

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

STOCRIN 30 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

30 mg efavirenzt tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok

1 mg benzoesavat (E210) tartalmaz milliliterenként.

Legfeljebb 0,816 mg benzil-alkoholt (E1519) tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat.

Színtelen-halványsárga, tiszta folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A STOCRIN belsőleges oldat olyan, az 1-es típusú humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött felnőttek, serdülők és 3 éves vagy annál idősebb gyermekek vírus elleni kombinációs kezelésére javallott, akik a filmtablettákat nem tudják lenyelni.

A STOCRIN-t nem tanulmányozták kellő alapossággal az előrehaladott HIV-betegségben szenvedőknél, nevezetesen a < 50 sejt/mm³-es CD4-számmal rendelkező betegeknél, vagy olyanokon, akiknél a proteázgátlót tartalmazó gyógyszer-kombinációkat sikertelenül alkalmazták. Jóllehet az efavirenz proteázgátlókkal mutatott keresztrezisztenciáját nem dokumentálták, jelenleg nem áll rendelkezésre elégséges adat arra vonatkozóan, hogy a STOCRIN-t tartalmazó kezelési kombinációk sikertelensége után a proteázgátlókra alapozott kombinációs terápia milyen hatékonyságú.

A klinikai és farmakodinámiai tudnivalók összefoglalását lásd az 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a HIV-fertőzés kezelésében gyakorlattal rendelkező orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Az efavirenzt más retrovírus elleni gyógyszerekkel kombináltan kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Az efavirenz belsőleges oldat táplálékkal együtt vagy anélkül egyaránt bevehető (lásd 5.2 pont).

Az idegrendszeri mellékhatások tolerálhatóságának javítása érdekében a kezelés első 2 - 4 hetében, valamint az ilyen tüneteket továbbra is tapasztaló betegeknél a gyógyszer lefekvés előtti bevétele ajánlott (lásd 4.8 pont).

Felnőttek

A nukleozid-analóg reverztranszkriptáz-gátlókkal (NRTI-k) és proteázgátlókkal vagy anélkül (lásd 4.5 pont) kombinációban adott efavirenz javasolt adagja 24 ml szájon át, naponta egyszer.

Dózismódosítás

Ha az efavirenzt vorikonazollal együtt adják, akkor a vorikonazol fenntartó dózisát 12 óránként 400 mg-ra kell emelni és az efavirenz dózisát 50%-kal, azaz napi egyszer 300 mg-ra kell csökkenteni. Amikor a vorikonazol-kezelés befejeződött, az efavirenz kezdeti dózisát vissza kell állítani (lásd 4.5 pont).

Ha az efavirenzt rifampicinnel adják együtt 50 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegeknek, az efavirenz dózisának napi 800 mg-ra történő emelése mérlegelhető (lásd 4.5 pont).

Gyermekek és serdülők (3 éves–18. életévet betöltött korcsoport)

A proteázgátlókkal és/vagy NRTI-kkel kombinációban adott efavirenz 3 éves–18. életévet betöltött korú betegek számára javasolt adagját az 1. táblázat mutatja. Az efavirenz filmtablettákat csak olyan gyermekeknek szabad adni, akik képesek a tablettákat biztonságosan lenyelni.

1. táblázat: A naponta egyszer alkalmazandó gyermekgyógyászati adag

Testtömeg kg	Az efavirenz 30 mg/ml belsőleges oldat adagja (ml)	
	Gyermekek 3 – < 5 éves korig	Felnőttek és 5 éves vagy idősebb gyermekek
13 – < 15	12	9
15 – < 20	13	10
20 – < 25	15	12
25 – < 32,5	17	15
32,5 – < 40	-	17
≥ 40	-	24

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Az efavirenz farmakokinetikáját veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem tanulmányozták. A beadott efavirenz-dózisnak azonban kevesebb mint 1%-a ürül változatlan formában a vizelettel, így a károsodott veseműködésnek az efavirenz kiürülésére gyakorolt hatásának minimálisnak kell lennie (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Az enyhe májbetegségben szenvedő betegek a számukra általában ajánlott efavirenz-dózissal kezelhetők. Az ilyen betegeknél gondosan ellenőrizni kell a dózisfüggő mellékhatásokat, elsősorban az idegrendszeri tüneteket (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az efavirenz biztonságosságát és hatásosságát 3 évesnél fiatalabb vagy 13 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.1 és 5.2 pont). A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (Child–Pugh C stádium) (lásd 5.2 pont).

Együttes alkalmazás terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddal, midazolámmal, triazolámmal, pimoziddal, bepridillel vagy anyarozs-alkaloidokkal (pl. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin és metil-ergonovin), mivel az efavirenz CYP3A4 iránti versengése a metabolizmus gátlását

eredményezheti, és súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások (például szívritmuszavarok, hosszantartó nyugtató hatás vagy légzésdepresszió) kialakulásának lehetőségéhez vezethet (lásd 4.5 pont).

Közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények alkalmazása, mivel fennáll annak a kockázata, hogy ezáltal csökken az efavirenz plazmakoncentrációja és klinikai hatékonysága (lásd 4.5 pont).

Azok a betegek, akiknek:

- családi anamnézisében hirtelen halál vagy elektrokardiogrammal kimutatható kongenitális QTc-intervallum-megnyúlás vagy bármely egyéb, ismert QTc-intervallum-megnyúlást okozó klinikai állapot szerepel.
- anamnézisében tünetekkel járó szívritmuszavarok szerepelnek vagy klinikailag jelentős bradycardiában szenvednek vagy csökkent baltamrai ejekciós frakcióval társult pangásos szívelégtelenségben szenvednek.
- súlyos elektrolit-egyensúly zavara van, pl.: hypokalaemia vagy hypomagnesaemia.

Azok a betegek, akik olyan gyógyszereket szednek, amelyek ismert QTc-intervallum-megnyúlást okoznak (proaritmias).

Ezek közé tartoznak:

- az IA és III osztályba tartozó antiaritmias szerek,
- neuroleptikumok, antidepresszáns szerek,
- bizonyos antibiotikumok, beleértve az alábbi osztályokba tartozó néhány szert: makrolidok, fluorokinolonok, imidazol és triazol típusú gombaellenes hatású szerek,
- bizonyos nem szedatív hatású antihisztaminok (terfenadin, asztemizol),
- ciszaprid,
- flekainid,
- bizonyos malária elleni szerek,
- metadon.

Együttes alkalmazás elbasvirral/grazoprevirrel az elbasvir és a grazoprevir plazmakoncentrációinak várhatóan jelentős csökkenése miatt (lásd 4.5 pont). Ez a hatás a CYP3A4 vagy a P-gp efavirenz általi indukciója miatt jelentkezik, és várhatóan az elbasvir/grazoprevir virológiai válaszában elmaradását eredményezi.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az efavirenz önmagában nem használható a HIV-fertőzés kezelésére, és egyedüli gyógyszerként nem adható hozzá egy sikertelen kezelési kombinációhoz sem. Az efavirenz monoterápiában való alkalmazása esetén gyorsan jelenik meg rezisztens vírus. Az efavirenzzel kombinációban alkalmazandó új retrovírus elleni készítmény(ek) kiválasztásánál figyelembe kell venni a vírus-keresztrezisztencia lehetőségét (lásd 5.1 pont).

Nem javasolt az efavirenz együttes alkalmazása efavirenzt, emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt tartalmazó fix kombinációs tablettával, kivéve, ha dózismódosítás miatt van rá szükség (például rifampicinnel együtt alkalmazva).

Az efavirenz glecaprevirrel/pibrentaszvirrel történő együttes alkalmazása jelentősen csökkentheti a glecaprevir és pibrentaszvir plazmakoncentrációit, amely csökkent terápiás hatást eredményezhet. Nem javasolt az efavirenz együttes alkalmazása glecaprevirrel/pibrentaszvirrel (lásd 4.5 pont).

A *ginkgo biloba*-kivonattal történő együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Gyógyszereknek az efavirenzzel való egyidejű alkalmazásra történő felírásakor az orvosnak el kell olvasnia az adott készítmény alkalmazási előírását.

Ha egy kombinációs terápiában szereplő bármely retrovírus elleni gyógyszer alkalmazását intolerancia gyanúja miatt szakítják meg, komolyan fontolóra kell venni az összes retrovírus elleni gyógyszer adásának egyidejű megszakítását. A retrovírus elleni gyógyszerek adását az intoleranciára utaló tünetek megszűnését követően egyidejűleg kell újraindítani. Az időszakos monoterápia és a retrovírus elleni készítmények adásának egymást követő újraindítása nem ajánlott, mivel ez a rezisztens vírus szelektálódásának fokozott lehetőségével jár.

Bőrkütiés

Az efavirenzzel folytatott klinikai vizsgálatokban enyhe- és, közepesen súlyos bőrkütiés jelentkezéséről számoltak be, ami a terápia folytatásakor rendszerint megszűnik. A megfelelő antihisztaminok és/vagy kortikoszteroidok adása javíthatja a kezelés tolerálhatóságát, és gyorsíthatja a kütiés megszűnését. Az efavirenzzel kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál észleltek hólyagképződéssel, váladékozással kísért hámleválással vagy fekélyképződéssel járó súlyos kütiést. Az erythema multiforme vagy a Stevens–Johnson-szindróma előfordulási gyakorisága hozzávetőlegesen 0,1%-osnak bizonyult. Az efavirenz alkalmazását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél hólyagképződéssel, hámlassal, nyálkahártya-elváltozásokkal vagy lázzal együtt súlyos kütiés alakul ki. Az efavirenz-kezelés felfüggesztésekor a rezisztens vírus kialakulásának elkerülése érdekében meg kell fontolni az egyéb retrovírus elleni készítményekkel való kezelés megszakítását is (lásd 4.8 pont).

Az efavirenzzel szerzett tapasztalat korlátozott az olyan betegeknél, akik megszakították az NNRTI osztályba tartozó más, retrovírus elleni készítmények szedését (lásd 4.8 pont). Az efavirenz nem javasolt olyan betegeknél, akiknek már volt életveszélyes bőrreakciójuk (pl.: Stevens–Johnson-szindróma), mialatt egyéb NNRTI-t szedtek.

Pszichiátriai tünetek

Efavirenzzel kezelt betegek esetében pszichiátriai jellegű mellékhatásokról számoltak be. Úgy tűnik, hogy a kórtörténetben szereplő pszichiátriai rendellenességek fokozzák ezen súlyos pszichiátriai mellékhatások kockázatát. Különösen a korábban depresszióban szenvedőknél nőtt meg a súlyos depresszió gyakorisága. A forgalomba hozatalt követően súlyos depressziót, befejezett öngyilkosságot, téveszméket, pszichóziósszerű viselkedést és katatóniát is jelentettek. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy amennyiben olyan tüneteket észlelnek, mint a súlyos depresszió, pszichózis vagy öngyilkossági gondolatok, azonnal orvoshoz kell fordulniuk. Az orvos értékeli, hogy fennáll-e annak a lehetősége, hogy a tünetek az efavirenz alkalmazása miatt léptek fel, és amennyiben igen, eldönti, hogy a terápia folytatásának kockázata meghaladja-e a terápia várható hasznát (lásd 4.8 pont).

Idegrendszeri tünetek

Klinikai vizsgálatok során a napi 600 mg efavirenzzel kezelt betegeknél gyakran jelentették a következő (és egyéb) mellékhatásokat: szédülés, álmatlanság, aluszékonyság, koncentrációképeség zavara és rossz álmok (lásd 4.8 pont). Az idegrendszeri tünetek rendszerint a terápia 1–2. napján jelentkeznek és 2–4 héten belül általában megszűnnek. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ezek a gyakori tünetek jelentkezésük után a terápia folytatásával valószínűleg javulni fognak és nem vonják magukkal a kevésbé gyakori pszichiátriai tünetek felléptét.

Késői neurotoxicitás, például ataxia és encephalopathia (csökkent tudatszint, zavartság, pszichomotoros lassulás, pszichózis, delírium) fordulhat elő az efavirenz-terápia megkezdését követő hónapok-évek során. A késői neurotoxicitás néhány esete olyan betegeknél jelentkezett, akiknél CYP2B6 genetikai polimorfizmus állt fenn, amely összefüggésbe hozható az efavirenz megnövekedett szintjével, a Stocrin szokásos dózisainak alkalmazása ellenére. A súlyos neurológiai mellékhatások jeleit vagy tüneteit mutató betegeket azonnal meg kell vizsgálni, és annak a lehetőségét figyelembe véve, hogy ezen események kapcsolatban állhatnak az efavirenz alkalmazásával, kell döntenie a Stocrin-kezelés abbahagyásának szükségességéről.

Görcsrohamok

Az efavirenz alkalmazása során görcsöket figyeltek meg, általában olyan betegeknél, akiknek ismert kórelőzményében görcsroham szerepelt. Az elsősorban a májon keresztül metabolizálódó antikonvulzív gyógyszerek (mint pl. fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál) egyidejű adása esetén a plazmaszintek időszakos ellenőrzése válhat szükségessé. Egy gyógyszerköcsönhatási vizsgálat során a karbamazepin és az efavirenz együttes alkalmazásakor a karbamazepin plazmakoncentrációja csökkent (lásd 4.5 pont). Azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében görcsroham szerepelt, minden esetben óvatosan kell eljárni a kezelés során.

Hepaticus események

A májelégtelenségről szóló, a forgalomba hozatalt követő néhány jelentés alapján olyan betegeknél fordultak elő, akiknél előzőleg nem állt fenn májbetegség vagy egyéb, azonosítható kockázati tényező (lásd 4.8 pont). Fontolóra kell venni a májenzimek ellenőrzését az olyan betegeknél, akiknél nincs meglévő hepaticus dysfunctio vagy egyéb kockázati tényező.

QTc-intervallum megnyúlása

Az efavirenz alkalmazásánál a QTc-intervallum megnyúlását figyelték meg (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Az efavirenz helyett alternatív készítmények alkalmazását kell fontolóra venni olyan gyógyszerrel való együttes alkalmazáskor, amely a *torsade de pointes* ismert kockázatával jár, illetve az olyan betegeknél való alkalmazáskor, akiknél magasabb a *torsade de pointes* kockázata.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretroviális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénnel szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a (korábban *Pneumocystis carinii* néven ismert) *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Testtömeg- és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknél tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Különleges betegcsoportok

Májbetegség

Az efavirenz ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.3 és 5.2 pont), és közepes súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek sem javasolt, mivel az adatok nem elégségesek annak meghatározásához, hogy szükség van-e dózismódosításra. Az efavirenz citokróm P450 közvetítette nagyarányú metabolizmusa, valamint az idült májbetegségben szenvedő betegek esetében rendelkezésre álló klinikai tapasztalatok korlátozottsága miatt az enyhe májkárosodásban szenvedő betegek efavirenzzel történő kezelésekor óvatosan kell eljárni. A betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a dózisfüggő mellékhatások - különösen az idegrendszeri tünetek - jelentkezésének észlelése érdekében. Májbetegségük bizonyos időközönként történő értékelése érdekében laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni (lásd 4.2 pont).

Az efavirenz biztonságát és hatásosságát jelentős májbetegségben szenvedő betegeknek ez idáig még nem igazolták. Az idült hepatitis B- vagy C-fertőzésben szenvedő betegek retrovírus elleni kombinációs kezelése megnöveli a súlyos és potenciálisan végzetes mellékhatások kialakulásának a kockázatát. A már fennálló májelégtelenség - beleértve az idült aktív hepatitist - esetén a kombinációs retrovírus elleni kezelés során megnövekedett gyakorisággal fordul elő májfunkció-rendellenesség, így ezen betegek gondos megfigyelése javasolt. Azon betegek esetében, akiknek májbetegsége bizonyítottan súlyosbodik vagy akiknél a vérsavó transzamináz enzim tartósan a normális tartomány felső határának ötszörösét meghaladó szintet mutatnak, az efavirenz-terápia folytatásának előnyeit a jelentős mértékű májtoxicitás lehetséges kockázataival összevetve kell mérlegelni. Az ilyen betegek esetében fontolóra kell venni a kezelés megszakítását vagy leállítását (lásd 4.8 pont).

A májenzimek ellenőrzése is ajánlatos azon betegek esetében, akik májtoxicitással kapcsolatos egyéb gyógyszereket szednek. Hepatitis B avagy C kezelésére szolgáló vírus elleni kiegészítő kezelés esetén kérjük, tanulmányozza át ezen gyógyszerek hatályos alkalmazási előírásait is.

Veseelégtelenség

Az efavirenz farmakokinetikáját veseelégtelenségben szenvedő betegeknek még nem tanulmányozták. A beadott efavirenz-dózisnak azonban kevesebb mint 1%-a ürül változatlan formában a vizelettel, így a károsodott veseműködésnek az efavirenz kiürülésére gyakorolt hatása valószínűleg minimális (lásd 4.2 pont). A súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében nincs tapasztalat, ezért ebben a populációban szigorú biztonsági monitorozás javasolt.

Idős betegek

A klinikai vizsgálatokban nem vett részt elegendő számú idős beteg ahhoz, hogy megállapíthassák, másképpen reagálnak-e az efavirenzre, mint a fiatalabbak.

Gyermekek és serdülők

Az efavirenzt nem értékelték 3 évesnél fiatalabb vagy 13 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek. Vannak bizonyítékok arra nézve, hogy az efavirenz módosíthatja a farmakokinetikai tulajdonságokat nagyon fiatal gyermekek esetében. Ezért az efavirenz belsőleges oldat nem adható 3 évesnél fiatalabb gyermekeknek.

Efavirenzzel 48 héten át kezelt 57 gyermek közül 26-nál (46%) jelentettek kiütést, amely 3 beteg esetében súlyos volt. Az efavirenz-kezelés megkezdése előtt gyermekeknek fontolóra lehet venni a megfelelő antihisztaminokkal történő profilaxist.

Benzil-alkohol (E1519)

A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

4.5 Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók

Az efavirenz a CYP3A4, a CYP2B6 és az UGT1A1 *in vivo* induktora. Azoknak a vegyületeknek a plazmakoncentrációi, melyek ezen enzimek szubsztrátjai, az efavirenzzel együtt alkalmazva

csökkenhetnek. Az efavirenz *in vitro* a CYP3A4 inhibitora is. Az efavirenz tehát elméletileg kezdetben megnövelheti a CYP3A4 szubsztrátok irányában mutatott expozíciót, és óvatosság indokolt a szűk terápiás indexű CYP3A4 szubsztrátok esetében (lásd 4.3 pont). Az efavirenz a CYP2C19 és a CYP2C9 induktora lehet, azonban *in vitro* gátlást is megfigyeltek és az ezen enzimek szubsztrátaival történő együttes alkalmazás végső hatása nem egyértelmű (lásd 5.2 pont).

Az efavirenz-expozíció fokozódhat olyan gyógyszerekkel (pl.: ritonavir) vagy étellel (pl.: grépfrút) együttesen adva, amelyek gátolják a CYP3A4 vagy a CYP2B6 aktivitását.

Az ezeket az enzimeket indukáló vegyületek vagy gyógynövény-készítmények (pl.: *ginkgo biloba*-kivonatok és közösleges orbáncfű) az efavirenz csökkent plazmakoncentrációit idézhetik elő. A közösleges orbáncfűvel történő együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A *ginkgo biloba*-kivonatokkal történő együttes alkalmazás nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Az efavirenz együttes alkalmazása metamizollal, amely a metabolizáló enzimek induktora, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is, csökkentheti az efavirenz plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti a klinikai hatásosságot. Ezért a metamizol és az efavirenz együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumkoncentrációjának monitorozása is szükséges lehet.

QT-intervallum-megnyúlást okozó gyógyszerek

Ellenjavallt az efavirenz együttes alkalmazása olyan gyógyszerekkel (amelyek QTc-intervallum-megnyúlást és *torsade de pointes*-t okozhatnak), mint például az IA és III osztályba tartozó antiaritmiás szerek, a neuroleptikumok és antidepresszáns szerek, bizonyos antibiotikumok, beleértve az alábbi osztályokba tartozó néhány szert is: makrolidok, fluorokinolonok, imidazol és triazol típusú gombaellenes hatású szerek, bizonyos nem szedatív hatású antihisztaminok (terfenadin, asztemizol), ciszaprid, flekainid, bizonyos malária elleni szerek és a metadon (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az együttes alkalmazás ellenjavallatai

Az efavirenzt nem szabad együtt adni terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddal, midazolámmal, triazolámmal, pimoziddal, bepridillel, vagy anyarozs-alkaloidokkal (pl. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin és metilergonivin), mivel metabolizmusuk gátlása súlyos, életveszélyes eseményekhez vezethet (lásd 4.3 pont).

Az efavirenzt nem szabad együtt adni elbasvirral/grazoprevirrel az elbasvir és a grazoprevir plazmakoncentrációjának várhatóan jelentős csökkenése miatt, amelyet gyógyszermetabolizáló enzimek és/vagy transzportfehérjék indukciója okoz, és amely várhatóan az elbasvir/grazoprevir virológiai válaszában elmaradását eredményezi (lásd 4.5 pont).

