zmanjšani izpostavitvi substratom za ta encima pri sočasni uporabi z efavirenzem *in vivo*. Skupni učinek sočasne uporabe ni jasen.

### Izločanje

Efavirenz ima relativno dolg končni razpolovni čas: vsaj 52 ur po enkratnem odmerku in 40 do 55 ur po večkratnih odmerkih. Približno 14 – 34 % radiooznačenega odmerka efavirenza se je izločilo z urinom. Manj kot 1 % odmerka se je z urinom izločilo v obliki nespremenjenega efavirenza.

### Okvara jeter

V študiji z enkratnim odmerjanjem je bil pri edinem bolniku s hudo jetrno okvaro (razred C po Child Pugh-u) razpolovni čas dvakrat daljši, kar kaže na možnost veliko večje akumulacije. Študija z večkratnim odmerjanjem ni pokazala nobenega pomembnega učinka na farmakokinetiko efavirenza pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child Pugh-u) v primerjavi s kontrolno skupino. Podatkov za določitev, ali zmerna ali huda okvara jeter (razred B ali C po Child Pugh-u) vpliva na farmakokinetiko efavirenza, ni bilo dovolj.

### Spol, rasa, starejši bolniki

Čeprav malo podatkov kaže, da je lahko tako pri ženskah kot pri bolnikih iz Azije ali s Pacifiških otokov izpostavljenost efavirenzu večja, izgleda da ti bolniki zdravila ne prenašajo nič slabše. Farmakokinetičnih študij pri starejših bolnikih še niso opravili.

### Pediatrična populacija

17 pediatričnih bolnikov je dobivalo raziskovalno študijsko raztopino, podobno raztopini na tržišču. Odmerek, ki so ga dobivali, je bil prilagojen na podlagi telesne velikosti tako, da je bil primerljiv s 600 mg odmerkom v kapsuli za odrasle.  $C_{max}$  je bila v stanju dinamičnega ravnovesja 11,8  $\mu\text{M}$ ,  $C_{min}$  v stanju dinamičnega ravnovesja 5,2  $\mu\text{M}$  in AUC 188  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ . V podskupini 6 otrok, starih 3 - 5 let, ki so zdravilo dobivali v skladu z navodili, je bil povprečni AUC 147  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ , kar je bilo 23 % manj od pričakovanega. Zaradi tega odmerni režim peroralne raztopine efavirenza za mlajše otroke, ki je podan v preglednici 1, vključuje višje odmerke.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V običajnih raziskavah genotoksičnosti efavirenz ni bil mutagen ali klastogen.

Efavirenz je pri podganah povzročil resorpcijo plodu. Malformacije so opazili pri 3 od 20 zarodkov/mladičev opic vrste *Cynomolgus*, ki so bile zdravljene z efavirenzem v odmerkih, s katerimi so dosegli plazemske koncentracije efavirenza, ki so podobne tistim pri človeku. Pri enem zarodku so opazili anencefalijo in unilateralno anoftalmijo s sekundarno povečanim jezikom, pri drugem mikrooftalmijo in pri tretjem razcepljeno nebo. Pri zarodkih samic podgan in kuncev, ki so dobivale efavirenz, niso opazili malformacij.

Pri opicah *Cynomolgus*, ki so jim  $\geq 1$  leto dajali efavirenz v odmerkih, s katerimi so dosegli približno 2-krat večjo povprečno AUC vrednost kakor pri ljudeh, ki so dobivali zanje priporočeni odmerek, so opazili biliarno hiperplazijo. Biliarna hiperplazija je po ukinitvi odmerka minila. Pri podganah so opazili biliarno fibrozo. Pri nekaterih opicah, ki so prejemale efavirenz  $\geq 1$  leto, so opazili prehodne



krče pri uporabi odmerkov, s katerimi so dosegli od 4- do 13-krat višje vrednosti AUC kot pri ljudeh, ki so prejeli priporočene odmerke (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Študije karcinogenosti so pokazale povečano pojavnost jetrnih in pljučnih tumorjev pri mišjih samicah, ne pa pri mišjih samcih. Mehanizem nastanka tumorjev in možen pomen za ljudi nista znana.

Študije karcinogenosti pri mišjih samcih ter samcih in samicah podgan so bile negativne. Čeprav potencialna karcinogenost za ljudi ni znana, podatki nakazujejo, da klinični učinek efavirenza odtehta možno tveganje za karcinogenost pri ljudeh.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

srednjeveržni nasičeni trigliceridi  
benzojska kislina (E210)  
aroma jagode/mete [vsebuje benzilalkohol (E1519) in propilenglikol (E1520)]

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Po prvem odprtju: 1 mesec

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenka iz HDPE s polipropilenskim za otroke varnim zamaškom, ki vsebuje 180 ml peroralne raztopine. V škatli je brizga za peroralno dajanje z nastavkom, ki se pritisne v vrat plastenke.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/99/111/005

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 28. maj 1999

Datum zadnjega podaljšanja: 23. april 2014

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

STOCRIN 600 mg filmsko obložene tablete  
STOCRIN 50 mg filmsko obložene tablete  
STOCRIN 200 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### STOCRIN 600 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirenza.

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 249,6 mg laktoze (v obliki monohidrata).

### STOCRIN 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg efavirenza.

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20,8 mg laktoze (v obliki monohidrata).

### STOCRIN 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg efavirenza.

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 83,2 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

### STOCRIN 600 mg filmsko obložene tablete

Temno rumene barve, v obliki kapsule, z oznako "225" na eni strani.

### STOCRIN 50 mg filmsko obložene tablete

Rumene, okrogle, z oznako "113" na eni strani.

### STOCRIN 200 mg filmsko obložene tablete

Rumene, okrogle, z oznako "223" na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo STOCRIN je indicirano za kombinirano protivirusno zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starih tri leta ali več, ki so okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1).

Uporabe zdravila STOCRIN še niso dovolj preučili pri bolnikih z napredovano boleznijo HIV, to je pri bolnikih z vrednostjo  $CD4 < 50 \text{ celic/mm}^3$ , ali po neuspelem zdravljenju z režimom, ki je vključeval zaviralce proteaze (ZP). Čeprav navzkrižna rezistenca efavirenza z ZP ni dokumentirana, trenutno nimamo dovolj podatkov o učinkovitosti uporabe kombiniranega zdravljenja, ki vključuje ZP, po neuspelem zdravljenju z režimom, ki je vključeval tudi zdravilo STOCRIN.

Za povzetek kliničnih in farmakodinamičnih informacij glejte poglavje 5.1.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju okužbe s HIV.

### Odmerjanje

Efavirenz je treba dajati v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

Da bi bolniki bolje prenašali neželene učinke na živčni sistem, priporočamo odmerjanje zvečer pred spanjem (glejte poglavje 4.8).

### *Odrasli*

V kombinaciji z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI-ji), z ali brez ZP, je priporočeni odmerek efavirenza 600 mg peroralno, enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

### *Prilagoditev odmerka*

Če se efavirenz uporablja sočasno z vorikonazolom, je treba vzdrževalni odmerek vorikonazola povečati na 400 mg na vsakih 12 ur, odmerek efavirenza pa zmanjšati za 50 %, to je na 300 mg enkrat na dan. Ko je zdravljenje z vorikonazolom končano, je treba ponovno uvesti začetni odmerek efavirenza (glejte poglavje 4.5).

Če se efavirenz uporablja sočasno z rifampicinom pri bolnikih s telesno maso 50 kg ali več, lahko po potrebi povečate odmerek efavirenza na 800 mg/dan (glejte poglavje 4.5).

### *Otroci in mladostniki (stari od 3 do 17 let)*

V kombinaciji z ZP in/ali NRTI-ji so priporočeni odmerki efavirenza za bolnike, stare od 3 do 17 let, navedeni v preglednici 1. Efavirenz tablete smemo dati le otrokom, ki so tablete zmožni pogoltniti.

## **Preglednica 1**

### **Pediatrični odmerki za uporabo enkrat na dan\***

Telesna masa kg	Efavirenz odmerek (mg)
13 do < 15	200
15 do < 20	250
20 do < 25	300
25 do < 32,5	350
32,5 do < 40	400
≥ 40	600

\*Na voljo so 50 mg, 200 mg in 600 mg filmsko obložene tablete efavirenza.

### Posebne populacije bolnikov

#### *Okvara ledvic*

Farmakokinetike efavirenza pri bolnikih z ledvično insuficienco niso preučevali, vendar se manj kot 1 % odmerka efavirenza izloči nespremenjenega z urinom, tako da naj bi bil učinek ledvične okvare na izločanje efavirenza minimalen (glejte poglavje 4.4).

#### *Okvara jeter*

Bolnike z blago boleznijo jeter se lahko zdravi z običajnim priporočenim odmerkom efavirenza. Bolnike je treba pozorno spremljati zaradi odmerka odvisnih neželenih učinkov, še posebej simptomov živčnega sistema (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost efavirenza pri otrocih, mlajših od 3 let ali lažjih od 13 kg, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

### Način uporabe

Priporočamo, da se zdravilo STOCRIN jemlje na prazen želodec. Povišana koncentracija efavirenza, ki so jo opazili po zaužitju zdravila STOCRIN s hrano, lahko vodi do povečane pogostnosti neželenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s hudo okvaro jeter (razred C po Child Pugh-u) (glejte poglavje 5.2).

Sočasna uporaba s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ali ergot alkaloidi (npr. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin in metilergonovin), ker bi kompeticija z efavirenzem za CYP3A4 lahko povzročila inhibicijo metabolizma in ustvarila možnost za resne in/ali življenje ogrožajoče neželene učinke [na primer srčne aritmije, podaljšano sedacijo ali depresijo dihanja] (glejte poglavje 4.5).

Pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zaradi nevarnosti znižanja plazemskih koncentracij in zmanjšanja kliničnih učinkov efavirenza (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z/s:

- družinsko anamnezo nenadne smrti ali prirojenega podaljšanja intervala QTc na elektrokardiogramu ali s katerim koli drugim kliničnim stanjem, za katerega je znano, da podaljša interval QTc.
- anamnezo simptomatskih srčnih aritmij ali s klinično pomembno bradikardijo ali s kongestivnim srčnim popuščanjem skupaj z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata.
- hudo motnjo elektrolitskega ravnotežja, npr. hipokaliemijo ali hipomagnezemijo.

Bolniki, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc (proaritmično delovanje).

Med taka zdravila sodijo:

- antiaritmiki razreda IA in III,
- nevroleptiki, antidepresivi,
- določeni antibiotiki, vključno z učinkovinami iz naslednjih razredov: makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli in triazolski antimikotiki,
- določeni nesedativni antihistaminiki (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flekainid,
- določeni antimalariki,
- metadon.

Sočasna uporaba z elbasvirjem/grazoprevirjem zaradi pričakovanega pomembnega znižanja plazemskih koncentracij elbasvirja in grazoprevirja (glejte poglavje 4.5). Ta učinek nastopi, saj efavirenz inducira CYP3A4 ali P-gp, zaradi česar se pričakuje izgubo virološkega odziva na elbasvir/grazoprevir.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Efavirenz se ne sme uporabljati kot samostojno zdravilo za zdravljenje HIV, prav tako se ga kot edinega ne sme dodati k neuspelemu režimu zdravljenja. Če se efavirenz uporablja kot monoterapija, se lahko hitro pojavi rezistentni virus. Pri izbiri novega protiretrovirusnega zdravila (ali več takih

zdravil) za uporabo v kombinaciji z efavirenzem je treba upoštevati možnost pojava navzkrižne virusne rezistence (glejte poglavje 5.1).

Sočasne uporabe efavirenza in tablete s fiksno kombinacijo, ki vsebuje efavirenz, emtricitabin in dizoproksiltenofovirat, ne priporočamo, razen če je to potrebno za prilagoditev odmerka (npr. z rifampicinom).

Sočasna uporaba efavirenza in glekaprevira/pibrentasvira lahko pomembno zmanjša koncentracijo glekaprevira in pibrentasvira v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek.

Sočasne uporabe efavirenza in glekaprevira/pibrentasvira ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Sočasne uporabe izvlečkov ginka (*Ginkgo biloba*) ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Pri predpisovanju zdravil, ki se jemljejo hkrati z efavirenzem, mora zdravnik upoštevati ustrezni Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Če bolnik katero od protiretrovirusnih zdravil v kombiniranem režimu preneha jemati zaradi suma intolerance, je treba resno premisliti o istočasnem prenehanju jemanja vseh protiretrovirusnih zdravil. Protiretrovirusna zdravila naj bolnik začne ponovno jemati istočasno, in sicer po odpravi simptomov intolerance. Zaradi povečanega tveganja za selekcijo rezistentnega virusa ne priporočamo intermitentne monoterapije in kasnejše ponovne uvedbe protiretrovirusnih zdravil.

### Izpuščaji

V kliničnih študijah z efavirenzem so poročali o blagem do zmernem izpuščaju, ki je pri nadaljnjem zdravljenju običajno izginil. Uporaba ustreznih antihistaminikov in/ali kortikosteroidov lahko izboljša prenašanje zdravila in pospeši zdravljenje izpuščaja. O hudem izpuščaju, ki ga spremljajo mehurji, vlažno luščenje kože ali ulceracije, so poročali pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem. Pojavnost multiformnega eritema ali Stevens-Johnsonovega sindroma je bila približno 0,1 %. Jemanje efavirenza je treba prekiniti pri bolnikih, pri katerih se razvije hud izpuščaj, ki ga spremljajo mehurji, vlažno luščenje kože, ki prizadene tudi sluznico ali je prisotna zvišana telesna temperatura. Če zdravljenje z efavirenzem prekinemo, je treba razmisliti tudi o prenehanju zdravljenja z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, da se izognemo razvoju rezistentnega virusa (glejte poglavje 4.8).

Izkušenj z efavirenzem pri bolnikih, ki so prenehali z zdravljenjem z drugimi protiretrovirusnimi zdravili iz razreda NNRTI-jev, je malo (glejte poglavje 4.8). Efavirenza ne priporočamo bolnikom, ki so imeli med jemanjem drugega NNRTI-ja življenje ogrožajočo reakcijo na koži (npr. Stevens-Johnsonov sindrom).

### Psihiatrični simptomi

Pri bolnikih, zdravljenih z efavirenzem, so poročali o psihiatričnih neželenih učinkih. Bolniki, ki so že v preteklosti imeli psihiatrične motnje, so bolj nagnjeni k resnim psihiatričnim neželenim učinkom. Zlasti huda oblika depresije se je pojavljala bolj pogosto pri bolnikih z anamnezo depresije. Tudi v obdobju trženja zdravila so poročali o hudi obliki depresije, smrti zaradi samomora, prividih, vedenju, podobnem psihozi, in katatoniji. Bolnikom je treba svetovati, naj se v primeru pojava simptomov, kot so huda oblika depresije, psihoza ali misel na samomor, nemudoma posvetujejo z zdravnikom, ki bo ocenil, ali so simptomi lahko povezani z jemanjem efavirenza, in odločil, ali je tveganje nadaljevanja zdravljenja z efavirenzem večje od koristi (glejte poglavje 4.8).

## Simptomi živčnega sistema

V kliničnih študijah pri bolnikih, ki so jemali 600 mg efavirenza na dan, so pogosto poročali o neželenih učinkih, ki so vključevali tudi naslednje simptome: omotico, nespečnost, zaspanost, moteno koncentracijo in nenormalne sanje (glejte poglavje 4.8). Simptomi živčnega sistema se ponavadi pojavijo prvi dan ali v prvih dveh dneh terapije in v glavnem minejo po prvih 2 - 4 tednih. Bolnikom je treba povedati, da se bodo ti običajni simptomi, če se pojavijo, najverjetneje z nadaljevanjem terapije izboljšali, in da ne napovedujejo kasnejšega pojava katerega od manj pogostih psihiatričnih simptomov.

Pozen nastop nevrotoksičnosti, ki vključuje ataksijo in encefalopatijo (motnje zavesti, zmedenost, psihomotorično upočasnenost, psihozo, delirij), se lahko pojavi mesece ali leta po začetku zdravljenja z efavirenzem. Nekateri učinki poznega nastopa nevrotoksičnosti, ki so se pojavili pri bolnikih z genskim polimorfizmom CYP2B6, so povezani z zvišanjem koncentracije efavirenza, kljub standardnemu odmerjanju zdravila STOCRIN. Bolnike, ki kažejo znake in simptome resnih nevroloških neželenih učinkov, je treba nemudoma pregledati, da bi ocenili verjetnost povezave teh učinkov z uporabo efavirenza in morebitno ukinitve zdravila STOCRIN.

## Napadi krčev

Pri bolnikih, ki se zdravijo z efavirenzem, so opazili krče, običajno pri tistih bolnikih z anamnezo napadov krčev. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antikonvulzive, ki se primarno metabolizirajo v jetrih, kot so fenitoin, karbamazepin in fenobarbital, je lahko potrebno periodično spremljanje plazemskih koncentracij. V študiji interakcij med zdravili so se plazemske koncentracije karbamazepina zmanjšale pri sočasni uporabi karbamazepina z efavirenzem (glejte poglavje 4.5). Pri vseh bolnikih z anamnezo napadov krčev je potrebna previdnost.

## Neželeni učinki na jetrih

O odpovedi jeter so v obdobju trženja zdravila nekajkrat poročali tudi pri bolnikih brez predhodne bolezn jeter ali drugih odkritih dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih brez predhodne motnje v delovanju jeter ali drugih dejavnikov tveganja je treba po potrebi spremljati jetrne encime.

## Podaljšanje intervala QTc

Pri uporabi efavirenza so opazili podaljšanje intervala QTc (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Pri sočasni uporabi z zdravilom, ki ima znano tveganje za *torsade de pointes*, ali pri uporabi pri bolnikih z večjim tveganjem za *torsade de pointes*, je treba razmisliti o alternativah efavirenzu.

## Vpliv hrane

Pri zaužitju efavirenza skupaj s hrano se lahko poveča izpostavitve efavirenzu (glejte poglavje 5.2) in lahko pride do večje pogostnosti neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8). Priporočamo, da se efavirenz jemlje na prazen želodec, po možnosti zvečer pred spanjem.

## Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "combination antiretroviral therapy") lahko nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so značilno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jiroveci* (nekoč znana kot *Pneumocystis carinii*). Kakršne koli vnetne simptome je potrebno obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročali so tudi o pojavu avtoimunih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski

hepatitis) ob imunski reaktivaciji. Vendar pa je čas do razvoja bolezni različen, pri čemer se le te lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja.

### Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

### Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

### Posebne populacije bolnikov

#### *Bolezni jeter*

Efavirenz je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2), ne priporočamo pa ga bolnikom z zmerno okvaro jeter zaradi nezadostnih podatkov glede tega, ali je potrebno prilagoditi odmerek. Zaradi obsežnega metabolizma efavirenza, vezanega na citokrom P450, in omejenih kliničnih izkušenj pri bolnikih s kronično boleznijo jeter je potrebna previdnost pri predpisovanju efavirenza bolnikom z blago okvaro jeter. Bolnike je treba pozorno spremljati zaradi odmerka odvisnih neželenih učinkov, še posebej simptomov živčnega sistema. Za oceno stopnje jetrne bolezni je treba periodično opravljati laboratorijske teste (glejte poglavje 4.2).

Varnost in učinkovitost efavirenza pri bolnikih z obstoječimi pomembnimi boleznimi jeter nista bili dokazani. Bolniki s kroničnim hepatitisom B ali C, ki so hkrati na kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju, so izpostavljeni večjemu tveganju za razvoj resnih neželenih učinkov z možnim smrtnim izidom. Pri bolnikih z obstoječimi motnjami v delovanju jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom, se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem nepravilnosti v delovanju jeter pojavljajo bolj pogosto; te bolnike je treba spremljati v skladu z utečeno prakso. Če pride do poslabšanja bolezni jeter ali če vrednosti serumskih transaminaz vztrajajo na več kot 5-kratni zgornji meji normalnih vrednosti, je treba pretehtati koristi nadaljevanja zdravljenja z efavirenzem z možnim tveganjem pomembne toksičnosti tega zdravila za jetra. Pri teh bolnikih je potrebno razmisliti o prekinitvi oziroma prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki se zdravijo z drugimi zdravili, ki so toksična za jetra, prav tako priporočamo spremljanje jetrnih encimov. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja z zdravili proti hepatitisu B ali C, prosimo, preberite tudi ustrezne Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

#### *Ledvična insuficienca*

Pri bolnikih z ledvično insuficienco niso preučevali farmakokinetike efavirenza, vendar se manj kot 1 % odmerka efavirenza izloči nespremenjenega z urinom. Vpliv ledvične okvare na izločanje efavirenza bi moral biti torej minimalen (glejte poglavje 4.2). Izkušenj pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ni. Pri njih zaradi varnosti priporočamo skrbno spremljanje.

#### *Starejši bolniki*

V kliničnih študijah niso preučili zadostnega števila starejših bolnikov, da bi lahko ugotovili, ali se ti odzivajo drugače od mlajših bolnikov.



### Pediatrična populacija

Pri otrocih, mlajših od 3 let ali lažjih od 13 kg, uporabe efavirenza niso preučili. Zato se efavirenza ne sme dati otrokom, mlajšim od 3 let.

O izpuščaju so poročali pri 26 od 57 otrok (46 %), zdravljenih z efavirenzem v obdobju 48 tednov. Pri treh bolnikih je prišlo do hude oblike izpuščaja. Pred začetkom zdravljenja z efavirenzem pri otrocih lahko razmislimo o preventivi z ustreznimi antihistaminiki.

### Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Posamezniki s temi stanji lahko jemljejo peroralno raztopino efavirenza, ki ne vsebuje laktoze.

### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Efavirenz je induktor CYP3A4, CYP2B6 in UGT1A1 *in vivo*. Plazemske koncentracije snovi, ki so substrati za te encime, se pri sočasnem jemanju z efavirenzem lahko zmanjšajo. Efavirenz je tudi inhibitor CYP3A4 *in vitro*, zato lahko teoretično v osnovi poveča izpostavljenost substratom CYP3A4 in je zato pri substratih CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom potrebna previdnost (glejte poglavje 4.3). Efavirenz morda inducira CYP2C19 in CYP2C9, vendar so opazili tudi inhibicijo *in vitro*, in zato skupni učinek sočasne uporabe s substrati za ta encima ni jasen (glejte poglavje 5.2).

Izpostavitve efavirenu se lahko poveča pri uporabi skupaj z zdravili (npr. z ritonavirjem) ali s hrano (npr. s sokom grenivke), ki zavirajo aktivnost CYP3A4 ali CYP2B6. Snovi ali pripravki rastlinskega izvora (npr. izvlečki ginka in šentjanževke), ki inducirajo ta encima, lahko pripomorejo k zmanjšanju plazemske koncentracije efavirenza. Sočasna uporaba s šentjanževko je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba izvlečkov ginka ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

### *Zdravila, ki podaljšajo interval QT*

Efavirenz je kontraindiciran pri sočasni uporabi zdravil (povzročijo lahko podaljšanje intervala QTc in *torsade de pointes*) kot so: antiaritmiki razreda IA in III, nevroleptiki in antidepresivi, določeni antibiotiki, vključno z nekaterimi učinkovinami iz naslednjih razredov: makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli in triazolski antimikotiki, določeni nesedativni antihistaminiki (terfenadin, astemizol), cisaprid, flekainid, določeni antimalariki in metadon (glejte poglavje 4.3).

### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### Kontraindikacije za sočasno uporabo

Efavirenza se ne sme jemati hkrati s terfenadinom, astemizolom, cisapridom, midazolamom, triazolamom, pimozidom, bepridilom ali ergot alkaloidi (npr. ergotaminom, dihidroergotaminom, ergonovinom in metilergonovinom), ker zaviranje njihovega metabolizma lahko povzroči resne, življenje ogrožajoče neželene učinke (glejte poglavje 4.3).