Közösleges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)

Az efavirenz közösleges orbáncfűvel vagy közösleges orbáncfűvet tartalmazó gyógynövénykészítményekkel történő együttes alkalmazása ellenjavallt. Az egyidejűleg adott közösleges orbáncfű csökkentheti az efavirenz plazmaszintjét. Ez az egyes gyógyszermetabolizáló enzimek és/vagy transzportfehérjék közösleges orbáncfű által kiváltott indukciójának tulajdonítható. Amennyiben a beteg már szed közösleges orbáncfűvet, abba kell hagyni a közösleges orbáncfű adását, ellenőrizni kell a víruszinteket és – amennyiben lehetséges – az efavirenz-szinteket. A közösleges orbáncfű adásának abbahagyását követően az efavirenz szintje megemelkedhet, ezáltal szükségessé válhat az efavirenz adagjának módosítása. A közösleges orbáncfű indukciós hatása a kezelés abbahagyását követően legalább 2 héten keresztül fennállhat (lásd 4.3 pont).

Prazikvantel

A prazikvantellel történő egyidejű alkalmazás nem javasolt a prazikvantel plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése miatt, ami az efavirenz májmetabolizmust fokozó hatása miatt a kezelés sikertelenségének kockázatát jelenti. Amennyiben ezen kombináció alkalmazására van szükség, megfontolandó a prazikvantel dózisának emelése.

Egyéb interakciók

Az efavirenz illetve a proteázgátlók, a proteázgátlóktól eltérő antiretrovirális készítmények és egyéb nem-antiretrovirális gyógyszerek közötti interakciókat az alábbi 2. táblázat sorolja fel. (az emelkedést “↑”, a csökkenést “↓”, a változatlan állapotot “↔” jelzi; a 8 vagy 12 óránkénti egyszeri adagot “8 óránként” vagy “12 óránként” jelzi). Ahol rendelkezésre áll, a 90 vagy 95%-os konfidencia-intervallum zárójelben került feltüntetésre. A vizsgálatokat egészséges személyeken végezték, hacsak az másként nem került feltüntetésre.

2. táblázat: Interakciók az efavirenz és egyéb gyógyszerek között felnőtteknél

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
FERTŐZÉS ELLENI SZEREK		
HIV-vírus elleni gyógyszerek		
Proteázinhibitorok		
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg naponta egyszer/100 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer, mind étellel együtt bevéve)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 - ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 - ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 - ↓ 51)	Az efavirenz és az atazanavir/ritonavir együttes alkalmazása nem javasolt. Ha az atazanavir és egy NNRTI együttes alkalmazására van szükség, az efavirenzzel kombinációban az atazanavir dózisának 400 mg-ra és a ritonavir dózisának 200 mg-ra történő emelését lehet fontolóra venni szigorú klinikai monitorozás mellett.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg naponta egyszer/200 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer, mind étellel együtt bevéve)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 - ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 - ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 - ↑ 49) (CYP3A4-indukció). * Efavirenz nélkül, naponta egyszer, este szedett 300 mg atazanavir/100 mg ritonavirral összehasonlítva. Az atazanavir C _{min} -értékének ez a csökkenése negatívan befolyásolhatja az atazanavir hatásosságát. ** régebbi összehasonlítás alapján	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg naponta kétszer*/100 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer) *kisebb, mint az ajánlott dózisok, hasonló eredmények várhatóak az ajánlott dózisokkal is.	Darunavir: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 indukció) Efavirenz: AUC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 gátlás)	Efavirenz kombinációban darunavir/ritonavir 800/100 mg napi egyszeri dózisával szuboptimális darunavir C _{min} -értéket eredményezhet. Amennyiben az efavirenzt darunavirrel/ritonavirrel kombinációban kell alkalmazni, a darunavir/ritonavir 600/100 mg napi kétszeri dózist előíró alkalmazási rendje követendő. Ezt a kombinációt csak óvatossággal szabad alkalmazni. Lásd még a lenti, ritonavirre vonatkozó sort is.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Foszamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg naponta kétszer/100 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer)	Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség. Lásd még a lenti, ritonavirre vonatkozó sort.
Foszamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
Foszamprenavir/Szakvinavir/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	Nem javasolt, mivel ezáltal várhatóan mindkét proteázgátló expozíciója jelentősen csökken.
Indinavir/Efavirenz (800 mg 8 óránként/200 mg naponta egyszer)	Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 – ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Az indinavir expozíciók hasonló csökkenéseit figyelték meg, amikor 1000 mg 8 óránként adott indinavirt napi 600 mg efavirenzzel adtak együtt (CYP3A4-indukció) Efavirenz: Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Noha a csökkent indinavir-koncentráció klinikai jelentőségét nem állapították meg, efavirenzt és indinavirt is tartalmazó adagolási séma kiválasztásakor mindig figyelembe kell venni a megfigyelt farmakokinetikai kölcsönhatás mértékét. Indinavirrel vagy indinavir/ritonavirrel történő együttadáskor az efavirenz dózismódosítása nem szükséges. Lásd még a lenti, ritonavirre vonatkozó sort.
Indinavir/ritonavir/Efavirenz (800 mg naponta kétszer/100 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 – ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 – ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 – ↓ 59) ^b Efavirenz: Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció. Amikor az indinavirt ritonavirral és efavirenzzel együttesen alkalmazták, az indinavir C _{min} -értékének mértani középértéke (0,33 mg/l) magasabb volt, mint az indinavir önmagában történő, 8 óránkénti 800 mg-os dózisban való adagolásakor a C _{min} mértani középértéke (0,15 mg/l) vonatkozó irodalmi adatok. HIV-1 vírussal fertőzött betegeknél (n=6) az indinavir és az efavirenz farmakokinetikája általában hasonló volt ezen nem fertőzött önkéntesek esetében kapott adatokhoz.	

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Lopinavir/ritonavir lágy kapszula vagy belsőleges oldat/Efavirenz Lopinavir/ritonavir tabletta/Efavirenz (400/100 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer)	A lopinavir-expozíció jelentős csökkenése. Lopinavir koncentrációk: ↓ 30–40%	Efavirenzzel együtt adva még kell fontolni a lopinavir/ritonavir lágy kapszula vagy belsőleges oldat dózisainak 33%-os emelését (napi kétszer 4 kapszula/kb. 6,5 ml a napi kétszer 3 kapszula/5 ml helyett). Indokolt az óvatosság, mivel ez a dózismódosítás egyes betegek számára elégtelen lehet. Naponta egyszer 600 mg efavirenzzel együtt szedett lopinavir/ritonavir tabletták dózisát naponta kétszer 500/125 mg-ra kell emelni. Lásd még a lenti, ritonavirre vonatkozó sort.
(500/125 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer)	Lopinavir koncentrációk: hasonlóak az efavirenz nélkül naponta kétszer szedett 400/100 mg lopinavir/ritonavirhoz	
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg 8 óránként/600 mg naponta egyszer)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 – ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 – ↑ 33) A kombinációt általában jól tolerálták.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében nincs szükség.
Ritonavir/Efavirenz (500 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer)	Ritonavir: AUC reggel: ↑ 18% (↑ 6 – ↑ 33) AUC este: ↔ C _{max} reggel: ↑ 24% (↑ 12 – ↑ 38) C _{max} este: ↔ C _{min} este: ↑ 42% (↑ 9 – ↑ 86) ^b C _{min} este: ↑ 24% (↑ 3 – ↑ 50) ^b Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 – ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 – ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 – ↑ 46) ^b (a CYP közvetítette oxidatív metabolizmus gátlása) Amikor 500 mg-os vagy 600 mg-os dózisban, naponta kétszer adott ritonavirt efavirenzzel alkalmazták, a kombináció nem volt jól tolerálható (például szédülés, hányinger, paraesthesia, valamint a májenzimszintek emelkedése fordult elő). Nincs elegendő adat az efavirenz alacsony dózissal ritonavirral (100 mg, naponta egyszer vagy kétszer) történő alkalmazásának tolerálhatóságára vonatkozóan.	Az efavirenzt alacsony dózissal ritonavirral együtt alkalmazva, gondolni kell arra a lehetőségre, hogy a lehetséges farmakodinámiai interakció miatt az efavirenzzel kapcsolatos mellékhatások incidenciája növekedhet.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szakvinavir/ritonavir/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	Adagolási javaslat megállapításához nem áll rendelkezésre adat. Lásd még a fenti, ritonavirra vonatkozó sort. Az efavirenz szakvinavirrel, mint kizárólagos proteázgátlóval történő kombinált alkalmazása nem javasolt.
CCR5-antagonista		
Maravirok/Efavirenz (100 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer)	Maravirok: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 – ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 – ↓ 62) Az Efavirenz koncentrációit nem mérték, hatás nem várható.	Lásd a maravirok tartalmú gyógyszerek alkalmazási előírásait.
Integrázzál-transzfer-inhibitor		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg egyszeri dózis/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 indukció)	Dózismódosításra a raltegravir esetében nincs szükség.
NRTI-k és NNRTI-k		
NRTI-k/Efavirenz	Nem végeztek specifikus interakciós vizsgálatokat az efavirenz és NRTI-k között (kivéve: lamivudin, zidovudin és tenofovir-dizoproxil). Klinikailag jelentős kölcsönhatások nem várhatók, mivel az NRTI-k más reakcióúton metabolizálódnak, mint az efavirenz, ezért nem valószínű, hogy ugyanazokért a metabolikus enzimekért és eliminációs reakcióutakért versengenek, mint az efavirenz.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
NNRTI-k/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	Mivel hatásosság és biztonságosság szempontjából két NNRTI használata nem bizonyult előnyösnek, az efavirenz és egyéb NNRTI együttadása nem javasolt.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Hepatitis C-vírus elleni szerek		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg naponta háromszor/600 mg naponta egyszer)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (CYP3A indukció - a boceprevirre gyakorolt hatás) *0-8 óra A „nincs hatás” (↔) jelentése: ≤20% becsült átlagarány csökkenés vagy ≤25% becsült átlagarány növekedés	Efavirenzzel történő együttadaskor a boceprevir minimális plazmakoncentrációja lecsökkent. A boceprevir minimális koncentrációk megfigyelt csökkenésének klinikai kimenetelét közvetlenül nem értékelték.
Telaprevir/Efavirenz (1125 mg 8 óránként/600 mg naponta egyszer)	Telaprevir (8 óránként adott 750 mg-ra vonatkoztatva): AUC: ↓ 18% (↓ 8 - ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 - ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 - ↓ 34)% Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 - ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 - ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 - ↓ 19)% (efavirenz általi CYP3A indukció)	Efavirenz és telaprevir együttes adásakor 8 óránként 1125 mg telaprevirt kell alkalmazni.
Szimeprevir/Efavirenz (150 mg naponta egyszer /600 mg naponta egyszer)	Szimeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 - ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 - ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 - ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ A „nincs hatás” (↔) jelentése: ≤20% becsült átlagarány csökkenés vagy ≤25% becsült átlagarány növekedés (CYP3A4 enzim indukció)	Szimeprevir és efavirenz együttes alkalmazása a CYP3A4 efavirenz általi indukciója miatt a szimeprevir plazmakoncentrációinak jelentős csökkenéséhez vezetett, mely a szimeprevir terápiás hatásának megszűnését eredményezheti. A szimeprevir és efavirenz együttes alkalmazása nem javasolt.
Elbasvir/grazoprevir	Elbasvir: AUC: ↓54% C _{max} : ↓45% Grazoprevir: AUC: ↓83% C _{max} : ↓87%	A STOCRIN elbasvirral/grazoprevirrel történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont), mivel ez az elbasvirra/grazoprevirre adott virológiai válasz elmaradásához vezethet. A virológiai válasz elmaradásának oka a CYP3A4 vagy a P-gp indukciója által okozott elbasvir- és grazoprevir plazmakoncentrációk jelentős csökkenése (további információk az elbasvir/grazoprevir Alkalmazási előírásában).

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir/velpataszvir szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir	Szofoszbuvir: C _{max} ↑38% Velpataszvir AUC ↓53% C _{max} ↓47% C _{min} ↓57% Várható: ↓Voxilaprevir	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil szofoszbuvirral/velpataszvirral történő együttes alkalmazásáról kimutatták, hogy a velpataszvir plazmakoncentrációinak jelentős csökkenését eredményezi az efavirenz általi CYP3A indukció által, amely a velpataszvir terápiás hatásának elmaradását eredményezheti. Bár vizsgálatot nem végeztek a voxilaprevir-expozícióban hasonló csökkenésére lehet számítani. A STOCRIN szofoszbuvirral/velpataszvirral vagy szofoszbuvirral/velpataszvirral/voxilaprevirrel történő együttes alkalmazása nem javasolt (további információk a szofoszbuvir/velpataszvir vagy a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir Alkalmazási előírásában).
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	Az efavirenz glecaprevirrel/pibrentasvirrel történő együttes alkalmazása jelentősen csökkentheti a glecaprevir és pibrentasvir plazmakoncentrációit, amely csökkent terápiás hatást eredményezhet. A glecaprevir/pibrentasvir és az efavirenz együttes alkalmazása nem javasolt. További információkért olvassa el a glecaprevir/pibrentasvir Alkalmazási előírását.
Antibiotikumok		
Azitromicin/Efavirenz (600 mg egyszeri dózis/400 mg naponta egyszer)	Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
Klaritromicin/Efavirenz (500 mg 12 óránként/400 mg naponta egyszer)	Klaritromicin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 – ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 – ↓ 35) Klaritromicin 14-hidroximetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 – ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 – ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 – ↑ 19) (CYP3A4-indukció) Efavirenzzel és klaritromicinnel kezelt nem fertőzött önkéntesek 46%-ánál alakult ki bőrkiütés.	A klaritromicin plazmaszintjeiben bekövetkezett jelen változások klinikai jelentősége nem ismert. A klaritromicin helyett alternatív készítmények alkalmazását (pl.: azitromicin) lehet fontolóra venni. Az efavirenz dózismódosítására nincs szükség.
Egyéb makrolid antibiotikumok (pl.: eritromicin)/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	Adagolási javaslat megállapításához nem áll rendelkezésre adat.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Mycobaktérium elleni készítmények		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 – ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 – ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 – ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 – ↑ 1) (CYP3A4-indukció)	Efavirenzzel történő együttes adás esetén a rifabutin napi dózisát 50%-kal emelni kell. Fontolóra kell venni a rifabutin dózisának megkétszerezését olyan adagolási sémák esetén, ahol a rifabutint heti 2-3 alkalommal adják efavirenzzel kombinációban. Ezen dózismódosítás klinikai hatását nem vizsgálták kellőképpen. Dózismódosításkor figyelembe kell venni az egyéni tolerabilitást és virológiai választ (lásd 5.2 pont).
Rifampicin/Efavirenz (600 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 – ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 – ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 – ↓ 46) (CYP3A4- és CYP2B6-indukció)	Az 50 kg vagy ennél nagyobb testtömegű betegeknél, a rifampicinnel együtt adott efavirenz napi dózisának 800 mg-ra történő emelése a rifampicin nélkül alkalmazott 600 mg-os napi efavirenz dózissal elérhetőhöz hasonló expozíciót eredményezhet. Ezen dózismódosítás klinikai hatását nem vizsgálták kielégítő mértékben. Dózismódosításkor figyelembe kell venni az egyéni tolerabilitást és virológiai választ (lásd 5.2 pont). A rifampicin - beleértve a 600 mg-os dózist is - dózismódosítására nincs szükség.
Gomba elleni készítmények		
Itrakonazol/Efavirenz (200 mg 12 óránként/600 mg naponta egyszer)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 – ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 – ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 – ↓ 58) (az itraconazol koncentrációinak csökkenése: CYP3A4-indukció) Hidroxi-itraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 – ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 – ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 – ↓ 60) Efavirenz: Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai változás.	Mivel itraconazol esetében nem adható adagolási javaslat, megfontolandó az egyéb gomba elleni kezelés alkalmazása.
Pozakonazol/Efavirenz --/400 mg naponta egyszer	Pozakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G indukció)	A pozakonazol és az efavirenz egyidejű alkalmazása kerülendő, hacsak a beteg számára az előny nem nagyobb, mint a kockázat.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Vorikonazol/Efavirenz (200 mg naponta kétszer/400 mg naponta egyszer) Vorikonazol/Efavirenz (400 mg naponta kétszer/300 mg naponta egyszer)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% Vorikonazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 – ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 – ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 – ↑ 29) ** C _{max} : ↔ ** *önmagában adott, naponta kétszer 200 mg-mal összehasonlítva ** önmagában adott, naponta egyszer 600 mg-mal összehasonlítva (az oxidatív metabolizmus kompetitív gátlása)	Az efavirenz vorikonazollal történő együttes alkalmazásakor a vorikonazol fenntartó dózisát napi kétszer 400 mg-ra kell emelni, míg az efavirenz dózisát 50%-kal csökkenteni kell (azaz napi 300 mg-ra). Amikor a vorikonazol-kezelés befejeződött, vissza kell állítani az efavirenz kezdeti dózisát.
Flukonazol/Efavirenz (200 mg naponta egyszer/400 mg naponta egyszer)	Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében nincs szükség.
Ketokonazol és más imidazol gomba elleni készítmények	Az interakciót nem vizsgálták.	Adagolási javaslat megállapításához nem áll rendelkezésre adat.
Malária elleni készítmények		
Arteméter/lumefantrin/ Efavirenz (20/120 mg tabletta, egyenként 4 tablettát tartalmazó 6 dózis, mindegyik 3 napon keresztül/600 mg naponta egyszer)	Arteméter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihidro-artemizinin: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 indukció)	Mivel az arteméter, dihidro-artemizinin vagy lumefantrin csökkent koncentrációi a malária elleni hatásosság csökkenését eredményezhetik, óvatosság javasolt efavirenz és arteméter/lumefantrin tabletták együttes alkalmazásakor.
Atovakvon és proguanil hidroklorid/Efavirenz (250/100 mg egyszeri dózis/600 mg naponta egyszer)	Atovakvon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 – ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 – ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 – ↓ 65) C _{max} : ↔	Az atovakvon/proguanil efavirenzzel történő együttes alkalmazását kerülni kell.
SAVKÖZÖMBÖSÍTŐ KÉSZÍTMÉNYEK		
Áluminium-hidroxid–magnézium-hidroxid–szimetikon antacid/Efavirenz (30 ml egyszeri dózis/400 mg egyszeri dózis) Famotidin/Efavirenz (40 mg egyszeri dózis/400 mg egyszeri dózis)	Sem az alumínium/magnézium-hidroxid, sem a famotidin nem módosította az efavirenz felszívódását.	Az efavirenz és a gyomor pH-ját megváltoztató gyógyszerek együttes alkalmazása várhatóan nem befolyásolja az efavirenz felszívódását.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
SZORONGÁSCSÖKKENTŐ KÉSZÍTMÉNYEK		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg egyszeri dózis/600 mg naponta egyszer)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 – ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 – ↑ 32) Ezek a változások nem tekinthetők klinikailag jelentősnek.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében nincs szükség.
ANTIKOAGULÁNSOK		
Warfarin/Efavirenz Acenokumarol/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Az efavirenz potenciálisan növelheti vagy csökkentheti a warfarin vagy az acenokumarol plazmakoncentrációját és hatását.	A warfarin vagy az acenokumarol dózisának módosítására lehet szükség.
ANTI KONVULZÍV KÉSZÍTMÉNYEK		
Karbamazepin/Efavirenz (400 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 – ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 – ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 – ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 – ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 – ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 – ↓ 53) (a karbamazepin koncentrációinak csökkenése: CYP3A4-indukció; az efavirenz koncentrációinak csökkenése: CYP3A4- és CYP2B6-indukció) Az aktív karbamazepin-epoxid metabolit egyensúlyi állapotban mért AUC-, C _{max} - és C _{min} -értéke nem változott. Az efavirenz vagy a karbamazepin nagyobb dózisainak együttes alkalmazását nem vizsgálták.	Adagolási ajánlást nem lehet megállapítani. Mérlegelni kell egy alternatív antikonvulzív kezelés alkalmazását. A karbamazepin plazmaszintet időszakosan monitorozni kell.
Fenitoin, fenobarbitál, és egyéb olyan antikonvulzív készítmények, melyek a CYP450 izoenzim szubsztrátjai	Az interakciót nem vizsgálták. Efavirenzzel együtt adva a fenitoin, fenobarbitál és más olyan antikonvulzív készítmények esetében, melyek a CYP450 izoenzim szubsztrátjai, fennáll a plazmakoncentráció csökkenésének vagy növekedésének lehetősége.	Az efavirenz olyan antikonvulzív készítménnyel történő együttadásakor, mely a CYP450 izoenzim szubsztrátja, az antikonvulzív készítmény szintjeinek rendszeres monitorozása szükséges.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Valproinsav/Efavirenz (250 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer)	Nincs klinikailag jelentős hatással az efavirenz farmakokinetikájára. A korlátozott mennyiségű adatból arra következtethetünk, hogy nincs klinikailag jelentős hatással a valproinsav farmakokinetikájára.	Dózismódosításra az efavirenz esetében nincs szükség. A betegeket görcsrohamokra monitorozni kell.
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Klinikailag jelentős kölcsönhatások nem várhatók, mivel a vigabatrin és a gabapentin kizárólagosan a vizelettel, változatlan formában választódnak ki, és nem valószínű, hogy ugyanazokért a metabolikus enzimekért és eliminációs reakcióutakért versengenek, mint az efavirenz.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Szelektív szerotoninviszavétel-gátlók (SSRI-k)		
Szertralin/Efavirenz (50 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Szertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 – ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 – ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 – ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 – ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-indukció)	A szertralin dózisát a klinikai hatás függvényében kell emelni. Az efavirenz dózismódosítása nem szükséges.
Paroxetin/Efavirenz (20 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
Fluoxetin/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Mivel a fluoxetin a paroxetinéhez hasonló metabolikus profillal – vagyis erős CYP2D6-gátló hatással – rendelkezik, a fluoxetin esetében sem várható interakció.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
Norepinefrin és dopamin reuptake inhibitor		
Bupropion/Efavirenz [150 mg egyszeri dózis (elhúzódozó hatóanyagleadás)/600 mg naponta egyszer]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 – ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 – ↓ 47) Hidroxi-bupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 – ↑ 80) (CYP2B6 indukció)	A bupropion-dózis növelését a klinikai válasz alapján kell végezni, a bupropion ajánlott maximális adagját azonban nem szabad túllépni. Az efavirenz dózisát nem szükséges módosítani.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ANTIHIISZTAMINOK		
Cetirizin/Efavirenz (10 mg egyszeri dózis/600 mg naponta egyszer)	Cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 – ↓ 30) Ezek a változások nem tekinthetők klinikailag jelentősnek. Efavirenz: Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében nincs szükség.
KARDIOVASZKULÁRIS KÉSZÍTMÉNYEK		
Kalcium-csatorna-blokkolók		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 – ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 – ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 – ↓ 75) Dezacetil-diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 – ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 – ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 – ↓ 75) N-monodezmetil-diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 – ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 – ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 – ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 – ↑ 26) (CYP3A4-indukció) Az efavirenz farmakokinetikai jellemzőinek enyhe emelkedése nem tekinthető klinikailag jelentősnek.	A diltiazem dózisének módosítását a klinikai válaszhoz kell igazítani (lásd a diltiazem alkalmazási előírását). Az efavirenz dózismódosítására nincs szükség.
Verapamil, felodipin, nifedipin és nikardipin	Az interakciót nem vizsgálták. Amikor az efavirenzt olyan kalcium-csatorna-blokkolóval alkalmazzák együtt, mely a CYP3A4 enzim szubsztrátja, fennáll annak a lehetősége, hogy a kalcium-csatorna-blokkoló plazmakoncentrációja lecsökken.	A kalcium-csatorna-blokkoló dózisének módosítását a klinikai válaszhoz kell igazítani (lásd a kalcium-csatorna-blokkoló alkalmazási előírását).

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
LIPIDSZINT-CSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK		
HMG Co-A redukáz inhibitorok		
Atorvasztatin/Efavirenz (10 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Atorvasztatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 – ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 – ↓ 26) 2-hidroxi-atorvasztatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 – ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 – ↓ 23) 4-hidroxi-atorvasztatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 – ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 – ↓ 51) Összes aktív HMG Co-A redukáz inhibitor: AUC: ↓ 34% (↓ 21 – ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 – ↓ 26)	A koleszterinszinteket rendszeresen ellenőrizni kell. Az atorvasztatin dózismódosítására szükség lehet (lásd az atorvasztatin alkalmazási előírását). Az efavirenz dózismódosítására nincs szükség.
Pravasztatin/Efavirenz (40 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Pravasztatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 – ↓ 55) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 – ↑ 12)	A koleszterinszinteket rendszeresen ellenőrizni kell. A pravasztatin dózismódosítására szükség lehet (lásd a pravasztatin alkalmazási előírását). Az efavirenz dózismódosítására nincs szükség.
Szimvasztatin/Efavirenz (40 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Szimvasztatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 – ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 – ↓ 79) Szimvasztatinsav: AUC: ↓ 58% (↓ 39 – ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 – ↓ 58) Összes aktív HMG Co-A redukáz inhibitor: AUC: ↓ 60% (↓ 52 – ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 – ↓ 78) (CYP3A4-indukció) Az efavirenz atorvasztatinnal, pravasztatinnal vagy szimvasztatinnal történő együttadása nem befolyásolta az efavirenz AUC- vagy C _{max} - értékeit.	A koleszterinszinteket rendszeresen ellenőrizni kell. A szimvasztatin dózismódosítására szükség lehet (lásd a szimvasztatin alkalmazási előírását). Az efavirenz dózismódosítására nincs szükség.
Rozuvasztatin/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. A rozuvasztatin nagy mennyiségben változatlanul ürül a széklettel, így az efavirenzzel interakció nem várható.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Oralis: Etinilösztadiol+Norgesztimát/Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Etinilösztadiol:AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 - ↓ 25) Norelgesztromin (aktív metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 - ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 - ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 - ↓ 85) Levonorgesztrel (aktív metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 - ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 - ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 - ↓ 90) (metabolizmus-indukció) Efavirenz: nincs klinikailag jelentős reakció. Ezen hatások klinikai jelentősége nem ismert	A hormonális fogamzásgátlók mellett a mechanikus fogamzásgátlás valamely megbízható módját is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
Injekció: Depo-medroxiprogesteron acetát (DMPA)/Efavirenz (150 mg im. egyszeri dózis DMPA)	Egy három-hónapos gyógyszer-interakciós vizsgálat során az efavirenzt antiretrovirális terápia részeként kapó egyének, és az antiretrovirális terápiaiban nem részesülők között az MPA farmakokinetikai paramétereiben nem találtak lényeges eltérést. Ugyanerre az eredményre jutottak más kutatók is, habár a második vizsgálatban az MPA plazmaszintek változókényebbek voltak. A progeszteron plazmaszintje az efavirenzt és DMPA-t kapó egyéneknél mindkét vizsgálatban alacsonyak maradtak, ami megegyezik az ovuláció elnyomásának következményeivel.	Mivel kevés adat áll rendelkezésre, ezért a hormonális fogamzásgátlás mellett valamilyen megbízható mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
Implantátum: Etonogesztrel/Efavirenz	Az etonogesztrel expozíció csökkenésére (a CYP3A4 indukció következtében) számítani lehet. A forgalomba hozatalt követően az efavirenzt kapó egyéneknél néhány esetben beszámoltak az etonogesztrel fogamzásgátló hatásának sikertelenségéről.	A hormonális fogamzásgátlás mellett valamilyen megbízható mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisok)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK		
A CYP3A4 által metabolizált immunszuppresszánsok (pl.: ciklosporin, takrolimus, szilrolimusz)/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Az immunszuppresszáns csökkent expozíciója várható (CYP3A4-indukció). Ezek az immunszuppresszánsok előreláthatólag nem befolyásolják az efavirenz expozícióját.	Szükségessé válhat az immunszuppresszáns dózismódosítása. Az efavirenz kezelés megkezdésekor vagy abbahagyásakor az immunszuppresszáns koncentrációinak szigorú monitorozása javasolt legalább 2 hétig (az állandó koncentráció eléréséig).
OPIÁTOK		
Metadon/Efavirenz (stabil fenntartó dózis, 35-100 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 – ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 – ↓ 59) (CYP3A4-indukció) Egy HIV-fertőzött, intravénás drogokat fogyasztó betegeken végzett vizsgálat során az efavirenz metadonnal történő együttes adása a metadon plazmaszintjének csökkenését, és opiát-elvonási tünetek megjelenését idézte elő. Az elvonási tünetek enyhítése érdekében a metadon dózist átlagosan 22%-kal növelték.	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazás a QTc-intervallum megnyúlásának kockázata miatt kerülendő (lásd 4.3 pont).
Buprenorfin/naloxon/Efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Nincs klinikailag szignifikáns farmakokinetikai interakció.	A buprenorfin-expozíció csökkenésének ellenére a betegeknél nem voltak elvonási tünetek. Nem biztos, hogy dózismódosításra van szükség a buprenorfin, vagy az efavirenz esetében a gyógyszerek együttes alkalmazásakor.

^a egyéb jelzés hiányában 90%-os konfidencia-intervallum.

^b 95%-os konfidencia-intervallum.

Egyéb interakciók: Az efavirenz nem kötődik a kannabinoid receptorokhoz. Az efavirenzt kapott nem fertőzött és HIV-fertőzött egyéneknél néhány szűrővizsgálat kapcsán fals pozitív vizelet kannabinoid teszt eredményeket jelentettek. Ilyen esetekben egy specifikusabb módszerrel, pl.: gázkromatográfiával/tömegspektrométerrel történő, bizonyító erejű vizsgálat elvégzése javasolt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Minden esetben mechanikus (barrier-elvű) fogamzásgátlást is kell alkalmazni az egyéb fogamzásgátló módszerek (pl. a szájon át szedett vagy más hormonális fogamzásgátlók, lásd 4.5 pont) mellett. Az efavirenz hosszú felezési ideje miatt az efavirenz szedésének abbahagyását követő 12 hét során megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása javasolt.

Terhesség

Az efavirenz alkalmazása nem javasolt terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi az ilyen kezelést. A fogamzóképes nőkön terhességi tesztet kell elvégezni az efavirenz-kezelés megkezdése előtt (lásd 5.3 pont).

Hét retrospektív jelentés érkezett a velőcsőzáródási rendellenességeknek megfelelő eltérésekről, ide értve a meningomyelokélt, melyeknél az expozíció minden esetben olyan anyáknál következett be, akik az első trimeszterben kaptak efavirenzt tartalmazó kezelést (kivéve minden efavirenz-tartalmú fix kombinációs tablettát). A fix dózisú, efavirenzt, emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt tartalmazó kombinációs tabletták alkalmazása mellett két további (1 prospektív és 1 retrospektív) esetet jelentettek, köztük olyan eseményeket is, amelyek a velőcsőzáródási rendellenességekkel konzisztensek voltak. Ezen események és az efavirenz alkalmazása között nem mutattak ki ok-okozati összefüggést, az esetleges kapcsolat közöttük ismeretlen. Mivel a velőcsőzáródási rendellenességek a magzati fejlődés első 4 hetében alakulnak ki (a velőcső záródásának ideje alatt), ez a potenciális kockázat érintheti a terhesség első trimeszterében efavirenzt kapó nőket.

2013. júliusáig a retrovírus-elleni kezelés mellett létrejövő terhességek adatbázisába 904 prospektív jelentés érkezett a terhesség első trimeszterében bekövetkező efavirenz-tartalmú kezelési sémák alkalmazásáról, melyek közül 766 élveszületéssel végződött. A jelentések alapján egy gyermeknek velőcsőzáródási rendellenessége volt, az egyéb születési rendellenességek gyakorisága és típusai pedig hasonlítottak az efavirenzt nem tartalmazó kezelésnek kitett gyermekek és a HIV-negatív kontrollszemélyek körében megfigyeltekhez. Az általános népesség körében a velőcsőzáródási rendellenességek előfordulási aránya 0,5-1 eset 1000 élveszületésre vetítve.

Efavirenzzel kezelt majmok magzatainál fejlődési rendellenességeket figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Kimutatták, hogy az efavirenz kiválasztódik a humán anyatejbe. Az efavirenz újszülött gyermekekre/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az efavirenz alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni. A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Az efavirenz hím és nőstény patkányok termékenységére gyakorolt hatását csak olyan dózisoknál vizsgálták, melyeknél az elért szisztémás gyógyszerexpozíciós szintek megegyeztek vagy alatta maradtak az efavirenz javasolt dózisát szedő embereknél elért szisztémás gyógyszerexpozíciós szinteknek. Ezekben a vizsgálatokban az efavirenz (legfeljebb naponta kétszer 100 mg/ttkg dózissal) nem károsította a hím vagy nőstény patkányok párzását vagy termékenységét és nem volt befolyással a kezelt hím patkányok spermájára vagy ivadékaikra sem (legfeljebb naponta kétszer 200 mg dózissal). Az efavirenzt kapó nőstény patkányok ivadékaiknak reprodukciós képességei sem károsodtak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az efavirenz szédülést okozhat, ronthatja az összpontosítási képességet, és/vagy aluszékonyságot eredményezhet. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ha e tüneteket észlelik, kerülniük kell a potenciálisan veszélyes tevékenységeket (például a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

Az efavirenzt már több mint 9000 betegen tanulmányozták. Egy olyan, 1008 beteget tartalmazó alcsoporthoz, akik kontrollos klinikai vizsgálatokban naponta 600 mg efavirenzt kaptak proteázgátlókkal és/vagy NRTI-kkel kombináltan, a kezeléssel összefüggésben leggyakrabban észlelt, a betegek legalább 5%-ában jelentkező és legalább mérsékelt súlyossági fokot elérő mellékhatások a következők voltak: bőrkiütés (11,6%), szédülés (8,5%), hányinger (8,0%), fejfájás (5,7%) és fáradékonyság (5,5%). Az efavirenzzel kapcsolatban megfigyelhető legjelentősebb mellékhatások a bőrkiütés és az idegrendszeri tünetek (lásd 4.4 pont). Az idegrendszeri tünetek rendszerint nem sokkal a terápia megkezdése után jelentkeznek és általában 2-4 hét után megszűnnek. Az efavirenzzel kezelt betegeknél súlyos bőrreakciókat (Stevens–Johnson-szindróma és erythema multiforme), pszichiátriai mellékhatásokat, beleértve a súlyos depressziót is, befejezett öngyilkosságot és pszichózisszerű viselkedést, valamint görcsrohamokat jelentettek.

Az efavirenzt tartalmazó kezelési sémák hosszú távú biztonságossági profilját egy kontrollos vizsgálatban (006) értékelték, melyben a betegek az alábbi gyógyszereket kapták: efavirenz + zidovudin + lamivudin (n=412, átlagos időtartam: 180 hét), efavirenz + indinavir (n=415, átlagos időtartam: 102 hét), vagy indinavir + zidovudin + lamivudin (n=401, átlagos időtartam: 76 hét). A vizsgálat során az efavirenz hosszú távú alkalmazása nem társult semmiféle biztonságossági problémával.

A mellékhatások táblázatba foglalása

A kombinációs kezelésben (n=1008) ajánlott dózisban alkalmazott efavirenzzel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett közép súlyos vagy még súlyosabb mellékhatások, amelyeket a résztvevő vizsgálóorvosok a terápiával legalább is lehetségesen összefüggőnek ítélték, az alábbiakban kerülnek felsorolásra. A dőlt betűvel írt mellékhatásokat az efavirenzt tartalmazó, retrovírus elleni kezelési sémák során, a forgalomba hozatal követően tapasztalták. A gyakoriságot az alábbi megállapodás szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); vagy nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Immunrendszeri betegségek és tünetek	
nem gyakori	hyperszenzitivitás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
gyakori	hypertriglyceridaemia*
nem gyakori	hypercholesterinaemia*
Pszichiátriai kórképek	
gyakori	szokatlan álmok, szorongás, depresszió, insomnia*
nem gyakori	érzelmi labilitás, agresszió, tudatzavar, euphorikus állapot, hallucinációk, mánia, paranoia, pszichózis [†] , öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok, katatónia*
ritka	téveszme ^{††} , neurosis ^{††} , befejezett öngyilkosság ^{††*}

Idegrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	<i>cerebelláris eredetű koordinációs- és egyensúlyzavarok[‡], figyelemzavar (3,6%), szédülés (8,5%), fejfájás (5,7%), aluszékonyság (2,0%)*</i>
nem gyakori	<i>nyugtalanág, amnézia, ataxia, koordinációs zavarok, convulsiók, gondolkodási zavarok, tremor[‡]</i>
nem ismert	<i>encephalopathia</i>
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
nem gyakori	<i>homályos látás</i>
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
nem gyakori	<i>tinnitus[‡], vertigo</i>
Érbetegségek és tünetek	
nem gyakori	<i>kipirulás[‡]</i>
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	<i>hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, hányás</i>
nem gyakori	<i>pancreatitis</i>
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
gyakori	<i>aszpartát-aminotranszferáz (GOT/ASAT) emelkedett*, alanin-aminotranszferáz (GPT/ALAT) emelkedett*, gamma-glutamiltanszferáz (GGT) emelkedett*</i>
nem gyakori	<i>acut hepatitis</i>
ritka	<i>májelégtelenség^{††*}</i>
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
nagyon gyakori	<i>kiütés (11,6%)*</i>
gyakori	<i>pruritus</i>
nem gyakori	<i>erythema multiforme, Stevens–Johnson-szindróma*</i>
ritka	<i>fotoallergiás dermatitis[‡]</i>
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
nem gyakori	<i>gynaecomastia</i>
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
gyakori	<i>fáradtság</i>

^{*}, [‡], ^{††} Részletesebben lásd *A kiemelt mellékhatások leírása* című részt.

A kiemelt mellékhatások leírása

A forgalomba hozatalt követő mellékhatás-figyelésből származó információk

‡ Ezeket a mellékhatásokat a forgalomba hozatalt követő mellékhatás-figyelés során tapasztalták; a mellékhatások gyakoriságát ugyanakkor a 16 klinikai vizsgálat (n=3969) adatai alapján határozták meg.

‡‡ Ezeket a mellékhatásokat a forgalomba hozatalt követő mellékhatás-figyelés során tapasztalták, de a 16 klinikai vizsgálat során nem jelentették gyógyszerrel összefüggő mellékhatásként az efavirenzzel kezelt betegeknél. A „ritka” gyakorisági kategóriát az Alkalmazási előírásra vonatkozó Útmutató alapján (2. változat, 2009. szeptember) határozták meg a 0 eseményhez tartozó 95%-os konfidencia-intervallum becsült felső korlátja alapján, az ezekben a klinikai vizsgálatokban efavirenzzel kezelt egyének számát (n=3969) tekintve.

Bőrkiütés

Klinikai vizsgálatok során a 600 mg efavirenzzel kezelt beteg 26%-ánál jelentkezett bőrkiütés, míg a kontroll-csoportban kezelt betegeknél ez az arány 17% volt. A bőrkiütést az efavirenzzel kezelt betegek 18%-ánál tekintették a kezeléssel összefüggőnek. Az efavirenzzel kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál jelentkezett súlyos bőrkiütés, és 1,7%-ának kellett bőrkiütés miatt abbahagynia a terápiát. Az erythema multiforme vagy a Stevens–Johnson-szindróma előfordulási gyakorisága körülbelül 0,1%-os volt.

A kiütés rendszerint enyhe-, közép súlyos maculopapulosus bőrkiütés, amely az efavirenz-kezelés megkezdését követő első két héten belül jelentkezik. A legtöbb betegnél a kiütés az efavirenz-terápia folytatása esetén egy hónapon belül megszűnik. Az efavirenz adása újratekinthető azoknál a betegeknél, akik a terápiát kiütés jelentkezése miatt megszakították. Az efavirenz alkalmazásának újratekinthetésekor megfelelő antihisztaminok és/vagy kortikoszteroidok adása javasolt.

Az efavirenzzel szerzett tapasztalat korlátozott az olyan betegeknél, akik megszakították az NNRTI osztályba tartozó más, retrovírus elleni készítmények szedését. A nevirapinről efavirenz-terápiára történő áttérést követően a kiújuló bőrkiütések jelentett aránya – melyet főként a szakirodalomban publikált retrospektív kohorsz adatok támasztanak alá – 13–18% volt, ami hasonlít a klinikai vizsgálatokban efavirenzzel kezelt betegeknél megfigyelt arányhoz. (Lásd 4.4 pont.)

Pszichiátriai tünetek

Efavirenzzel kezelt betegek esetében súlyos pszichiátriai jellegű mellékhatásokról számoltak be. A kontroll vizsgálatokban a specifikus súlyos pszichiátriai események előfordulási gyakoriságai a következők voltak:

	Efavirenz kezelési séma (n=1008)	Kontroll kezelési séma (n=635)
- súlyos depresszió	1,6%	0,6%
- öngyilkossági gondolatok	0,6%	0,3%
- nem halálos kimenetelű öngyilkossági kísérletek	0,4%	0%
- agresszív viselkedés	0,4%	0,3%
- paranoid reakciók	0,4%	0,3%
- mániás reakciók	0,1%	0%

Fokozott ezeknek a súlyos pszichiátriai mellékhatásoknak a kockázata azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében pszichiátriai kórképek szerepelnek, ezeknél a betegeknél az előfordulási gyakoriság 0,3%-tól (mániás reakciók) 2,0%-ig (súlyos depresszió és öngyilkossági gondolatok) terjed. A forgalomba hozatalt követően befejezett öngyilkosságot, téveszmét, pszichózisszerű viselkedést és katatóniát is jelentettek.

Idegrendszeri tünetek

Kontrollos klinikai vizsgálatokban gyakran, de nem kizárólagosan az alábbi mellékhatásokat észlelték: szédülés, álmatlanság, aluszékonyság, koncentrációs zavar, szokatlan álmok. A betegek 19%-a észlelt mérsékelt-súlyos fokú idegrendszeri tüneteket (ebből súlyos tünet: 2%), míg a kontroll készítményeket kapó betegeknek ez az arány 9% volt (ebből súlyos tünet: 1%). Klinikai vizsgálatokban az efavirenzzel kezelt betegek 2%-a hagyta abba a terápiát ilyen tünetek jelentkezése miatt.

Az idegrendszeri tünetek rendszerint a terápia első 1–2 napjában kezdődnek, és az első 2–4 hét után általában megszűnnek. Egy fertőzésmentes önkéntesek bevonásával végzett vizsgálat során egy jellegzetes idegrendszeri tünet átlagosan a dózis után 1 órával jelentkezett, és a fennállás medián időtartama 3 óra volt. Az idegrendszeri tünetek gyakrabban léphetnek fel, ha az efavirenzt étkezéssel együtt veszik be, ami feltételezhetően az efavirenz megnövekedett plazmaszintjének tulajdonítható (lásd 5.2 pont). Úgy tűnik, hogy a gyógyszer lefekvés előtt történő bevétele javítja ezeknek a tüneteknek a tolerálhatóságát, és az javasolható a terápia első heteiben, valamint az olyan betegeknek, akik továbbra is tapasztalnak ilyen tüneteket (lásd 4.2 pont). A dózis csökkentése vagy a napi adag több részletre osztása nem járt kimutatható előnnyel.