Efavirenza se ne sme jemati z elbasvirjem/grazoprevirjem zaradi pričakovanega pomembnega znižanja plazemskih koncentracij elbasvirja in grazoprevirja, ki nastopi zaradi induciranja encimov, ki presnavljajo zdravilo, in/ali transportnih proteinov, zaradi česar se pričakuje izgubo virološkega odziva na elbasvir/grazoprevir (glejte poglavje 4.5).

## Šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Sočasna uporaba efavirenza in šentjanževke ali pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko, je kontraindicirana. Sočasna uporaba šentjanževke lahko zmanjša koncentracije efavirenza v plazmi, ker šentjanževka inducira encime, ki presnavljajo zdravilo in/ali transportne proteine. Če bolnik že jemlje šentjanževko, naj preneha, preveri naj se koncentracija virusa in, če je možno, koncentracija efavirenza. Koncentracija efavirenza se lahko po prenehanju jemanja šentjanževke poveča, zato je morda potrebno prilagoditi odmerek efavirenza. Induktivni učinek šentjanževke lahko traja vsaj še 2 tedna po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.3).

### Druge interakcije

Interakcije med efavirenzem in zaviralci proteaze, protiretrovirusnimi učinkovinami, ki niso zaviralci proteaze, in drugimi neprotiretrovirusnimi zdravili so navedene v preglednici 2 spodaj (povečanje je označeno z znakom "↑", zmanjšanje z "↓", brez spremembe z "↔", ter enkrat na 8 ur oz. 12 ur z oznako "q8h" oz. "q12h"). 90-odstotni ali 95-odstotni intervali zaupanja so prikazani v oklepajih, če so na voljo. Študije so izvajali na zdravih osebah, razen če ni drugače navedeno.

### **Preglednica 2: Interakcije med efavirenzem in drugimi zdravili pri odraslih**

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ</b>		
<b>Zdravila za zdravljenje okužbe s HIV</b>		
<b>Zaviralci proteaze (ZP)</b>		
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg enkrat na dan/100 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan, vse s hrano)	atazanavir (popoldne): AUC: ↔* (↓ 9 do ↑ 10) C <sub>max</sub> : ↑ 17 %* (↑ 8 do ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42 %* (↓ 31 do ↓ 51)	Sočasne uporabe efavirenza in atazanavirja/ritonavirja ne priporočamo. Če je v kombinaciji z efavirenzem potrebna sočasna uporaba atazanavirja in NNRTI, lahko po potrebi in ob skrbnem kliničnem spremljanju povečate odmerek atazanavirja na 400 mg in odmerek ritonavirja na 200 mg.
atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg enkrat na dan/200 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan, vse s hrano)	atazanavir (popoldne): AUC: ↔*/** (↓ 10 do ↑ 26) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 do ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 12 %*/** (↓ 16 do ↑ 49) (indukcija CYP3A4) *v primerjavi z atazanavirjem 300 mg/ritonavirjem 100 mg enkrat na dan zvečer brez efavirenza. To zmanjšanje C <sub>min</sub> atazanavirja lahko negativno vpliva na učinkovitost atazanavirja. **temelji na pretekli primerjavi	

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerki)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzom
<p>darunavir/ritonavir/efavirenz (300 mg dvakrat na dan*/100 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)</p> <p>*nižji od priporočenih odmerkov, podobno pričakujemo pri priporočenih odmerkih</p>	<p>darunavir: AUC : ↓ 13 % C<sub>min</sub> : ↓ 31 % C<sub>max</sub> : ↓ 15 % (indukcija CYP3A4)</p> <p>efavirenz: AUC : ↑ 21 % C<sub>min</sub> : ↑ 17 % C<sub>max</sub> : ↑ 15 % (inhibicija CYP3A4)</p>	<p>Efavirenz v kombinaciji z darunavirjem/ritonavirjem 800/100 mg enkrat na dan lahko povzroči suboptimalno C<sub>min</sub> darunavirja. Če se efavirenz uporablja v kombinaciji z darunavirjem/ritonavirjem, je treba uporabiti režim odmerjanja darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan. To kombinacijo je treba uporabljati previdno. Glejte tudi informacije za ritonavir v nadaljevanju.</p>
<p>fosamprenavir/ritonavir/efavirenz (700 mg dvakrat na dan/100 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)</p>	<p>Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil. Glejte tudi informacije za ritonavir v nadaljevanju.</p>
<p>fosamprenavir/nelfinavir/efavirenz</p>	<p>Interakcij niso preučevali.</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.</p>
<p>fosamprenavir/sakvinavir/efavirenz</p>	<p>Interakcij niso preučevali.</p>	<p>Ne priporočamo, ker lahko pričakujemo, da bi s tem pomembno zmanjšali izpostavitve obema ZP.</p>

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
indinavir/efavirenz (800 mg q8h/200 mg enkrat na dan)	indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 do ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40 % Pri jemanju indinavirja 1.000 mg q8h z efavirenzem 600 mg na dan so opazili podobno zmanjšanje izpostavljenosti indinavirju. (indukcija CYP3A4) efavirenz: Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Kliničnega pomena zmanjšanih koncentracij indinavirja niso ugotovili, vendar je treba stopnjo opažene farmakokinetične interakcije upoštevati pri izbiri režima zdravljenja, pri katerem se uporabljata oba – efavirenz in indinavir.  Pri jemanju z indinavirjem ali indinavirjem/ritonavirjem prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
indinavir/ritonavir/efavirenz (800 mg dvakrat na dan/100 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)	indinavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 16 do ↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17 % (↓ 6 do ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50 % (↓ 40 do ↓ 59) <sup>b</sup> efavirenz: Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Geometrična srednja vrednost C <sub>min</sub> za indinavir (0,33 mg/l) pri dajanju z ritonavirjem in efavirenzem je bila večja kot srednja vrednost C <sub>min</sub> v preteklosti (0,15 mg/l) za indinavir sam v odmerku 800 mg na vsakih 8 ur. Pri bolnikih, okuženih s HIV-1 (n = 6), sta bili farmakokinetiki indinavirja in efavirenza primerljivi s podatki za neokužene prostovoljce.	Glejte tudi informacije za ritonavir v nadaljevanju.
lopinavir/ritonavir mehke kapsule ali peroralna raztopina/efavirenz  lopinavir/ritonavir tablete/efavirenz  (400/100 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)  (500/125 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)	Bistveno zmanjšanje izpostavljenosti lopinavirju.  Koncentracije lopinavirja: ↓ 30-40 %  Koncentracije lopinavirja: podobne kot pri lopinavirju/ritonavirju 400/100 mg dvakrat na dan brez efavirenza	Pri sočasni uporabi z efavirenzem je treba po potrebi zvišati odmerek lopinavir/ritonavir mehkih kapsul ali peroralne raztopine za 33 % (4 kapsule/~6,5 ml dvakrat na dan, namesto 3 kapsule/5 ml dvakrat na dan). Previdnost je utemeljena, saj je lahko tako prilagajanje odmerkov pri nekaterih bolnikih nezadostno. Pri jemanju z efavirenzem 600 mg enkrat na dan je treba odmerek lopinavir/ritonavir tablet povečati na 500/125 mg dvakrat na dan. Glejte tudi informacije za ritonavir v nadaljevanju.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzom
nelfinavir/efavirenz (750 mg q8h/600 mg enkrat na dan)	nelfinavir: AUC: ↑ 20 % (↑ 8 do ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 21 % (↑ 10 do ↑ 33) Kombinacijo so na splošno dobro prenašali.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
ritonavir/efavirenz (500 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)	ritonavir: AUC zjutraj: ↑ 18 % (↑ 6 do ↑ 33) AUC zvečer: ↔ C <sub>max</sub> zjutraj: ↑ 24 % (↑ 12 do ↑ 38) C <sub>max</sub> zvečer: ↔ C <sub>min</sub> zjutraj: ↑ 42 % (↑ 9 do ↑ 86) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> zvečer: ↑ 24 % (↑ 3 do ↑ 50) <sup>b</sup> efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 do ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↑ 14 % (↑ 4 do ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 25 % (↑ 7 do ↑ 46) <sup>b</sup> (zaviranje oksidativne presnove, pri kateri sodelujejo encimi CYP) Kadar so efavirenz dajali skupaj s 500 mg ali 600 mg ritonavirja dvakrat na dan, bolniki te kombinacije niso dobro prenašali (pojavi se na primer omotica, navzea, parestezija in zvišane vrednosti jetrnih encimov). Zadostnih podatkov o prenašanju efavirenza z majhnimi odmerki ritonavirja (100 mg, enkrat ali dvakrat na dan) ni na voljo.	Pri uporabi efavirenza z majhnim odmerkom ritonavirja, je treba upoštevati možnost povečanja pogostnosti neželenih učinkov, povezanih z efavirenzom, zaradi morebitnih farmakodinamičnih interakcij.
sakvinavir/ritonavir/efavirenz	Interakcij niso preučevali.	Ker podatkov ni na voljo, ne moremo podati priporočila glede odmerjanja. Glejte tudi informacije za ritonavir zgoraj. Uporabe efavirenza v kombinaciji s sakvinavirjem, kot edinim zaviralcem proteaze, ne priporočamo.
<b>CCR5 antagonisti</b>		
maravirok/efavirenz (100 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)	maravirok: AUC <sub>12</sub> : ↓ 45 % (↓ 38 do ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 37 do ↓ 62) Koncentracij efavirenza niso izmerili. Vpliva nanje ne pričakujemo.	Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki vsebuje maravirok.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
<b>Zaviralec integraze (prepreči vgradnjo virusne DNA v celično DNA)</b>		
raltegravir/efavirenz (400 mg enkratni odmerek/ - )	raltegravir: AUC: ↓ 36 % C <sub>12</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↓ 36 % (indukcija UGT1A1)	Prilagoditev odmerka raltegravirja ni potrebna.
<b>NRTI-ji in NNRTI-ji</b>		
NRTI-ji/efavirenz	Specifičnih študij interakcij z efavirenzem in zdravili NRTI, razen z lamivudinom, zidovudinom in dizoproksiltenofoviratom, niso opravili. Klinično pomembnih interakcij ni pričakovati, saj se zdravila NRTI presnavljajo po drugi poti kot efavirenz in ni verjetno, da bi prišlo do kompeticije za iste presnovne encime in poti izločanja.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
NNRTI-ji/efavirenz	Interakcij niso preučevali.	Ker uporaba dveh zdravil NNRTI ni pokazala koristi glede učinkovitosti in varnosti, sočasne uporabe efavirenza in drugega zdravila NNRTI ne priporočamo.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
<b>Zdravila za zdravljenje hepatitisa C</b>		
boceprevir/efavirenz (800 mg 3-krat na dan/600 mg enkrat na dan)	boceprevir: AUC: ↔ 19 %* C <sub>max</sub> : ↔ 8 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % efavirenz: AUC: ↔ 20 % C <sub>max</sub> : ↔ 11 % (indukcija CYP3A – vpliv na boceprevir) *0-8 ur Brez vpliva (↔) ustreza zmanjšanju povprečnega odstotka za ≤ 20 % ali zvečanju povprečnega odstotka za ≤ 25 %	Najnižje plazemske koncentracije boceprevirja pred naslednjim odmerkom so se pri sočasni uporabi z efavirenzem zmanjšale. Klinični izid zaznanih zmanjšanih koncentracij boceprevirja ni bil neposredno ocenjen.
telaprevir/efavirenz (1,125 mg q8h/600 mg enkrat na dan)	telaprevir (glede na 750 mg na 8 ur): AUC: ↓ 18 % (↓ 8 do ↓ 27) C <sub>max</sub> : ↓ 14 % (↓ 3 do ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25 % (↓ 14 do ↓ 34)% efavirenz: AUC: ↓ 18 % (↓ 10 do ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 15 do ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 10 % (↑ 1 do ↓ 19)% (indukcija CYP3A z efavirenzem)	Pri sočasni uporabi efavirena in telaprevirja je treba uporabiti telaprevir v odmerku 1,125 mg vsakih 8 ur.
simeprevir/efavirenz (150 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	simeprevir: AUC: ↓ 71 % (↓ 67 do ↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 46 do ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91 % (↓ 88 do ↓ 92) efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Brez vpliva (↔) ustreza zmanjšanju povprečnega odstotka za ≤ 20 % ali zvečanju povprečnega odstotka za ≤ 25 % (indukcija encima CYP3A4)	Sočasna uporaba simeprevirja z efavirenzem je pomembno zmanjšala plazemske koncentracije simeprevirja zaradi indukcije CYP3A z efavirenzem, kar lahko vodi do izgube terapevtskega učinka simeprevirja. Sočasne uporabe simeprevirja z efavirenzem ne priporočamo.
elbasvir/grazoprevir	elbasvir: AUC: ↓ 54 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 %  grazoprevir: AUC: ↓ 83 % C <sub>max</sub> : ↓ 87 %	Sočasna uporaba zdravila STOCRIN z elbasvirjem/grazoprevirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), saj lahko vodi do izgube virološkega odziva na elbasvir/grazoprevir. Ta izguba virološkega odziva nastopi zaradi pomembnih znižanj plazemskih koncentracij elbasvirja in grazoprevirja, ki ga povzroči indukcija CYP3A4 ali P-gp (za dodatne informacije glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za elbasvir/grazoprevir).

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzom
sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir	sofosbuvir: C <sub>max</sub> ↑ 38 %  velpatasvir AUC ↓ 53 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>min</sub> ↓ 57 %  Pričakovano: ↓ voksilaprevir	Sočasna uporaba efavirenza/emtricitabina/dizoproksiltenofovirata s sofosbuvirjem/velpatasvirjem je pokazala pomembno znižanje plazemskih koncentracij velpatasvirja zaradi indukcije CYP3A4 z efavirenzom, kar lahko vodi do izgube terapevtskega učinka velpatasvirja. Čeprav ni bilo preučevano, se pričakuje podobno zmanjšanje v izpostavljenosti voksilaprevirju. Sočasna uporaba zdravila STOCRIN s sofosbuvirjem/velpatasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/ voksilaprevirjem ni priporočljiva (za dodatne informacije glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za sofosbuvir/velpatasvir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir).
glekaprevir/pibrentasvir	↓glekaprevir ↓pibrentasvir	Sočasna uporaba efavirenza in glekaprevira/pibrentasvira lahko pomembno zmanjša plazemsko koncentracijo glekaprevira in pibrentasvira, kar povzroči zmanjšan terapevtski učinek. Sočasne uporabe efavirenza in glekaprevira/pibrentasvira ne priporočamo. Za več informacij glejte navodila za predpisovanje glekaprevira/pibrentasvira.
<b>Antibiotiki</b>		
azitromicin/efavirenz (enkratni odmerek 600 mg/400 mg enkrat na dan)	Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
klaritromicin/efavirenz (500 mg q12h/400 mg enkrat na dan)	klaritromicin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 do ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26 % (↓ 15 do ↓ 35) klaritromicin 14-hidroksimetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 do ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49 % (↑ 32 do ↑ 69) efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 3 do ↑ 19) (indukcija CYP3A4) Pri 46 % neokuženih prostovoljcev se je med jemanjem efavirenza in klaritromicina pojavil izpuščaj.	Klinični pomen teh sprememb v koncentracijah klaritromicina v plazmi ni znan. Upoštevati je treba možnost uporabe alternativ klaritromicinu (npr. azitromicina). Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
Drugi makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin)/efavirenz	Interakcij niso preučevali.	Ker podatkov ni na voljo, ne moremo podati priporočila glede odmerjanja.



Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
<b>Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami</b>		
rifabutin/efavirenz (300 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 do ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 do ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45 % (↓ 31 do ↓ 56) efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12 % (↓ 24 do ↑ 1) (indukcija CYP3A4)	Pri sočasni uporabi z efavirenzem je treba dnevni odmerek rifabutina povečati za 50 %. Pri režimih, kjer se rifabutin daje 2- ali 3-krat na teden v kombinaciji z efavirenzem, je treba po potrebi podvojiti odmerek rifabutina. Klinični učinek take prilagoditve odmerka ni bil zadostno ovrednoten. Pri prilagajanju odmerka je potrebno upoštevati posameznikovo prenašanje zdravila in virološki odziv (glejte poglavje 5.2).
rifampicin/efavirenz (600 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 do ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 11 do ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32 % (↓ 15 do ↓ 46) (indukcija CYP3A4 in CYP2B6)	Pri bolnikih s telesno maso 50 kg ali več je pri jemanju z rifampicinom pri povečanju dnevnega odmerka efavirenza na 800 mg izpostavitve podobna kot pri dnevnem odmerku 600 mg, če bolnik ne jemlje rifampicina. Kliničnega učinka take prilagoditve odmerka niso zadostno ovrednotili. Pri prilagajanju odmerka je potrebno upoštevati posameznikovo prenašanje zdravila in virološki odziv (glejte poglavje 5.2). Prilagoditev odmerka rifampicina, vključno s 600 mg, ni potrebna.
<b>Antimikotiki</b>		
ittrakonazol/efavirenz (200 mg q12h/600 mg enkrat na dan)	ittrakonazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 do ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37 % (↓ 20 do ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44 % (↓ 27 do ↓ 58) (zmanjšanje koncentracij ittrakonazola: indukcija CYP3A4) hidroksittrakonazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 do ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35 % (↓ 12 do ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43 % (↓ 18 do ↓ 60) efavirenz: Ni klinično pomembne spremembe farmakokinetike.	Ker za ittrakonazol ni mogoče dati priporočila za odmerjanje, je treba pretehtati možnost uporabe drugega antimikotika.
posakonazol/efavirenz --/400 mg enkrat na dan	posakonazol: AUC: ↓ 50 % C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (indukcija UDP-G)	Sočasni uporabi posakonazola in efavirenza se je treba izogibati, razen če korist za bolnika pretehta tveganje.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzom
<p>vorikonazol/efavirenz (200 mg dvakrat na dan/400 mg enkrat na dan)</p> <p>vorikonazol/efavirenz (400 mg dvakrat na dan/300 mg enkrat na dan)</p>	<p>vorikonazol: AUC: ↓ 77 % C<sub>max</sub>: ↓ 61 % efavirenz: AUC: ↑ 44 % C<sub>max</sub>: ↑ 38 % vorikonazol: AUC: ↓ 7 % (↓ 23 do ↑ 13) * C<sub>max</sub>: ↑ 23 % (↓ 1 do ↑ 53) * efavirenz: AUC: ↑ 17 % (↑ 6 do ↑ 29) ** C<sub>max</sub>: ↔ ** *v primerjavi z 200 mg samim dvakrat na dan **v primerjavi s 600 mg samim enkrat na dan (kompetitivno zaviranje oksidativne presnove)</p>	<p>Pri sočasni uporabi efavirenza in vorikonazola je treba vzdrževalni odmerek vorikonazola povečati na 400 mg dvakrat na dan, odmerek efavirenza pa zmanjšati za 50 %, to je na 300 mg enkrat na dan. Ko je zdravljenje z vorikonazolom končano, je potrebno ponovno uvesti začetni odmerek efavirenza.</p>
<p>flukonazol/efavirenz (200 mg enkrat na dan/400 mg enkrat na dan)</p>	<p>Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.</p>	<p>Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.</p>
<p>ketokonazol in drugi imidazolski antimikotiki</p>	<p>Interakcij niso preučevali.</p>	<p>Ker podatkov ni na voljo, ne moremo podati priporočila glede odmerjanja.</p>
<p><b>Antimalariki</b></p>		
<p>artemeter/lumefantrin/efavirenz (20/120 mg tablete, 6 odmerkov po 4 tablete v 3 dneh /600 mg enkrat na dan)</p>	<p>artemeter: AUC: ↓ 51 % C<sub>max</sub>: ↓ 21 % dihidroartemizinin: AUC: ↓ 46 % C<sub>max</sub>: ↓ 38 % lumefantrin: AUC: ↓ 21 % C<sub>max</sub>: ↔ efavirenz: AUC: ↓ 17 % C<sub>max</sub>: ↔ (indukcija CYP3A4)</p>	<p>Pri sočasni uporabi efavirenza in tablet z artemetrom/lumefantrinom priporočamo previdnost, ker zmanjšanje koncentracij artemetra, dihidroartemizinina ali lumefantrina lahko povzroči manjšo učinkovitost antimalarikov.</p>
<p>atovakon in progvaniljev klorid/efavirenz (250/100 mg enkratni odmerki/600 mg enkrat na dan)</p>	<p>atovakon: AUC: ↓ 75 % (↓ 62 do ↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 44 % (↓ 20 do ↓ 61)  progvanil: AUC: ↓ 43 % (↓ 7 do ↓ 65) C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Sočasni uporabi atovakona/progvanila in efavirenza se je treba izogibati.</p>

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
<b>ZDRAVILA ZA KISLINSKO POGOJENE BOLEZNI</b>		
aluminijev hidroksidni-magnezijev hidroksidni-simetikonijev antacid/efavirenz (enkratni odmerek 30 ml/enkratni odmerek 400 mg) famotidin/efavirenz (enkratni odmerek 40 mg/enkratni odmerek 400 mg)	Niti aluminijevi/magnezijevi hidroksidni antacidi niti famotidin niso spremenili absorpcije efavirenza.	Pri sočasni uporabi efavirenza z zdravili, ki spremenijo želodčni pH, ne pričakujemo vpliva na absorpcijo efavirenza.
<b>ANKSIOLITIKI</b>		
lorazepam/efavirenz (enkratni odmerek 2 mg/600 mg enkrat na dan)	lorazepam: AUC: ↑ 7 % (↑ 1 do ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 2 do ↑ 32) Ti spremembi se ne smatrata za klinično pomembni.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
<b>ANTIKOAGULANTI</b>		
varfarin/efavirenz acenokumarol/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Plazemske koncentracije in učinki varfarina ali acenokumarola se lahko zaradi efavirenza povečajo ali zmanjšajo.	Morda bo potrebno prilagoditi odmerek varfarina ali acenokumarola.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerki)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
<b>ANTIKONVULZIVI</b>		
karbamazepin/efavirenz (400 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	karbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 do ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 15 do ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35 % (↓ 24 do ↓ 44) efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 do ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21 % (↓ 15 do ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47 % (↓ 41 do ↓ 53) (zmanjšanje koncentracij karbamazepina: indukcija CYP3A4; zmanjšanje koncentracij efavirenta: indukcija CYP3A4 in CYP2B6) AUC, C <sub>max</sub> in C <sub>min</sub> aktivnega presnovka karbamazepinijevega epoksida v stanju dinamičnega ravnovesja so ostale nespremenjene. Sočasne uporabe večjih odmerkov obeh, efavirenta ali karbamazepina, niso preučevali.	Priporočila za odmerjanje ni mogoče dati. Pretehtati je treba možnost uporabe drugega antikonvulziva. Koncentracije karbamazepina v plazmi je treba periodično nadzorovati.
fenitoin, fenobarbital in drugi antikonvulzivi, ki so substrati izoencimov CYP450	Interakcij niso preučevali. Pri sočasni uporabi z efavirenzem obstaja možnost zmanjšanja ali povečanja plazemskih koncentracij fenitoina, fenobarbitala in drugih antikonvulzivov, ki so substrati za izoencime CYP450.	Ob sočasni uporabi efavirenta in antikonvulziva, ki je substrat izoencimov CYP450, je treba periodično nadzorovati koncentracije antikonvulzivov.
valprojska kislina/efavirenz (250 mg dvakrat na dan/600 mg enkrat na dan)	Ni klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko efavirenta. Malo podatkov kaže na to, da ni klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko valprojske kisline.	Odmerka efavirenta ni treba prilagoditi. Bolnike je treba nadzorovati glede krčev.
vigabatrin/efavirenz gabapentin/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Klinično pomembnih interakcij ni pričakovati, saj se vigabatrin in gabapentin izločata izključno z urinom v nespremenjeni obliki ter ni verjetno, da bi prišlo do kompeticije za iste presnovne encime in poti izločanja kot pri efavirenzu.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
<b>Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)</b>		
sertralin/efavirenz (50 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 do ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29 % (↓ 15 do ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46 % (↓ 31 do ↓ 58) efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11 % (↑ 6 do ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (indukcija CYP3A4)	Odmerek sertralina je treba povečati glede na klinični odziv. Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
paroksetin/efavirenz (20 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
fluoksetin/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Ker ima fluoksetin podoben presnovni profil kot paroksetin, tj. močno zavira CYP2D6, tudi pri fluoksetinu ni pričakovati interakcij.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.
<b>Zaviralec ponovnega privzema noradrenalina in dopamina</b>		
bupropion/efavirenz [150 mg enkratni odmerek (podaljšano sproščanje)/600 mg enkrat na dan]	bupropion: AUC: ↓ 55 % (↓ 48 do ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34 % (↓ 21 do ↓ 47) hidroksibupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50 % (↑ 20 do ↑ 80) (indukcija CYP2B6)	Odmerek bupropiona je treba povečati glede na klinični odziv, vendar največji priporočeni odmerek bupropiona ne sme biti presežen. Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
<b>ANTIHIISTAMINIKI</b>		
cetirizin/efavirenz (enkratni odmerek 10 mg/600 mg enkrat na dan)	cetirizin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24 % (↓ 18 do ↓ 30) Ti spremembi se ne smatrata za klinično pomembni. efavirenz: Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od teh zdravil.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
<b>ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽILJA</b>		
<b>Zaviralci kalcijevih kanalčkov</b>		
diltiazem/efavirenz (240 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 do ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60 % (↓ 50 do ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63 % (↓ 44 do ↓ 75) desacetildiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 do ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64 % (↓ 57 do ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62 % (↓ 44 do ↓ 75) N-monodesmetil-diltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 do ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 7 do ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37 % (↓ 17 do ↓ 52) efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 do ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16 % (↑ 6 do ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13 % (↑ 1 do ↑ 26) (indukcija CYP3A4) Povečanje farmakokinetičnih parametrov efavirenza se ne smatra za klinično pomembno.	Odmerek diltiazema je treba prilagajati glede na klinični odziv (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za diltiazem). Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
verapamil, felodipin, nifedipin in nikardipin	Interakcij niso preučevali. Pri sočasni uporabi efavirenza in zaviralca kalcijevih kanalčkov, ki je substrat za encim CYP3A4, obstaja možnost za zmanjšanje plazemskih koncentracij zaviralca kalcijevih kanalčkov.	Odmerke zaviralcev kalcijevih kanalčkov je treba prilagoditi glede na klinični odziv (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec kalcijevih kanalčkov).
<b>ZDRAVILA ZA ZMANJŠANJE RAVNI LIPIDOV</b>		
<b>Zaviralci HMG Co-A-reduktaze</b>		
atorvastatin/efavirenz (10 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 do ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12 % (↓ 1 do ↓ 26) 2-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 do ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13 % (↓ 0 do ↓ 23) 4-hidroksiatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 do ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47 % (↓ 9 do ↓ 51) skupni aktivni zaviralci HMG Co-A-reduktaze: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 do ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20 % (↓ 2 do ↓ 26)	Raven holesterola je treba periodično nadzorovati. Morda je treba prilagoditi odmerek atorvastatina (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za atorvastatin). Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
pravastatin/efavirenz (40 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 do ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18 % (↓ 59 do ↑ 12)	Raven holesterola je treba periodično nadzorovati. Morda je treba prilagoditi odmerek pravastatina (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za pravastatin). Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
simvastatin/efavirenz (40 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 do ↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76 % (↓ 63 do ↓ 79) simvastatin v obliki kisline: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 do ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51 % (↓ 32 do ↓ 58) skupni aktivni zaviralci HMG Co-A-reduktaze: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 do ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62 % (↓ 55 do ↓ 78) (indukcija CYP3A4) Sočasna uporaba efavirenza z atorvastatinom, pravastatinom ali simvastatinom ni vplivala na vrednosti AUC ali C <sub>max</sub> efavirenza.	Raven holesterola je treba periodično nadzorovati. Morda je treba prilagoditi odmerek simvastatina (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za simvastatin). Prilagoditev odmerka efavirenza ni potrebna.
rosuvastatin/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Ker se rosuvastatin v veliki meri izloči nespremenjen z blatom, ne pričakujemo interakcij z efavirenzem.	Prilagoditev odmerka ni potrebna za nobeno od zdravil.
<b>HORMONSKI KONTRACEPTIVI</b>		
peroralni: etinilestradiol+norgestimat/efavirenz (0,035 mg+0,25 mg enkrat na dan/ 600 mg enkrat na dan)	etinilestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8 % (↑ 14 do ↓ 25) norelgestromin (aktivni presnovek): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 do ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46 % (↓ 39 do ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82 % (↓ 79 do ↓ 85) levonorgestrel (aktivni presnovek): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 do ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80 % (↓ 77 do ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86 % (↓ 80 do ↓ 90) (indukcija presnove) efavirenz: Ni klinično pomembnih interakcij. Klinični pomen teh učinkov ni znan.	Poleg hormonskih kontraceptivov je treba uporabljati tudi zanesljivo mehansko metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
injekcija: depo-medroksiprogesteronacetat (DMPA)/efavirenz (150 mg i.m. enkratni odmerek DMPA)	V 3-mesečni študiji interakcij med učinkovinami niso ugotovili pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih medroksiprogesteronacetata (MPA) med osebami, ki so bile na protiretrovirusnem zdravljenju, ki je vključevalo efavirenz, in osebami brez protiretrovirusnega zdravljenja. Do podobnih rezultatov so prišli tudi raziskovalci v drugi študiji, pri čemer pa so bile plazemske vrednosti MPA bolj spremenljive. V obeh študijah so pri osebah, ki so prejemale efavirenz in DMPA, plazemske vrednosti progesterona ostale nizke, tako da je bila ovulacija preprečena.	Ker je na voljo malo podatkov, je treba poleg hormonskih kontraceptivov uporabljati tudi zanesljivo mehansko metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).
vsadek: etonogestrel/efavirenz	Lahko pričakujemo zmanjšano izpostavitv etonogestrelu (indukcija CYP3A4). V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejemali etonogestrel in efavirenz, občasno poročali o nezadostnem delovanju kontraceptiva.	Poleg hormonskih kontraceptivov je treba uporabljati tudi zanesljivo mehansko metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
Imunosupresivi, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)/efavirenz	Interakcij niso preučevali. Lahko pričakujemo zmanjšano izpostavitv imunosupresivom (indukcija CYP3A4). Pri teh imunosupresivih ne pričakujemo, da vplivajo na izpostavitv efavirenu.	Morda bo potrebno prilagoditi odmerek imunosupresiva. Na začetku ali ob prenehanju zdravljenja z efavirenzem priporočamo skrbno spremljanje koncentracij imunosupresiva vsaj 2 tedna (dokler niso dosežene stabilne koncentracije).



Učinkovine po terapevtskih področjih (odmerek)	Učinki na koncentracije učinkovin Srednja sprememba AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> z intervali zaupanja, če so na voljo <sup>a</sup> (mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe z efavirenzem
<b>OPIOIDI</b>		
metadon/efavirenz (stabilno vzdrževanje, 35–100 mg enkrat na dan/600 mg enkrat na dan)	metadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 do ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45 % (↓ 25 do ↓ 59) (indukcija CYP3A4) V študiji pri uživalcih intravenskih drog, okuženih z virusom HIV, je sočasna uporaba efavirenza in metadona povzročila zmanjšanje ravni metadona v plazmi in znake odtegnitve od opiatov. Za ublažitev odtegnitvenih simptomov so povečali odmerek metadona v povprečju za 22 %.	Sočasni uporabi efavirenza se je treba izogibati zaradi tveganja za podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.3).
buprenorfin/nalokson/efavirenz	buprenorfin: AUC: ↓ 50 % norbuprenorfin: AUC: ↓ 71 % efavirenz: Ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.	Kljub zmanjšanju izpostavljenosti buprenorfinu se pri bolnikih niso pokazali odtegnitveni simptomi. Pri sočasni uporabi prilagoditev odmerka buprenorfina ali efavirenza lahko ni potrebna.

<sup>a</sup> 90-odstotni intervali zaupanja, razen če ni drugače navedeno

<sup>b</sup> 95-odstotni intervali zaupanja

*Druga interakcije:* efavirenz se ne veže na kanabinoidne receptorje. Z nekaterimi presejalnimi testi so pri neokuženih in z virusom HIV okuženih prostovoljcih, ki so prejeli efavirenz, poročali o lažni pozitivnem rezultatu urinskega kanabinoidnega testa. V teh primerih je priporočljiva uporaba bolj specifičnih potrditvenih metod, kot sta plinska kromatografija/masna spektrometrija.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Kontracepcija pri moških in ženskah

Vedno je treba uporabljati mehansko metodo kontracepcije skupaj s še drugimi metodami kontracepcije (na primer peroralne ali druge hormonske kontraceptive, glejte poglavje 4.5). Zaradi dolgega razpolovnega časa efavirenza priporočamo uporabo ustrezne kontracepcije še 12 tednov po prekinitvi zdravljenja z efavirenzem.

##### Nosečnost

V nosečnosti se efavirenza ne sme uporabljati, razen če zdravstveno stanje bolnice zahteva tovrstno zdravljenje. Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z efavirenzem opraviti nosečnostni test (glejte poglavje 5.3).

Na voljo je sedem retrospektivnih poročil, ki kažejo na okvare nevralne cevi, vključno z meningiomelokelo, vsa pri materah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene režimu zdravljenja z efavirenzem (katere koli tablete s fiksno kombinacijo odmerkov efavirenza niso vključene). O dveh dodatnih primerih (1 prospektiven in 1 retrospektiven), ki vključujeta dogodke, ki kažejo na okvare nevralne cevi, so poročali pri uporabi tablet s fiksno kombinacijo odmerkov

efavirenza, emtricitabina in dizoprosiltenofovirata. Vzročna povezava med temi dogodki in uporabo efavirenza ni bila ugotovljena in tudi skupni imenovalec ni znan. Ker pa okvare nevrnalne cevi nastanejo v prvih štirih tednih razvoja zarodka (ko se nevrnalna cev zapre), to možno tveganje zadeva samo ženske, ki so efavirencu izpostavljene v prvem trimesečju nosečnosti.

Od julija 2013 so v Register nosečnosti za protiretrovirusna zdravila (Antiretroviral Pregnancy Registry - APR) prejeli prospektivna poročila o 904 nosečnostih, pri katerih so bile ženske v prvem trimesečju izpostavljene režimu zdravljenja z efavirencem. Rodilo se je 766 živih otrok. Pri enem otroku so poročali o okvari nevrnalne cevi, pogostnost in vzorec drugih prirojenih napak pa sta bila podobna kot pri tistih otrocih, ki so bili izpostavljeni režimu zdravljenja brez efavirenza, in kot v kontrolnih skupinah, ki niso bile okužene s HIV. Pojavnost okvar nevrnalne cevi v splošni populaciji se giblje v razponu od 0,5 do 1 primer na 1.000 živorojenih otrok.

Malformacije ploda so opažali tudi pri opicah, ki so jim dajali efavirenc (glejte poglavje 5.3).

### Dojenje

Pokazalo se je, da se efavirenc izloča v materino mleko pri človeku. O učinkih efavirenza na novorojenčke/dojenčke ni dovolj podatkov. Tveganja za dojenčka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z efavirencem je treba dojenje prekiniti. Priporočamo, da z virusom HIV okužene matere svojih otrok ne dojijo v nobenem primeru, da bi se izognile prenosu virusa HIV.

### Plodnost

Učinek efavirenza na plodnost podganjih samcev in samic je bil ovrednoten le pri odmerkih, pri katerih so bile dosežene enake ali manjše sistemske izpostavljenosti učinkovini kot pri ljudeh, ki so jemali priporočene odmerke efavirenza. V teh študijah efavirenc ni škodil parjenju ali plodnosti podganjih samcev ali samic (odmerki do 100 mg/kg/dvakrat na dan) in ni vplival na spermatozoje ali potomce zdravljenih podganjih samcev (odmerki do 200 mg/dvakrat na dan). Zmožnost razmnoževanja potomcev podganjih samic, ki so dobivale efavirenc, ni bila prizadeta.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Efavirenc lahko povzroči omotico, motnje koncentracije in/ali zaspanost. Bolnikom je treba naročiti, naj se v primeru teh simptomov izogibajo potencialno nevarnim opravilom, kakršna sta vožnja ali upravljanje strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek profila varnosti

Efavirenc so preučevali pri več kot 9.000 bolnikih. V podskupini 1.008 odraslih bolnikov, ki so v nadzorovanih kliničnih študijah prejeli dnevno 600 mg efavirenza v kombinaciji z ZP-ji in/ali NRTI-ji, so bili najpogostejši neželeni učinki, ki so bili vsaj zmerne jakosti in so o njih poročali pri vsaj 5 % bolnikov: izpuščaj (11,6 %), omotica (8,5 %), navzea (8,0 %), glavobol (5,7 %) in utrujenost (5,5 %). Najopaznejši neželeni učinki, povezani z efavirencem, so izpuščaj in simptomi živčnega sistema. Simptomi živčnega sistema se običajno pojavijo kmalu po začetku zdravljenja in običajno minejo po prvih 2 - 4 tednih. Pri bolnikih, zdravljenih z efavirencem, so poročali o hudih kožnih reakcijah, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in multiformni eritem, o psihiatričnih neželenih učinkih, vključno s hudo depresijo, smrtjo zaradi samomora in vedenjem, podobnem psihozi, ter o krčih. Pri zaužitju efavirenza skupaj s hrano se lahko poveča izpostavitve efavirencu in lahko pride do večje pogostnosti neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Dolgoročni profil varnosti zdravljenja s kombinacijami zdravil, ki so vključevale efavirenc, so ocenjevali v nadzorovanem preizkušanju (006), v katerem so bolniki prejeli efavirenc + zidovudin + lamivudin (n = 412, mediana vrednost časa trajanja 180 tednov), efavirenc + indinavir (n = 415, mediana vrednost časa trajanja 102 tedna) ali indinavir + zidovudin + lamivudin (n = 401, mediana

vrednost časa trajanja 76 tednov). Dolgotrajna uporaba efavirenza v tej študiji ni bila povezana s kakršnimi koli novimi pomisleki glede varnosti.

#### Tabelarični seznam neželenih učinkov

Spodaj so naštetimi zmerni ali resnejši neželeni učinki, katerih vzročna povezava z zdravljenjem je bila (s strani raziskovalca) ocenjena vsaj kot mogoča in so o njih poročali v kliničnih preskušanjih efavirenza pri priporočenem odmerku v kombiniranem zdravljenju (n = 1.008). S poševno pisavo so naštetimi tudi neželeni učinki, ki so jih opazili v obdobju trženja zdravila v povezavi s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki je vključevalo efavirenz. Pogostnost je definirana z uporabo sledečega dogovora: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
občasni	preobčutljivost
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
pogosti	hipertrigliceridemija*
občasni	hiperholesterolemija*
<b>Psihiatrične motnje</b>	
pogosti	nenormalne sanje, anksioznost, depresija, nespečnost*
občasni	čustvena labilnost, nasilno vedenje, zmedenost, evforično razpoloženje, halucinacije, manija, paranoja, <i>psihoza</i> <sup>†</sup> , poskus samomora, misli na samomor, katatonija*
redki	<i>privid</i> <sup>††</sup> , <i>nevroza</i> <sup>††</sup> , <i>samomor</i> <sup>††*</sup>
<b>Bolezni živčevja</b>	
pogosti	<i>motnje cerebelarne koordinacije in ravnotežja</i> <sup>†</sup> , <i>motnje koncentracije</i> (3,6 %), <i>omotica</i> (8,5 %), <i>glavobol</i> (5,7 %), <i>zaspanost</i> (2,0 %)*
občasni	vznemirjenost, amnezija, ataksija, motnje koordinacije, krči, nenormalne misli, <i>tremor</i> <sup>†</sup>
neznana pogostnost	<i>encefalopatija</i>
<b>Očesne bolezni</b>	
občasni	zamegljen vid
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
občasni	<i>tinitus</i> <sup>†</sup> , vertigo
<b>Žilne bolezni</b>	
občasni	<i>zardevanje</i> <sup>†</sup>
<b>Bolezni prebavil</b>	
pogosti	bolečine v trebuhu, driska, navzea, bruhanje
občasni	pankreatitis

<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
pogosti	zvišana aspartat-aminotransferaza (AST)*, zvišana alanin-aminotransferaza (ALT)*, zvišana gama-glutamyltransferaza (GGT)*
občasni	akutni hepatitis
redki	<i>odpoved jeter<sup>***</sup></i>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
zelo pogosti	izpuščaj (11,6 %)*
pogosti	srbenje
občasni	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom*
redki	<i>fotoalergijski dermatitis<sup>‡</sup></i>
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
občasni	ginekomastija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
pogosti	utrujenost

\*,<sup>‡</sup>,<sup>\*\*\*</sup> Za več podrobnosti glejte poglavje *Opis izbranih neželenih učinkov*.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Informacije pridobljene v času trženja zdravila*

<sup>‡</sup>Te neželene učinke so odkrili med spremljanjem zdravila na trgu; vendar pa so bile pogostnosti določene z uporabo podatkov iz 16 kliničnih preskušanj (n = 3.969).

<sup>\*\*\*</sup>Te neželene učinke so odkrili med spremljanjem zdravila na trgu, vendar o njih v 16 kliničnih preizkušanjih pri bolnikih, zdravljenih z efavirenzem, niso poročali kot o z zdravilom povezanih neželenih učinkih. Kategorija pogostnosti "redki" je bila opredeljena v skladu z navodili v smernici za Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) (A Guideline on Summary of Product Characteristics, rev. 2., sep. 2009) na podlagi ocenjene zgornje meje 95-odstotnega intervala zaupanja za 0 dogodkov, upoštevajoč število oseb, zdravljenih z efavirenzem v teh kliničnih preskušanjih (n = 3.969).

##### *Izpuščaj*

V kliničnih študijah se je kožni izpuščaj pojavil pri 26 % bolnikov, zdravljenih s 600 mg efavirena, v primerjavi s 17 % bolnikov iz kontrolne skupine. Pri 18 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem, so menili, da je pojav izpuščaja povezan z zdravljenjem. Hud izpuščaj se je pojavil pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem. 1,7 % jih je zaradi izpuščaja zdravljenje prekinilo. Pojavnost multiformnega eritema ali Stevens-Johnsonovega sindroma je bila približno 0,1 %.

Izpuščaji so navadno blagi do zmerni makulopapularni kožni izpuščaji, ki se pojavijo v prvih dveh tednih po začetku zdravljenja z efavirenzem. Pri večini bolnikov izpuščaj izgine v enem mesecu nadaljnega zdravljenja z efavirenzem. Pri bolnikih, ki so zaradi izpuščaja zdravljenje prekinili, lahko zdravilo kasneje ponovno uvedemo. Pri ponovni uvedbi zdravljenja z efavirenzem pa priporočamo uporabo ustreznih antihistaminikov in/ali kortikosteroidov.

Pri bolnikih, ki so prenehali jemati druga protiretrovirusna zdravila iz razreda NNRTI-jev, je izkušenj z efavirenzem malo. Delež ponovitev izpuščaja po zamenjavi zdravljenja z nevirapinom z zdravljenjem z efavirenzem, o katerem so poročali in ki temelji na podatkih iz retrospektivnih

kohortnih študij iz objavljene literature, znaša od 13 do 18 %, kar je primerljivo z deležem, ki so ga opazili pri bolnikih, ki so se z efavirenzem zdravili v kliničnih študijah. (Glejte poglavje 4.4.)

#### *Psihiatrični simptomi*

Pri bolnikih, ki so se zdravili z efavirenzem, so poročali o resnih psihiatričnih neželenih učinkih. V nadzorovanih preskušanjih je bila pogostnost določenih resnih psihiatričnih neželenih učinkov sledeča:

	bolniki, ki so prejeli efavirenz (n = 1.008)	kontrolna skupina (n = 635)
- huda oblika depresije	1,6 %	0,6 %
- misel na samomor	0,6 %	0,3 %
- samomorilni poskusi (ne smrtni)	0,4 %	0 %
- agresivno vedenje	0,4 %	0,3 %
- paranoidne reakcije	0,4 %	0,3 %
- manične reakcije	0,1 %	0 %

Kaže, da obstaja pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli psihiatrične motnje, večje tveganje za te resne psihiatrične neželene učinke, pri čemer pogostnost vsakega od zgoraj navedenih neželenih učinkov znaša od 0,3 % za manične reakcije do 2,0 % za hudo obliko depresije in za misli na samomor. V obdobju trženja zdravila so poročali tudi o smrti zaradi samomora, blodnjavih motnjah, vedenju, podobnem psihozi, in katatoniji.

#### *Simptomi živčnega sistema*

V nadzorovanih kliničnih preizkušnjah so pogosto poročani neželeni učinki vključevali tudi (vendar ne samo): omotico, nespečnost, zaspanost, motnje koncentracije in nenormalne sanje. Zmerni do hudi simptomi živčnega sistema so se pojavili pri 19 % bolnikov (hudi pri 2,0 %), v primerjavi z 9 % bolnikov (hudi pri 1 %) na kontrolnem režimu. V kliničnih študijah je 2 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem, zaradi takih simptomov prekinilo zdravljenje.

Simptomi živčnega sistema se običajno pojavijo že prvi dan ali v prvih dveh dneh zdravljenja in običajno minejo v prvih 2 - 4 tednih. V študiji pri neokuženih prostovoljcih, se je značilen simptom živčnega sistema pojavil 1 uro (mediana vrednost) po odmerku in je trajal 3 ure (mediana vrednost). Simptomi živčnega sistema se lahko pojavijo pogosteje, kadar se efavirenz jemlje skupaj s hrano, verjetno zaradi povečanih vrednosti efavirenta v plazmi (glejte poglavje 5.2). Kaže, da odmerjanje pred spanjem izboljša prenašanje teh simptomov in ga lahko priporočamo v prvih tednih zdravljenja ter pri bolnikih, pri katerih se ti simptomi nadaljujejo (glejte poglavje 4.2). Zmanjšanje odmerka ali razdelitev dnevnega odmerka nista pokazala nobene koristi.

Analiza dolgoročnih podatkov je pokazala, da je bila pojavnost novih simptomov živčnega sistema po več kot 24 tednih zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z efavirenzem, na splošno podobna kot v kontrolnem kraku.

V obdobju trženja zdravila so poročali o ataksiji in encefalopatiji, ki sta povezani z visokimi koncentracijami efavirenta in sta se pojavili mesece ali leta po začetku zdravljenja z efavirenzem (glejte poglavje 4.4).

#### *Odpoved jeter*

V nekaj postmarketinških poročilih o odpovedi jeter, vključno s primeri pri bolnikih brez predhodne bolezni jeter ali drugih odkritih dejavnikov tveganja, je bil opisan tudi fulminantni potek, ki je v nekaterih primerih napredoval do transplantacije ali smrti.

#### *Sindrom imunske reaktivacije*

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo se lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART) pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunih boleznih (kot sta Gravesova bolezen

in avtoimunski hepatitis). Vendar pa je čas do razvoja bolezni različen, pri čemer se le te lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Osteonekroza*

Poročali so o primerih osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

#### *Nenormalne vrednosti laboratorijskih testov*

Jetni encimi: povišanje AST in ALT na več kot petkratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN) so opazili pri 3 % od 1.008 bolnikov, zdravljenih s 600 mg efavirenza (5–8 % po dolgotrajnem zdravljenju v študiji 006). Podobna povišanja so opazili tudi pri bolnikih na kontrolnem režimu (5 % po dolgotrajnem zdravljenju). Povišanja GGT na več kot petkratno ZMN so opazili pri 4 % vseh bolnikov, zdravljenih s 600 mg efavirenza, in pri 1,5–2 % bolnikov, na kontrolnem režimu (po dolgotrajnem zdravljenju pri 7 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem, in 3 % bolnikov, na kontrolnem režimu). Posamezna povišanja GGT pri bolnikih, ki prejemajo efavirenz, lahko kažejo indukcijo encimov. V dolgoročni študiji (006) je 1 % bolnikov v vsakem kraku prekinilo zdravljenje zaradi motenj v delovanju jeter, žolčnika ali žolčevodov.