A hosszútávú adatok elemzése azt mutatta, hogy a 24 hetes kezelést követően az újonnan fellépő idegrendszeri tünetek incidenciája az efavirenzzel kezelt betegeknek általában hasonló volt a kontroll karon megfigyelthez.

A forgalomba hozatalt követően ataxiát és encephalopathiát jelentettek az efavirenz magas szintjeivel összefüggésben, hónapokkal-évekkel az efavirenz-terápia megkezdését követően (lásd 4.4 pont).

Májelégtelenség

A forgalomba hozatalt követően kapott, májelégtelenségre vonatkozó jelentések közül néhány hirtelen fellépő, fulmináns lefolyású megbetegedésről számolt be, mely egyes esetekben transzplantációhoz vagy halálhoz vezetett, és olyan esetek is idetartoznak, ahol a betegeknek előzőleg sem májbetegség, sem egyéb azonosítható kockázati tényező nem állt fenn.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható rendellenességek

Májenzimek: A GOT (ASAT) és a GPT (ALAT) a fiziológias tartomány felső határának ötszörösét meghaladó szintre történő emelkedése a 600 mg efavirenzzel kezelt 1008 beteg 3%-ánál fordult elő (5-8% a 006 jelzésű vizsgálatban, hosszú távú kezelést követően). Hasonló emelkedés volt megfigyelhető a kontroll készítményekkel kezelt betegeknek is (5% a hosszú távú kezelést követően). A GGT a fiziológias tartomány felső határának ötszörösét meghaladó szintre történő emelkedése a 600 mg efavirenzzel kezelt összes beteg 4%-ánál és a kontroll kezelési sémákkal kezelt betegek 1,5-2%-ánál volt megfigyelhető (hosszú távú kezelést követően az efavirenzzel kezelt betegek 7%-ánál és a kontroll készítményekkel kezelt betegek 3%-ánál). A GGT-aktivitásnak az efavirenzzel kezelt betegekben észlelt izolált növekedése enzimindukciót tükrözhet. A hosszú távú vizsgálat (006) során mindkét kezelési csoportban a betegek 1%-a kilépett a vizsgálatból máj- vagy epebetegség miatt.

Amiláz: A klinikai vizsgálat során az 1008 betegből álló alcsoportban a normál tartomány felső határértékének 1,5-szeresénél nagyobb, tünetmentes szérumban amilázszint emelkedést figyeltek meg az

efavirenzzel kezelt betegek 10%-ánál és a kontroll készítményekkel kezelt betegek 6%-ánál. A szérum amilázszint tünetmentes emelkedésének klinikai jelentősége nem ismert.

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A gyermekek esetében előforduló mellékhatások általában a felnőttekéhez hasonlóak voltak. Gyermekek esetében gyakrabban figyeltek meg kiütéseket (efavirenzzel 48 héten át kezelt 57 gyermek 46%-ánál figyeltek meg kiütések jelentkezését), melyek több esetben öltöttek súlyos formát (súlyos kiütéseket figyeltek meg a gyermekek 5,3%-ánál). Gyermekekben az efavirenz-kezelés megkezdése előtt fontolóra lehet venni a megfelelő antihisztaminokkal történő megelőző kezelést. Noha fiatal gyermekek esetében nehéz megfigyelni az idegrendszeri tüneteket, ezek látszólag ritkábban fordulnak elő gyermekeknél és általában enyhébb fokúak. Egy 57 gyermek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban a betegek 3,5%-a észlelt mérsékelt fokú idegrendszeri tüneteket, leggyakrabban szédülést. Egyetlen gyermek esetében sem észleltek súlyos tüneteket és egyetlen esetben sem kellett idegrendszeri tünetek miatt a kezelést felfüggeszteni. Tizenkilenc, 3–8 év közötti gyermek közül, akik efavirenz belsőleges oldatot és nelfinavirt (napi háromszor 20–30 mg/ttkg) kaptak egy vagy több NRTI-vel kombinálva, hatnál (32%) fordult elő hasmenés.

Egyéb különleges betegcsoportok

Májenzimek a hepatitis B-vel vagy C-vel egyidejűleg fertőzött betegeknél

A 006 jelzésű vizsgálat során kapott hosszú távú adatok alapján az efavirenzt tartalmazó kezelési sémákkal (a kezelés medián időtartama 68 hét) kezelt betegek közül 137-en, illetve a kontroll készítményekkel (medián időtartam 56 hét) kezelt betegek közül 84-en mutattak szeropozitivitást a hepatitis B- (felületi antigén pozitív) és/vagy C- (hepatitis C-ellenanyag pozitív) szűrés során. A 006 jelzésű vizsgálatban az egyidejű fertőzésekben szenvedőknél az efavirenz-csoportba tartozó betegek 13%-ánál, illetve a kontroll-csoportba tartozók 7%-ánál figyeltek meg a normálértékek felső határának ötszörösét meghaladó GOT (ASAT)-emelkedést, valamint külön-külön, a betegek 20%-ánál, illetve 7%-ánál figyeltek meg a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó GPT- (ALAT)-emelkedést. Az egyidejű fertőzésekben szenvedőknél az efavirenzzel kezelt betegek 3%-ánál és a kontroll-csoportba tartozó betegek 2%-ánál hagyták abba a vizsgálatot májbetegség miatt (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [X-függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Egyes betegek, akik véletlenül naponta kétszer 600 mg dózisban vették be az efavirenzt, az idegrendszeri tünetek fokozott jelentkezéséről számoltak be. Egy beteg önkéntelen izomösszehúzóásokat tapasztalt.

Az efavirenz-túlادagolás általános szupportív kezelést igényel, amely magában foglalja a beteg életfunkcióinak monitorozását és klinikai állapotának megfigyelését is. Az aktív szén esetleges alkalmazása elősegíti a fel nem szívódott efavirenz szervezetből való eltávolítását. Az efavirenz túlادagolásának specifikus ellenszere nincs. Mivel az efavirenz erősen kötődik a fehérjékhez, nem valószínű, hogy dialízissel jelentősebb mennyiséget el lehetne távolítani a vérből.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók.
ATC-kód: J05A G03

Hatásmechanizmus

Az efavirenz a HIV-1 nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátlója (NNRTI). Az efavirenz a HIV-1 reverz transzkriptáz (RT) nem kompetitív inhibitora, és nem gátolja jelentős mértékben a HIV-2 RT-t, illetve a HIV-2 sejt DNS-polimerázait (α , β , γ vagy δ).

Szív-elektrofiziológia

Az efavirenz QTc-intervallum-megnyúlásra gyakorolt hatását egy nyílt, pozitív és placebokontrollos, fix egyszeres szekvenciájú, 3 periódusú, 3 kezelésből álló, keresztezett elrendezésű, QT-vizsgálatban értékelték 58, CYP2B6 polimorfizmust mutató, egészséges önkéntes bevonásával. Az efavirenz átlagos C_{max} -értéke CYP2B6 *6/*6 genotípusú vizsgálati alanyoknál a 14 napon át adott 600 mg-os napi dózist követően 2,25-szoros volt a CYP2B6 *1/*1 genotípusú alanyoknál megfigyelt átlagos C_{max} -értéknek. Az efavirenz koncentráció és a QTc-intervallum megnyúlása között pozitív összefüggést figyeltek meg. A koncentráció és a QTc közötti összefüggés alapján, az átlagos QTc-intervallum-megnyúlás és annak 90%-os felső határérték konfidencia intervalluma 8,7 ms és 11,3 ms a CYP2B6*6/*6 genotípusú vizsgálati alanyoknál a 14 napon át adott 600 mg-os napi dózist követően (lásd 4.5 pont).

Vírus elleni aktivitás

A vad típusú vagy zidovudin-rezisztens laboratóriumi és klinikai izolátumok *in vitro* 90 – 95%-os gátlásához szükséges szabad efavirenz-koncentráció lymphoblastoid sejt vonalakon, a perifériás vér mononukleáris sejtjein (PBMC) és a makrophag/monocyta tenyészetekben 0,46 és 6,8 nM között változott.

Rezisztencia

Az efavirenznek az RT 48-as, 108-as, 179-es, 181-es vagy 236-os pozícióiban, illetve a proteázban aminosav-szubsztitúciókkal rendelkező vírus-variánsokkal szemben sejttenyészetben mutatott hatékonysága hasonló volt a vad típusú vírustörzsekkel szemben megfigyelt hatékonysághoz. A sejttenyészetben az efavirenzzel szembeni legnagyobb rezisztenciát eredményező egyedi szubsztitúciók a 100-as pozícióban bekövetkezett, leucinről izoleucinra történő változás (L100I, 17–22-szeres rezisztencia), valamint a 103-as pozícióban bekövetkezett, lizinről aszparaginra történő változás (K103N, 18–33-szoros rezisztencia). A hatékonyság több mint 100-szoros csökkenését figyelték meg azon HIV-variánsok esetében, amelyek az RT-n bekövetkezett más aminosav-szubsztitúciók mellett a K103N-t is mutatták.

A K103N volt a leggyakrabban észlelt RT-szubsztitúció az azokból a betegekből származó vírusizolátumok esetén, akiknél az indinavirrel vagy zidovudinnal + lamivudinnal kombinált efavirenz klinikai vizsgálatainak során a vírusterhelés jelentős mértékű fokozódását tapasztalták. Ez a mutáció az efavirenzzel kezelt és virológiai hatástalanságot mutató betegek 90%-ában volt megfigyelhető. A RT 98-as, 100-as, 101-es, 108-as, 138-as, 188-as, 190-es vagy 225-ös pozícióiban bekövetkezett szubsztitúciókat szintén megfigyelték, de csekélyebb gyakorisággal, és gyakran csak a K103N-nel kombináltan. A RT aminosav-szubsztitúcióinak az efavirenz-rezisztenciával összefüggő eloszlása független volt az efavirenzzel kombináltan alkalmazott más vírus elleni gyógyszerektől.

Keresztrezisztencia

Az efavirenz, a nevirapin és a delavirdin sejtenyészetben meghatározott keresztrezisztencia-profilja azt mutatta, hogy a K103N-szubsztitúció fogékonyság-csökkenést eredményez mindhárom NNRTI-vel szemben. A három megvizsgált delavirdin-rezisztens klinikai izolátum közül kettő keresztrezisztenciát mutatott az efavirenzre, és tartalmazta a K103N-szubsztitúciót. Egy harmadik izolátum, amely a RT 236-os pozíciójában hordozott szubsztitúciót, nem mutatott keresztrezisztenciát az efavirenzzel szemben.

Az efavirenz klinikai vizsgálataiba bevont és a kezelés sikertelenségét (a vírusterheltség ismételt fokozódását) mutató betegek perifériás vérenek mononukleáris sejtjeiből (PMBC) nyert vírusizolátumokat megvizsgálták az NNRTI-ekkel szembeni fogékonyság szempontjából. A korábban efavirenz-rezisztensként jellemzett tizenhárom izolátum a nevirapinra és a delavirdinre is rezisztensnek bizonyult. Ezen NNRT-rezisztens izolátumok közül ötről megállapították, hogy bennük K103N szubsztitúció, vagy egy valin-izoleucin szubsztitúció van jelen az RT 108-as pozíciójában (V108I). Az efavirenz-kezelés sikertelensége esetén nyert vírusizolátumok közül három izolátum sejtenyészetben érzékeny maradt az efavirenzre, és érzékeny volt a nevirapinra és a delavirdinre is.

Az efavirenz és a proteázgátlók közötti keresztrezisztencia lehetősége a célenzimek különbözősége miatt - csekély. Az efavirenz és az NRTI-k közötti keresztrezisztencia lehetősége a célon található eltérő kötőhelyek és a különböző hatásmechanizmus miatt szintén csekély.

Klinikai hatásosság

Az efavirenzt nem tanulmányozták előrehaladott HIV-betegségben szenvedő (nevezetesen < 50 sejt/mm³ CD4-számmal rendelkező) betegek, illetve proteázgátló- vagy NNRTI-kezelésben részesült betegek bevonásával végzett ellenőrzött vizsgálatokban. A didanozint vagy zalcitabint tartalmazó kombinációkkal végzett ellenőrzött vizsgálatokból korlátozott mennyiségű klinikai tapasztalat áll rendelkezésre.

NRTI-ekkel és/vagy proteázgátlókkal kombinációban adott efavirenzzel végzett, körülbelül egy éves időtartamú, két kontrollos klinikai vizsgálat (006 és ACTG 364) a vírusterheltségnek a vizsgálat mennyiségi kimutathatósági határa alá történő csökkenését, valamint a CD4-lymphocyták számának növekedését mutatta a korábban retrovírus elleni terápiában nem részesült és az NRTI-ekkel korábban már kezelt HIV-fertőzött betegekben. A 020 jelű vizsgálat hasonló aktivitást mutatott korábban NRTI-ekkel már kezelt betegekben egy 24 hetes időszak során. E vizsgálatokban az efavirenz dózisa 600 mg volt naponta egyszer; az indinavir dózisa 8 óránként 1000 mg volt, ha azt az efavirenzzel kombináltan alkalmazták, és 8 óránként 800 mg volt az efavirenz nélküli alkalmazás esetén. A nelfinavir dózisa 750 mg volt naponta háromszor. E vizsgálatok mindegyikében az NRTI-k 12 óránként adandó szokásos dózisait alkalmazták.

A 006 jelű vizsgálat, ami egy nyílt, randomizált vizsgálat volt, az efavirenz + zidovudin + lamivudin vagy az efavirenz + indinavir kezeléseket hasonlította össze az indinavir + zidovudin + lamivudin kezelésekkel 1266 olyan betegnél, akik a vizsgálat kezdete előtt nem kaptak efavirenzt, lamivudint, NNRTI- és proteázgátlókat. A kiindulási átlagos CD4-sejtszám 341 sejt/mm³, a kiinduláskor mért átlagos HIV-RNS szint 60 250 kópia/ml volt. A 006 jelű vizsgálatban legalább 48 héten át részt vevő, 614 betegből álló alcsoportra vonatkozó hatékonysági eredményeket a 3. táblázat tartalmazza. A terápiás választási arányok elemzése során (a vizsgálatok be nem fejezését sikertelen kezelésnek vették (NC = F)), azokat a betegeket, akik bármely okból korábban hagyták abba a vizsgálatot, vagy akiknél hiányzott egy HIV-RNS mérési eredmény, melyet a vizsgálati módszer mennyiségi kimutatási határa feletti mérési eredmény előzött meg vagy követett, olyan betegeknek tekintették, akiknek a hiányzó vizsgálati időpontokban 50 feletti vagy 400 kópia/ml feletti HIV-RNS-értékeik voltak.

3. táblázat: A 006 jelzésű vizsgálatban kapott hatékonysági eredmények

		A kezelésre reagálók aránya (NC = F ^a) A plazma HIV-RNS-tartalma		A kiindulási CD4-sejtszámhoz viszonyított átlagos változás sejt/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 kópia/ml (95%-os CI ^b)	< 50 kópia/ml (95%-os CI ^b)	
Kezelési sémák ^d	n	48 hét	48 hét	48 hét
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

^a NC = F, a vizsgálatot be nem fejezők = sikertelen kezelés.

^b CI, konfidenciaintervallum.

^c S.E.M., a középérték szórása.

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

A 006 jelzésű vizsgálat (melynek folyamán 160 beteg kapott EFV+IDV-kezelést, 196 beteg EFV + ZDV + 3TC-kezelést és 127 beteg IDV + ZDV + 3TC-kezelést) 168 hetes adatai a válasz tartósságára utalnak a 400 kópia/ml alatti HIV-RNS-értékkel és az 50 kópia/ml alatti HIV-RNS-értékkel rendelkező betegek arányában kifejezve, illetve a kiindulási CD4-sejtszámhoz képest mért átlagos változás mértékében kifejezve.

Az ACTG 364 és a 020 jelzésű vizsgálatokban kapott hatékonysági eredményeket a 4. táblázat tartalmazza. Az ACTG 364 jelzésű vizsgálatba 196 beteget vontak be, akik NRTI-kezelést kaptak, viszont nem kaptak proteázgátlókat vagy NNRTI-ket. A 020 jelzésű vizsgálatba 327 beteget vontak be, akik NRTI-kezelést kaptak, viszont nem kaptak proteázgátlókat vagy NNRTI-ket. Az orvosok a vizsgálat kezdetekor megváltoztathatták az NRTI kezelési sémát. A terápiás válaszok aránya azoknál volt a legmagasabb, akiknél NRTI-ket váltottak.

4. táblázat: Az ACTG 364 és a 020 jelzésű vizsgálatokban kapott hatékonysági eredmények

A vizsgálat száma/ kezelési sémák ^b	n	A kezelésre reagálók aránya (NC=F ^a) A plazma HIV-RNS-tartalma				A kiindulási CD4-sejtszámhoz viszonyított átlagos változás	
		%	(95%-os CI) ^c	%	(95%-os CI)	sejt/mm ³	(S.E.M. ^d)
ACTG 364 jelzésű vizsgálat 48 hét		< 500 kópia/ml		< 50 kópia/ml			
EFV + NFV + NRTI-k	65	70	(59; 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTI-k	65	58	(46; 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTI-k	66	30	(19; 42)	---	---	94	(13,6)
020 jelzésű vizsgálat 24 hét		< 400 kópia/ml		< 50 kópia/ml			
EFV + IDV + NRTI-k	157	60	(52; 68)	49	(41,58)	104	(9,1)
IDV + NRTI-k	170	51	(43; 59)	38	(30,45)	77	(9,9)

^a NC = F, a vizsgálatot be nem fejezők = sikertelen kezelés.

^b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleozid reverztranszkriptáz-gátló; NFV, nelfinavir.

^c CI, konfidenciaintervallum.

^d S.E.M., a középérték szórása.

---, nem végezték el

Gyermekek: Az ACTG 382 egy jelenleg folyó, nem kontrollos vizsgálat, melyben 57, korábban NRTI-vel kezelt gyermekgyógyászati (3–16 éves) beteg szerepel. A vizsgálat a nelfinavirral (20–30 mg/ttkg naponta háromszor) és egy vagy több NRTI-vel kombinációban adott efavirenz farmakokinetikai tulajdonságait, vírus elleni aktivitását és biztonságosságát jellemzi. Az efavirenz kezdő dózisa egy 600 mg-os dózissal egyenértékű dózis volt (a testtömeg alapján kalkulált testmérettel számolva). A kezelésre történő válaszadási arány – a 48. héten < 400 kópia/ml plazma-HIV-RNS-értéket mutató betegek százalékarányának NC=F elemzése alapján – 60% volt (95%-os CI: 47; 72), az < 50 kópia/ml plazma-HIV-RNS-értéket mutató betegek százalékaránya alapján 53% (CI: 40; 66) volt. Az átlagos CD4-sejtszámok a kiindulási értékről $63 \pm 34,5$ sejt/mm³ értékkel emelkedtek. A kezelésre adott válasz időtartama a felnőttekben megfigyelthez volt hasonló.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az efavirenz plazmaszintjei a fertőzésmentes önkénteseknek szájon át adott egyetlen, 100 mg-tól 1600 mg-ig terjedő dózis beadása után 5 órával érték el a csúcskoncentrációt (1,6–9,1 µM). A C_{max}- és az AUC-értékek az 1600 mg-os dózsig dózisfüggő módon nőttek. E növekedés nem volt lineáris, ami azt jelezte, hogy magasabb dózisok esetén csökken a felszívódás. A plazmabeli csúcskoncentrációk eléréséhez szükséges idő (3–5 óra) a többszöri beadást követően nem változott, és a plazmakoncentrációk állandó szintje 6–7 nap alatt alakult ki.

HIV-fertőzött betegekben egyensúlyi (állandósult) állapotban az átlagos C_{max}, az átlagos C_{min} és az átlagos AUC a 200 mg-os, 400 mg-os és 600 mg-os napi dózissal lineáris volt. A naponta egyszer 600 mg efavirenzzel kezelt 35 betegben egyensúlyi állapotban az átlagos C_{max} $12,9 \pm 3,7$ µM (29%) [átlag ± S.D. (% C.V.)], a C_{min} $5,6 \pm 3,2$ µM (57%), az AUC pedig 184 ± 73 µM·h (40%) volt.

A táplálék hatása

Egyszeri 240 mg-os dózisú efavirenz belsőleges oldattal kezelt nem fertőzött önkéntesekben az AUC- és a $C_{\max}$ értékei zsírban gazdag táplálékkal együtt történő bevételekor 30%-kal ill 43%-kal nőttek az éhgyomri bevételekhez képest.

Eloszlás

Az efavirenz erősen (mintegy 99,5–99,75%-ban) kötődik az emberi vérplazma fehérjéihez, elsősorban az albuminhoz. A legalább egy hónapon át naponta egyszer 200–600 mg efavirenzt kapó HIV-1 fertőzött betegekben (n=9) a cerebrospinalis folyadékban mérhető koncentrációk a megfelelő plazmakoncentrációk 0,26–1,19%-a között változtak (átlag: 0,69%). Ez az arány mintegy háromszor nagyobb, mint az efavirenz fehérjéhez nem kötött (szabad) frakciójának plazmakoncentrációja.