Amilaze: v kliničnem preizkušanju so v podskupini 1.008 bolnikov asimptomatska zvišanja vrednosti serumskih amilaz, večja kot 1,5-kratna zgornja meja normalne vrednosti, opazili pri 10 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem, in pri 6 % bolnikov na kontrolnem režimu. Klinična pomembnost asimptomatskih zvišanj serumske amilaze ni znana.

#### *Presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Neželeni učinki pri otrocih so bili na splošno podobni kakor pri odraslih bolnikih. Izpuščaj je bil pri otrocih bolj pogost (v klinični študiji, ki je vključevala 57 otrok, zdravljenih z efavirenzem v obdobju 48 tednov, so o izpuščaju poročali pri 46 %) in pogosteje hujši kot pri odraslih (o hudi obliki izpuščaja so poročali pri 5,3 % otrok). Pri otrocih lahko pred uvedbo efavirenza razmislimo o profilaksi z ustreznimi antihistaminiki. Čeprav majhni otroci težko poročajo o simptomih živčnega sistema, se zdi, da so le-ti pri otrocih manj pogosti in večinoma blagi. V študiji, v katero je bilo vključenih 57 otrok, so se zmerno močni simptomi živčnega sistema, predvsem omotica, pojavili pri 3,5 % bolnikov. Hudih simptomov ni imel noben otrok. Zaradi simptomov živčnega sistema zdravljenja ni bilo treba nikomur prekiniti.

#### Druge posebne populacije bolnikov

##### *Jetni encimi pri bolnikih, sočasno okuženih s hepatitisom B ali C*

Po dolgoročnih podatkih iz študije 006 je bilo ob presejanju seropozitivnih na hepatitis B (pozitivnih na površinski antigen) in/ali C (pozitivnih na protitelo proti hepatitisu C) 137 bolnikov na režimu, ki je vseboval efavirenz (mediana vrednost časa trajanja zdravljenja 68 tednov), in 84 bolnikov na kontrolnem režimu (mediana vrednost časa trajanja 56 tednov). Med sočasno okuženimi bolniki v študiji 006 je prišlo do zvišanj AST, večjih od petkratne ZMN, pri 13 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem, in pri 7 % bolnikov v kontrolni skupini, ter do zvišanj ALT, večjih od petkratne ZMN, pri 20 % bolnikov, zdravljenih z efavirenzem, ter pri 7 % bolnikov v kontrolni skupini. Med sočasno okuženimi bolniki je 3 % tistih, ki so jemali efavirenz, in 2 % bolnikov iz kontrolnega kraka prekinilo zdravljenje zaradi bolezni jeter (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Nekaj bolnikov, ki so pomotoma jemali 600 mg dvakrat na dan, je poročalo o večjem pojavljanju simptomov živčnega sistema. Pri enem bolniku so se pojavile nehotene mišične kontrakcije.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja z efavirenzem naj vključuje splošne podporne ukrepe, vključno s spremljanjem življenjskih znakov in opazovanjem bolnikovega kliničnega stanja. Za odstranitev neabsorbiranega efavirenza lahko uporabimo aktivno oglje. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje efavirenza ni. Ker se efavirenz močno veže na proteine, je malo verjetno, da bi z dializo iz krvi lahko odstranili znatnejšo količino efavirenza.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze.

Oznaka ATC: J05A G03

##### Mehanizem delovanja

Efavirenz je NNRTI HIV-1. Efavirenz je nekompetitivni zaviralec reverzne transkriptaze (RT) HIV-1 in ne zavira pomembno RT HIV-2 ali celičnih polimeraz DNA ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ali  $\delta$ ).

##### Elektrofiziologija srca

Vpliv efavirenza na interval QTc so ovrednotili v odprti, pozitivni, s placebom nadzorovani študiji QT pri 58 zdravih preiskovancih, obogatenih za polimorfizme CYP2B6; študija je bila navzkrižna, s fiksnim enojnim zaporedjem ter 3 obdobji in 3 zdravljenji. Povprečna  $C_{max}$  efavirenza pri osebah z genotipom CYP2B6 \*6/\*6 je bila po 14-dnevni uporabi 600 mg na dan 2,25-krat tolikšna kot povprečna  $C_{max}$  pri osebah z genotipom CYP2B6 \*1/\*1. Ugotovili so pozitivno povezavo med koncentracijo efavirenza in podaljšanjem intervala QTc. Na podlagi povezave med koncentracijo in QTc sta pri osebah z genotipom CYP2B6 \*6/\*6 po 14-dnevni uporabi dnevnega odmerka 600 mg povprečno podaljšanje QTc in zgornja meja njegovega 90-odstotnega intervala zaupanja 8,7 ms oziroma 11,3 ms (glejte poglavje 4.5).

##### Protivirusna aktivnost

Koncentracija prostega efavirenza, potrebna za 90 % do 95 % *in vitro* inhibicijo laboratorijskih in kliničnih izolatov divjega tipa ali tistih, ki so rezistentni na zidovudin, je bila v območju od 0,46 do 6,8 nM, in sicer v limfoblastoidnih celičnih linijah, perifernih krvnih enojedrnih celicah (PBMC) in v kulturah makrofagov/monocitov.

##### Rezistenca

Učinkovitost efavirenza v celičnih kulturah proti virusnim različicam z aminokislinskimi substitucijami na mestih 48, 108, 179, 181 ali 236 na RT ali različicam z aminokislinskimi substitucijami na proteazi je bila podobna njegovi učinkovitosti proti divjim tipom virusnih sevov. Enkratne substitucije, ki so povzročile največjo rezistenco na efavirenz v celični kulturi, so ustrezale spremembi levcina v izolevcin na mestu 100 (L100I, 17 do 22-krat večja rezistenca) in spremembi lizina v asparagin na mestu 103 (K103N, 18 do 33-krat večja rezistenca). Več kot 100-kratno izgubo dovzetnosti so opazili proti HIV različicam, ki so imele poleg drugih aminokislinskih substitucij na RT tudi substitucijo K103N.

V virusnih izolatih bolnikov, ki so v kliničnih študijah z efavirenzem v kombinaciji z indinavirjem ali zidovudinom + lamivudinom doživeli znaten povratek virusnega bremena, je bila najpogostejša RT substitucija substitucija K103N. To mutacijo so opazili pri 90 % bolnikov, ki so prejeli efavirenz, vendar se niso odzvali na zdravljenje. Opazili so tudi substitucije na RT na položajih 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ali 225, vendar redkeje in pogosto le v kombinaciji s K103N. Struktura aminokislinskih substitucij na RT, ki so bile povezane z rezistenco na efavirenz, ni bila odvisna od uporabe drugih protivirusnih zdravil v kombinaciji z efavirenzem.

### Navzkrižna rezistenca

Profili navzkrižne rezistence na efavirenz, nevirapin in delavirdin v celičnih kulturah so pokazali, da substitucija K103N povzroči izgubo občutljivosti na vse tri NNRTI-je. Dva od treh kliničnih izolatov, rezistentnih na delavirdin, ki so jih preučevali, sta bila navzkrižno rezistentna na efavirenz in sta vsebovala substitucijo K103N. Tretji izolat, s substitucijo na položaju 236 na RT, ni bil navzkrižno rezistenten na efavirenz.

Pri virusnih izolatih, ki so jih dobili od PBMC-jev bolnikov, ki so sodelovali v kliničnih študijah efavirenza in pri katerih je bilo zdravljenje neuspešno (povratek virusnega bremena), so določili občutljivost na NNRTI-je. Trinajst izolatov, ki so jih poprej označili kot rezistentne na efavirenz, je bilo rezistentnih tudi na nevirapin in delavirdin. Pri petih od teh na NNRTI-je rezistentnih izolatov so našli substitucijo K103N ali substitucijo valin-v-izolevcin na položaju 108 (V108I) na RT. Trije od teh testiranih izolatov iz neuspešnega zdravljenja z efavirenzem so ostali občutljivi na efavirenz v celični kulturi in so bili občutljivi tudi na nevirapin in delavirdin.

Možnost navzkrižne rezistence med efavirenzem in zaviralci proteaze je majhna, ker pri tem sodelujejo različni tarčni encimi. Možnost za navzkrižno rezistenco med efavirenzem in NRTI-ji je majhna zaradi različnih vezavnih mest in različnega mehanizma delovanja.

### Klinična učinkovitost

Efavirenza niso preučevali v nadzorovanih študijah pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV, to je pri bolnikih s  $CD4 < 50$  celic/mm<sup>3</sup>, ali bolnikih, ki so se že zdravili z zaviralcem proteaze ali NNRTI. Klinične izkušnje iz nadzorovanih študij s kombinacijami zdravil, ki so vključevale didanozin ali zalcitabin, so omejene.

Dve nadzorovani študiji (006 in ACTG 364) z efavirenzem v kombinaciji z NRTI-ji in/ali zaviralci proteaze, ki sta trajali približno eno leto, sta pokazali zmanjšanje virusnega bremena pod mejo določitve testa in povečanje števila CD4 limfocitov pri s HIV okuženih bolnikih, ki še niso dobivali protiretrovirusnih zdravil in tistih, ki so že bili zdravljeni z NRTI-ji. Študija 020 je pri bolnikih, ki so se že zdravili z NRTI-ji, po 24 tednih pokazala podobno aktivnost. V teh študijah je bil odmerek efavirenza 600 mg enkrat na dan. Odmerek indinavirja pri uporabi z efavirenzem je bil 1.000 mg na vsakih 8 ur, brez uporabe efavirenza pa 800 mg na vsakih 8 ur. Odmerek nelfinavirja je bil 750 mg trikrat na dan. V vsaki od teh študij so uporabili standardne odmerke NRTI-jev na vsakih 12 ur.

*Študija 006*, randomizirano, odprto preskušanje, je primerjala efavirenz + zidovudin + lamivudin ali efavirenz + indinavir z indinavirjem + zidovudinom + lamivudinom pri 1.266 bolnikih, ki se pred vstopom v študijo še niso smeli zdraviti z efavirenzem, lamivudinom, NNRTI ali ZP. Povprečno izhodiščno število CD4 je bilo 341 celic/mm<sup>3</sup>, povprečna izhodiščna raven HIV-RNA je bila 60.250 kopij/ml. Rezultate učinkovitosti študije 006 pri podskupini 614 bolnikov, vključenih vsaj 48 tednov, prikazuje preglednica 3. Pri analizi deležev bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje (bolnik, ki raziskave ni končal, pomeni napako analize; NK = NA), so privzeli, da imajo bolniki, ki so študijo iz kakršnega koli razloga predčasno prekinili ali so izpustili eno merjenje HIV-RNA vrednosti (vrednost meritve pred ali za njo pa je bila nad mejo določitve testa), v manjkajočih časovnih točkah HIV-RNA vrednost izpuščene meritve nad 50 ali nad 400 kopij/ml.



### Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti za študijo 006

Režim zdravljenja <sup>d</sup>	n	Delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje (NK = NA <sup>a</sup> ) plazemska HIV-RNA		Povprečna sprememba od začetne vrednosti CD4 celic/mm <sup>3</sup> (S.N.P. <sup>c</sup> )
		< 400 kopij/ml (95-odstotni IZ <sup>b</sup> )	< 50 kopij/ml (95-odstotni IZ <sup>b</sup> )	
		48 tednov	48 tednov	48 tednov
EFV + ZDV + 3TC	202	67 % (60 %, 73 %)	62 % (55 %, 69 %)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54 % (47 %, 61 %)	48 % (41 %, 55 %)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45 % (38 %, 52 %)	40 % (34 %, 47 %)	153 (12,3)

<sup>a</sup> NK = NA, ni končal = napaka analize

<sup>b</sup> IZ, interval zaupanja

<sup>c</sup> S.N.P., standardna napaka povprečja

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

Dolgoročni rezultati po 168 tednih študije 006 (študija je zaključilo 160 bolnikov, zdravljenih z EFV + IDV, 196 bolnikov, zdravljenih z EFV + ZDV + 3TC, in 127 bolnikov, zdravljenih z IDV + ZDV + 3TC) kažejo na dolgotrajnost odziva glede na deleže bolnikov s HIV RNA < 400 kopij/ml, HIV RNA < 50 kopij/ml in glede na povprečno spremembo od izhodiščnega števila celic CD4.

Rezultate učinkovitosti v študijah ACTG 364 in 020 prikazuje preglednica 4. Študija ACTG 364 je vključevala 196 bolnikov, zdravljenih z NRTI, ne pa z ZP ali NNRTI. V študiji 020 je sodelovalo 327 bolnikov, zdravljenih z NRTI, ne pa z ZP ali NNRTI. Zdravniki so ob vključitvi bolnika v študijo smeli zamenjati NRTI-režim. Deleži odziva so bili najvišji pri bolnikih, ki so zamenjali NRTI.

### Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti za študiji ACTG 364 in 020

Številka študije/ režimi zdravljenja <sup>b</sup>	n	Delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje (NK = NA <sup>a</sup> ) plazemska HIV-RNA				Povprečna sprememba od začetnih vrednosti CD4	
		% (95-odstotni IZ <sup>c</sup> )	% (95-odstotni IZ)	celic/mm <sup>3</sup>	(S.N.P. <sup>d</sup> )		
Študija ACTG 364 48 tednov		< 500 kopij/ml	< 50 kopij/ml				
EFV + NFV + NRTI-ji	65	70 (59, 82)	-	107	(17,9)		
EFV + NRTI-ji	65	58 (46, 70)	-	114	(21,0)		
NFV + NRTI-ji	66	30 (19, 42)	-	94	(13,6)		
Študija 020 24 tednov		< 400 kopij/ml	< 50 kopij/ml				
EFV + IDV + NRTI-ji	157	60 (52, 68)	49 (41, 58)	104	(9,1)		
IDV + NRTI-ji	170	51 (43, 59)	38 (30, 45)	77	(9,9)		

<sup>a</sup> NK = NA, ni končal = napaka analize

<sup>b</sup> EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, zaviralec nukleozidne reverzne transkriptaze; NFV, nefinavir.

<sup>c</sup> IZ, interval zaupanja

<sup>d</sup> S.N.P., standardna napaka povprečja.

-, ni izvedeno.

*Pediatrična populacija:* ACTG 382 je nenadzorovana študija, ki še poteka pri 57-ih pediatričnih bolnikih (starih 3 do 16 let), zdravljenih z NRTI-ji, in analizira farmakokinetiko, protivirusno

aktivnost in varnost efavirenza v kombinaciji z nelfinavirjem (20-30 mg/kg trikrat na dan) in enim ali več NRTI-jem. Začetni odmerek efavirenza je bil ekvivalenten 600 mg (prilagojen glede na izračunano velikost telesa na podlagi telesne mase). Delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, je bil glede na NK = NA analizo odstotkov bolnikov s plazemsko HIV-RNA < 400 kopij/ml po 48 tednih 60 % (95-odstotni IZ 47, 72) ter 53 % (IZ 40, 66) glede na odstotek bolnikov s plazemsko HIV-RNA < 50 kopij/ml. Povprečno število CD4 celic pa se je od osnovne vrednosti povečalo za  $63 \pm 34,5$  celic/mm<sup>3</sup>. Trajanje odziva je bilo podobno tistemu, ki so ga opazili pri odraslih bolnikih.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Maksimalne plazemske koncentracije efavirenza, 1,6 - 9,1  $\mu$ M, so bile pri neokuženih prostovoljcih dosežene 5 ur po dajanju enkratnih peroralnih odmerkov 100 mg do 1.600 mg. Od odmerka odvisna zvišanja  $C_{max}$  in AUC so opazili pri odmerkih do 1.600 mg. Ta zvišanja so bila manj kot sorazmerna, kar nakazuje zmanjšano absorpcijo zdravila pri višjih odmerkih. Čas za doseganje maksimalne plazemske koncentracije (3-5 ur) se pri večkratnem odmerjanju ni spremenil. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene v 6-7 dneh.

Pri bolnikih, okuženih s HIV, so bile povprečna  $C_{max}$ , povprečna  $C_{min}$  in povprečna AUC v stanju dinamičnega ravnovesja linearno odvisne od dnevnega 200 mg, 400 mg in 600 mg odmerka. Pri 35 bolnikih, ki so dobivali 600 mg efavirenza enkrat na dan, so bile v stanju dinamičnega ravnovesja  $C_{max}$   $12,9 \pm 3,7$   $\mu$ M (29 %) [povprečje  $\pm$  S.D. (% C.V.)],  $C_{min}$   $5,6 \pm 3,2$   $\mu$ M (57 %) in AUC  $184 \pm 73$   $\mu$ M·h (40 %).

### Vpliv hrane

Pri neokuženih prostovoljcih sta bili AUC in  $C_{max}$  po enkratnem odmerku 600 mg filmsko obložene tablete efavirenza ob obroku z veliko maščobami povečani za 28 % (90-odstotni IZ: 22 - 33 %) oziroma 79 % (90-odstotni IZ: 58 - 102 %) v primerjavi z vrednostma na tešče (glejte poglavje 4.4).

### Porazdelitev

Efavirenz se močno veže (približno 99,5 - 99,75 %) na človeške plazemske beljakovine, predvsem na albumin. Pri bolnikih, okuženih s HIV-1 (n = 9), ki so vsaj en mesec dobivali 200 do 600 mg efavirenza enkrat na dan, je bila njegova koncentracija v cerebrospinalni tekočini v območju od 0,26 do 1,19 % (povprečno 0,69 %) ustrezne plazemske koncentracije. Ta delež je približno 3-krat višji od frakcije efavirenza v plazmi, ki ni vezana na beljakovine (prosta frakcija).

### Biotransformacija

Študije na ljudeh in *in vitro* študije z uporabo človeških jetrnih mikrosomov so pokazale, da se efavirenz metabolizira predvsem s sistemom citokroma P450, in sicer v hidroksilirane metabolite, ki se potem vežejo na glukuronsko kislino. Ti metaboliti so v glavnem neaktivni proti HIV-1. Študije *in vitro* kažejo, da sta CYP3A4 in CYP2B6 glavna izoencima, odgovorna za metabolizem efavirenza, in da efavirenz inhibira P450 izoencime 2C9, 2C19 in 3A4. V študijah *in vitro* efavirenz ni inhibiral CYP2E1; CYP2D6 in CYP1A2 pa je inhibiral šele pri koncentracijah, ki so bile precej višje od tistih, ki jih dosežemo pri klinični uporabi zdravila.

Plazemska izpostavljenost efavirenza je lahko povečana pri bolnikih s homozigotno G516T genetsko različico izoencima CYP2B6. Ni znano, da bi taka povezava imela klinične posledice, vendar pa možnost za povečanje pogostnosti in resnosti z efavirenzem povezanih neželenih učinkov ne more biti izključena.

Pokazalo se je, da efavirenz inducira CYP3A4 in CYP2B6, s čimer povzroči indukcijo svoje lastne presnove, kar je lahko pri nekaterih bolnikih klinično pomembno. Pri neokuženih prostovoljcih so 10-dnevni večkratni odmerki 200 - 400 mg na dan povzročili manjšo akumulacijo zdravila od

pričakovane (22 – 42 % manjšo) in krajši končni razpolovni čas v primerjavi z enkratnim odmerkom (glejte spodaj). Pokazalo se je, da efavirenz inducira tudi UGT1A1. Izpostavitve raltegravirju (substratu za UGT1A1) se v prisotnosti efavirenta zmanjša (glejte poglavje 4.5, Preglednica 2). Čeprav *in vitro* podatki kažejo, da efavirenz zavira CYP2C9 in CYP2C19, obstajajo nasprotujoča si poročila tako o povečani kot tudi o zmanjšani izpostavitvi substratom za ta encima pri sočasni uporabi z efavirentem *in vivo*. Skupni učinek sočasne uporabe ni jasen.

### Izločanje

Efavirenz ima relativno dolg končni razpolovni čas: vsaj 52 ur po enkratnem odmerku in 40 do 55 ur po večkratnih odmerkih. Približno 14 – 34 % radiooznačenega odmerka efavirenta se je izločilo z urinom. Manj kot 1 % odmerka se je z urinom izločilo v obliki nespremenjenega efavirenta.

### Okvara jeter

V študiji z enkratnim odmerjanjem je bil pri edinem bolniku s hudo jetrno okvaro (razred C po Child Pugh-u) razpolovni čas dvakrat daljši, kar kaže na možnost veliko večje akumulacije. Študija z večkratnim odmerjanjem ni pokazala nobenega pomembnega učinka na farmakokinetiko efavirenta pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child Pugh-u) v primerjavi s kontrolno skupino. Podatkov za določitev, ali zmerna ali huda okvara jeter (razred B ali C po Child Pugh-u) vpliva na farmakokinetiko efavirenta, ni bilo dovolj.

### Spol, rasa, starejši bolniki

Čeprav malo podatkov kaže, da je lahko tako pri ženskah kot pri bolnikih iz Azije ali s Pacifiških otokov izpostavljenost efavirentu večja, izgleda da ti bolniki zdravila ne prenašajo nič slabše. Farmakokinetičnih študij pri starejših bolnikih še niso opravili.

### Pediatrična populacija

Pri 49 pediatričnih bolnikih, ki so dobivali odmerek, ekvivalenten 600 mg odmerku efavirenta (odmerek prilagojen glede na izračunano velikost telesa na podlagi telesne mase), je bila  $C_{max}$  v stanju dinamičnega ravnovesja 14,1  $\mu\text{M}$ ,  $C_{min}$  v stanju dinamičnega ravnovesja 5,6  $\mu\text{M}$  in AUC 216  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ . Farmakokinetika efavirenta pri pediatričnih bolnikih je bila podobna kot pri odraslih.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V običajnih raziskavah genotoksičnosti efavirenta ni bil mutagen ali klastogen.

Efavirenz je pri podganah povzročil resorpcijo plodu. Malformacije so opazili pri 3 od 20 zarodkov/mladičev opic vrste *Cynomolgus*, ki so bile zdravljene z efavirentem v odmerkih, s katerimi so dosegli plazemske koncentracije efavirenta, ki so podobne tistim pri človeku. Pri enem zarodku so opazili anencefalijo in unilateralno anoftalmijo s sekundarno povečanim jezikom, pri drugem mikrooftalmijo in pri tretjem razcepljeno nebo. Pri zarodkih samic podgan in kuncev, ki so dobivale efavirenz, niso opazili malformacij.

Pri opicah *Cynomolgus*, ki so jim  $\geq 1$  leto dajali efavirenz v odmerkih, s katerimi so dosegli približno 2-krat večjo povprečno AUC vrednost kakor pri ljudeh, ki so dobivali zanje priporočeni odmerek, so opazili biliarno hiperplazijo. Biliarna hiperplazija je po ukinitvi odmerka minila. Pri podganah so opazili biliarno fibrozo. Pri nekaterih opicah, ki so prejemale efavirenz  $\geq 1$  leto, so opazili prehodne krče pri uporabi odmerkov, s katerimi so dosegli od 4- do 13-krat višje vrednosti AUC kot pri ljudeh, ki so prejemali priporočene odmerke (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Študije karcinogenosti so pokazale povečano pojavnost jetrnih in pljučnih tumorjev pri mišjih samicah, ne pa pri mišjih samcih. Mehanizem nastanka tumorjev in možen pomen za ljudi nista znana.

Študije karcinogenosti pri mišjih samcih ter samcih in samicah podgan so bile negativne. Čeprav potencialna karcinogenost za ljudi ni znana, podatki nakazujejo, da klinični učinek efavirenza odtehta možno tveganje za karcinogenost pri ljudeh.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### STOCRIN 600 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete: premrežen natrijev karmelozat, mikrokristalna celuloza, natrijev lavrilsulfat, hidroksipropilceluloza, laktoza monohidrat, magnezijev stearat

Filmska obloga: hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), makrogol 400, rumeni železov oksid (E172), karnauba vosek

#### STOCRIN 50 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete: premrežen natrijev karmelozat, mikrokristalna celuloza, natrijev lavrilsulfat, hidroksipropilceluloza, laktoza monohidrat, magnezijev stearat

Filmska obloga: hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), makrogol 400, rumeni železov oksid (E172), karnauba vosek

#### STOCRIN 200 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete: premrežen natrijev karmelozat, mikrokristalna celuloza, natrijev lavrilsulfat, hidroksipropilceluloza, laktoza monohidrat, magnezijev stearat

Filmska obloga: hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), makrogol 400, rumeni železov oksid (E172), karnauba vosek

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Za plastenke: 3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### STOCRIN 600 mg filmsko obložene tablete

Plastenke iz HDPE s polipropilensko zaporko, varno za otroke. Ena škatla vsebuje 1 plastenko s 30 filmsko obloženimi tabletami.

#### STOCRIN 50 mg filmsko obložene tablete

Plastenke iz HDPE s polipropilensko zaporko, varno za otroke. Ena škatla vsebuje 1 plastenko s 30 filmsko obloženimi tabletami.

#### STOCRIN 200 mg filmsko obložene tablete

Plastenke iz HDPE s polipropilensko zaporko, varno za otroke. Ena škatla vsebuje 1 plastenko s 90 filmsko obloženimi tabletami.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 28. maj 1999  
Datum zadnjega podaljšanja: 23. april 2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

STOCRIN 30 mg/ml peroralna raztopina  
efavirenz

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En mililiter vsebuje 30 mg efavirensa.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Zdravilo vsebuje benzojsko kislino (E210) in benzilalkohol (E1519).  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

180 ml peroralne raztopine  
brizga za peroralno uporabo z nastavkom, ki se pritisne v vrat plastenke

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Peroralno raztopino uporabite v enem mesecu po odprtju plastenke.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/111/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

STOCRIN 30 mg/ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****BESEDILO NA NALEPKI ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

STOCRIN 30 mg/ml peroralna raztopina  
efavirenz

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En mililiter vsebuje 30 mg efavirenza.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Zdravilo vsebuje benzojsko kislino (E210) in benzilalkohol (E1519).  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

180 ml peroralne raztopine  
brizga za peroralno uporabo z nastavkom, ki se pritisne v vrat plastenke

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Peroralno raztopino uporabite v enem mesecu po odprtju plastenke.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

MSD

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/111/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

STOCRIN 600 mg filmsko obložene tablete  
efavirenz

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirenza.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/111/008

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

STOCRIN 600 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**BESEDILO NA NALEPKI ZA PLASTENKO**

**1. IME ZDRAVILA**

STOCRIN 600 mg filmsko obložene tablete  
efavirenz

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg efavirenza.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**



**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

MSD

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/111/008

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

STOCRIN 50 mg filmsko obložene tablete  
efavirenz

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg efavirenza.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/111/010

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

STOCRIN 50 mg tablete

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**BESEDILO NA NALEPKI ZA PLASTENKO**

**1. IME ZDRAVILA**

STOCRIN 50 mg filmsko obložene tablete  
efavirenz

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg efavirenza.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

MSD

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/111/010

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

STOCRIN 200 mg filmsko obložene tablete  
efavirenz

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg efavirenza.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

90 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/111/011

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

STOCRIN 200 mg tablete

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**BESEDILO NA NALEPKI ZA PLASTENKO**

**1. IME ZDRAVILA**

STOCRIN 200 mg filmsko obložene tablete  
efavirenz

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg efavirenza.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

90 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**



**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

MSD

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/111/011

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVO DIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Stocrin 30 mg/ml peroralna raztopina efavirenz

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Stocrin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Stocrin
3. Kako jemati zdravilo Stocrin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Stocrin
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Stocrin in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Stocrin, ki vsebuje učinkovino efavirenz, spada v razred protiretrovirusnih zdravil, imenovanih nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI). Je **protiretrovirusno zdravilo**, ki zmanjšuje količino virusa v krvi in **se tako bori proti okužbi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV)**. Uporablja se pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 3 leta ali več.

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Stocrin, ker ste okuženi z virusom HIV. Zdravilo Stocrin v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili zmanjšuje količino virusa v krvi. To bo okrepilo vaš imunski sistem in zmanjšalo tveganje za razvoj bolezni, povezanih z okužbo z virusom HIV.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Stocrin

##### Ne jemljite zdravila Stocrin

- **če ste alergični** na efavirenz ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- **če imate hudo bolezen jeter.**
- **če imate bolezen srca, kot so sprememba ritma ali hitrosti bitja srca, počasen srčni utrip ali hudo bolezen srca.**
- če je kateri koli član vaše družine (starši, stari starši, bratje ali sestre) nenadoma umrl zaradi težav s srcem ali je bil rojen z okvaro na srcu.
- če vam je zdravnik povedal, da imate visok ali nizek nivo elektrolitov, kot sta kalij ali magnezij, v krvi.

- **če trenutno jemljete katero koli od naslednjih zdravil (glejte tudi "Druga zdravila in zdravilo Stocrin"):**
  - **astemizol ali terfenadin** (za zdravljenje alergijskih simptomov)
  - **beprihidil** (za zdravljenje bolezni srca)
  - **cisaprid** (za zdravljenje zgage)
  - **ergot alkaloidi** (kot na primer ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin in metilergonovin) (za zdravljenje migrene in klaster glavobolov)
  - **midazolam ali triazolam** (uporabljata se za lažje spanje)
  - **pimozid, imipramin, amitriptilin ali klomipramin** (za zdravljenje določenih duševnih stanj)
  - **šentjanževko** (*Hypericum perforatum*) (rastlinski pripravek, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi)
  - **flekainid, metoprolol** (uporabljata se za zdravljenje nerednega srčnega utripa)
  - **določene antibiotike** (makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli)
  - **triazolske antimikotike**
  - **določene antimalarike**
  - **metadon** (uporablja se za zdravljenje odvisnosti od opiatov)
  - **elbasvir/grazoprevir**

**Če jemljete katero koli od naštetih zdravil, to takoj povejte zdravniku.** Jemanje teh zdravil skupaj z zdravilom Stocrin bi lahko povzročilo resne in/ali življenjsko nevarne neželene učinke ali preprečilo pravilno delovanje zdravila Stocrin.

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Stocrin se posvetujte z zdravnikom.

- **Zdravilo Stocrin je treba jemati skupaj z drugimi zdravili, ki delujejo proti virusu HIV.** Če boste začeli z jemanjem zdravila Stocrin zato, ker dosedanji način zdravljenja ni preprečil razmnoževanja virusa, morate hkrati začeti jemati tudi drugo protivirusno zdravilo, ki ga do sedaj še niste jemali.
- Med jemanjem tega zdravila **lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge**, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Pomembno je, da ste previdni in se izogibate okužbi drugih ljudi s spolnim stikom ali prenosom krvi. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi. To zdravilo ne pozdravi okužbe s HIV in pri vas se bodo lahko še naprej pojavljale okužbe ali druge bolezni, povezane z boleznijo HIV.
- Med jemanjem zdravila Stocrin morate ostati pod nadzorom zdravnika.
- **Povejte zdravniku:**
  - **če ste v preteklosti imeli duševno bolezen**, vključno z depresijo, ali bili odvisni od substanc ali alkohola. Takoj povejte zdravniku, če se počutite depresivno, mislite na samomor ali imate čudne misli (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).
  - **če ste v preteklosti imeli konvulzije (napade krčev)** ali prejimate zdravila proti krčem, kot so karbamazepin, fenobarbital in fenitoin. Če jemljete katero od naštetih zdravil, vam bo zdravnik morda preveril količino zdravila proti krčem v krvi. Tako se zagotovi, da jemanje zdravila Stocrin ne vpliva na delovanje zdravila proti krčem. Zdravnik vam bo morda predpisal drugo zdravilo proti krčem.
  - **če ste v preteklosti imeli bolezen jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom.** Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombinacijo protiretrovirusnih učinkovin, obstaja večje tveganje za hude in

življenjsko nevarne težave z jetri. Zdravnik bo morda naročil krvne teste, da bo preveril, kako dobro delujejo vaša jetra, ali pa vam bo zamenjal zdravilo. **Če imate hudo bolezen jeter, ne jemljite zdravila Stocrin** (glejte poglavje 2, *Ne jemljite zdravila Stocrin*).

- **če imate motnjo v delovanju srca, kot je nenormalen električni signal, ki se imenuje podaljšanje intervala QT.**
- **Ko začnete jemati zdravilo Stocrin, bodite pozorni na:**
  - **znake omotice, oteženo spanje, zaspanost, težave s koncentracijo ali nenormalne sanje.** Ti neželeni učinki se lahko pojavijo 1. ali 2. dan zdravljenja in običajno prenehajo po prvih 2 do 4 tednih.
  - **znake zmedenosti, upočasnjenost misli in fizičnega gibanja ter blodnje (zmotna prepričanja) ali halucinacije (videnje ali slišanje stvari, ki jih drugi ne vidijo ali slišijo).** Ti neželeni učinki se lahko pojavijo mesece ali leta po začetku zdravljenja z zdravilom Stocrin. Če opazite kakršne koli simptome, prosimo, obvestite zdravnika.
  - **kateri koli znak kožnega izpuščaja.** Če opazite kateri koli znak hudega izpuščaja z mehurji ali zvišano telesno temperaturo, prenehajte jemati zdravilo Stocrin in se takoj posvetujte z zdravnikom. Če ste imeli izpuščaj med jemanjem drugega NNRTI-ja, je pri vas večja možnost pojava izpuščaja zaradi zdravila Stocrin.
  - **katere koli znake vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja, povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršne koli znake okužbe, prosimo, da to takoj poveste zdravniku.  
Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pojavijo tudi avtoimune bolezni (stanje, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimune bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, kot so oslabeledost mišic, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se širi navzgor proti trupu telesa, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, prosimo takoj obvestite zdravnika, ki bo poskrbel za primerno zdravljenje.
  - **težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo s kombinacijo protiretrovirusnih zdravil, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvavitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečnost in bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, prosimo, da obvestite zdravnika.

### **Otroci in mladostniki**

Uporaba zdravila Stocrin ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 3 let ali lažjih od 13 kg, saj pri teh bolnikih ni bila ustrezno raziskana.

## **Druga zdravila in zdravilo Stocrin**

**Zdravila Stocrin ne smete jemati skupaj z določenimi zdravili.** Ta zdravila so naštetna na začetku 2. poglavja pod naslovom Ne jemljite zdravila Stocrin. Mednje je vključenih nekaj pogosto uporabljanih zdravil in rastlinski pripravek (šentjanževka), zaradi katerih lahko pride do resnih interakcij.

**Obvestite zdravnika** ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Med zdravilom Stocrin in drugimi zdravili, vključno s pripravki rastlinskega izvora, kot so izvlečki ginka (*Ginkgo biloba*), lahko pride do medsebojnega vpliva. Posledično se lahko spremeni količina zdravila Stocrin ali drugih zdravil v krvi. To lahko prepreči pravilno delovanje zdravil ali poslabša neželene učinke. V nekaterih primerih bo zdravnik morda moral prilagoditi odmerke ali preveriti količino zdravil v krvi. **Pomembno je, da zdravniku ali farmacevtu poveste, če jemljete kar koli od naštetega:**

- **Druga zdravila, ki se uporabljajo pri okužbi s HIV:**
  - zaviralce proteaze: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, z ritonavirjem okrepljen atazanavir, sakvinavir ali fosamprenavir/sakvinavir. Zdravnik vam bo po potrebi lahko predpisal drugo zdravilo ali spremenil odmerek zaviralcev proteaze.
  - maravirok.
  - kombinirano tableto, ki vsebuje efavirenz, emtricitabin in tenofovir ne smete jemati skupaj z zdravilom Stocrin, razen če vam je tako svetoval zdravnik, saj vsebuje efavirenz, ki je učinkovina v zdravilu Stocrin.
- **Zdravila za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir.
- **Zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb, vključno s tuberkulozo in z AIDS-om povezano okužbo z *Mycobacterium avium*:** klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Zdravnik vam bo po potrebi lahko spremenil odmerek ali vam predpisal drug antibiotik. Poleg tega vam bo zdravnik morda predpisal večji odmerek zdravila Stocrin.
- **Zdravila za zdravljenje glivnih okužb (antimikotiki):**
  - vorikonazol. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino vorikonazola v krvi, vorikonazol pa lahko poveča količino zdravila Stocrin v krvi. Če jemljete hkrati obe zdravili, je treba odmerek vorikonazola povečati in odmerek efavirenza zmanjšati. Najprej se morate posvetovati z zdravnikom.
  - itrakonazol. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino itrakonazola v krvi.
  - posakonazol. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino posakonazola v krvi.
- **Zdravila za zdravljenje malarije:**
  - artemeter/lumefantrin: zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino artemetra/lumefantrina v krvi.
  - atovakon/progvanil: zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino atovakona/progvanila v krvi.
- **Zdravila za zdravljenje konvulzij/napadov krčev (antikonvulzivi):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša ali poveča količino zdravila proti krčem v krvi. Karbamazepin lahko zmanjša delovanje zdravila Stocrin. Zdravnik vam bo po potrebi lahko dal drugo zdravilo proti krčem.
- **Zdravila za znižanje maščob v krvi (imenovana tudi statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino statinov v krvi. Zdravnik bo pri vas preveril vrednost holesterola in, če bo potrebno, spremenil odmerek statina.
- **Metadon** (zdravilo za zdravljenje odvisnosti od opiatov): zdravnik vam bo morda svetoval drugo zdravljenje.

- **Sertralin** (zdravilo za zdravljenje depresije): zdravnik vam bo morda spremenil odmerek sertralina.
- **Bupropion** (zdravilo za zdravljenje depresije ali za pomoč pri prenehanju kajenja): zdravnik vam bo morda spremenil odmerek bupropiona.
- **Diltiazem ali podobna zdravila (imenovana zaviralci kalcijevih kanalov in so zdravila, ki se običajno uporabljajo za zvišan krvni tlak ali težave s srcem):** ko boste začeli jemati zdravilo Stocrin, vam bo zdravnik morda moral prilagoditi odmerek zaviralca kalcijevih kanalov.
- **Imunosupresive, kot so ciklosporin, sirolimus ali takrolimus** (zdravila za preprečitev zavrnitve presajenega organa): ko boste začeli ali prenehali jemati zdravilo Stocrin, bo zdravnik skrbno nadzoroval količino imunosupresiva v plazmi in bo morda moral prilagoditi njegov odmerek.
- **Hormonske kontraceptive, kot so kontracepcijske tablete, kontraceptivi v obliki injekcij (na primer Depo-Provera) ali kontracepcijski vsadki (na primer Implanon):** uporabljati morate tudi zanesljivo mehansko obliko kontracepcije (glejte Nosečnost, dojenje in plodnost). Zdravilo Stocrin lahko zmanjša delovanje hormonskih kontraceptivov. Nekatere ženske, ki so med uporabo kontracepcijskega vsadka jemale zdravilo Stocrin, so zanosile, kljub temu da ni bilo dokazano, da zdravljenje z zdravilom Stocrin prepreči delovanje kontraceptiva.
- **Varfarin ali acenokumarol** (zdravila za zmanjšanje strjevanja krvi): zdravnik vam bo morda moral prilagoditi odmerek varfarina ali acenokumarola.
- **Izvlčke ginka** (pripravek rastlinskega izvora).
- **Zdravila, ki vplivajo na srčni ritem:**
  - **zdravila za zdravljenje težav s srčnim ritmom:** kot sta flekainid ali metoprolol.
  - **zdravila za zdravljenje depresije** kot so imipramin, amitriptilin ali klomipramin.
  - **antibiotiki**, vključno z naslednjimi skupinami: makrolidi, fluorokinoloni ali imidazoli.

### Nosečnost in dojenje

**Ženske med jemanjem in 12 tednov po prenehanju jemanja** zdravila Stocrin **ne smejo zanositi.** Zdravnik vam bo morda naročil, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Stocrin, opravite test nosečnosti, da se prepriča, da niste noseči.

**Če med jemanjem zdravila Stocrin obstaja možnost zanositve,** morate uporabljati zanesljivo mehansko kontracepcijo (na primer kondom) skupaj z drugimi metodami kontracepcije, vključno s peroralno kontracepcijo (tableto) ali drugimi hormonskimi kontraceptivi (na primer vsadki, injekcijo). Efavirenz lahko ostane v krvi še nekaj časa po prenehanju zdravljenja. Zato morate upoštevati zgoraj opisana navodila glede kontracepcije še 12 tednov po prenehanju zdravljenja z zdravilom Stocrin.

**Zdravniku takoj povejte, če ste noseči ali če nameravate zanositi.** Če ste noseči, lahko zdravilo Stocrin jemljete le, če se z zdravnikom skupaj odločita, da je to nujno potrebno. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Pri zarodkih živali in pri otrocih žensk, ki so med nosečnostjo jemale efavirenz ali kombinirano zdravilo, ki vsebuje efavirenz, emtricitabin in tenofovir, so opazili resne prirojene okvare. Če zdravilo Stocrin ali kombinirane tablete, ki vsebujejo efavirenz, emtricitabin in tenofovir, jemljete med nosečnostjo, bo zdravnik morda naročil redne krvne preiskave in druge diagnostične teste za spremljanje razvoja otroka.

Če jemljete zdravilo Stocrin, **ne smete dojiti.**

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**  
**Zdravilo Stocrin vsebuje efavirenz in lahko povzroči omotico, motnje koncentracije in zaspanost.** Če se to pojavi pri vas, ne vozite in ne upravljajte z orodji ali s stroji.

### **Stocrin 30 mg/ml peroralna raztopina vsebuje benzojsko kislino**

To zdravilo vsebuje 1 mg benzojske kisline (E210) na ml.

### **Stocrin 30 mg/ml peroralna raztopina vsebuje benzilalkohol**

To zdravilo vsebuje do 0,816 mg benzilalkohola (E1519) na ml.  
Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

## **3. Kako jemati zdravilo Stocrin**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Navodila za pravilno odmerjanje vam bo dal zdravnik.

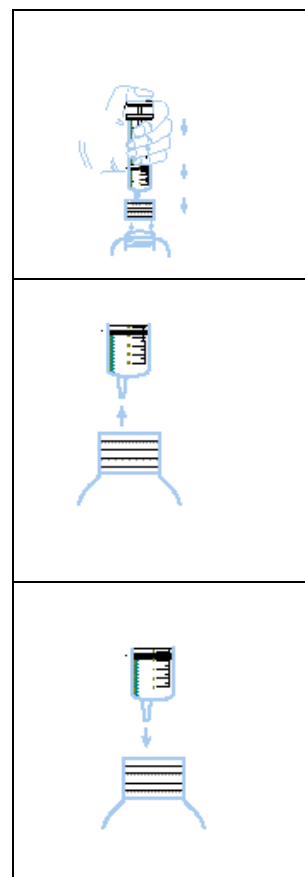
- Odmerek za odrasle je 24 ml enkrat na dan.
- Odmerek zdravila Stocrin bo morda treba povečati ali zmanjšati v primeru, da jemljete še kakšna druga zdravila (glejte Druga zdravila in zdravilo Stocrin).
- Peroralno raztopino Stocrin lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Odmerek peroralne raztopine Stocrin v mg ni enak kot odmerek pri filmsko obloženih tabletah Stocrin.

- Zdravilo Stocrin je treba jemati vsak dan.
- Za zdravljenje HIV ne smete nikoli uporabljati zdravila Stocrin samega. Vedno ga jemljite le v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV.

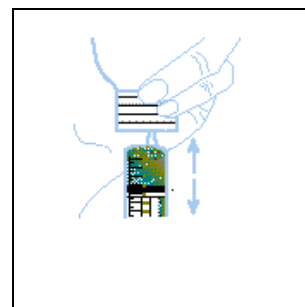
*Odmerek peroralne raztopine Stocrin morate odmeriti s pomočjo brizge za peroralno dajanje, ki je priložena v škatli.*

- Pri prvi uporabi mora biti nastavek nameščen na vrat plastenke. Najprej odstranite za otroke varen zamašek in zaščitno folijo. Nastavek za plastenko s pritrjeno brizgo za peroralno dajanje namestite na vrat plastenke in pritisnite.
- Odstranite brizgo iz nastavka. Nastavek se mora dobro prilegati, da lahko ponovno namestimo zamašek, ne da bi pri tem odstranili nastavek.
- Plastenko držite v pokončnem položaju in namestite konico brizge na nastavek.

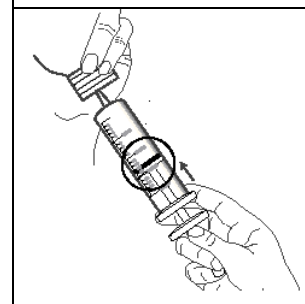




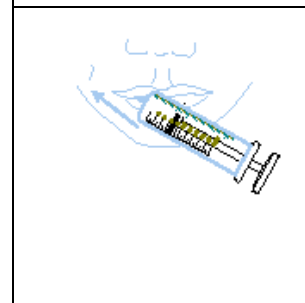
- Plastenke z nameščeno brizgo obrnite narobe. Z eno roko trdno primite plastenko in brizgo ter z drugo roko potegnite bat brizge malo čez oznako za zeleni odmerek. Če se v brizgi pojavijo zračni mehurčki, obdržite plastenko obrnjeno narobe in počasi potisnite bat brizge gor in nazaj dol. To ponavljajte dokler so v brizgi mehurčki.



- Za natančno odmerjanje držite plastenko narobe in bat počasi potiskajte navzgor, dokler vrh bata ni v višini zelenega odmerka. Plastenko postavite pokonci in odstranite brizgo. Nastavek obrišite in nanj tesno namestite zamašek.



- Pred dajanjem odmerka peroralne raztopine se prepričajte, da je bolnik v sedečem ali stoječem položaju. Konico brizge postavite v usta tako, da je usmerjena proti licu. Počasi pritisnite bat brizge tako, da je omogočeno požiranje. Prehiter iztis lahko povzroči dušenje.



Po uporabi namakajte brizgo v topli milnici vsaj eno minuto. Brizgo napolnite z milnico in jo izpraznite. Ponovite vsaj trikrat. Odstranite bat brizge in temeljito sperite oba dela brizge pod toplo tekočo vodo. Če brizga ni očiščena, postopek ponovite. Oba dela brizge osušite, preden ju ponovno združite. Brizge ne perite v pomivalnem stroju.

#### Uporaba pri otrocih in mladostnikih

- Odmerek za otroke, ki tehtajo 40 kg ali več, je 24 ml enkrat na dan.
- Odmerek za otroke, ki tehtajo manj kot 40 kg, je izračunan glede na telesno maso in se ga vzame enkrat na dan, kakor je prikazano v naslednji tabeli:

Telesna masa kg	Stocrin peroralna raztopina (30 mg/ml) Odmerek (ml)	
	Otroci 3 - < 5 let	Odrasli in otroci, stari 5 let ali več
13 do < 15	12	9
15 do < 20	13	10
20 do < 25	15	12
25 do < 32,5	17	15
32,5 do < 40	-	17
≥ 40	-	24

#### Če ste vzeli večji odmerek zdravila Stocrin, kot bi smeli

Če vzamete preveč zdravila Stocrin, se posvetujte z zdravnikom ali obiščite najbližjo urgenco. S seboj imejte embalažo zdravila, da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

#### Če ste pozabili vzeti zdravilo Stocrin

Trudite se, da ne bi izpustili nobenega odmerka. Če kljub temu izpustite odmerek, vzemite naslednji odmerek takoj, ko je mogoče, vendar ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščenega.