Biotranszformáció

Embereken folytatott vizsgálatok, valamint az emberi máj-mikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az efavirenzt elsősorban a citokróm P450 rendszer metabolizálja hidroxilezett metabolitokká, majd később ezek a hidroxilezett metabolitok glukuronidokká alakulnak. E metabolitok jórészt hatástalanok a HIV-1-vírussal szemben. Az *in vitro* vizsgálatok eredményei szerint a CYP3A4 és a CYP2B6 az efavirenz metabolizmusáért felelős legfontosabb izoenzim, és hogy az efavirenz gátolja a 2C9, 2C19 és 3A4 P450 izoenzimeket. *In vitro* vizsgálatokban az efavirenz nem gátolta a CYP2E1-et, míg a CYP2D6-ot és a CYP1A2-t csak a klinikai körülmények között elérhető szinteknél jóval magasabb koncentrációkban gátolta.

Az efavirenz plazma-expozíció nagyobb mértékű lehet azokban a betegekben, akik a CYP2B6 izoenzim homozigóta G516T genetikai variánsát hordozzák. Ezen összefüggés klinikai hatásai ismeretlenek, mindazonáltal az efavirenzzel kapcsolatos mellékhatások gyakoriságának és súlyosságának lehetséges növekedése nem zárható ki.

Az efavirenzről kimutatták, hogy indukálja a CYP3A4-et valamint a CYP2B6-ot, és ezáltal megindítja saját metabolizmusát, mely néhány betegnél klinikailag releváns lehet. Fertőzésmentes önkéntesekben a 10 napon át naponta több dózisban adott 200 - 400 mg efavirenz az előre jelzettnél (22–42%-kal) kisebb mértékű felhalmozódást és rövidebb terminális felezési időt mutatott az egyszeri dózis alkalmazásával összehasonlítva (lásd alább). Az efavirenzről azt is kimutatták, hogy az UGT1A1 induktora. A raltegravir- (egy UGT1A1-szubsztrát) expozíció csökken efavirenz jelenlétében (lásd 4.5 pont, 2. táblázat).

Noha az *in vitro* adatok azt sugallják, hogy az efavirenz gátolja a CYP2C9-et és a CYP2C19-et, efavirenzzel történt *in vivo* együttes alkalmazás során ezen enzimek szubsztrátjaival mind emelkedett, mind csökkent expozíciót mutató, egymásnak ellentmondó jelentések születtek. Az együttes alkalmazás végső hatása nem egyértelmű.

Elimináció

Az efavirenz viszonylag hosszú terminális felezési idővel rendelkezik: ez az idő egy dózis után legalább 52 óra, több dózis után 40 - 55 óra. A radioaktív izotóppal jelölt efavirenz-dózis mintegy 14–34%-a volt visszanyerhető a vizeletből, és a dózis kevesebb mint 1%-a ürült a vizelettel változatlan efavirenz formájában.

Májkárosodás

Egy egyetlen dózissal végzett vizsgálatban az efavirenz felezési ideje megkétszereződött a súlyos májműködési zavarban (Child–Pugh C stádium) szenvedő egyetlen vizsgált betegnél, ami a sokkal nagyobb mértékű akkumuláció lehetőségére utal. Egy többszöri adagolással végzett vizsgálatban az enyhe májkárosodásban szenvedő betegek esetében (Child–Pugh A stádium) az efavirenz farmakokinetikája a kontroll-csoportéhoz viszonyítva nem mutatott jelentős eltérést. Nem állt

rendelkezésre elegendő adat annak meghatározására, hogy a középsúlyos vagy súlyos májkárosodás (Child–Pugh B vagy C stádium) hatással van-e az efavirenz farmakokinetikájára.

Nem, rassz, idős kor

Noha korlátozott számú adat arra utal, hogy nők, valamint az ázsiai és a csendes-óceáni szigetvilágban élő betegek esetében nagyobb mértékű lehet az efavirenz-expozíció, nem tűnik úgy, hogy e betegek kevésbé tolerálnák az efavirenzt. Idős betegeknek még nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

Gyermekek és serdülők

17 beteg gyermeknek kísérleti jelleggel a forgalmazott készítményhez hasonló belsőleges oldatot adtak, melyet a testméret alapján úgy állítottak be, hogy a felnőtt 600 mg-os kapszulával legyen egyenértékű. Ezeknél a betegeknél a dinamikus egyensúlyi állapotban mért $C_{\max}$ 11,8 μM , a $C_{\min}$ 5,2 μM volt, az AUC-értéke pedig 188 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ volt. Közülük 6 olyan 3–5 éves gyermek volt, akik megfelelő compliance mellett kapták a kezelést; náluk az átlagos AUC 147 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ volt, ami a vártnál 23%-kal kevesebb. Ezért az 1. táblázatban az efavirenz belsőleges oldat javasolt dózisa nagyobb az ilyen fiatalabb korú gyermekek esetében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos genotoxicitási vizsgálatokban az efavirenz nem mutatott mutagén vagy clastogen hatást.

Az efavirenz patkányokban magzatfelszívódást váltott ki. Az emberekben megfigyelthez hasonló efavirenz-plazmakoncentrációkat eredményező dózissal kezelt *Cynomolgus* majmokban 20 magzat/újszülött közül 3-ban fejlődési rendellenességeket figyeltek meg. Egy magzatnál agyhiány, egyoldali szemhiány és a nyelv másodlagos megnagyobbodása, egy másik magzatnál kisszeműség (microphthalmia), egy harmadik magzatnál pedig szájpadahasadék (farkastorok) volt megfigyelhető. Az efavirenzzel kezelt patkányok és nyulak magzataiban nem lehetett fejlődési rendellenességeket megfigyelni.

Epeút-hyperplasia volt kimutatható olyan *Cynomolgus* majmokban, melyek az efavirenzt 1 éven keresztül vagy tovább kapták olyan dózisban, amely mintegy kétszer akkora átlagos AUC-értékeket eredményezett, mint a javasolt dózissal kezelt emberekben megfigyelhető értékek. Az epeút-hyperplasia az adagolás abbahagyását követően visszafejlődött. Patkányokban epeút-fibrosist is megfigyeltek. Néhány majomnál átmeneti görcsöket figyeltek meg az efavirenz egy éven keresztül vagy annál tovább olyan dózisban történő adása során, mely 4–13-szor akkora AUC-értéket eredményezett, mint a javasolt dózisban kezelt emberekben megfigyelt érték (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Karcinogenitási vizsgálatok során nőstény egerekben a máj- és tüdődaganatok incidenciájának emelkedését észlelték, ez hím egerek esetében nem volt megfigyelhető. A tumorképződés mechanizmusa és annak potenciális humán vonatkozásai nem ismeretesek.

Hím egerekben, valamint hím vagy nőstény patkányokban efavirenz adása során nem tapasztalták semmilyen tumor előfordulási gyakoriságának emelkedését. Bár a karcinogenitási potenciál emberek esetében nem ismert, a fenti adatok alapján az efavirenz klinikai haszna felülmúlja az esetlegesen fennálló karcinogenitási kockázatot.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Közepes lánchosszúságú trigliceridek

Benzooesav (E 210)

Eper/menta aroma (benzil-alkohol (E1519) és propilénlikolt (E1520) tartalmaz)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Az üveg első felbontásától számítva: 1 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

180 ml belsőleges oldatot tartalmazó, polipropilén gyermekbiztonsági zárokupakkal ellátott HDPE-palack. A doboz egy szájfecskendőt, illetve egy, a palack nyakába illeszthető csatlakozó feltétet tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/111/005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1999. május 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. április 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

STOCRIN 600 mg filmdoboz
STOCRIN 50 mg filmdoboz
STOCRIN 200 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

STOCRIN 600 mg filmdoboz

600 mg efavirenzt tartalmaz filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

249,6 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) filmdobozként.

STOCRIN 50 mg filmdoboz

50 mg efavirenzt tartalmaz filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

20,8 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) filmdobozként.

STOCRIN 200 mg filmdoboz

200 mg efavirenzt tartalmaz filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

83,2 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) filmdobozként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz.

STOCRIN 600 mg filmdoboz

Sötét sárga, hosszúságú alakú, egyik oldalán "225" mélynyomású jelzéssel ellátva.

STOCRIN 50 mg filmdoboz

Sárga, kerek, egyik oldalán „113” jelöléssel ellátva.

STOCRIN 200 mg filmdoboz

Sárga, kerek, egyik oldalán „223” jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A STOCRIN az 1-es típusú humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött felnőttek, serdülők és 3 éves vagy annál idősebb gyermekek vírus elleni kombinációs kezelésére javallott.

A STOCRIN-t nem tanulmányozták kellő alaposítással az előrehaladott HIV-betegségben szenvedőknél, nevezetesen a < 50 sejt/mm³-es CD4-számmal rendelkező betegeknél, vagy olyanokon, akiknél a proteázgátlót tartalmazó gyógyszer-kombinációkat sikertelenül alkalmazták. Jóllehet az efavirenz proteázgátlókkal mutatott keresztrezisztenciáját nem dokumentálták, jelenleg nem áll rendelkezésre elégséges adat arra vonatkozóan, hogy a STOCRIN-t tartalmazó kezelési kombinációk sikertelensége után a proteázgátlókra alapozott kombinációs terápia milyen hatékonyságú.

A klinikai és farmakodinámiás tudnivalók összefoglalását lásd az 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a HIV-fertőzés kezelésében gyakorlattal rendelkező orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Az efavirenzt más retrovírus elleni gyógyszerekkel kombináltan kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Az idegrendszeri mellékhatások tolerálhatóságának javítása érdekében a gyógyszer lefekvés előtti bevétele ajánlott (lásd 4.8 pont).

Felnőttek

A nukleozid-analóg reverztranszkriptáz-gátlókkal (NRTI-k) és proteázgátlókkal vagy anélkül (lásd 4.5 pont) kombinációban adott efavirenz javasolt dózisa 600 mg szájon át, naponta egyszer.

Dózismódosítás

Ha az efavirenzt vorikonazollal együtt adják, akkor a vorikonazol fenntartó dózisát 12 óránként 400 mg-ra kell emelni és az efavirenz dózisát 50%-kal, azaz napi egyszer 300 mg-ra kell csökkenteni. Amikor a vorikonazol-kezelés befejeződött, az efavirenz kezdeti dózisát vissza kell állítani (lásd 4.5 pont).

Ha az efavirenzt rifampicinnel adják együtt 50 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegeknek, az efavirenz dózisának napi 800 mg-ra történő emelése mérlegelhető (lásd 4.5 pont).

Gyermekek és serdülők (3 éves–18. életévet betöltött korcsoport)

A proteázgátlókkal és/vagy NRTI-kkel kombinációban adott efavirenz 3 éves–18. életévet betöltött korú betegek számára javasolt dózisát az 1. táblázat mutatja. Az efavirenz filmtablettát csak olyan gyermekeknek szabad adni, akik képesek azt biztonságosan lenyelni.

1. táblázat: A naponta egyszer alkalmazandó gyermekgyógyászati dózis

Testtömeg kg	Az efavirenz dózisa (mg)*
13 – < 15	200
15 – < 20	250
20 – < 25	300
25 – < 32,5	350
32,5 – < 40	400
≥ 40	600

* Az efavirenz filmtabletták 50 mg, 200 mg és 600 mg-os kiszerelésben kerülnek forgalomba.

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Az efavirenz farmakokinetikáját veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem tanulmányozták. A beadott efavirenz-dózisnak azonban kevesebb mint 1%-a ürül változatlan formában a vizelettel, így a károsodott veseműködésnek az efavirenz kiürülésére gyakorolt hatásának minimálisnak kell lennie (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Az enyhe májbetegségben szenvedő betegek a számukra általában ajánlott efavirenz-dózissal kezelhetők. Az ilyen betegeknél gondosan ellenőrizni kell a dózisfüggő mellékhatásokat, elsősorban az idegrendszeri tüneteket (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az efavirenz biztonságosságát és hatásosságát 3 évesnél fiatalabb vagy 13 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.1 és 5.2 pont). A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Ajánlott a STOCRIN üres gyomorra való bevétele. Megfigyelték az efavirenz-koncentráció növekedését étellel való bevételt követően, ami a mellékhatások előfordulásának gyakoriságát növelheti (lásd 4.4 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (Child–Pugh C stádium) (lásd 5.2 pont).

Együttes alkalmazás terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddal, midazolámmal, triazolámmal, pimoziddal, bepridillel vagy anyarozs-alkaloidokkal (pl. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin és metil-ergonovin), mivel az efavirenz CYP3A4 iránti versengése a metabolizmus gátlását eredményezheti, és súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások (például szívritmuszavarok, hosszantartó nyugtató hatás vagy légzésdepresszió) kialakulásának lehetőségéhez vezethet (lásd 4.5 pont).

Közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények alkalmazása, mivel fennáll annak a kockázata, hogy ezáltal csökken az efavirenz plazmakoncentrációja és klinikai hatékonysága (lásd 4.5 pont).

Azok a betegek, akiknek:

- családi anamnézisében hirtelen halál vagy elektrokardiogrammal kimutatható kongenitális QTc-intervallum-megnyúlás vagy bármely egyéb, ismert QTc-intervallum-megnyúlást okozó klinikai állapot szerepel.
- anamnézisében tünetekkel járó szívritmuszavarok szerepelnek vagy klinikailag jelentős bradycardiában szenvednek vagy csökkent balkamrai ejekciós frakcióval társult pangásos szívelégtelenségben szenvednek.
- súlyos elektrolit-egyensúly zavara van, pl.: hypokalaemia vagy hypomagnesaemia.

Azok a betegek, akik olyan gyógyszereket szednek, amelyek ismert QTc-intervallum-megnyúlást okoznak (proaritmias).

Ezek közé tartoznak:

- az IA és III osztályba tartozó antiaritmias szerek,
- neuroleptikumok, antidepresszáns szerek,
- bizonyos antibiotikumok, beleértve az alábbi osztályokba tartozó néhány szert: makrolidok, fluorokinolonok, imidazol és triazol típusú gombaellenes hatású szerek,
- bizonyos nem szedatív hatású antihisztaminok (terfenadin, asztemizol),
- ciszaprid,
- flekainid,
- bizonyos malária elleni szerek,
- metadon.

Együttes alkalmazás elbasvirral/grazoprevirrel az elbasvir és a grazoprevir plazmakoncentrációinak várhatóan jelentős csökkenése miatt (lásd 4.5 pont). Ez a hatás a CYP3A4 vagy a P-gp efavirenz általi indukciója miatt jelentkezik, és várhatóan az elbasvir/grazoprevir virológiai válaszában elmaradását eredményezi.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az efavirenz önmagában nem használható a HIV-fertőzés kezelésére, és egyedüli gyógyszerként nem adható hozzá egy sikertelen kezelési kombinációhoz sem. Az efavirenz monoterápiában való alkalmazása esetén gyorsan jelenik meg rezisztens vírus. Az efavirenzzel kombinációban alkalmazandó új retrovírus elleni készítmény(ek) kiválasztásánál figyelembe kell venni a vírus-keresztrezisztencia lehetőségét (lásd 5.1 pont).

Nem javasolt az efavirenz együttes alkalmazása efavirenzt, emtricitabint és tenofovir-dizoproxil tartalmazó fix kombinációs tablettával, kivéve, ha dózismódosítás miatt van rá szükség (például rifampicinnel együtt alkalmazva).

Az efavirenz glecaprevirrel/pibrentaszvirrel történő együttes alkalmazása jelentősen csökkentheti a glecaprevir és pibrentaszvir plazmakoncentrációit, amely csökkent terápiás hatást eredményezhet. Nem javasolt az efavirenz együttes alkalmazása glecaprevirrel/pibrentaszvirrel (lásd 4.5 pont).

A *ginkgo biloba*-kivonattal történő együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Gyógyszereknek az efavirenzzel való egyidejű alkalmazásra történő felírásakor az orvosnak el kell olvasnia az adott készítmény alkalmazási előírását.

Ha egy kombinációs terápiában szereplő bármely retrovírus elleni gyógyszer alkalmazását intolerancia gyanúja miatt szakítják meg, komolyan fontolóra kell venni az összes retrovírus elleni gyógyszer adásának egyidejű megszakítását. A retrovírus elleni gyógyszerek adását az intoleranciára utaló tünetek megszűnését követően egyidejűleg kell újraindítani. Az időszakos monoterápia és a retrovírus elleni készítmények adásának egymást követő újraindítása nem ajánlott, mivel ez a rezisztens vírus szelektálódásának fokozott lehetőségével jár.

Bőrkiütés

Az efavirenzzel folytatott klinikai vizsgálatokban enyhe és közepesen súlyos bőrkiütés jelentkezéséről számoltak be, ami a terápia folytatásakor rendszerint megszűnik. A megfelelő antihisztaminok és/vagy kortikoszteroidok adása javíthatja a kezelés tolerálhatóságát, és gyorsíthatja a kiütés megszűnését. Az efavirenzzel kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál észleltek hólyagképződéssel, váladékozással kísért hámleválással vagy fekélyképződéssel járó súlyos kiütést. Az erythema multiforme vagy a Stevens–Johnson-szindróma előfordulási gyakorisága hozzávetőlegesen 0,1%-osnak bizonyult. Az efavirenz alkalmazását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél hólyagképződéssel, hámlassal, nyálkahártya-elváltozásokkal vagy lázzal együtt súlyos kiütés alakul ki. Az efavirenz-kezelés felfüggesztésekor a rezisztens vírus kialakulásának elkerülése érdekében meg kell fontolni az egyéb retrovírus elleni készítményekkel való kezelés megszakítását is (lásd 4.8 pont).

Az efavirenzzel szerzett tapasztalat korlátozott az olyan betegeknél, akik megszakították az NNRTI osztályba tartozó más retrovírus elleni készítmények szedését (lásd 4.8 pont). Az efavirenz nem javasolt olyan betegeknél, akiknek már volt életveszélyes bőrreakciójuk (pl.: Stevens–Johnson-szindróma), mielőtt egyéb NNRTI-t szedtek.

Pszichiátriai tünetek

Efavirenzzel kezelt betegek esetében pszichiátriai jellegű mellékhatásokról számoltak be. Úgy tűnik, hogy a kórtörténetben szereplő pszichiátriai rendellenességek fokozzák ezen súlyos pszichiátriai mellékhatások kockázatát. Különösen a korábban depresszióban szenvedőknél nőtt meg a súlyos depresszió gyakorisága. A forgalomba hozatalt követően súlyos depressziót, befejezett öngyilkosságot, téveszméket, pszichóziisszerű viselkedést és katatóniát is jelentettek. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy amennyiben olyan tüneteket észlelnek, mint a súlyos depresszió, pszichózis vagy öngyilkossági gondolatok, azonnal orvoshoz kell fordulniuk. Az orvos értékeli, hogy fennáll-e annak a lehetősége, hogy a tünetek az efavirenz alkalmazása miatt léptek fel, és amennyiben igen, eldönti, hogy a terápia folytatásának kockázata meghaladja-e a terápia várható hasznát (lásd 4.8 pont).

Idegrendszeri tünetek

Klinikai vizsgálatok során a napi 600 mg efavirenzzel kezelt betegeknél gyakran jelentették a következő (és egyéb) mellékhatásokat: szédülés, álmatlanság, aluszékonyság, koncentrálókéesség zavara és rossz álmok (lásd 4.8 pont). Az idegrendszeri tünetek rendszerint a terápia 1–2. napján jelentkeznek és 2–4 héten belül általában megszűnnek. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ezek a gyakori tünetek jelentkezésük után a terápia folytatásával valószínűleg javulni fognak és nem vonják magukkal a kevésbé gyakori pszichiátriai tünetek felléptét.

Késői neurotoxicitás, például ataxia és encephalopathia (csökkent tudatszint, zavartság, pszichomotoros lassulás, pszichózis, delírium) fordulhat elő az efavirenz-terápia megkezdését követő hónapok-évek során. A késői neurotoxicitás néhány esete olyan betegeknél jelentkezett, akiknél CYP2B6 genetikai polimorfizmus állt fenn, amely összefüggésbe hozható az efavirenz megnövekedett szintjével, a Stocrin szokásos dózisainak alkalmazása ellenére. A súlyos neurológiai mellékhatások jeleit vagy tüneteit mutató betegeket azonnal meg kell vizsgálni, és annak a lehetőségét figyelembe véve, hogy ezen események kapcsolatban állhatnak az efavirenz alkalmazásával, kell dönteni a Stocrin-kezelés abbahagyásának szükségességéről.

Görcsrohamok

Az efavirenz alkalmazása során görcsöket figyeltek meg, általában olyan betegeknél, akiknek ismert kórelőzményében görcsroham szerepelt. Az elsősorban a májon keresztül metabolizálódó antikonvulzív gyógyszerek (mint pl. fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál) egyidejű adása esetén a plazmaszintek időszakos ellenőrzése válhat szükségessé. Egy gyógyszerkölsönhatási vizsgálat során a karbamazepin és az efavirenz együttes alkalmazásakor a karbamazepin plazmakoncentrációja csökkent (lásd 4.5 pont). Azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében görcsroham szerepel, minden esetben óvatosan kell eljárni a kezelés során.