Če potrebujete pomoč pri načrtovanju najboljšega urnika jemanja zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Stocrin**

**Ko gre vaša zaloga zdravila Stocrin h koncu**, si ga priskrbite pri zdravniku oz. farmacevtu. To je zelo pomembno, kajti če prenehate jemati zdravilo, pa čeprav za kratek čas, lahko začne količina virusa naraščati in postane nadaljnje zdravljenje težje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe s HIV je včasih težko reči, ali se nekateri neželeni učinki pojavijo zaradi zdravila Stocrin, drugih zdravil, ki jih jemljete sočasno, ali zaradi bolezni HIV same.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Najbolj opazni neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Stocrin v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV, so kožni izpuščaji in simptomi, povezani z boleznimi živčevja.

V primeru izpuščaja se posvetujte z zdravnikom, ker so nekateri izpuščaji lahko resni. Vendar pa v večini primerov izpuščaj izgine, ne da bi spremenili zdravljenje z zdravilom Stocrin. Izpuščaj se je pojavljal bolj pogosto pri otrocih kakor pri odraslih, zdravljenih z zdravilom Stocrin.

Simptomi, povezani z živčnim sistemom, se najraje pojavijo, ko z zdravljenjem pričnemo prvič, vendar se običajno v prvih nekaj tednih zmanjšajo. V eni študiji so se simptomi, povezani z živčnim sistemom, pogosto pojavili v prvi do prvih treh urah po zaužitju odmerka. Če se pojavijo pri vas, vam bo zdravnik morda svetoval, da zdravilo Stocrin jemljete pred spanjem. Nekateri bolniki imajo hujše simptome, ki lahko vplivajo na njihovo razpoloženje ali zmožnost jasnega mišljenja. Nekaj bolnikov je naredilo samomor. Naštete težave se kot kaže pogosteje pojavljajo pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli duševne motnje. Poleg tega se nekateri simptomi, povezani z živčnim sistemom (npr. zmedenost, upočasnjenost misli in fizičnega gibanja ter blodnje [zmotna prepričanja] ali halucinacije [videnje ali slišanje stvari, ki jih drugi ne vidijo ali slišijo]), lahko pojavijo mesece ali leta po začetku zdravljenja z zdravilom Stocrin. V primeru navedenih simptomov ali katerih koli drugih neželenih učinkov, ki bi se pojavili med jemanjem zdravila Stocrin, takoj obvestite zdravnika.

Driska se je pojavila pri otrocih, ki so jemali peroralno raztopino Stocrin in nelfinavir v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

**Zdravniku povejte, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:**

**Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- kožni izpuščaj

**Pogosti (pojavi se pri 1 do 10 od 100 bolnikov)**

- nenormalne sanje, težave s koncentracijo, omotica, glavobol, oteženo spanje, zaspanost, težave s koordinacijo ali z ravnotežjem
- bolečine v trebuhu, driska, slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje
- srbenje
- utrujenost
- občutek tesnobe, depresivno počutje

*Testi lahko pokažejo:*

- povišane vrednosti jetrnih encimov v krvi
- povišane vrednosti trigliceridov (maščobnih kislin) v krvi

#### **Občasni (pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov)**

- razdražljivost, pozabljenost, zmedenost, napadi krčev, nenormalne misli
- zamegljen vid
- občutek vrtenja (vrtoглаvica)
- bolečine v trebuhu (želodcu) zaradi vnetja trebušne slinavke
- alergijska reakcija (preobčutljivost), ki lahko povzroči hude kožne reakcije (multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom)
- porumenelost kože ali oči, srbenje ali bolečina v trebuhu (želodcu) zaradi vnetja jeter
- povečanje prsi pri moških
- jeza, vpliv na razpoloženje, videnje ali slišanje stvari, ki jih v resnici ni (halucinacije), manija (duševno stanje, za katerega so značilna obdobja povečane aktivnosti, vznosenosti ali razdražljivosti), paranoja, misli na samomor, katatonija (stanje pri katerem bolnik v nekem obdobju ostane negiben in onemel)
- piskanje, zvonjenje ali drugi nenehni zvoki v ušesih
- tremor (tresenje)
- zardevanje

*Testi lahko pokažejo:*

- povišane vrednosti holesterola v krvi

#### **Redki (pojavi se pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov)**

- srbeč izpuščaj, ki nastane zaradi reakcije na sonce
- odpoved jeter, ki je v določenih primerih smrtna ali vodi do presaditve jeter, se je pojavila pri uporabi efavirenza. Večina primerov se je pojavila pri bolnikih, ki so že imeli bolezen jeter, nekaj primerov pa je bilo tudi pri bolnikih brez predhodne bolezni jeter.
- nepojasneni občutki stiske, ki niso povezani s halucinacijami, lahko pa povzročajo težave pri jasnem ali razumnem razmišljanju
- samomor

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Stocrin**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Peroralno raztopino Stocrin porabite v enem mesecu po odprtju platenke.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Stocrin**

- En ml peroralne raztopine Stocrin vsebuje 30 mg učinkovine efavirenza.

- Pomožne snovi so: srednjeveržni nasičeni trigliceridi, benzojska kislina (E210) ter aroma jagode/mete [vsebuje benzilalkohol (E1519) in propilenglikol (E1520)].

### **Izgled zdravila Stocrin in vsebina pakiranja**

Stocrin 30 mg/ml peroralna raztopina je na voljo v 180 ml plastenkah. V škatli je brizga za peroralno dajanje z nastavkom, ki se pritisne v vrat plastenke.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Navodilo za uporabo

### Stocrin 600 mg filmsko obložene tablete efavirenz

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Stocrin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Stocrin
3. Kako jemati zdravilo Stocrin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Stocrin
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Stocrin in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Stocrin, ki vsebuje učinkovino efavirenz, spada v razred protiretrovirusnih zdravil, imenovanih nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI). Je **protiretrovirusno zdravilo**, ki zmanjšuje količino virusa v krvi in **se tako bori proti okužbi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV)**. Uporablja se pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 3 leta ali več.

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Stocrin, ker ste okuženi z virusom HIV. Zdravilo Stocrin v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili zmanjšuje količino virusa v krvi. To bo okrepilo vaš imunski sistem in zmanjšalo tveganje za razvoj bolezni, povezanih z okužbo z virusom HIV.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Stocrin

##### Ne jemljite zdravila Stocrin

- **če ste alergični** na efavirenz ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- **če imate hudo bolezen jeter.**
- **če imate bolezen srca, kot so sprememba ritma ali hitrosti bitja srca, počasen srčni utrip ali hudo bolezen srca.**
- če je kateri koli član vaše družine (starši, stari starši, bratje ali sestre) nenadoma umrl zaradi težav s srcem ali je bil rojen z okvaro na srcu.
- če vam je zdravnik povedal, da imate visok ali nizek nivo elektrolitov, kot sta kalij ali magnezij, v krvi.

- **če trenutno jemljete katero koli od naslednjih zdravil** (glejte tudi "Druga zdravila in zdravilo Stocrin"):
  - **astemizol ali terfenadin** (za zdravljenje alergijskih simptomov)
  - **beprihidil** (za zdravljenje boleznih srca)
  - **cisaprid** (za zdravljenje zgage)
  - **ergot alkaloidi** (kot na primer ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin in metilergonovin) (za zdravljenje migrene in klaster glavobolov)
  - **midazolam ali triazolam** (uporabljata se za lažje spanje)
  - **pimozid, imipramin, amitriptilin ali klomipramin** (za zdravljenje določenih duševnih stanj)
  - **šentjanževko** (*Hypericum perforatum*) (rastlinski pripravek, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi)
  - **flekainid, metoprolol** (uporabljata se za zdravljenje nerednega srčnega utripa)
  - **določene antibiotike** (makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli)
  - **triazolske antimikotike**
  - **določene antimalarike**
  - **metadon** (uporablja se za zdravljenje odvisnosti od opiatov)
  - **elbasvir/grazoprevir**

**Če jemljete katero koli od naštetih zdravil, to takoj povejte zdravniku.** Jemanje teh zdravil skupaj z zdravilom Stocrin bi lahko povzročilo resne in/ali življenjsko nevarne neželene učinke ali preprečilo pravilno delovanje zdravila Stocrin.

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Stocrin se posvetujte z zdravnikom.

- **Zdravilo Stocrin je treba jemati skupaj z drugimi zdravili, ki delujejo proti virusu HIV.** Če boste začeli z jemanjem zdravila Stocrin zato, ker dosedanji način zdravljenja ni preprečil razmnoževanja virusa, morate hkrati začeti jemati tudi drugo protivirusno zdravilo, ki ga do sedaj še niste jemali.
- Med jemanjem tega zdravila **lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge**, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Pomembno je, da ste previdni in se izogibate okužbi drugih ljudi s spolnim stikom ali prenosom krvi. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi. To zdravilo ne pozdravi okužbe s HIV in pri vas se bodo lahko še naprej pojavljale okužbe ali druge bolezni, povezane z boleznijo HIV.
- Med jemanjem zdravila Stocrin morate ostati pod nadzorom zdravnika.
- **Povejte zdravniku:**
  - **če ste v preteklosti imeli duševno bolezen**, vključno z depresijo, ali bili odvisni od substanc ali alkohola. Takoj povejte zdravniku, če se počutite depresivno, mislite na samomor ali imate čudne misli (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).
  - **če ste v preteklosti imeli konvulzije (napade krčev)** ali prejimate zdravila proti krčem, kot so karbamazepin, fenobarbital in fenitoin. Če jemljete katero od naštetih zdravil, vam bo zdravnik morda preveril količino zdravila proti krčem v krvi. Tako se zagotovi, da jemanje zdravila Stocrin ne vpliva na delovanje zdravila proti krčem. Zdravnik vam bo morda predpisal drugo zdravilo proti krčem.
  - **če ste v preteklosti imeli bolezen jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom.** Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombinacijo protiretrovirusnih učinkovin, obstaja večje tveganje za hude in

življenjsko nevarne težave z jetri. Zdravnik bo morda naročil krvne teste, da bo preveril, kako dobro delujejo vaša jetra, ali pa vam bo zamenjal zdravilo. **Če imate hudo bolezen jeter, ne jemljite zdravila Stocrin** (glejte poglavje 2, *Ne jemljite zdravila Stocrin*).

- **če imate motnjo v delovanju srca, kot je nenormalen električni signal, ki se imenuje podaljšanje intervala QT.**
- **Ko začnete jemati zdravilo Stocrin, bodite pozorni na:**
  - **znake omotice, oteženo spanje, zaspanost, težave s koncentracijo ali nenormalne sanje.** Ti neželeni učinki se lahko pojavijo 1. ali 2. dan zdravljenja in običajno prenehajo po prvih 2 do 4 tednih.
  - **znake zmedenosti, upočasnjenost misli in fizičnega gibanja ter blodnje (zmotna prepričanja) ali halucinacije (videnje ali slišanje stvari, ki jih drugi ne vidijo ali slišijo).** Ti neželeni učinki se lahko pojavijo mesece ali leta po začetku zdravljenja z zdravilom Stocrin. Če opazite kakršne koli simptome, prosimo, obvestite zdravnika.
  - **kateri koli znak kožnega izpuščaja.** Če opazite kateri koli znak hudega izpuščaja z mehurji ali zvišano telesno temperaturo, prenehajte jemati zdravilo Stocrin in se takoj posvetujte z zdravnikom. Če ste imeli izpuščaj med jemanjem drugega NNRTI-ja, je pri vas večja možnost pojava izpuščaja zaradi zdravila Stocrin.
  - **katere koli znake vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja, povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršne koli znake okužbe, prosimo, da to takoj poveste zdravniku.  
Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pojavijo tudi avtoimune bolezni (stanje, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimune bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, kot so oslabeledost mišic, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se širi navzgor proti trupu telesa, palpitanje, tremor ali hiperaktivnost, prosimo takoj obvestite zdravnika, ki bo poskrbel za primerno zdravljenje.
  - **težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo s kombinacijo protiretrovirusnih zdravil, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvavitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečnost in bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, prosimo, da obvestite zdravnika.

### Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Stocrin ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 3 let ali lažjih od 13 kg, saj pri teh bolnikih ni bila ustrezno raziskana.



## **Druga zdravila in zdravilo Stocrin**

**Zdravila Stocrin ne smete jemati skupaj z določenimi zdravili.** Ta zdravila so naštetna na začetku 2. poglavja pod naslovom Ne jemljite zdravila Stocrin. Mednje je vključenih nekaj pogosto uporabljanih zdravil in rastlinski pripravek (šentjanževka), zaradi katerih lahko pride do resnih interakcij.

**Obvestite zdravnika** ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Med zdravilom Stocrin in drugimi zdravili, vključno s pripravki rastlinskega izvora, kot so izvlečki ginka (*Ginkgo biloba*), lahko pride do medsebojnega vpliva. Posledično se lahko spremeni količina zdravila Stocrin ali drugih zdravil v krvi. To lahko prepreči pravilno delovanje zdravil ali poslabša neželene učinke. V nekaterih primerih bo zdravnik morda moral prilagoditi odmerke ali preveriti količino zdravil v krvi. **Pomembno je, da zdravniku ali farmacevtu poveste, če jemljete kar koli od naštetega:**

- **Druga zdravila, ki se uporabljajo pri okužbi s HIV:**
  - zaviralce proteaze: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, z ritonavirjem okrepljen atazanavir, sakvinavir ali fosamprenavir/sakvinavir. Zdravnik vam bo po potrebi lahko predpisal drugo zdravilo ali spremenil odmerek zaviralcev proteaze.
  - maravirok.
  - kombinirano tableto, ki vsebuje efavirenz, emtricitabin in tenofovir ne smete jemati skupaj z zdravilom Stocrin, razen če vam je tako svetoval zdravnik, saj vsebuje efavirenz, ki je učinkovina v zdravilu Stocrin.
- **Zdravila za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir.
- **Zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb, vključno s tuberkulozo in z AIDS-om povezano okužbo z *Mycobacterium avium*:** klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Zdravnik vam bo po potrebi lahko spremenil odmerek ali vam predpisal drug antibiotik. Poleg tega vam bo zdravnik morda predpisal večji odmerek zdravila Stocrin.
- **Zdravila za zdravljenje glivnih okužb (antimikotiki):**
  - vorikonazol. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino vorikonazola v krvi, vorikonazol pa lahko poveča količino zdravila Stocrin v krvi. Če jemljete hkrati obe zdravili, je treba odmerek vorikonazola povečati in odmerek efavirenza zmanjšati. Najprej se morate posvetovati z zdravnikom.
  - itrakonazol. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino itrakonazola v krvi.
  - posakonazol. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino posakonazola v krvi.
- **Zdravila za zdravljenje malarije:**
  - artemeter/lumefantrin: zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino artemetra/lumefantrina v krvi.
  - atovakon/progvanil: zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino atovakona/progvanila v krvi.
- **Zdravila za zdravljenje konvulzij/napadov krčev (antikonvulzivi):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša ali poveča količino zdravila proti krčem v krvi. Karbamazepin lahko zmanjša delovanje zdravila Stocrin. Zdravnik vam bo po potrebi lahko dal drugo zdravilo proti krčem.
- **Zdravila za znižanje maščob v krvi (imenovana tudi statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino statinov v krvi. Zdravnik bo pri vas preveril vrednost holesterola in, če bo potrebno, spremenil odmerek statina.
- **Metadon** (zdravilo za zdravljenje odvisnosti od opiatov): zdravnik vam bo morda svetoval drugo zdravljenje.

- **Sertralin** (zdravilo za zdravljenje depresije): zdravnik vam bo morda spremenil odmerek sertralina.
- **Bupropion** (zdravilo za zdravljenje depresije ali za pomoč pri prenehanju kajenja): zdravnik vam bo morda spremenil odmerek bupropiona.
- **Diltiazem ali podobna zdravila (imenovana zaviralci kalcijevih kanalov in so zdravila, ki se običajno uporabljajo za zvišan krvni tlak ali težave s srcem):** ko boste začeli jemati zdravilo Stocrin, vam bo zdravnik morda moral prilagoditi odmerek zaviralca kalcijevih kanalov.
- **Imunosupresive, kot so ciklosporin, sirolimus ali takrolimus** (zdravila za preprečitev zavrnitve presajenega organa): ko boste začeli ali prenehali jemati zdravilo Stocrin, bo zdravnik skrbno nadzoroval količino imunosupresiva v plazmi in bo morda moral prilagoditi njegov odmerek.
- **Hormonske kontraceptive, kot so kontracepcijske tablete, kontraceptivi v obliki injekcij (na primer Depo-Provera) ali kontracepcijski vsadki (na primer Implanon):** uporabljati morate tudi zanesljivo mehansko obliko kontracepcije (glejte Nosečnost, dojenje in plodnost). Zdravilo Stocrin lahko zmanjša delovanje hormonskih kontraceptivov. Nekatere ženske, ki so med uporabo kontracepcijskega vsadka jemale zdravilo Stocrin, so zanosile, kljub temu da ni bilo dokazano, da zdravljenje z zdravilom Stocrin prepreči delovanje kontraceptiva.
- **Varfarin ali acenokumarol** (zdravila za zmanjšanje strjevanja krvi): zdravnik vam bo morda moral prilagoditi odmerek varfarina ali acenokumarola.
- **Izvlečke ginka** (pripravek rastlinskega izvora).
- **Zdravila, ki vplivajo na srčni ritem:**
  - **zdravila za zdravljenje težav s srčnim ritmom:** kot sta flekainid ali metoprolol.
  - **zdravila za zdravljenje depresije** kot so imipramin, amitriptilin ali klomipramin.
  - **antibiotiki**, vključno z naslednjimi skupinami: makrolidi, fluorokinoloni ali imidazoli.

#### **Zdravilo Stocrin skupaj s hrano in pijačo**

Jemanje zdravila Stocrin na tešče lahko zmanjša neželene učinke. Med jemanjem zdravila Stocrin se je potrebno izogibati uživanju soka grenivke.

#### **Nosečnost in dojenje**

**Ženske med jemanjem in 12 tednov po prenehanju jemanja** zdravila Stocrin **ne smejo zanositi.**

Zdravnik vam bo morda naročil, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Stocrin, opravite test nosečnosti, da se prepriča, da niste noseči.

**Če med jemanjem zdravila Stocrin obstaja možnost zanositve,** morate uporabljati zanesljivo mehansko kontracepcijo (na primer kondom) skupaj z drugimi metodami kontracepcije, vključno s peroralno kontracepcijo (tableto) ali drugimi hormonskimi kontraceptivi (na primer vsadki, injekcijo). Efavirenz lahko ostane v krvi še nekaj časa po prenehanju zdravljenja. Zato morate upoštevati zgoraj opisana navodila glede kontracepcije še 12 tednov po prenehanju zdravljenja z zdravilom Stocrin.

**Zdravniku takoj povejte, če ste noseči ali če nameravate zanositi.** Če ste noseči, lahko zdravilo Stocrin jemljete le, če se z zdravnikom skupaj odločita, da je to nujno potrebno. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Pri zarodkih živali in pri otrocih žensk, ki so med nosečnostjo jemale efavirenz ali kombinirano zdravilo, ki vsebuje efavirenz, emtricitabin in tenofovir, so opazili resne prirojene okvare. Če zdravilo Stocrin ali kombinirane tablete, ki vsebujejo efavirenz, emtricitabin in tenofovir, jemljete med

nosečnostjo, bo zdravnik morda naročil redne krvne preiskave in druge diagnostične teste za spremljanje razvoja otroka.

Če jemljete zdravilo Stocrin, **ne smete dojiti**.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

**Zdravilo Stocrin vsebuje efavirenz in lahko povzroči omotico, motnje koncentracije in zaspanost.** Če se to pojavi pri vas, ne vozite in ne upravljajte z orodji ali s stroji.

#### **Zdravilo Stocrin vsebuje laktozo v vsakem 600-mg dnevnem odmerku**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom. Posamezniki s temi stanji lahko uporabljajo peroralno raztopino zdravila Stocrin, ki ne vsebuje laktoze.

#### **Zdravilo Stocrin vsebuje natrij v 600-mg odmerku**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 600-mg odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **3. Kako jemati zdravilo Stocrin**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Navodila za pravilno odmerjanje vam bo dal zdravnik.

- Odmerek za odrasle je 600 mg enkrat na dan.
- Odmerek zdravila Stocrin bo morda treba povečati ali zmanjšati v primeru, da jemljete še kakšna druga zdravila (glejte Druga zdravila in zdravilo Stocrin).
- Zdravilo Stocrin se vzame skozi usta. Priporočamo, da zdravilo Stocrin jemljete na tešče, po možnosti zvečer pred spanjem. Tako so lahko nekateri neželeni učinki (na primer omotica, zaspanost) manj moteči. Na tešče običajno pomeni 1 uro pred ali 2 uri po obroku.
- Priporočamo, da tableto pogoltnete celo, z vodo.
- Zdravilo Stocrin je treba jemati vsak dan.
- Za zdravljenje HIV ne smete nikoli uporabljati zdravila Stocrin samega. Vedno ga jemljite le v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV.

#### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

- Odmerek za otroke, ki tehtajo 40 kg ali več, je 600 mg enkrat na dan.
- Odmerek za otroke, ki tehtajo manj kot 40 kg, je izračunan glede na telesno maso in se ga vzame enkrat na dan, kakor je prikazano v naslednji tabeli:

<b>Telesna masa kg</b>	<b>Stocrin odmerek (mg)*</b>
13 do < 15	200
15 do < 20	250
20 do < 25	300
25 do < 32,5	350
32,5 do < 40	400

\* Na voljo so Stocrin 50 mg, 200 mg in 600 mg filmsko obložene tablete.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Stocrin, kot bi smeli**

Če vzamete preveč zdravila Stocrin, se posvetujte z zdravnikom ali obiščite najbližjo urgenco. S seboj imejte embalažo zdravila, da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Stocrin**

Trudite se, da ne bi izpustili nobenega odmerka. **Če kljub temu izpustite odmerek**, vzemite naslednji odmerek takoj, ko je mogoče, vendar ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščenega.

Če potrebujete pomoč pri načrtovanju najboljšega urnika jemanja zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Stocrin**

**Ko gre vaša zaloga zdravila Stocrin h koncu**, si ga priskrbite pri zdravniku oz. farmacevtu. To je zelo pomembno, kajti če prenehate jemati zdravilo, pa čeprav za kratek čas, lahko začne količina virusa naraščati in postane nadaljnje zdravljenje težje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe s HIV je včasih težko reči, ali se nekateri neželeni učinki pojavijo zaradi zdravila Stocrin, drugih zdravil, ki jih jemljete sočasno, ali zaradi bolezni HIV same.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Najbolj opazni neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Stocrin v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV, so kožni izpuščaji in simptomi, povezani z boleznimi živčevja.

V primeru izpuščaja se posvetujte z zdravnikom, ker so nekateri izpuščaji lahko resni. Vendar pa v večini primerov izpuščaj izgine, ne da bi spremenili zdravljenje z zdravilom Stocrin. Izpuščaj se je pojavljal bolj pogosto pri otrocih kakor pri odraslih, zdravljenih z zdravilom Stocrin.