Hepaticus események

A májelégtelenségről szóló, a forgalomba hozatalt követő néhány jelentés alapján olyan betegeknél fordultak elő, akiknél előzőleg nem állt fenn májbetegség vagy egyéb, azonosítható kockázati tényező (lásd 4.8 pont). Fontolóra kell venni a májenzimek ellenőrzését az olyan betegeknél, akiknél nincs meglévő hepaticus dysfunctio vagy egyéb kockázati tényező.

QTc-intervallum megnyúlása

Az efavirenz alkalmazásánál a QTc-intervallum megnyúlását figyelték meg (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Az efavirenz helyett alternatív készítmények alkalmazását kell fontolóra venni olyan gyógyszerrel való együttes alkalmazáskor, amely a *torsade de pointes* ismert kockázatával jár, illetve az olyan betegeknél való alkalmazáskor, akiknél magasabb a *torsade de pointes* kockázata.

A táplálék hatása

Az efavirenz táplálékkal történő bevétele fokozhatja az efavirenz-expozíciót (lásd 5.2 pont) és a mellékhatások megnövekedett előfordulási gyakoriságához vezethet (lásd 4.8 pont). Ajánlott az efavirenz üres gyomorral, lehetőleg lefekvéskor való bevétele.

Immunreaktívációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkal szemben gyulladáshoz vezethet, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a

generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a (korábban *Pneumocystis carinii* néven ismert) *Pneumocystis jiroveci* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Testtömeg- és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (*combination antiretroviral therapy, CART*) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Különleges betegcsoportok

Májbetegség

Az efavirenz ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 5.2 pont), és közép-súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél sem javasolt, mivel az adatok nem elégségesek annak meghatározásához, hogy szükség van-e dózismódosításra. Az efavirenz citokróm P450 közvetítette nagyarányú metabolizmusa, valamint az idült májbetegségben szenvedő betegek esetében rendelkezésre álló klinikai tapasztalatok korlátozottsága miatt az enyhe májkárosodásban szenvedő betegek efavirenzzel történő kezelésekor óvatosan kell eljárni. A betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a dózisfüggő mellékhatások – különösen az idegrendszeri tünetek – jelentkezésének észlelése érdekében. Májbetegségük bizonyos időközönként történő értékelése érdekében laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni (lásd 4.2 pont).

Az efavirenz biztonságát és hatásosságát jelentős májbetegségben szenvedő betegeknél ez idáig még nem igazolták. Az idült hepatitis B vagy C-fertőzésben szenvedő betegek retrovírus elleni kombinációs kezelése megnöveli a súlyos és potenciálisan végzetes mellékhatások kialakulásának kockázatát. A már fennálló májelégtelenség - beleértve az idült aktív hepatitist - esetén a kombinációs retrovírus elleni kezelés során megnövekedett gyakorisággal fordul elő májfunkció-rendellenesség, így ezen betegek gondos megfigyelése javasolt. Azon betegek esetében, akiknek májbetegsége bizonyítottan súlyosbodik vagy akiknél a szérum transzamináz enzimkoncentrációi tartósan a normális tartomány felső határának ötszörösét meghaladó szintet mutatnak, az efavirenz-terápia folytatásának előnyeit a jelentős mértékű májtoxicitás lehetséges kockázataival összevetve kell mérlegelni. Az ilyen betegek esetében fontolóra kell venni a kezelés megszakítását vagy leállítását (lásd 4.8 pont).

A májenzimek ellenőrzése is ajánlatos azon betegek esetében, akik májtoxicitással kapcsolatos egyéb gyógyszereket szednek. Hepatitis B avagy C kezelésére szolgáló vírus elleni kiegészítő kezelés esetén kérjük, tanulmányozza át ezen gyógyszerek hatályos alkalmazási előírásait is.

Veseelégtelenség

Az efavirenz farmakokinetikáját veseelégtelenségben szenvedő betegeknél még nem tanulmányozták. A beadott efavirenz-dózisnak azonban kevesebb mint 1%-a ürül változatlan formában a vizelettel, így a károsodott veseműködésnek az efavirenz kiürülésére gyakorolt hatása valószínűleg minimális (lásd

4.2 pont). A súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében nincs tapasztalat, ezért ebben a populációban szigorú biztonsági monitorozás javasolt.

Idős betegek

A klinikai vizsgálatokban nem vett részt elegendő számú idős beteg ahhoz, hogy megállapíthassák, másképpen reagálnak-e az efavirenzre, mint a fiatalabbak.

Gyermekek és serdülők

Az efavirenzt nem értékelték 3 évesnél fiatalabb vagy 13 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek. Az efavirenz ezért nem adható 3 évesnél fiatalabb gyermekeknek.

Efavirenzzel 48 héten át kezelt 57 gyermek közül 26-nál (46%) jelentettek kiütést, amely 3 beteg esetében súlyos volt. Az efavirenz-kezelés megkezdése előtt gyermekeknek fontolóra lehet venni a megfelelő antihisztaminokkal történő profilaxist.

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. Azok, akik a fenti betegségekből szenvednek, a laktózmentes efavirenz belsőleges oldatot kaphatják.

Nátrium

A készítmények kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaznak filmtablettaként, azaz gyakorlatilag „nátriummentesek”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az efavirenz a CYP3A4, a CYP2B6 és az UGT1A1 *in vivo* induktora. Azoknak a vegyületeknek a plazmakoncentrációi, melyek ezen enzimek szubsztátjai, az efavirenzzel együtt alkalmazva csökkenhetnek. Az efavirenz *in vitro* a CYP3A4 inhibitora is. Az efavirenz tehát elméletileg kezdetben megnövelheti a CYP3A4 szubsztátok irányában mutatott expozíciót, és óvatosság indokolt a szűk terápiás indexű CYP3A4 szubsztátok esetében (lásd 4.3 pont). Az efavirenz a CYP2C19 és a CYP2C9 induktora lehet, azonban *in vitro* gátlást is megfigyeltek és az ezen enzimek szubsztátjaival történő együttes alkalmazás végső hatása nem egyértelmű (lásd 5.2 pont).

Az efavirenz-expozíció fokozódhat olyan gyógyszerekkel (pl.: ritonavir) vagy étellel (pl.: grépfrútlé) együttesen adva, amelyek gátolják a CYP3A4 vagy a CYP2B6 aktivitását.

Az ezeket az enzimeket indukáló vegyületek vagy gyógynövény-készítmények (pl.: *ginkgo biloba*-kivonatok és közönséges orbáncfű) az efavirenz csökkent plazmakoncentrációit idézhetik elő. A közönséges orbáncfűvel történő együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A *ginkgo biloba*-kivonatokkal történő együttes alkalmazás nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Az efavirenz együttes alkalmazása metamizollal, amely a metabolizáló enzimek induktora, beleértve a CYP2B6 és CYP3A4 enzimeket is, csökkentheti az efavirenz plazmakoncentrációját, ami potenciálisan mérsékelheti a klinikai hatásosságot. Ezért a metamizol és az efavirenz együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges; adott esetben a klinikai válasz és/vagy a gyógyszerek szérumszintjének monitorozása is szükséges lehet.

QT-intervallum-megnyúlást okozó gyógyszerek

Ellenjavallt az efavirenz együttes alkalmazása olyan gyógyszerekkel (amelyek QTc-intervallum-megnyúlást és *torsade de pointes*-t okozhatnak), mint például: az IA és III osztályba tartozó antiaritmiás szerek, a neuroleptikumok és antidepresszáns szerek, bizonyos antibiotikumok, beleértve az alábbi osztályokba tartozó néhány szert is: makrolidok, fluorokinolonok, imidazol és triazol típusú

gombaellenes hatású szerek, bizonyos nem szedatív hatású antihisztaminok (terfenadin, asztemizol), ciszaprid, flekainid, bizonyos malária elleni szerek és a metadon (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Az együttes alkalmazás ellenjavallatai

Az efavirenzt nem szabad együtt adni terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddal, midazolámmal, triazolámmal, pimoziddal, bepridillel, vagy anyarozs-alkaloidokkal (pl. ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin és metilergonivin), mivel metabolizmusuk gátlása súlyos, életveszélyes eseményekhez vezethet (lásd 4.3 pont).

Az efavirenzt nem szabad együtt adni elbasvirral/grazoprevirrel az elbasvir és a grazoprevir plazmakoncentrációinak várhatóan jelentős csökkenése miatt, amelyet gyógyszermetabolizáló enzimek és/vagy transzportfehérjék indukciója okoz, és amely várhatóan az elbasvir/grazoprevir virológiai válaszában elmaradását eredményezi (lásd 4.5 pont).

Közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)

Az efavirenz közönséges orbáncfűvel vagy közönséges orbáncfűvet tartalmazó gyógynövénykészítményekkel történő együttes alkalmazása ellenjavallt. Az egyidejűleg adott közönséges orbáncfű csökkentheti az efavirenz plazmaszintjét. Ez az egyes gyógyszermetabolizáló enzimek és/vagy transzportfehérjék közönséges orbáncfű által kiváltott indukciójának tulajdonítható. Amennyiben a beteg már szed közönséges orbáncfűvet, abba kell hagyni a közönséges orbáncfű adását, ellenőrizni kell a vírusszinteket és - amennyiben lehetséges - az efavirenz szinteket. A közönséges orbáncfű adásának abbahagyását követően az efavirenz szintje megemelkedhet, ezáltal szükségessé válhat az efavirenz dózisának módosítása. A közönséges orbáncfű indukciós hatása a kezelés abbahagyását követően legalább 2 héten keresztül fennállhat (lásd 4.3 pont).

Prazikvantel

A prazikvantellel történő egyidejű alkalmazás nem javasolt a prazikvantel plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése miatt, ami az efavirenz májmetabolizmust fokozó hatása miatt a kezelés sikertelenségének kockázatát jelent. Amennyiben ezen kombináció alkalmazására van szükség, megfontolandó a prazikvantel dózisának emelése.

Egyéb interakciók

Az efavirenz, illetve a proteázgátlók, a proteázgátlóktól eltérő antiretrovirális készítmények és egyéb nem antiretrovirális gyógyszerek közötti interakciókat az alábbi 2. táblázat sorolja fel. (az emelkedést “↑”, a csökkenést “↓”, a változatlan állapotot “↔” jelzi; a 8 vagy 12 óránkénti egyszeri dózist “8 óránként” vagy “12 óránként” jelzi). Ahol rendelkezésre áll, a 90 vagy 95%-os konfidencia-intervallum zárójelben került feltüntetésre. A vizsgálatokat egészséges személyeken végezték, ha csak az másként nem került feltüntetésre.