Simptomi, povezani z živčnim sistemom, se najraje pojavijo, ko z zdravljenjem pričnemo prvič, vendar se običajno v prvih nekaj tednih zmanjšajo. V eni študiji so se simptomi, povezani z živčnim sistemom, pogosto pojavili v prvi do prvih treh urah po zaužitju odmerka. Če se pojavijo pri vas, vam bo zdravnik morda svetoval, da zdravilo Stocrin jemljete pred spanjem in na tešče. Nekateri bolniki imajo hujše simptome, ki lahko vplivajo na njihovo razpoloženje ali zmožnost jasnega mišljenja. Nekaj bolnikov je naredilo samomor. Naštete težave se kot kaže pogosteje pojavljajo pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli duševne motnje. Poleg tega se nekateri simptomi, povezani z živčnim sistemom (npr. zmedenost, upočasnjenost misli in fizičnega gibanja ter blodnje [zmotna prepričanja] ali halucinacije [videnje ali slišanje stvari, ki jih drugi ne vidijo ali slišijo]), lahko pojavijo mesece ali leta po začetku zdravljenja z zdravilom Stocrin. V primeru navedenih simptomov ali katerih koli drugih neželenih učinkov, ki bi se pojavili med jemanjem zdravila Stocrin, takoj obvestite zdravnika.

**Zdravniku povejte, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:**

#### **Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- kožni izpuščaj

#### **Pogosti (pojavi se pri 1 do 10 od 100 bolnikov)**

- nenormalne sanje, težave s koncentracijo, omotica, glavobol, oteženo spanje, zaspanost, težave s koordinacijo ali z ravnotežjem
- bolečine v trebuhu, driska, slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje
- srbenje
- utrujenost
- občutek tesnobe, depresivno počutje

*Testi lahko pokažejo:*

- povišane vrednosti jetrnih encimov v krvi
- povišane vrednosti trigliceridov (maščobnih kislin) v krvi

### **Občasni (pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov)**

- razdražljivost, pozabljenost, zmedenost, napadi krčev, nenormalne misli
- zamegljen vid
- občutek vrtenja (vrtoglavica)
- bolečine v trebuhu (želodcu) zaradi vnetja trebušne slinavke
- alergijska reakcija (preobčutljivost), ki lahko povzroči hude kožne reakcije (multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom)
- porumenelost kože ali oči, srbenje ali bolečina v trebuhu (želodcu) zaradi vnetja jeter
- povečanje prsi pri moških
- jeza, vpliv na razpoloženje, videnje ali slišanje stvari, ki jih v resnici ni (halucinacije), manija (duševno stanje, za katerega so značilna obdobja povečane aktivnosti, vznosenosti ali razdražljivosti), paranoja, misli na samomor, katatonija (stanje pri katerem bolnik v nekem obdobju ostane negiben in onemel)
- piskanje, zvonjenje ali drugi nenehni zvoki v ušesih
- tremor (tresenje)
- zardevanje

*Testi lahko pokažejo:*

- povišane vrednosti holesterola v krvi

### **Redki (pojavi se pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov)**

- srbeč izpuščaj, ki nastane zaradi reakcije na sonce
- odpoved jeter, ki je v določenih primerih smrtna ali vodi do presaditve jeter, se je pojavila pri uporabi efavirenza. Večina primerov se je pojavila pri bolnikih, ki so že imeli bolezen jeter, nekaj primerov pa je bilo tudi pri bolnikih brez predhodne bolezni jeter.
- nepojasnjeni občutki stiske, ki niso povezani s halucinacijami, lahko pa povzročajo težave pri jasnem ali razumnem razmišljanju
- samomor

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Stocrin**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Stocrin**

- Ena filmsko obložena tableta Stocrin vsebuje 600 mg učinkovine efavirenza.
- Pomožne snovi v jedru tablete so: premrežen natrijev karmelozat, mikrokristalna celuloza, natrijev lavrilsulfat, hidroksipropilceluloza, laktoza monohidrat in magnezijev stearat.
- Filmska obloga vsebuje: hipromelozo (E464), titanov dioksid (E171), makrogol 400, rumeni železov oksid (E172) in karnauba vosek.

## **Izgled zdravila Stocrin in vsebina pakiranja**

Stocrin 600 mg filmsko obložene tablete so na voljo v plastenkah s 30 tabletami.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **Belgique/België/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Navodilo za uporabo

### Stocrin 50 mg filmsko obložene tablete efavirenz

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Stocrin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Stocrin
3. Kako jemati zdravilo Stocrin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Stocrin
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Stocrin in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Stocrin, ki vsebuje učinkovino efavirenz, spada v razred protiretrovirusnih zdravil, imenovanih nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI). Je **protiretrovirusno zdravilo**, ki zmanjšuje količino virusa v krvi in **se tako bori proti okužbi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV)**. Uporablja se pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 3 leta ali več.

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Stocrin, ker ste okuženi z virusom HIV. Zdravilo Stocrin v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili zmanjšuje količino virusa v krvi. To bo okrepilo vaš imunski sistem in zmanjšalo tveganje za razvoj bolezni, povezanih z okužbo z virusom HIV.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Stocrin

##### Ne jemljite zdravila Stocrin

- **če ste alergični** na efavirenz ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- **če imate hudo bolezen jeter.**
- **če imate bolezen srca, kot so sprememba ritma ali hitrosti bitja srca, počasen srčni utrip ali hudo bolezen srca.**
- če je kateri koli član vaše družine (starši, stari starši, bratje ali sestre) nenadoma umrl zaradi težav s srcem ali je bil rojen z okvaro na srcu.
- če vam je zdravnik povedal, da imate visok ali nizek nivo elektrolitov, kot sta kalij ali magnezij, v krvi.



- **če trenutno jemljete katero koli od naslednjih zdravil** (glejte tudi "Druga zdravila in zdravilo Stocrin"):
  - **astemizol ali terfenadin** (za zdravljenje alergijskih simptomov)
  - **bepridil** (za zdravljenje bolezni srca)
  - **cisaprid** (za zdravljenje zgage)
  - **ergot alkaloid** (kot na primer ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin in metilergonovin) (za zdravljenje migrene in klaster glavobolov)
  - **midazolam ali triazolam** (uporabljata se za lažje spanje)
  - **pimozid, imipramin, amitriptilin ali klomipramin** (za zdravljenje določenih duševnih stanj)
  - **šentjanževko** (*Hypericum perforatum*) (rastlinski pripravek, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi)
  - **flekainid, metoprolol** (uporabljata se za zdravljenje nerednega srčnega utripa)
  - **določene antibiotike** (makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli)
  - **triazolske antimikotike**
  - **določene antimalarike**
  - **metadon** (uporablja se za zdravljenje odvisnosti od opiatov)
  - **elbasvir/grazoprevir**

**Če jemljete katero koli od naštetih zdravil, to takoj povejte zdravniku.** Jemanje teh zdravil skupaj z zdravilom Stocrin bi lahko povzročilo resne in/ali življenjsko nevarne neželene učinke ali preprečilo pravilno delovanje zdravila Stocrin.

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Stocrin se posvetujte z zdravnikom.

- **Zdravilo Stocrin je treba jemati skupaj z drugimi zdravili, ki delujejo proti virusu HIV.** Če boste začeli z jemanjem zdravila Stocrin zato, ker dosedanji način zdravljenja ni preprečil razmnoževanja virusa, morate hkrati začeti jemati tudi drugo protivirusno zdravilo, ki ga do sedaj še niste jemali.
- Med jemanjem tega zdravila **lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge**, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Pomembno je, da ste previdni in se izogibate okužbi drugih ljudi s spolnim stikom ali prenosom krvi. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi. To zdravilo ne pozdravi okužbe s HIV in pri vas se bodo lahko še naprej pojavljale okužbe ali druge bolezni, povezane z boleznijo HIV.
- Med jemanjem zdravila Stocrin morate ostati pod nadzorom zdravnika.
- **Povejte zdravniku:**
  - **če ste v preteklosti imeli duševno bolezen**, vključno z depresijo, ali bili odvisni od substanc ali alkohola. Takoj povejte zdravniku, če se počutite depresivno, mislite na samomor ali imate čudne misli (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).
  - **če ste v preteklosti imeli konvulzije (napade krčev)** ali prejimate zdravila proti krčem, kot so karbamazepin, fenobarbital in fenitoin. Če jemljete katero od naštetih zdravil, vam bo zdravnik morda preveril količino zdravila proti krčem v krvi. Tako se zagotovi, da jemanje zdravila Stocrin ne vpliva na delovanje zdravila proti krčem. Zdravnik vam bo morda predpisal drugo zdravilo proti krčem.
  - **če ste v preteklosti imeli bolezen jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom.** Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombinacijo protiretrovirusnih učinkovin, obstaja večje tveganje za hude in

življenjsko nevarne težave z jetri. Zdravnik bo morda naročil krvne teste, da bo preveril, kako dobro delujejo vaša jetra, ali pa vam bo zamenjal zdravilo. **Če imate hudo bolezen jeter, ne jemljite zdravila Stocrin** (glejte poglavje 2, *Ne jemljite zdravila Stocrin*).

- **če imate motnjo v delovanju srca, kot je nenormalen električni signal, ki se imenuje podaljšanje intervala QT.**
- **Ko začnete jemati zdravilo Stocrin, bodite pozorni na:**
  - **znake omotice, oteženo spanje, zaspanost, težave s koncentracijo ali nenormalne sanje.** Ti neželeni učinki se lahko pojavijo 1. ali 2. dan zdravljenja in običajno prenehajo po prvih 2 do 4 tednih.
  - **znake zmedenosti, upočasnjenost misli in fizičnega gibanja ter blodnje (zmotna prepričanja) ali halucinacije (videnje ali slišanje stvari, ki jih drugi ne vidijo ali slišijo).** Ti neželeni učinki se lahko pojavijo mesece ali leta po začetku zdravljenja z zdravilom Stocrin. Če opazite kakršne koli simptome, prosimo, obvestite zdravnika.
  - **kateri koli znak kožnega izpuščaja.** Če opazite kateri koli znak hudega izpuščaja z mehurji ali zvišano telesno temperaturo, prenehajte jemati zdravilo Stocrin in se takoj posvetujte z zdravnikom. Če ste imeli izpuščaj med jemanjem drugega NNRTI-ja, je pri vas večja možnost pojava izpuščaja zaradi zdravila Stocrin.
  - **katere koli znake vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja, povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršne koli znake okužbe, prosimo, da to takoj poveste zdravniku.  
Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pojavijo tudi avtoimune bolezni (stanje, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimune bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, kot so oslabele mišice, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se širi navzgor proti trupu telesa, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, prosimo takoj obvestite zdravnika, ki bo poskrbel za primerno zdravljenje.
  - **težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo s kombinacijo protiretrovirusnih zdravil, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvavitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečnost in bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, prosimo, da obvestite zdravnika.

### Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Stocrin ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 3 let ali lažjih od 13 kg, saj pri teh bolnikih ni bila ustrezno raziskana.

## **Druga zdravila in zdravilo Stocrin**

**Zdravila Stocrin ne smete jemati skupaj z določenimi zdravili.** Ta zdravila so naštetna na začetku 2. poglavja pod naslovom Ne jemljite zdravila Stocrin. Mednje je vključenih nekaj pogosto uporabljenih zdravil in rastlinski pripravek (šentjanževka), zaradi katerih lahko pride do resnih interakcij.

**Obvestite zdravnika** ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Med zdravilom Stocrin in drugimi zdravili, vključno s pripravki rastlinskega izvora, kot so izvlečki ginka (*Ginkgo biloba*), lahko pride do medsebojnega vpliva. Posledično se lahko spremeni količina zdravila Stocrin ali drugih zdravil v krvi. To lahko prepreči pravilno delovanje zdravil ali poslabša neželene učinke. V nekaterih primerih bo zdravnik morda moral prilagoditi odmere ali preveriti količino zdravil v krvi. **Pomembno je, da zdravniku ali farmacevtu poveste, če jemljete kar koli od naštetega:**

- **Druga zdravila, ki se uporabljajo pri okužbi s HIV:**
  - zaviralce proteaze: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, z ritonavirjem okrepljen atazanavir, sakvinavir ali fosamprenavir/sakvinavir. Zdravnik vam bo po potrebi lahko predpisal drugo zdravilo ali spremenil odmerek zaviralcev proteaze.
  - maravirok.
  - kombinirano tableto, ki vsebuje efavirenz, emtricitabin in tenofovir ne smete jemati skupaj z zdravilom Stocrin, razen če vam je tako svetoval zdravnik, saj vsebuje efavirenz, ki je učinkovina v zdravilu Stocrin.
- **Zdravila za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir.
- **Zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb, vključno s tuberkulozo in z AIDS-om povezano okužbo z *Mycobacterium avium*:** klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Zdravnik vam bo po potrebi lahko spremenil odmerek ali vam predpisal drug antibiotik. Poleg tega vam bo zdravnik morda predpisal večji odmerek zdravila Stocrin.
- **Zdravila za zdravljenje glivnih okužb (antimikotiki):**
  - vorikonazol. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino vorikonazola v krvi, vorikonazol pa lahko poveča količino zdravila Stocrin v krvi. Če jemljete hkrati obe zdravili, je treba odmerek vorikonazola povečati in odmerek efavirenza zmanjšati. Najprej se morate posvetovati z zdravnikom.
  - itrakonazol. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino itrakonazola v krvi.
  - posakonazol. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino posakonazola v krvi.
- **Zdravila za zdravljenje malarije:**
  - artemeter/lumefantrin: zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino artemetra/lumefantrina v krvi.
  - atovakon/progvanil: zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino atovakona/progvanila v krvi.
- **Zdravila za zdravljenje konvulzij/napadov krčev (antikonvulzivi):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša ali poveča količino zdravila proti krčem v krvi. Karbamazepin lahko zmanjša delovanje zdravila Stocrin. Zdravnik vam bo po potrebi lahko dal drugo zdravilo proti krčem.
- **Zdravila za znižanje maščob v krvi (imenovana tudi statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino statinov v krvi. Zdravnik bo pri vas preveril vrednost holesterola in, če bo potrebno, spremenil odmerek statina.
- **Metadon** (zdravilo za zdravljenje odvisnosti od opiatov): zdravnik vam bo morda svetoval drugo zdravljenje.

- **Sertralin** (zdravilo za zdravljenje depresije): zdravnik vam bo morda spremenil odmere sertralina.
- **Bupropion** (zdravilo za zdravljenje depresije ali za pomoč pri prenehanju kajenja): zdravnik vam bo morda spremenil odmere bupropiona.
- **Diltiazem ali podobna zdravila (imenovana zaviralci kalcijevih kanalov in so zdravila, ki se običajno uporabljajo za zvišan krvni tlak ali težave s srcem):** ko boste začeli jemati zdravilo Stocrin, vam bo zdravnik morda moral prilagoditi odmere zaviralca kalcijevih kanalov.
- **Imunosupresive, kot so ciklosporin, sirolimus ali takrolimus** (zdravila za preprečitev zavrnitve presajenega organa): ko boste začeli ali prenehali jemati zdravilo Stocrin, bo zdravnik skrbno nadzoroval količino imunosupresiva v plazmi in bo morda moral prilagoditi njegov odmere.
- **Hormonske kontraceptive, kot so kontracepcijske tablete, kontraceptivi v obliki injekcij (na primer Depo-Provera) ali kontracepcijski vsadki (na primer Implanon):** uporabljati morate tudi zanesljivo mehansko obliko kontracepcije (glejte Nosečnost, dojenje in plodnost). Zdravilo Stocrin lahko zmanjša delovanje hormonskih kontraceptivov. Nekatere ženske, ki so med uporabo kontracepcijskega vsadka jemale zdravilo Stocrin, so zanosile, kljub temu da ni bilo dokazano, da zdravljenje z zdravilom Stocrin prepreči delovanje kontraceptiva.
- **Varfarin ali acenokumarol** (zdravila za zmanjšanje strjevanja krvi): zdravnik vam bo morda moral prilagoditi odmere varfarina ali acenokumarola.
- **Izvlečke ginka** (pripravek rastlinskega izvora).
- **Zdravila, ki vplivajo na srčni ritem:**
  - **zdravila za zdravljenje težav s srčnim ritmom:** kot sta flekainid ali metoprolol.
  - **zdravila za zdravljenje depresije** kot so imipramin, amitriptilin ali klomipramin.
  - **antibiotiki**, vključno z naslednjimi skupinami: makrolidi, fluorokinoloni ali imidazoli.

#### **Zdravilo Stocrin skupaj s hrano in pijačo**

Jemanje zdravila Stocrin na tešče lahko zmanjša neželene učinke. Med jemanjem zdravila Stocrin se je potrebno izogibati uživanju soka grenivke.

#### **Nosečnost in dojenje**

**Ženske med jemanjem in 12 tednov po prenehanju jemanja** zdravila Stocrin **ne smejo zanositi.**

Zdravnik vam bo morda naročil, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Stocrin, opravite test nosečnosti, da se prepriča, da niste noseči.

**Če med jemanjem zdravila Stocrin obstaja možnost zanositve,** morate uporabljati zanesljivo mehansko kontracepcijo (na primer kondom) skupaj z drugimi metodami kontracepcije, vključno s peroralno kontracepcijo (tableto) ali drugimi hormonskimi kontraceptivi (na primer vsadki, injekcijo). Efavirenz lahko ostane v krvi še nekaj časa po prenehanju zdravljenja. Zato morate upoštevati zgoraj opisana navodila glede kontracepcije še 12 tednov po prenehanju zdravljenja z zdravilom Stocrin.

**Zdravniku takoj povejte, če ste noseči ali če nameravate zanositi.** Če ste noseči, lahko zdravilo Stocrin jemljete le, če se z zdravnikom skupaj odločita, da je to nujno potrebno. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Pri zarodkih živali in pri otrocih žensk, ki so med nosečnostjo jemale efavirenz ali kombinirano zdravilo, ki vsebuje efavirenz, emtricitabin in tenofovir, so opazili resne prirojene okvare. Če zdravilo Stocrin ali kombinirane tablete, ki vsebujejo efavirenz, emtricitabin in tenofovir, jemljete med

nosečnostjo, bo zdravnik morda naročil redne krvne preiskave in druge diagnostične teste za spremljanje razvoja otroka.

Če jemljete zdravilo Stocrin, **ne smete dojiti**.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

**Zdravilo Stocrin vsebuje efavirenz in lahko povzroči omotico, motnje koncentracije in zaspanost.** Če se to pojavi pri vas, ne vozite in ne upravljajte z orodji ali s stroji.

#### **Zdravilo Stocrin vsebuje laktozo v vsakem 600-mg dnevnem odmerku**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom. Posamezniki s temi stanji lahko uporabljajo peroralno raztopino zdravila Stocrin, ki ne vsebuje laktoze.

#### **Zdravilo Stocrin vsebuje natrij v 600-mg odmerku**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 600-mg odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **3. Kako jemati zdravilo Stocrin**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Navodila za pravilno odmerjanje vam bo dal zdravnik.

- Odmerek za odrasle je 600 mg enkrat na dan.
- Odmerek zdravila Stocrin bo morda treba povečati ali zmanjšati v primeru, da jemljete še kakšna druga zdravila (glejte Druga zdravila in zdravilo Stocrin).
- Zdravilo Stocrin se vzame skozi usta. Priporočamo, da zdravilo Stocrin jemljete na tešče, po možnosti zvečer pred spanjem. Tako so lahko nekateri neželeni učinki (na primer omotica, zaspanost) manj moteči. Na tešče običajno pomeni 1 uro pred ali 2 uri po obroku.
- Priporočamo, da tableto pogoltnete celo, z vodo.
- Zdravilo Stocrin je treba jemati vsak dan.
- Za zdravljenje HIV ne smete nikoli uporabljati zdravila Stocrin samega. Vedno ga jemljite le v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV.

#### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

- Odmerek za otroke, ki tehtajo 40 kg ali več, je 600 mg enkrat na dan.
- Odmerek za otroke, ki tehtajo manj kot 40 kg, je izračunan glede na telesno maso in se ga vzame enkrat na dan, kakor je prikazano v naslednji tabeli:

<b>Telesna masa kg</b>	<b>Stocrin odmerek (mg)*</b>
13 do < 15	200
15 do < 20	250
20 do < 25	300
25 do < 32,5	350
32,5 do < 40	400

\* Na voljo so Stocrin 50 mg, 200 mg in 600 mg filmsko obložene tablete.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Stocrin, kot bi smeli**

Če vzamete preveč zdravila Stocrin, se posvetujte z zdravnikom ali obiščite najbližjo urgenco. S seboj imejte embalažo zdravila, da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Stocrin**

Trudite se, da ne bi izpustili nobenega odmerka. **Če kljub temu izpustite odmerek**, vzemite naslednji odmerek takoj, ko je mogoče, vendar ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščenega.

Če potrebujete pomoč pri načrtovanju najboljšega urnika jemanja zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Stocrin**

**Ko gre vaša zaloga zdravila Stocrin h koncu**, si ga priskrbite pri zdravniku oz. farmacevtu. To je zelo pomembno, kajti če prenehate jemati zdravilo, pa čeprav za kratek čas, lahko začne količina virusa naraščati in postane nadaljnje zdravljenje težje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe s HIV je včasih težko reči, ali se nekateri neželeni učinki pojavijo zaradi zdravila Stocrin, drugih zdravil, ki jih jemljete sočasno, ali zaradi bolezni HIV same.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Najbolj opazni neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Stocrin v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV, so kožni izpuščaji in simptomi, povezani z boleznimi živčevja.

V primeru izpuščaja se posvetujte z zdravnikom, ker so nekateri izpuščaji lahko resni. Vendar pa v večini primerov izpuščaj izgine, ne da bi spremenili zdravljenje z zdravilom Stocrin. Izpuščaj se je pojavljal bolj pogosto pri otrocih kakor pri odraslih, zdravljenih z zdravilom Stocrin.

Simptomi, povezani z živčnim sistemom, se najraje pojavijo, ko z zdravljenjem pričnemo prvič, vendar se običajno v prvih nekaj tednih zmanjšajo. V eni študiji so se simptomi, povezani z živčnim sistemom, pogosto pojavili v prvi do prvih treh urah po zaužitju odmerka. Če se pojavijo pri vas, vam bo zdravnik morda svetoval, da zdravilo Stocrin jemljete pred spanjem in na tešče. Nekateri bolniki imajo hujše simptome, ki lahko vplivajo na njihovo razpoloženje ali zmožnost jasnega mišljenja. Nekaj bolnikov je naredilo samomor. Naštete težave se kot kaže pogosteje pojavljajo pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli duševne motnje. Poleg tega se nekateri simptomi, povezani z živčnim sistemom (npr. zmedenost, upočasnjenost misli in fizičnega gibanja ter blodnje [zmotna prepričanja] ali halucinacije [videnje ali slišanje stvari, ki jih drugi ne vidijo ali slišijo]), lahko pojavijo mesece ali leta po začetku zdravljenja z zdravilom Stocrin. V primeru navedenih simptomov ali katerih koli drugih neželenih učinkov, ki bi se pojavili med jemanjem zdravila Stocrin, takoj obvestite zdravnika.