2. táblázat: Interakciók az efavirenz és egyéb gyógyszerek között felnőtteknél

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisk)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
FERTŐZÉS ELLENI SZEREK		
HIV-vírus elleni gyógyszerek		
Proteázinhibitorok		
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg naponta egyszer/100 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer, mind étellel együtt bevéve)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 - ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 - ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 - ↓ 51)	Az efavirenz és az atazanavir/ritonavir együttes alkalmazása nem javasolt. Ha az atazanavir és egy NNRTI együttes alkalmazására van szükség, az efavirenzzel kombinációban az atazanavir dózisának 400 mg-ra és a ritonavir dózisának 200 mg-ra történő emelését lehet fontolóra venni szigorú klinikai monitorozás mellett.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg naponta egyszer/200 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer, mind étellel együtt bevéve)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 - ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 - ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 - ↑ 49) (CYP3A4-indukció). * Efavirenz nélkül, naponta egyszer, este szedett 300 mg atazanavir/100 mg ritonavirral összehasonlítva. Az atazanavir C _{min} -értékének ez a csökkenése negatívan befolyásolhatja az atazanavir hatásosságát. ** régebbi összehasonlítás alapján	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg naponta kétszer*/100 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer) *kisebb, mint az ajánlott dózisok hasonló eredmények várhatóak az ajánlott dózisokkal is.	Darunavir: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 indukció) Efavirenz: AUC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 gátlás)	Efavirenz kombinációban darunavir/ritonavir 800/100 mg napi egyszeri dózisával szuboptimális darunavir C _{min} -értéket eredményezhet. Amennyiben az efavirenzt darunavirrel/ritonavirrel kombinációban kell alkalmazni, a darunavir/ritonavir 600/100 mg napi kétszeri dózist előíró alkalmazási rendje követendő. Ezt a kombinációt csak óvatossággal szabad alkalmazni. Lásd még a lenti, ritonavirre vonatkozó sort is.
Foszamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg naponta kétszer/100 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer)	Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében nincs szükség. Lásd még a lenti, ritonavirre vonatkozó sort.
Foszamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében nincs szükség.
Foszamprenavir/Szakvinavir/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	Nem javasolt, mivel ezáltal várhatóan mindkét proteázgátló expozíciója jelentősen csökken.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisk)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Indinavir/Efavirenz (800 mg 8 óránként/200 mg naponta egyszer)	Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 – ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Az indinavir expozíciók hasonló csökkenéseit figyelték meg, amikor 1000 mg 8 óránként adott indinavirt napi 600 mg efavirenzzel adtak együtt (CYP3A4-indukció) Efavirenz: Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Noha a csökkent indinavir-koncentráció klinikai jelentőségét nem állapították meg, efavirenzt és indinavirt is tartalmazó adagolási séma kiválasztásakor mindig figyelembe kell venni a megfigyelt farmakokinetikai kölcsönhatás mértékét. Indinavirrel vagy indinavir/ritonavirrel történő együttadaskor az efavirenz dózismódosítása nem szükséges. Lásd még a lenti, ritonavirre vonatkozó sort.
Indinavir/ritonavir/Efavirenz (800 mg naponta kétszer/100 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 – ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 – ↓ 26) ^a C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 – ↓ 59) ^b Efavirenz: Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció. Amikor az indinavirt ritonavirral és efavirenzzel együttesen alkalmazták, az indinavir C _{min} -értékének mértani középértéke (0,33 mg/l) magasabb volt, mint az indinavir önmagában történő, 8 óránkénti 800 mg-os dózisban való adagolásakor a C _{min} mértani középértékre (0,15 mg/l) vonatkozó irodalmi adatok. HIV-1 vírussal fertőzött betegeknél (n=6) az indinavir és az efavirenz farmakokinetikája általában hasonló volt ezen nem fertőzött önkéntesek esetében kapott adatokhoz.	
Lopinavir/ritonavir lágy kapszula vagy belsőleges oldat/Efavirenz Lopinavir/ritonavir tabletta/Efavirenz (400/100 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer) (500/125 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer)	A lopinavir-expozíció jelentős csökkenése. Lopinavir koncentrációk: ↓ 30-40% Lopinavir koncentrációk: hasonlóak az efavirenz nélkül naponta kétszer szedett 400/100 mg lopinavir/ritonavirhoz	Efavirenzzel együtt adva meg kell fontolni a lopinavir/ritonavir lágy kapszula vagy belsőleges oldat dózisainak 33%-os emelését (napi kétszer 4 kapszula/kb. 6,5 ml a napi kétszer 3 kapszula/5 ml helyett). Indokolt az óvatosság, mivel ez a dózismódosítás egyes betegek számára elégtelen lehet. Naponta egyszer 600 mg efavirenzzel együtt szedett lopinavir/ritonavir tabletták dózísát naponta kétszer 500/125 mg-ra kell emelni. Lásd még a lenti, ritonavirre vonatkozó sort.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisk)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg 8 óránként/600 mg naponta egyszer)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 – ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 – ↑ 33) A kombinációt általában jól tolerálták.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében nincs szükség.
Ritonavir/Efavirenz (500 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer)	Ritonavir: AUC reggel: ↑ 18% (↑ 6 – ↑ 33) AUC este: ↔ C _{max} reggel: ↑ 24% (↑ 12 – ↑ 38) C _{max} este: ↔ C _{min} este: ↑ 42% (↑ 9 – ↑ 86) ^b C _{min} este: ↑ 24% (↑ 3 – ↑ 50) ^b Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 – ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 – ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 – ↑ 46) (a CYP közvetítette oxidatív metabolizmus gátlása) Amikor 500 mg-os vagy 600 mg-os dózisban, naponta kétszer adott ritonavirt efavirenzzel alkalmazták, a kombináció nem volt jól tolerálható (például szédülés, hányinger, paraesthesia, valamint a májenzimszintek emelkedése fordult elő). Nincs elegendő adat az efavirenz alacsony dózisú ritonavirral (100 mg, naponta egyszer vagy kétszer) történő alkalmazásának tolerálhatóságára vonatkozóan.	Az efavirenzt alacsony dózisú ritonavirral együtt alkalmazva, gondolni kell arra a lehetőségre, hogy a lehetséges farmakodinámiai interakció miatt az efavirenzzel kapcsolatos mellékhatások incidenciája növekedhet.
Szakovinavir/ritonavir/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	Adagolási javaslat megállapításához nem áll rendelkezésre adat. Lásd még a fenti, ritonavirra vonatkozó sort. Az efavirenz szakovinavirrel, mint kizárólagos proteázgátlóval történő kombinált alkalmazása nem javasolt.
CCR5-antagonista		
Maravirok/Efavirenz (100 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer)	Maravirok: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 – ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 – ↓ 62) Az Efavirenz koncentrációit nem mérték, hatás nem várható.	Lásd a maravirok tartalmú gyógyszerek alkalmazási előírásait.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisk)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Integrázzál-transzfer-inhibitor		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg egyszeri dózis/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 indukció)	Dózismódosításra a raltegravir esetében nincs szükség.
NRTI-k és NNRTI-k		
NRTI-k/Efavirenz	Nem végeztek specifikus interakciós vizsgálatokat az efavirenz és NRTI-k között (kivéve: lamivudin, zidovudin és tenofovir-dizoproxil). Klinikailag jelentős kölcsönhatások nem várhatók, mivel az NRTI-k más reakcióúton metabolizálódnak, mint az efavirenz, ezért nem valószínű, hogy ugyanazokért a metabolikus enzimekért és eliminációs reakcióutakért versengének, mint az efavirenz.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
NNRTI-k/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	Mivel hatásosság és biztonságosság szempontjából két NNRTI használata nem bizonyult előnyösnek, az efavirenz és egyéb NNRTI együttadása nem javasolt.
Hepatitis C-vírus elleni szerek		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg naponta háromszor/600 mg naponta egyszer)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (CYP3A indukció - a boceprevirre gyakorolt hatás) *0-8 óra A „nincs hatás” (↔) jelentése: ≤20% becsült átlagarány csökkenés vagy ≤25% becsült átlagarány növekedés	Efavirenzzel történő együttadáskor a boceprevir minimális plazmakoncentrációja lecsökkent. A boceprevir minimális koncentrációk megfigyelt csökkenésének klinikai kimenetelét közvetlenül nem értékelték.
Telaprevir/Efavirenz (1125 mg 8 óránként/600 mg naponta egyszer)	Telaprevir (8 óránként adott 750 mg-ra vonatkoztatva): AUC: ↓ 18% (↓ 8 - ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 - ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 - ↓ 34)% Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 - ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 - ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 - ↓ 19)% (efavirenz általi CYP3A indukció)	Efavirenz és telaprevir együttes adásakor 8 óránként 1125 mg telaprevirt kell alkalmazni.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisk)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szimeprevir/Efavirenz (150 mg naponta egyszer /600 mg naponta egyszer)	Szimeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 - ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 - ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 - ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ A „nincs hatás” (↔) jelentése: ≤20% becsült átlagarány csökkenés vagy ≤25% becsült átlagarány növekedés (CYP3A4 enzim indukció)	Szimeprevir és efavirenz együttes alkalmazása a CYP3A4 efavirenz általi indukciója miatt a szimeprevir plazmakoncentrációinak jelentős csökkenéséhez vezetett, mely a szimeprevir terápiás hatásának megszűnését eredményezheti. A szimeprevir és efavirenz együttes alkalmazása nem javasolt.
Elbasvir/grazoprevir	Elbasvir: AUC: ↓54% C _{max} : ↓45% Grazoprevir: AUC: ↓83% C _{max} : ↓87%	A STOCRIN elbasvirral/grazoprevirrel történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont), mivel ez az elbasvirra/grazoprevirre adott virológiai válasz elmaradásához vezethet. A virológiai válasz elmaradásának oka a CYP3A4 vagy a P-gp indukciója által okozott elbasvir- és grazoprevir plazmakoncentrációk jelentős csökkenése (további információk az elbasvir/grazoprevir Alkalmazási előírásában).
Szofosbuvir/velpataszvir szofosbuvir/velpataszvir/voxilaprevir	Szofosbuvir: C _{max} ↓38% Velpataszvir AUC ↓53% C _{max} ↓47% C _{min} ↓57% Várható: ↓Voxilaprevir	Az efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil szofosbuvirral/velpataszvirral történő együttes alkalmazásáról kimutatták, hogy a velpataszvir plazmakoncentrációinak jelentős csökkenését eredményezi az efavirenz általi CYP3A indukció által, amely a velpataszvir terápiás hatásának elmaradását eredményezheti. Bár vizsgálatot nem végeztek, a voxilaprevir-expozícióban hasonló csökkenésre lehet számítani. A STOCRIN szofosbuvirral/velpataszvirral vagy szofosbuvirral/velpataszvirral/voxilaprevirrel történő együttes alkalmazása nem javasolt (további információk a szofosbuvir/velpataszvir vagy a szofosbuvir/velpataszvir/voxilaprevir Alkalmazási előírásában).
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	Az efavirenz glecaprevirrel/pibrentasvirrel történő együttes alkalmazása jelentősen csökkentheti a glecaprevir és pibrentasvir plazmakoncentrációit, amely csökkent terápiás hatást eredményezhet. A glecaprevir/pibrentasvir és az efavirenz együttes alkalmazása nem javasolt. További információkért olvassa el a glecaprevir/pibrentasvir Alkalmazási előírását.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisk)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Antibiotikumok		
Azitromicin/Efavirenz (600 mg egyszeri dózis/400 mg naponta egyszer)	Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
Klaritromicin/Efavirenz (500 mg 12 óránként/400 mg naponta egyszer)	Klaritromicin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 – ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 – ↓ 35) Klaritromicin 14-hidroximetabolit: AUC: ↑ 34% (↑ 18 – ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 – ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 – ↑ 19) (CYP3A4-indukció) Efavirenzzel és klaritromicinnel kezelt nem fertőzött önkéntesek 46%-ánál alakult ki bőrkiütés.	A klaritromicin plazmaszintjeiben bekövetkezett jelen változások klinikai jelentősége nem ismert. A klaritromicin helyett alternatív készítmények alkalmazását (pl.: azitromicin) lehet fontolóra venni. Az efavirenz dózismódosítására nincs szükség.
Egyéb makrolid antibiotikumok (pl.: eritromicin)/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták.	Adagolási javaslat megállapításához nem áll rendelkezésre adat.
Mycobaktérium elleni készítmények		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 – ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 – ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 – ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 – ↑ 1) (CYP3A4-indukció)	Efavirenzzel történő együttes adás esetén a rifabutin napi dózisát 50%-kal emelni kell. Fontolóra kell venni a rifabutin dózisának megkétszerezését olyan adagolási sémák esetén, ahol a rifabutint heti 2-3 alkalommal adják efavirenzzel kombinációban. Ezen dózismódosítás klinikai hatását nem vizsgálták kellőképpen. Dózismódosításkor figyelembe kell venni az egyéni tolerabilitást és virológiai választ (lásd 5.2 pont).
Rifampicin/Efavirenz (600 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 – ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 – ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 – ↓ 46) (CYP3A4- és CYP2B6-indukció)	Az 50 kg vagy ennél nagyobb testtömegű betegeknél, a rifampicinnel együtt adott efavirenz napi dózisának 800 mg-ra történő emelése a rifampicin nélkül alkalmazott 600 mg-os napi efavirenz dózissal elérhetőhöz hasonló expozíciót eredményezhet. Ezen dózismódosítás klinikai hatását nem vizsgálták kielégítő mértékben. Dózismódosításkor figyelembe kell venni az egyéni tolerabilitást és virológiai választ (lásd 5.2 pont). A rifampicin - beleértve a 600 mg-os dózist is - dózismódosítására nincs szükség.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisk)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Gomba elleni készítmények		
Itrakonazol/Efavirenz (200 mg 12 óránként/600 mg naponta egyszer)	Itrakonazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 – ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 – ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 – ↓ 58) (az itraconazol koncentrációinak csökkenése: CYP3A4-indukció) Hidroxi-itraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 – ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 – ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 – ↓ 60) Efavirenz: Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai változás.	Mivel itraconazol esetében nem adható adagolási javaslat, megfontolandó az egyéb gomba elleni kezelés alkalmazása.
Pozakonazol/Efavirenz --/400 mg naponta egyszer	Pozakonazol: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G indukció)	A pozakonazol és az efavirenz egyidejű alkalmazása kerülendő, hacsak a beteg számára az előny nem nagyobb, mint a kockázat.
Vorikonazol/Efavirenz (200 mg naponta kétszer/400 mg naponta egyszer) Vorikonazol/Efavirenz (400 mg naponta kétszer/300 mg naponta egyszer)	Vorikonazol: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% Vorikonazol: AUC: ↓ 7% (↓ 23 – ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 – ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 – ↑ 29) ** C _{max} : ↔ ** *önmagában adott, naponta kétszer 200 mg-mal összehasonlítva ** önmagában adott, naponta egyszer 600 mg-mal összehasonlítva (az oxidatív metabolizmus kompetitív gátlása)	Az efavirenz vorikonazollal történő együttes alkalmazásakor a vorikonazol fenntartó dózisát napi kétszer 400 mg-ra kell emelni, míg az efavirenz dózisát 50%-kal csökkenteni kell (azaz napi 300 mg-ra). Amikor a vorikonazol-kezelés befejeződött, vissza kell állítani az efavirenz kezdeti dózisát.
Flukonazol/Efavirenz (200 mg naponta egyszer/400 mg naponta egyszer)	Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
Ketokonazol és más imidazol gomba elleni készítmények	Az interakciót nem vizsgálták.	Adagolási javaslat megállapításához nem áll rendelkezésre adat.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisk)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Malária elleni készítmények		
Arteméter/lumefantrin/ Efavirenz (20/120 mg tabletta, egyenként 4 tablettát tartalmazó 6 dózis, mindegyik 3 napon keresztül/600 mg naponta egyszer)	Arteméter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihidro-artemizinin: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 indukció)	Mivel az arteméter, dihidro-artemizinin vagy lumefantrin csökkent koncentrációi a malária elleni hatásosság csökkenését eredményezhetik, óvatosság javasolt efavirenz és arteméter/lumefantrin tabletták együttes alkalmazásakor.
Atovakvon és proguanil hidroklorid/Efavirenz (250/100 mg egyszeri dózis/600 mg naponta egyszer)	Atovakvon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 – ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 – ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 – ↓ 65) C _{max} : ↔	Az atovakvon/proguanil efavirenzzel történő együttes alkalmazását kerülni kell.
SAVKÖZÖMBÖSÍTŐ KÉSZÍTMÉNYEK		
Alumínium-hidroxid–magnézium-hidroxid–szimetikon antacid/Efavirenz (30 ml egyszeri dózis/400 mg egyszeri dózis) Famotidin/Efavirenz (40 mg egyszeri dózis/400 mg egyszeri dózis)	Sem az alumínium-magnézium-hidroxid, sem a famotidin nem módosította az efavirenz felszívódását.	Az efavirenz és a gyomor pH-ját megváltoztató gyógyszerek együttes alkalmazása várhatóan nem befolyásolja az efavirenz felszívódását.
SZORONGÁSCSÖKKENTŐ KÉSZÍTMÉNYEK		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg egyszeri dózis/600 mg naponta egyszer)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 – ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 – ↑ 32) Ezek a változások nem tekinthetők klinikailag jelentősnek.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében nincs szükség.
ANTIKOAGULÁNSOK		
Warfarin/Efavirenz Acenokumarol/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Az efavirenz potenciálisan növelheti vagy csökkentheti a warfarin vagy az acenokumarol plazmakoncentrációját és hatását.	A warfarin vagy az acenokumarol dózisának módosítására lehet szükség.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisk)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ANTI-KONVULZÍV KÉSZÍTMÉNYEK		
Karbamazepin/Efavirenz (400 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Karbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 – ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 – ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 – ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 – ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 – ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 – ↓ 53) (a karbamazepin koncentrációinak csökkenése: CYP3A4-indukció; az efavirenz koncentrációinak csökkenése: CYP3A4- és CYP2B6-indukció) Az aktív karbamazepin-epoxid metabolit egyensúlyi állapotban mért AUC-, C _{max} - és C _{min} -értéke nem változott. Az efavirenz vagy a karbamazepin nagyobb dózisainak együttes alkalmazását nem vizsgálták.	Adagolási ajánlást nem lehet megállapítani. Mérlegelni kell egy alternatív antikonvulzív kezelés alkalmazását. A karbamazepin plazmaszintet időszakosan monitorozni kell.
Fenitoin, fenobarbitál, és egyéb olyan antikonvulzív készítmények, melyek a CYP450 izoenzimek szubsztrátjai	Az interakciót nem vizsgálták. Efavirenzzel együtt adva a fenitoin, fenobarbitál és más olyan antikonvulzív készítmények esetében, melyek a CYP450 izoenzimek szubsztrátjai, fennáll a plazmakoncentráció csökkenésének vagy növekedésének lehetősége.	Az efavirenz olyan antikonvulzív készítménnyel történő együttadásakor, mely a CYP450 izoenzim szubsztrátja, az antikonvulzív készítmény szintjeinek rendszeres monitorozása szükséges.
Valproinsav/Efavirenz (250 mg naponta kétszer/600 mg naponta egyszer)	Nincs klinikailag jelentős hatással az efavirenz farmakokinetikájára. A korlátozott mennyiségű adatból arra következtethetünk, hogy nincs klinikailag jelentős hatással a valproinsav farmakokinetikájára.	Dózismódosításra az efavirenz esetében nincs szükség. A betegeket görcsrohamokra monitorozni kell.
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Klinikailag jelentős kölcsönhatások nem várhatók, mivel a vigabatrin és a gabapentin kizárólagosan a vizelettel, változatlan formában választódnak ki, és nem valószínű, hogy ugyanazokért a metabolikus enzimekért és eliminációs reakcióutakért versengenek, mint az efavirenz.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisk)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI-k)		
Szertralin/Efavirenz (50 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Szertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 – ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 – ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 – ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 – ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4-indukció)	A szertralin dózisát a klinikai hatás függvényében kell emelni. Az efavirenz dózismódosítása nem szükséges.
Paroxetin/Efavirenz (20 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
Fluoxetin/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Mivel a fluoxetin a paroxetinéhez hasonló metabolikus profillal – vagyis erős CYP2D6-gátló hatással – rendelkezik, a fluoxetin esetében sem várható interakció.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
Norepinefrin és dopamin reuptake inhibitor		
Bupropion/Efavirenz [150 mg egyszeri dózis (elhúzódozó hatóanyagleadás)/600 mg naponta egyszer]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 – ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 – ↓ 47) Hidroxi-bupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 – ↑ 80) (CYP2B6 indukció)	A bupropion-dózis növelését a klinikai válasz alapján kell végezni, a bupropion ajánlott maximális dózisát azonban nem szabad túllépni. Az efavirenz dózisát nem szükséges módosítani.
ANTIHIISZTAMINOK		
Cetirizin/Efavirenz (10 mg egyszeri dózis/600 mg naponta egyszer)	Cetirizin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 – ↓ 30) Ezek a változások nem tekinthetők klinikailag jelentősnek. Efavirenz: Nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisk)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
KARDIOVASZKULÁRIS KÉSZÍTMÉNYEK		
Kalcium-csatorna-blokkolók		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 – ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 – ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 – ↓ 75) Dezacetil-diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 – ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 – ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 – ↓ 75) N-monodezmetil-diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 – ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 – ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 – ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 – ↑ 26) (CYP3A4-indukció) Az efavirenz farmakokinetikai jellemzőinek enyhe emelkedése nem tekinthető klinikailag jelentősnek.	A diltiazem dózisának módosítását a klinikai válaszhoz kell igazítani (lásd a diltiazem alkalmazási előírását). Az efavirenz dózismódosítására nincs szükség.
Verapamil, felodipin, nifedipin és nikardipin	Az interakciót nem vizsgálták. Amikor az efavirenzt olyan kalcium-csatorna-blokkolóval alkalmazzák együtt, mely a CYP3A4 enzim szubsztrátja, fennáll annak a lehetősége, hogy a kalcium-csatorna-blokkoló plazmakoncentrációja lecsökken.	A kalcium-csatorna-blokkoló dózisának módosítását a klinikai válaszhoz kell igazítani (lásd a kalcium-csatorna-blokkoló alkalmazási előírását).
LIPIDSZINT-CSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK		
HMG Co-A redukázinhibitorok		
Atorvasztatin/Efavirenz (10 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Atorvasztatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 – ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 – ↓ 26) 2-hidroxi-atorvasztatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 – ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 – ↓ 23) 4-hidroxi-atorvasztatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 – ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 – ↓ 51) Összes aktív HMG Co-A redukáz inhibitor: AUC: ↓ 34% (↓ 21 – ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 – ↓ 26)	A koleszterinszinteket rendszeresen ellenőrizni kell. Az atorvasztatin dózismódosítására szükség lehet (lásd az atorvasztatin alkalmazási előírását). Az efavirenz dózismódosítására nincs szükség.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisk)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Pravasztatin/Efavirenz (40 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Pravasztatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 – ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 – ↑ 12)	A koleszterinszinteket rendszeresen ellenőrizni kell. A pravasztatin dózismódosítására szükség lehet (lásd a pravasztatin alkalmazási előírását). Az efavirenz dózismódosítására nincs szükség.
Szimvasztatin/Efavirenz (40 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Szimvasztatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 – ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 – ↓ 79) Szimvasztatinsav: AUC: ↓ 58% (↓ 39 – ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 – ↓ 58) Összes aktív HMG Co-A redukáz inhibitor: AUC: ↓ 60% (↓ 52 – ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 – ↓ 78) (CYP3A4-indukció) Az efavirenz atorvasztatinnal, pravasztatinnal vagy szimvasztatinnal történő együttadása nem befolyásolta az efavirenz AUC- vagy C _{max} - értékeit.	A koleszterinszinteket rendszeresen ellenőrizni kell. A szimvasztatin dózismódosítására szükség lehet (lásd a szimvasztatin alkalmazási előírását). Az efavirenz dózismódosítására nincs szükség.
Rozuvasztatin/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. A rozuvasztatin nagy mennyiségben változatlanul ürül a széklettel, így az efavirenzzel interakció nem várható.	Dózismódosításra egyik gyógyszer esetében sincs szükség.
HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Oralis: Etinilösztadiol+Norgesztimát/Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Etinilösztadiol:AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 - ↓ 25) Norelgesztromin (aktív metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 - ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 - ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 - ↓ 85) Levonorgesztrel (aktív metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 - ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 - ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 - ↓ 90) (metabolizmus-indukció) Efavirenz: nincs klinikailag jelentős reakció. Ezen hatások klinikai jelentősége nem ismert.	A hormonális fogamzásgátlók mellett a mechanikus fogamzásgátlás valamely megbízható módját is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisk)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Injekció: Depo-medroxiprogesteron acetát (DMPA)/Efavirenz (150 mg im. egyszeri dózis DMPA)	Egy három hónapos gyógyszer-interakciós vizsgálat során az efavirenzt antiretrovirális terápia részeként kapó egyének, és az antiretrovirális terápiában nem részesülők között az MPA farmakokinetikai paramétereiben nem találtak lényeges eltérést. Ugyanerre az eredményre jutottak más kutatók is, habár a második vizsgálatban az MPA plazmaszintek változékonnyabbak voltak. A progeszteron plazmaszintjei az efavirenzt és DMPA-t kapó egyéneknél mindkét vizsgálatban alacsonyak maradtak, ami megegyezik az ovuláció elnyomásának következményével.	Mivel kevés adat áll rendelkezésre, ezért a hormonális fogamzásgátlás mellett valamilyen megbízható mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
Implantátum: Etonogesztrel/Efavirenz	Az etonogesztrel expozíció csökkenésére (a CYP3A4-indukció következtében) számítani lehet. A forgalomba hozatalt követően az efavirenzt kapó egyéneknél néhány esetben beszámoltak az etonogesztrel fogamzásgátló hatásának sikertelenségéről.	A hormonális fogamzásgátlás mellett valamilyen megbízható mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmazni kell (lásd 4.6 pont).
IMMUNSUPPRESSZÁNSOK		
A CYP3A4 által metabolizált immunszuppresszánsok (pl.: ciklosporin, takrolimus, szirolimusz)/Efavirenz	Az interakciót nem vizsgálták. Az immunszuppresszáns csökkent expozíciója várható (CYP3A4-indukció). Ezek az immunszuppresszánsok előreláthatólag nem befolyásolják az efavirenz expozícióját.	Szükségessé válhat az immunszuppresszáns dózismódosítása. Az efavirenz kezelés megkezdésekor vagy abbahagyásakor az immunszuppresszáns koncentrációinak szigorú monitorozása javasolt legalább 2 hétig (az állandó koncentráció eléréséig).

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása (dózisk)	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások Átlagos, %-ban kifejezett AUC, C _{max} , és C _{min} változás, a konfidencia-intervallum megadásával, amennyiben rendelkezésre áll ^a (mechanizmus)	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
OPIÁTOK		
Metadon/Efavirenz (stabil fenntartó dózis, 35-100 mg naponta egyszer/600 mg naponta egyszer)	Metadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 – ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 – ↓ 59) (CYP3A4-indukció) Egy HIV-fertőzött, intravénás drogokat fogyasztó betegeken végzett vizsgálat során az efavirenz metadonnal történő együttes adása a metadon plazmaszintjének csökkenését, és opiát-elvonási tünetek megjelenését idézte elő. Az elvonási tünetek enyhítése érdekében a metadon dózist átlagosan 22%-kal növelték.	Az efavirenzzel történő együttes alkalmazás a QTc-intervallum megnyúlásának kockázata miatt kerülendő (lásd 4.3 pont).
Buprenorfin/naloxon/Efavirenz	Buprenorfin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Nincs klinikailag szignifikáns farmakokinetikai interakció.	A buprenorfin-expozíció csökkenésének ellenére a betegeknél nem voltak elvonási tünetek. Nem biztos, hogy dózismódosításra van szükség a buprenorfin, vagy az efavirenz esetében a gyógyszerek együttes alkalmazásakor.

^a egyéb jelzés hiányában 90%-os konfidencia-intervallum.

^b 95%-os konfidenciaintervallum.

Egyéb interakciók: Az efavirenz nem kötődik a kannabinoid receptorokhoz. Az efavirenzt kapott nem fertőzött és HIV-fertőzött egyéneknek néhány szűrővizsgálat kapcsán fals pozitív vizelet kannabinoid teszt eredményeket jelentettek. Ilyen esetekben egy specifikusabb módszerrel, pl.: gázkromatográfiával tömegspektrométerrel történő, bizonyító erejű vizsgálat elvégzése javasolt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Minden esetben mechanikus (barrier-elvű) fogamzásgátlást is kell alkalmazni az egyéb fogamzásgátló módszerek (pl. a szájon át szedett vagy más hormonális fogamzásgátlók, lásd 4.5 pont) mellett. Az efavirenz hosszú felezési ideje miatt az efavirenz szedésének abbahagyását követő 12 hét során megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása javasolt.

Terhesség

Az efavirenz alkalmazása nem javasolt terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi az ilyen kezelést. A fogamzóképes nőknél terhességi tesztet kell elvégezni az efavirenz-kezelés megkezdése előtt (lásd 5.3 pont).

Hét retrospektív jelentés érkezett a velőcsőzáródási rendellenességeknek megfeleltethető eltérésekről, ide értve a meningomyelokélet, melyeknél az expozíció minden esetben olyan anyáknál következett be, akik az első trimeszterben kaptak efavirenzt tartalmazó kezelést (kivéve minden efavirenz-tartalmú fix kombinációs tablettát). A fix dózisú, efavirenzt, emtricitabint és tenofovir-dizoproxilt tartalmazó kombinációs tabletták alkalmazása mellett két további (1 prospektív és 1 retrospektív) esetet jelentettek, köztük olyan eseményeket is, amelyek a velőcsőzáródási rendellenességekkel konzisztensek voltak. Ezen események és az efavirenz alkalmazása között nem mutattak ki ok-okozati összefüggést, az esetleges kapcsolat közöttük ismeretlen. Mivel a velőcsőzáródási rendellenességek a magzati fejlődés első 4 hetében alakulnak ki (a velőcső záródásának ideje alatt), ez a potenciális kockázat érintheti a terhesség első trimeszterében efavirenzt kapó nőket.

2013 júliusáig a retrovírus elleni kezelés mellett létrejövő terhességek adatbázisába 904 prospektív jelentés érkezett a terhesség első trimeszterében bekövetkező efavirenz-tartalmú kezelési sémák alkalmazásáról, melyek közül 766 élveszületéssel végződött. A jelentések alapján egy gyermeknek velőcsőzáródási rendellenessége volt, az egyéb születési rendellenességek gyakorisága és típusai pedig hasonlítottak az efavirenzt nem tartalmazó kezelésnek kitett gyermekek és a HIV-negatív kontrollszemélyek körében megfigyeltékhez. Az általános népesség körében a velőcsőzáródási rendellenességek előfordulási aránya 0,5-1 eset 1000 élveszületésre vetítve.