**Zdravniku povejte, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:**

#### **Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- kožni izpuščaj

#### **Pogosti (pojavi se pri 1 do 10 od 100 bolnikov)**

- nenormalne sanje, težave s koncentracijo, omotica, glavobol, oteženo spanje, zaspanost, težave s koordinacijo ali z ravnotežjem
- bolečine v trebuhu, driska, slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje
- srbenje
- utrujenost
- občutek tesnobe, depresivno počutje

*Testi lahko pokažejo:*

- povišane vrednosti jetrnih encimov v krvi
- povišane vrednosti trigliceridov (maščobnih kislin) v krvi

### **Občasni (pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov)**

- razdražljivost, pozabljenost, zmedenost, napadi krčev, nenormalne misli
- zamegljen vid
- občutek vrtenja (vrtoglavica)
- bolečine v trebuhu (želodcu) zaradi vnetja trebušne slinavke
- alergijska reakcija (preobčutljivost), ki lahko povzroči hude kožne reakcije (multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom)
- porumenelost kože ali oči, srbenje ali bolečina v trebuhu (želodcu) zaradi vnetja jeter
- povečanje prsi pri moških
- jeza, vpliv na razpoloženje, videnje ali slišanje stvari, ki jih v resnici ni (halucinacije), manija (duševno stanje, za katerega so značilna obdobja povečane aktivnosti, vznosenosti ali razdražljivosti), paranoja, misli na samomor, katatonija (stanje pri katerem bolnik v nekem obdobju ostane negiben in onemel)
- piskanje, zvonjenje ali drugi nenehni zvoki v ušesih
- tremor (tresenje)
- zardevanje

*Testi lahko pokažejo:*

- povišane vrednosti holesterola v krvi

### **Redki (pojavi se pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov)**

- srbeč izpuščaj, ki nastane zaradi reakcije na sonce
- odpoved jeter, ki je v določenih primerih smrtna ali vodi do presaditve jeter, se je pojavila pri uporabi efavirenza. Večina primerov se je pojavila pri bolnikih, ki so že imeli bolezen jeter, nekaj primerov pa je bilo tudi pri bolnikih brez predhodne bolezni jeter.
- nepojasnjeni občutki stiske, ki niso povezani s halucinacijami, lahko pa povzročajo težave pri jasnem ali razumnem razmišljanju
- samomor

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Stocrin**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Stocrin**

- Ena filmsko obložena tableta Stocrin vsebuje 50 mg učinkovine efavirenza.
- Pomožne snovi v jedru tablete so: premrežen natrijev karmelozat, mikrokristalna celuloza, natrijev lavrilsulfat, hidroksipropilceluloza, laktoza monohidrat in magnezijev stearat.
- Filmska obloga vsebuje: hipromelozo (E464), titanov dioksid (E171), makrogol 400, rumeni železov oksid (E172) in karnauba vosek.

## **Izgled zdravila Stocrin in vsebina pakiranja**

Stocrin 50 mg filmsko obložene tablete so na voljo v plastenkah s 30 tabletami.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **Belgique/België/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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



**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Navodilo za uporabo

### Stocrin 200 mg filmsko obložene tablete efavirenz

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Stocrin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Stocrin
3. Kako jemati zdravilo Stocrin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Stocrin
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Stocrin in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Stocrin, ki vsebuje učinkovino efavirenz, spada v razred protiretrovirusnih zdravil, imenovanih nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI). Je **protiretrovirusno zdravilo**, ki zmanjšuje količino virusa v krvi in **se tako bori proti okužbi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV)**. Uporablja se pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 3 leta ali več.

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Stocrin, ker ste okuženi z virusom HIV. Zdravilo Stocrin v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili zmanjšuje količino virusa v krvi. To bo okrepilo vaš imunski sistem in zmanjšalo tveganje za razvoj bolezni, povezanih z okužbo z virusom HIV.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Stocrin

##### Ne jemljite zdravila Stocrin

- **če ste alergični** na efavirenz ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- **če imate hudo bolezen jeter.**
- **če imate bolezen srca, kot so sprememba ritma ali hitrosti bitja srca, počasen srčni utrip ali hudo bolezen srca.**
- če je kateri koli član vaše družine (starši, stari starši, bratje ali sestre) nenadoma umrl zaradi težav s srcem ali je bil rojen z okvaro na srcu.
- če vam je zdravnik povedal, da imate visok ali nizek nivo elektrolitov, kot sta kalij ali magnezij, v krvi.

- **če trenutno jemljete katero koli od naslednjih zdravil** (glejte tudi "Druga zdravila in zdravilo Stocrin"):
  - **astemizol ali terfenadin** (za zdravljenje alergijskih simptomov)
  - **bepriidil** (za zdravljenje bolezni srca)
  - **cisaprid** (za zdravljenje zgage)
  - **ergot alkaloidi** (kot na primer ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin in metilergonovin) (za zdravljenje migrene in klaster glavobolov)
  - **midazolam ali triazolam** (uporabljata se za lažje spanje)
  - **pimozid, imipramin, amitriptilin ali klomipramin** (za zdravljenje določenih duševnih stanj)
  - **šentjanževko** (*Hypericum perforatum*) (rastlinski pripravek, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi)
  - **flekainid, metoprolol** (uporabljata se za zdravljenje nerednega srčnega utripa)
  - **določene antibiotike** (makrolidi, fluorokinoloni, imidazoli)
  - **triazolske antimikotike**
  - **določene antimalarike**
  - **metadon** (uporablja se za zdravljenje odvisnosti od opiatov)
  - **elbasvir/grazoprevir**

**Če jemljete katero koli od naštetih zdravil, to takoj povejte zdravniku.** Jemanje teh zdravil skupaj z zdravilom Stocrin bi lahko povzročilo resne in/ali življenjsko nevarne neželene učinke ali preprečilo pravilno delovanje zdravila Stocrin.

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Stocrin se posvetujte z zdravnikom.

- **Zdravilo Stocrin je treba jemati skupaj z drugimi zdravili, ki delujejo proti virusu HIV.** Če boste začeli z jemanjem zdravila Stocrin zato, ker dosedanji način zdravljenja ni preprečil razmnoževanja virusa, morate hkrati začeti jemati tudi drugo protivirusno zdravilo, ki ga do sedaj še niste jemali.
- Med jemanjem tega zdravila **lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge**, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Pomembno je, da ste previdni in se izogibate okužbi drugih ljudi s spolnim stikom ali prenosom krvi. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi. To zdravilo ne pozdravi okužbe s HIV in pri vas se bodo lahko še naprej pojavljale okužbe ali druge bolezni, povezane z boleznijo HIV.
- Med jemanjem zdravila Stocrin morate ostati pod nadzorom zdravnika.
- **Povejte zdravniku:**
  - **če ste v preteklosti imeli duševno bolezen**, vključno z depresijo, ali bili odvisni od substanc ali alkohola. Takoj povejte zdravniku, če se počutite depresivno, mislite na samomor ali imate čudne misli (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).
  - **če ste v preteklosti imeli konvulzije (napade krčev)** ali prejimate zdravila proti krčem, kot so karbamazepin, fenobarbital in fenitoin. Če jemljete katero od naštetih zdravil, vam bo zdravnik morda preveril količino zdravila proti krčem v krvi. Tako se zagotovi, da jemanje zdravila Stocrin ne vpliva na delovanje zdravila proti krčem. Zdravnik vam bo morda predpisal drugo zdravilo proti krčem.
  - **če ste v preteklosti imeli bolezen jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom.** Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombinacijo protiretrovirusnih učinkovin, obstaja večje tveganje za hude in

življenjsko nevarne težave z jetri. Zdravnik bo morda naročil krvne teste, da bo preveril, kako dobro delujejo vaša jetra, ali pa vam bo zamenjal zdravilo. **Če imate hudo bolezen jeter, ne jemljite zdravila Stocrin** (glejte poglavje 2, *Ne jemljite zdravila Stocrin*).

- **če imate motnjo v delovanju srca, kot je nenormalen električni signal, ki se imenuje podaljšanje intervala QT.**
- **Ko začnete jemati zdravilo Stocrin, bodite pozorni na:**
  - **znake omotice, oteženo spanje, zaspanost, težave s koncentracijo ali nenormalne sanje.** Ti neželeni učinki se lahko pojavijo 1. ali 2. dan zdravljenja in običajno prenehajo po prvih 2 do 4 tednih.
  - **znake zmedenosti, upočasnjenost misli in fizičnega gibanja ter blodnje (zmotna prepričanja) ali halucinacije (videnje ali slišanje stvari, ki jih drugi ne vidijo ali slišijo).** Ti neželeni učinki se lahko pojavijo mesece ali leta po začetku zdravljenja z zdravilom Stocrin. Če opazite kakršne koli simptome, prosimo, obvestite zdravnika.
  - **kateri koli znak kožnega izpuščaja.** Če opazite kateri koli znak hudega izpuščaja z mehurji ali zvišano telesno temperaturo, prenehajte jemati zdravilo Stocrin in se takoj posvetujte z zdravnikom. Če ste imeli izpuščaj med jemanjem drugega NNRTI-ja, je pri vas večja možnost pojava izpuščaja zaradi zdravila Stocrin.
  - **katere koli znake vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja, povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršne koli znake okužbe, prosimo, da to takoj poveste zdravniku.  
Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pojavijo tudi avtoimune bolezni (stanje, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimune bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, kot so oslabeledost mišic, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se širi navzgor proti trupu telesa, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, prosimo takoj obvestite zdravnika, ki bo poskrbel za primerno zdravljenje.
  - **težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo s kombinacijo protiretrovirusnih zdravil, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvavitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečnost in bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, prosimo, da obvestite zdravnika.

### Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Stocrin ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 3 let ali lažjih od 13 kg, saj pri teh bolnikih ni bila ustrezno raziskana.

## **Druga zdravila in zdravilo Stocrin**

**Zdravila Stocrin ne smete jemati skupaj z določenimi zdravili.** Ta zdravila so naštetna na začetku 2. poglavja pod naslovom Ne jemljite zdravila Stocrin. Mednje je vključenih nekaj pogosto uporabljenih zdravil in rastlinski pripravek (šentjanževka), zaradi katerih lahko pride do resnih interakcij.

**Obvestite zdravnika** ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Med zdravilom Stocrin in drugimi zdravili, vključno s pripravki rastlinskega izvora, kot so izvlečki ginka (*Ginkgo biloba*), lahko pride do medsebojnega vpliva. Posledično se lahko spremeni količina zdravila Stocrin ali drugih zdravil v krvi. To lahko prepreči pravilno delovanje zdravil ali poslabša neželene učinke. V nekaterih primerih bo zdravnik morda moral prilagoditi odmerke ali preveriti količino zdravil v krvi. **Pomembno je, da zdravniku ali farmacevtu poveste, če jemljete kar koli od naštetega:**

- **Druga zdravila, ki se uporabljajo pri okužbi s HIV:**
  - zaviralce proteaze: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, z ritonavirjem okrepljen atazanavir, sakvinavir ali fosamprenavir/sakvinavir. Zdravnik vam bo po potrebi lahko predpisal drugo zdravilo ali spremenil odmerek zaviralcev proteaze.
  - maravirok.
  - kombinirano tableto, ki vsebuje efavirenz, emtricitabin in tenofovir ne smete jemati skupaj z zdravilom Stocrin, razen če vam je tako svetoval zdravnik, saj vsebuje efavirenz, ki je učinkovina v zdravilu Stocrin.
- **Zdravila za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glekaprevir/pibrentasvir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir.
- **Zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb, vključno s tuberkulozo in z AIDS-om povezano okužbo z *Mycobacterium avium*:** klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Zdravnik vam bo po potrebi lahko spremenil odmerek ali vam predpisal drug antibiotik. Poleg tega vam bo zdravnik morda predpisal večji odmerek zdravila Stocrin.
- **Zdravila za zdravljenje glivnih okužb (antimikotiki):**
  - vorikonazol. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino vorikonazola v krvi, vorikonazol pa lahko poveča količino zdravila Stocrin v krvi. Če jemljete hkrati obe zdravili, je treba odmerek vorikonazola povečati in odmerek efavirenza zmanjšati. Najprej se morate posvetovati z zdravnikom.
  - itrakonazol. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino itrakonazola v krvi.
  - posakonazol. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino posakonazola v krvi.
- **Zdravila za zdravljenje malarije:**
  - artemeter/lumefantrin: zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino artemetra/lumefantrina v krvi.
  - atovakon/progvanil: zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino atovakona/progvanila v krvi.
- **Zdravila za zdravljenje konvulzij/napadov krčev (antikonvulzivi):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbital. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša ali poveča količino zdravila proti krčem v krvi. Karbamazepin lahko zmanjša delovanje zdravila Stocrin. Zdravnik vam bo po potrebi lahko dal drugo zdravilo proti krčem.
- **Zdravila za znižanje maščob v krvi (imenovana tudi statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Zdravilo Stocrin lahko zmanjša količino statinov v krvi. Zdravnik bo pri vas preveril vrednost holesterola in, če bo potrebno, spremenil odmerek statina.
- **Metadon** (zdravilo za zdravljenje odvisnosti od opiatov): zdravnik vam bo morda svetoval drugo zdravljenje.

- **Sertralin** (zdravilo za zdravljenje depresije): zdravnik vam bo morda spremenil odmere sertralina.
- **Bupropion** (zdravilo za zdravljenje depresije ali za pomoč pri prenehanju kajenja): zdravnik vam bo morda spremenil odmere bupropiona.
- **Diltiazem ali podobna zdravila (imenovana zaviralci kalcijevih kanalov in so zdravila, ki se običajno uporabljajo za zvišan krvni tlak ali težave s srcem):** ko boste začeli jemati zdravilo Stocrin, vam bo zdravnik morda moral prilagoditi odmere zaviralca kalcijevih kanalov.
- **Imunosupresive, kot so ciklosporin, sirolimus ali takrolimus** (zdravila za preprečitev zavrnitve presajenega organa): ko boste začeli ali prenehali jemati zdravilo Stocrin, bo zdravnik skrbno nadzoroval količino imunosupresiva v plazmi in bo morda moral prilagoditi njegov odmere.
- **Hormonske kontraceptive, kot so kontracepcijske tablete, kontraceptivi v obliki injekcij (na primer Depo-Provera) ali kontracepcijski vsadki (na primer Implanon):** uporabljati morate tudi zanesljivo mehansko obliko kontracepcije (glejte Nosečnost, dojenje in plodnost). Zdravilo Stocrin lahko zmanjša delovanje hormonskih kontraceptivov. Nekatere ženske, ki so med uporabo kontracepcijskega vsadka jemale zdravilo Stocrin, so zanosile, kljub temu da ni bilo dokazano, da zdravljenje z zdravilom Stocrin prepreči delovanje kontraceptiva.
- **Varfarin ali acenokumarol** (zdravila za zmanjšanje strjevanja krvi): zdravnik vam bo morda moral prilagoditi odmere varfarina ali acenokumarola.
- **Izvlčke ginka** (pripravek rastlinskega izvora).
- **Zdravila, ki vplivajo na srčni ritem:**
  - **zdravila za zdravljenje težav s srčnim ritmom:** kot sta flekainid ali metoprolol.
  - **zdravila za zdravljenje depresije** kot so imipramin, amitriptilin ali klomipramin.
  - **antibiotiki**, vključno z naslednjimi skupinami: makrolidi, fluorokinoloni ali imidazoli.

#### **Zdravilo Stocrin skupaj s hrano in pijačo**

Jemanje zdravila Stocrin na tešče lahko zmanjša neželene učinke. Med jemanjem zdravila Stocrin se je potrebno izogibati uživanju soka grenivke.

#### **Nosečnost in dojenje**

**Ženske med jemanjem in 12 tednov po prenehanju jemanja** zdravila Stocrin **ne smejo zanositi.**

Zdravnik vam bo morda naročil, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Stocrin, opravite test nosečnosti, da se prepriča, da niste noseči.

**Če med jemanjem zdravila Stocrin obstaja možnost zanositve,** morate uporabljati zanesljivo mehansko kontracepcijo (na primer kondom) skupaj z drugimi metodami kontracepcije, vključno s peroralno kontracepcijo (tableto) ali drugimi hormonskimi kontraceptivi (na primer vsadki, injekcijo). Efavirenz lahko ostane v krvi še nekaj časa po prenehanju zdravljenja. Zato morate upoštevati zgoraj opisana navodila glede kontracepcije še 12 tednov po prenehanju zdravljenja z zdravilom Stocrin.

**Zdravniku takoj povejte, če ste noseči ali če nameravate zanositi.** Če ste noseči, lahko zdravilo Stocrin jemljete le, če se z zdravnikom skupaj odločita, da je to nujno potrebno. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Pri zarodkih živali in pri otrocih žensk, ki so med nosečnostjo jemale efavirenz ali kombinirano zdravilo, ki vsebuje efavirenz, emtricitabin in tenofovir, so opazili resne prirojene okvare. Če zdravilo Stocrin ali kombinirane tablete, ki vsebujejo efavirenz, emtricitabin in tenofovir, jemljete med

nosečnostjo, bo zdravnik morda naročil redne krvne preiskave in druge diagnostične teste za spremljanje razvoja otroka.

Če jemljete zdravilo Stocrin, **ne smete dojiti**.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

**Zdravilo Stocrin vsebuje efavirenz in lahko povzroči omotico, motnje koncentracije in zaspanost.** Če se to pojavi pri vas, ne vozite in ne upravljajte z orodji ali s stroji.

#### **Zdravilo Stocrin vsebuje laktozo v vsakem 600-mg dnevnem odmerku**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom. Posamezniki s temi stanji lahko uporabljajo peroralno raztopino zdravila Stocrin, ki ne vsebuje laktoze.

#### **Zdravilo Stocrin vsebuje natrij v 600-mg odmerku**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 600-mg odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **3. Kako jemati zdravilo Stocrin**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Navodila za pravilno odmerjanje vam bo dal zdravnik.

- Odmerek za odrasle je 600 mg enkrat na dan.
- Odmerek zdravila Stocrin bo morda treba povečati ali zmanjšati v primeru, da jemljete še kakšna druga zdravila (glejte Druga zdravila in zdravilo Stocrin).
- Zdravilo Stocrin se vzame skozi usta. Priporočamo, da zdravilo Stocrin jemljete na tešče, po možnosti zvečer pred spanjem. Tako so lahko nekateri neželeni učinki (na primer omotica, zaspanost) manj moteči. Na tešče običajno pomeni 1 uro pred ali 2 uri po obroku.
- Priporočamo, da tableto pogoltnete celo, z vodo.
- Zdravilo Stocrin je treba jemati vsak dan.
- Za zdravljenje HIV ne smete nikoli uporabljati zdravila Stocrin samega. Vedno ga jemljite le v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV.

#### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

- Odmerek za otroke, ki tehtajo 40 kg ali več, je 600 mg enkrat na dan.
- Odmerek za otroke, ki tehtajo manj kot 40 kg, je izračunan glede na telesno maso in se ga vzame enkrat na dan, kakor je prikazano v naslednji tabeli:

<b>Telesna masa kg</b>	<b>Stocrin odmerek (mg)*</b>
13 do < 15	200
15 do < 20	250
20 do < 25	300
25 do < 32,5	350
32,5 do < 40	400

\* Na voljo so Stocrin 50 mg, 200 mg in 600 mg filmsko obložene tablete.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Stocrin, kot bi smeli**

Če vzamete preveč zdravila Stocrin, se posvetujte z zdravnikom ali obiščite najbližjo urgenco. S seboj imejte embalažo zdravila, da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Stocrin**

Trudite se, da ne bi izpustili nobenega odmerka. **Če kljub temu izpustite odmerek**, vzemite naslednji odmerek takoj, ko je mogoče, vendar ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščenega.

Če potrebujete pomoč pri načrtovanju najboljšega urnika jemanja zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Stocrin**

**Ko gre vaša zaloga zdravila Stocrin h koncu**, si ga priskrbite pri zdravniku oz. farmacevtu. To je zelo pomembno, kajti če prenehate jemati zdravilo, pa čeprav za kratek čas, lahko začne količina virusa naraščati in postane nadaljnje zdravljenje težje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe s HIV je včasih težko reči, ali se nekateri neželeni učinki pojavijo zaradi zdravila Stocrin, drugih zdravil, ki jih jemljete sočasno, ali zaradi bolezni HIV same.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Najbolj opazni neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Stocrin v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV, so kožni izpuščaji in simptomi, povezani z boleznimi živčevja.

V primeru izpuščaja se posvetujte z zdravnikom, ker so nekateri izpuščaji lahko resni. Vendar pa v večini primerov izpuščaj izgine, ne da bi spremenili zdravljenje z zdravilom Stocrin. Izpuščaj se je pojavljal bolj pogosto pri otrocih kakor pri odraslih, zdravljenih z zdravilom Stocrin.

Simptomi, povezani z živčnim sistemom, se najraje pojavijo, ko z zdravljenjem pričnemo prvič, vendar se običajno v prvih nekaj tednih zmanjšajo. V eni študiji so se simptomi, povezani z živčnim sistemom, pogosto pojavili v prvi do prvih treh urah po zaužitju odmerka. Če se pojavijo pri vas, vam bo zdravnik morda svetoval, da zdravilo Stocrin jemljete pred spanjem in na tešče. Nekateri bolniki imajo hujše simptome, ki lahko vplivajo na njihovo razpoloženje ali zmožnost jasnega mišljenja. Nekaj bolnikov je naredilo samomor. Naštete težave se kot kaže pogosteje pojavljajo pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli duševne motnje. Poleg tega se nekateri simptomi, povezani z živčnim sistemom (npr. zmedenost, upočasnjenost misli in fizičnega gibanja ter blodnje [zmotna prepričanja] ali halucinacije [videnje ali slišanje stvari, ki jih drugi ne vidijo ali slišijo]), lahko pojavijo mesece ali leta po začetku zdravljenja z zdravilom Stocrin. V primeru navedenih simptomov ali katerih koli drugih neželenih učinkov, ki bi se pojavili med jemanjem zdravila Stocrin, takoj obvestite zdravnika.

**Zdravniku povejte, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:**

#### **Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- kožni izpuščaj

#### **Pogosti (pojavi se pri 1 do 10 od 100 bolnikov)**

- nenormalne sanje, težave s koncentracijo, omotica, glavobol, oteženo spanje, zaspanost, težave s koordinacijo ali z ravnotežjem
- bolečine v trebuhu, driska, slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje
- srbenje
- utrujenost
- občutek tesnobe, depresivno počutje

*Testi lahko pokažejo:*

- povišane vrednosti jetrnih encimov v krvi
- povišane vrednosti trigliceridov (maščobnih kislin) v krvi



### **Občasni (pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov)**

- razdražljivost, pozabljenost, zmedenost, napadi krčev, nenormalne misli
- zamegljen vid
- občutek vrtenja (vrtoglavica)
- bolečine v trebuhu (želodcu) zaradi vnetja trebušne slinavke
- alergijska reakcija (preobčutljivost), ki lahko povzroči hude kožne reakcije (multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom)
- porumenelost kože ali oči, srbenje ali bolečina v trebuhu (želodcu) zaradi vnetja jeter
- povečanje prsi pri moških
- jeza, vpliv na razpoloženje, videnje ali slišanje stvari, ki jih v resnici ni (halucinacije), manija (duševno stanje, za katerega so značilna obdobja povečane aktivnosti, vznosenosti ali razdražljivosti), paranoja, misli na samomor, katatonija (stanje pri katerem bolnik v nekem obdobju ostane negiben in onemel)
- piskanje, zvonjenje ali drugi nenehni zvoki v ušesih
- tremor (tresenje)
- zardevanje

*Testi lahko pokažejo:*

- povišane vrednosti holesterola v krvi

### **Redki (pojavi se pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov)**

- srbeč izpuščaj, ki nastane zaradi reakcije na sonce
- odpoved jeter, ki je v določenih primerih smrtna ali vodi do presaditve jeter, se je pojavila pri uporabi efavirenza. Večina primerov se je pojavila pri bolnikih, ki so že imeli bolezen jeter, nekaj primerov pa je bilo tudi pri bolnikih brez predhodne bolezni jeter.
- nepojasnjeni občutki stiske, ki niso povezani s halucinacijami, lahko pa povzročajo težave pri jasnem ali razumnem razmišljanju
- samomor

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Stocrin**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Stocrin**

- Ena filmsko obložena tableta Stocrin vsebuje 200 mg učinkovine efavirenza.
- Pomožne snovi v jedru tablete so: premrežen natrijev karmelozat, mikrokristalna celuloza, natrijev lavrilsulfat, hidroksipropilceluloza, laktoza monohidrat in magnezijev stearat.
- Filmska obloga vsebuje: hipromelozo (E464), titanov dioksid (E171), makrogol 400, rumeni železov oksid (E172) in karnauba vosek.

## **Izgled zdravila Stocrin in vsebina pakiranja**

Stocrin 200 mg filmsko obložene tablete so na voljo v plastenkah z 90 tabletami.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **Belgique/België/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.