Efavirenzzel kezelt majmok magzatainál fejlődési rendellenességeket figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Kimutatták, hogy az efavirenz kiválasztódik a humán anyatejbe. Az efavirenz újszülött gyermekekre/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az efavirenz alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni. A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Az efavirenz hím és nőstény patkányok termékenységére gyakorolt hatását csak olyan dózisoknál vizsgálták, melyeknél az elért szisztémás gyógyszer-expozíciós szintek megegyeztek vagy alatta maradtak az efavirenz javasolt dózisát szedő embereknél elért szisztémás gyógyszerexpozíciós szinteknek. Ezekben a vizsgálatokban az efavirenz (legfeljebb naponta kétszer 100 mg/ttkg dóziséig) nem károsította a hím vagy nőstény patkányok párzását vagy termékenységét és nem volt befolyással a kezelt hím patkányok spermájára vagy ivadékaikra sem (legfeljebb naponta kétszer 200 mg dóziséig). Az efavirenzt kapó nőstény patkányok ivadékainak reprodukciós képességei sem károsodtak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az efavirenz szédülést okozhat, ronthatja az összpontosítási képességet, és/vagy aluszékonyságot eredményezhet. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ha e tüneteket észlelik, kerülniük kell a potenciálisan veszélyes tevékenységeket (például a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

Az efavirenzt már több mint 9000 betegen tanulmányozták. Egy olyan, 1008 beteget tartalmazó al csoportban, akik kontrollos klinikai vizsgálatokban naponta 600 mg efavirenzt kaptak proteázgátlókkal és/vagy NRTI-kkel kombináltan, a kezeléssel összefüggésben leggyakrabban észlelt, a betegek legalább 5%-ában jelentkező és legalább mérsékelt súlyossági fokot elérő mellékhatások a következők voltak: bőrkiütés (11,6%), szédülés (8,5%), hányinger (8,0%), fejfájás (5,7%) és fáradékonyság (5,5%). Az efavirenzzel kapcsolatban megfigyelhető legjelentősebb mellékhatások a bőrkiütés és az idegrendszeri tünetek. Az idegrendszeri tünetek rendszerint nem sokkal a terápia megkezdése után jelentkeznek és általában 2–4 hét után megszűnnek. Az efavirenzzel kezelt

betegeknél súlyos bőrreakciókat (Stevens–Johnson-szindróma és erythema multiforme), pszichiátriai mellékhatásokat, beleértve a súlyos depressziót is, befejezett öngyilkosságot és pszichóziszerű viselkedést, valamint görcsrohamokat jelentettek. Az efavirenz étellel történő bevétel fokozhatja az efavirenz-expozíciót és a mellékhatások megnövekedett előfordulási gyakoriságához vezethet (lásd 4.4 pont).

Az efavirenzt tartalmazó kezelési sémák hosszú távú biztonságossági profilját egy kontrollos vizsgálatban (006) értékelték, melyben a betegek az alábbi gyógyszereket kapták: efavirenz + zidovudin + lamivudin (n=412, medián időtartam: 180 hét), efavirenz + indinavir (n=415, medián időtartam: 102 hét), vagy indinavir + zidovudin + lamivudin (n=401, átlagos időtartam: 76 hét). A vizsgálat során az efavirenz hosszú távú alkalmazása nem társult semmiféle biztonságossági problémával.

A mellékhatások táblázatba foglalása

A kombinációs kezelésben (n=1008) ajánlott dózisban alkalmazott efavirenzzel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett közép súlyos vagy még súlyosabb mellékhatások, amelyeket a résztvevő vizsgálóorvosok a terápiával legalább is lehetségesen összefüggőnek ítélték, az alábbiakban kerülnek felsorolásra. A dőlt betűvel írt mellékhatásokat az efavirenzt tartalmazó, retrovírus elleni kezelési sémák során, a forgalomba hozatalt követően tapasztalták. A gyakoriságot az alábbi megállapodás szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$, $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), vagy nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Immunrendszeri betegségek és tünetek	
nem gyakori	hypersensitivitás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
gyakori	hypertriglyceridaemia*
nem gyakori	hypercholesterinaemia*
Pszichiátriai kórképek	
gyakori	szokatlan álmok, szorongás, depresszió, insomnia*
nem gyakori	érzelmi labilitás, agresszió, tudatzavar, euphorikus állapot, hallucinációk, mánia, paranoia, <i>pszichózis</i> [‡] , öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok, katatónia*
ritka	<i>téveszme</i> ^{††} , <i>neurosis</i> ^{††} , <i>befejezett öngyilkosság</i> ^{††*}
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	<i>cerebelláris eredetű koordinációs- és egyensúlyzavarok</i> [‡] , figyelemzavar (3,6%), szédülés (8,5%), fejfájás (5,7%), aluszékonyság (2,0%)*
nem gyakori	nyugtalanág, amnézia, ataxia, koordinációs zavarok, convulsiók, gondolkodási zavarok, <i>tremor</i> [‡]
nem ismert	<i>encephalopathia</i>
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
nem gyakori	homályos látás

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
nem gyakori	<i>tinnitus</i> [‡] , vertigo
Érbetegségek és tünetek	
nem gyakori	<i>kipirulás</i> [‡]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, hányás
nem gyakori	pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
gyakori	aszpartát-aminotranszferáz (GOT/ASAT) emelkedett*, alanin-aminotranszferáz (GPT/ALAT) emelkedett*, gamma-glutamiltanszferáz (GGT) emelkedett*
nem gyakori	acut hepatitis
ritka	<i>májelégtelenség</i> ^{††}
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
nagyon gyakori	kiütés (11,6%)*
gyakori	pruritus
nem gyakori	erythema multiforme, Stevens–Johnson-szindróma*
ritka	<i>fotóallergiás dermatitis</i> [‡]
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
nem gyakori	gynaecomastia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
gyakori	fáradtság

*, ‡, †† Részletesebben lásd a *Kiemelt mellékhatások leírása* című részt.

A kiemelt mellékhatások leírása

A forgalomba hozatal követő mellékhatás-figyelésből származó információk

[‡] Ezeket a mellékhatásokat a forgalomba hozatal követő mellékhatás-figyelés során tapasztalták; a mellékhatások gyakoriságát ugyanakkor a 16 klinikai vizsgálat (n=3969) adatai alapján határozták meg.

^{††} Ezeket a mellékhatásokat a forgalomba hozatal követő mellékhatás-figyelés során tapasztalták, de a 16 klinikai vizsgálat során nem jelentették gyógyszerrel összefüggő mellékhatásként az efavirenzzel kezelt betegeknek. A „ritka” gyakorisági kategóriát az Alkalmazási előírásra vonatkozó Útmutató alapján (2. változat, 2009. szeptember) határozták meg a 0 eseményhez tartozó 95%-os konfidencia-intervallum becsült felső korlátja alapján, az ezekben a klinikai vizsgálatokban efavirenzzel kezelt egyének számát (n=3969) tekintve.

Bőrkiütés

Klinikai vizsgálatok során a 600 mg efavirenzzel kezelt beteg 26%-ánál jelentkezett bőrkiütés, míg a kontroll-csoportban kezelt betegeknek ez az arány 17% volt. A bőrkiütést az efavirenzzel kezelt betegek 18%-ánál tekintették a kezeléssel összefüggőnek. Az efavirenzzel kezelt betegek kevesebb,

mint 1%-ánál jelentkezett súlyos bőrkiütés, és 1,7%-ának kellett bőrkiütés miatt abbahagynia a terápiát. Az erythema multiforme vagy a Stevens–Johnson-szindróma előfordulási gyakorisága körülbelül 0,1%-os volt.

A kiütés rendszerint enyhe-, közép súlyos maculopapulosus bőrkiütés, amely az efavirenz-kezelés megkezdését követő első két héten belül jelentkezik. A legtöbb betegnél a kiütés az efavirenz-terápia folytatása esetén egy hónapon belül megszűnik. Az efavirenz adása újakezdhető azoknál a betegeknél, akik a terápiát kiütés jelentkezése miatt megszakították. Az efavirenz alkalmazásának újakezdésekor megfelelő antihisztaminok és/vagy kortikoszteroidok adása javasolt.

Az efavirenzzel szerzett tapasztalat korlátozott az olyan betegeknél, akik megszakították az NNRTI osztályba tartozó, más retrovírus elleni készítmények szedését. A nevirapinről efavirenz-terápiára történő átállást követően a kiújuló bőrkiütések jelentett aránya – melyet főként a szakirodalomban publikált retrospektív kohorsz adatok támasztanak alá – 13–18% volt, ami hasonlít a klinikai vizsgálatokban efavirenzzel kezelt betegeknél megfigyelt arányhoz. (Lásd 4.4 pont).

Pszichiátriai tünetek

Efavirenzzel kezelt betegek esetében súlyos pszichiátriai jellegű mellékhatásokról számoltak be. A kontroll vizsgálatokban a specifikus súlyos pszichiátriai események előfordulási gyakoriságai a következők voltak:

	Efavirenz kezelési séma (n=1008)	Kontroll kezelési séma (n=635)
- súlyos depresszió	1,6%	0,6%
- öngyilkossági gondolatok	0,6%	0,3%
- nem halálos kimenetelű öngyilkossági kísérletek	0,4%	0%
- agresszív viselkedés	0,4%	0,3%
- paranoid reakciók	0,4%	0,3%
- mániás reakciók	0,1%	0%

Fokozott ezeknek a súlyos pszichiátriai mellékhatásoknak a kockázata azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében pszichiátriai kórképek szerepelnek, ezeknél a betegeknél az előfordulási gyakoriság 0,3%-tól (mániás reakciók) 2,0%-ig (súlyos depresszió és öngyilkossági gondolatok) terjed. A forgalomba hozatalt követően befejezett öngyilkosságot, téveszméket, pszichóziisszerű viselkedést és katatóniát is jelentettek.

Idegrendszeri tünetek

Kontroll vizsgálatokban gyakran, de nem kizárólagosan az alábbi mellékhatásokat észlelték: szédülés, álmatlanság, aluszékonyság, koncentrációs zavar, szokatlan álmok. A betegek 19%-a észlelt közepesen súlyos–súlyos fokú idegrendszeri tüneteket (ebből súlyos tünet: 2%), míg a kontroll készítményeket kapó betegeknél ez az arány 9% volt (ebből súlyos tünet: 1%). Klinikai vizsgálatokban az efavirenzzel kezelt betegek 2%-a hagyta abba a terápiát ilyen tünetek jelentkezése miatt.

Az idegrendszeri tünetek rendszerint a terápia első 1–2 napjában kezdődnek, és az első 2–4 hét után általában megszűnnek. Egy fertőzésmentes önkéntesek bevonásával végzett vizsgálat során egy jellegzetes idegrendszeri tünet átlagosan a dózis után 1 órával jelentkezett, és a fennállás medián időtartama 3 óra volt. Az idegrendszeri tünetek gyakrabban léphetnek fel, ha az efavirenzt étkezéssel együtt veszik be, ami feltételezhetően az efavirenz megnövekedett plazmaszintjének tulajdonítható (lásd 5.2 pont). Úgy tűnik, hogy a gyógyszer lefekvés előtt történő bevétel javítja ezeknek a tüneteknek a tolerálhatóságát, és az javasolható a terápia első heteiben, valamint az olyan betegeknél, akik továbbra is tapasztalnak ilyen tüneteket (lásd 4.2 pont). A dózis csökkentése vagy a napi dózis több részletre osztása nem járt kimutatható előnnyel.

A hosszútávú adatok elemzése azt mutatta, hogy a 24 hetes kezelést követően az újonnan fellépő idegrendszeri tünetek incidenciája az efavirenzzel kezelt betegeknél általában hasonló volt a kontroll karon megfigyelthez.

A forgalomba hozatalt követően ataxiát és encephalopathiát jelentettek az efavirenz magas szintjeivel összefüggésben, hónapokkal–évekkel az efavirenz-terápia megkezdését követően (lásd 4.4 pont).

Májelégtelenség

A forgalomba hozatalt követően kapott, májelégtelenségre vonatkozó jelentések közül néhány hirtelen fellépő, fulmináns lefolyású megbetegedésről számolt be, mely egyes esetekben transzplantációhoz vagy halálhoz vezetett, és olyan esetek is idetartoznak, ahol a betegeknél előzőleg sem májbetegség, sem egyéb azonosítható kockázati tényező nem állt fenn.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható rendellenességek

Májenzimek: A GOT (ASAT) és a GPT (ALAT) a fiziológiás tartomány felső határának ötszörösét meghaladó szintre történő emelkedése a 600 mg efavirenzzel kezelt 1008 beteg 3%-ánál fordult elő (5–8% a 006 jelzésű vizsgálatban, hosszú távú kezelést követően). Hasonló emelkedés volt megfigyelhető a kontroll készítményekkel kezelt betegeknél is (5% a hosszú távú kezelést követően). A GGT a fiziológiás tartomány felső határának ötszörösét meghaladó szintre történő emelkedése a 600 mg efavirenzzel kezelt összes beteg 4%-ánál és a kontroll kezelési sémákkal kezelt betegek 1,5–2%-ánál volt megfigyelhető (hosszú távú kezelést követően az efavirenzzel kezelt betegek 7%-ánál és a kontroll készítményekkel kezelt betegek 3%-ánál). A GGT-aktivitásnak az efavirenzzel kezelt betegekben észlelt izolált növekedése enzimindukciót tükrözhet. A hosszú távú vizsgálat (006) során mindkét kezelési csoportban a betegek 1%-a kilépett a vizsgálatból máj- vagy epebetegség miatt.

Amiláz: A klinikai vizsgálat során az 1008 betegből álló alcsoportban a normál tartomány felső határértékének 1,5-szeresénél nagyobb, tünetmentes szérum amilázszint emelkedést figyeltek meg az efavirenzzel kezelt betegek 10%-ánál és a kontroll készítményekkel kezelt betegek 6%-ánál. A szérum amilázszint tünetmentes emelkedésének klinikai jelentősége nem ismert.

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A gyermekek esetében előforduló mellékhatások általában a felnőttekéhez hasonlóak voltak. Gyermekek esetében gyakrabban figyeltek meg kiütéseket (efavirenzzel 48 héten át kezelt 57 gyermek 46%-ánál figyelték meg kiütések jelentkezését), melyek több esetben öltöttek súlyos formát (súlyos kiütéseket figyeltek meg a gyermekek 5,3%-ánál). Gyermekekben az efavirenz-kezelés megkezdése előtt fontolóra lehet venni a megfelelő antihisztaminokkal történő megelőző kezelést. Noha fiatal gyermekek esetében nehéz megfigyelni az idegrendszeri tüneteket, ezek látszólag ritkábban fordulnak elő gyermekeknél és általában enyhébb fokúak. Egy 57 gyermek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban a betegek 3,5%-a észlelt mérsékelt fokú idegrendszeri tüneteket, leggyakrabban szédülést. Egyetlen gyermek esetében sem észleltek súlyos tüneteket és egyetlen esetben sem kellett idegrendszeri tünetek miatt a kezelést felfüggeszteni.

Egyéb különleges betegcsoportok

Májenzimek a hepatitis B-vel vagy C-vel egyidejűleg fertőzött betegeknél

A 006 jelzésű vizsgálat során kapott hosszú távú adatok alapján az efavirenzt tartalmazó kezelési sémákkal (a kezelés medián időtartama 68 hét) kezelt betegek közül 137-en, illetve a kontroll készítményekkel (medián időtartam 56 hét) kezelt betegek közül 84-en mutattak szeropozitivitást a hepatitis B- (felületi antigén pozitív) és/vagy C- (hepatitis C-ellenanyag-pozitív) szűrés során. A 006 jelzésű vizsgálatban az egyidejű fertőzésekben szenvedőknél az efavirenz-csoportba tartozó betegek 13%-ánál, illetve a kontrollcsoportba tartozók 7%-ánál figyeltek meg a normálértékek felső határának ötszörösét meghaladó GOT (ASAT)-emelkedést, valamint külön-külön, a betegek 20%-ánál, illetve 7%-ánál figyeltek meg a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó GPT (ALAT)-emelkedést. Az egyidejű fertőzésekben szenvedőknél az efavirenzzel kezelt betegek 3%-ánál és a kontrollcsoportba tartozó betegek 2%-ánál hagyták abba a vizsgálatot májbetegség miatt (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Egyes betegek, akik véletlenül naponta kétszer 600 mg dózisban vették be az efavirenzt, az idegrendszeri tünetek fokozott jelentkezéséről számoltak be. Egy beteg önkéntelen izomösszehúzóásokat tapasztalt.

Az efavirenz-túlادagolás általános szupportív kezelést igényel, amely magában foglalja a beteg életfunkcióinak monitorozását és klinikai állapotának megfigyelését is. Az aktív szén esetleges alkalmazása elősegíti a fel nem szívódott efavirenz szervezetből való eltávolítását. Az efavirenz túlادagolásának specifikus ellenszere nincs. Mivel az efavirenz erősen kötődik a fehérjékhez, nem valószínű, hogy dialízissel jelentősebb mennyiséget el lehetne távolítani a vérből.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók.
ATC-kód: J05A G03

Hatásmechanizmus

Az efavirenz a HIV-1 nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátlója (NNRTI). Az efavirenz a HIV-1 reverz transzkriptáz (RT) nem kompetitív inhibitora, és nem gátolja jelentős mértékben a HIV-2 RT-t, illetve a HIV-2 sejt DNS-polimerázait (α , β , γ vagy δ).

Szív-elektrofiziológia

Az efavirenz QTc-intervallum-megnyúlásra gyakorolt hatását egy nyílt, pozitív- és placebokontrollos, fix egyszeres szekvenciájú, 3 periódusú, 3 kezelésből álló, kereszttezett elrendezésű, QT-vizsgálatban értékelték 58, CYP2B6 polimorfizmust mutató, egészséges önkéntes bevonásával. Az efavirenz átlagos C_{max} -értéke CYP2B6 *6/*6 genotípusú vizsgálati alanyoknál a 14 napon át adott 600 mg-os napi dózist követően 2,25-szoros volt a CYP2B6 *1/*1 genotípusú alanyoknál megfigyelt átlagos C_{max} -értéknek. Az efavirenz koncentráció és a QTc-intervallum megnyúlása között pozitív összefüggést figyeltek meg. A koncentráció és a QTc közötti összefüggés alapján, az átlagos QTc-intervallum-megnyúlás és annak 90%-os felső határérték konfidencia intervalluma 8,7 ms és

11,3 ms a CYP2B6*6/*6 genotípusú vizsgálati alanyoknál a 14 napon át adott 600 mg-os napi dózist követően (lásd 4.5 pont).

Vírus elleni aktivitás

A vad típusú vagy zidovudin-rezisztens laboratóriumi és klinikai izolátumok *in vitro* 90–95%-os gátlásához szükséges szabad efavirenz-koncentráció lymphoblastoid sejtvonalakon, a perifériás vér mononukleáris sejtjein (PBMC) és a makrophag/monocyta-tenyészetekben 0,46 és 6,8 nM között változott.

Rezisztencia

Az efavirenznek az RT 48-as, 108-as, 179-es, 181-es vagy 236-os pozícióiban, illetve a proteázban aminosav-szubsztitúciókkal rendelkező vírus-variánsokkal szemben sejtenyészeten mutatott hatékonysága hasonló volt a vad típusú vírustörzsekkel szemben megfigyelt hatékonysághoz. A sejtenyészeten az efavirenzzel szembeni legnagyobb rezisztenciát eredményező egyedi szubsztitúciók a 100-as pozícióban bekövetkezett, leucinről izoleucinra történő változás (L100I, 17–22-szeres rezisztencia), valamint a 103-as pozícióban bekövetkezett, lizinről aszparaginra történő változás (K103N, 18–33-szoros rezisztencia). A fogékonyság több mint 100-szoros csökkenését figyelték meg azon HIV-variánsok esetében, amelyek az RT-n bekövetkezett más aminosav-szubsztitúciók mellett a K103N-t is mutatták.

A K103N volt a leggyakrabban észlelt RT-szubsztitúció az azokból a betegekből származó vírusizolátumok esetén, akiknél az indinavirrel vagy zidovudinnal + lamivudinnal kombinált efavirenz klinikai vizsgálata során a vírusterhelés jelentős mértékű fokozódását tapasztalták. Ez a mutáció az efavirenzzel kezelt és virológiai hatástalanságot mutató betegek 90%-ában volt megfigyelhető. A RT 98-as, 100-as, 101-es, 108-as, 138-as, 188-as, 190-es vagy 225-ös pozícióiban bekövetkezett szubsztitúciókat szintén megfigyeltek, de csekélyebb gyakorisággal, és gyakran csak a K103N-nel kombináltan. A RT aminosav-szubsztitúcióinak az efavirenz-rezisztenciával összefüggő eloszlása független volt az efavirenzzel kombináltan alkalmazott más vírus elleni gyógyszerektől.

Keresztrezisztencia

Az efavirenz, a nevirapin és a delavirdin sejtenyészeten meghatározott keresztrezisztencia-profilja azt mutatta, hogy a K103N-szubsztitúció fogékonyságcsökkenést eredményez mindhárom NNRTI-vel szemben. A három megvizsgált delavirdin-rezisztens klinikai izolátum közül kettő keresztrezisztenciát mutatott az efavirenzre, és tartalmazta a K103N-szubsztitúciót. Egy harmadik izolátum, amely a RT 236-os pozíciójában hordozott szubsztitúciót, nem mutatott keresztrezisztenciát az efavirenzzel szemben.

Az efavirenz klinikai vizsgálataiba bevont és a kezelés sikertelenségét (a vírusterheltség ismételt fokozódását) mutató betegek perifériás vérenek mononukleáris sejtjeiből (PBMC) nyert vírusizolátumokat megvizsgálták az NNRTI-ekkel szembeni fogékonyság szempontjából. A korábban efavirenz-rezisztensként jellemzett tizenhárom izolátum a nevirapinra és a delavirdinre is rezisztensnek bizonyult. Ezen NNRT-rezisztens izolátumok közül ötről megállapították, hogy bennük K103N szubsztitúció, vagy egy valin-izoleucin szubsztitúció van jelen az RT 108-as pozíciójában (V108I). Az efavirenz-kezelés sikertelensége esetén nyert vírusizolátumok közül három izolátum sejtenyészeten érzékeny maradt az efavirenzre, és érzékeny volt a nevirapinra és a delavirdinre is.

Az efavirenz és a proteázgátlók közötti keresztrezisztencia lehetősége - a célnzimek különbözősége miatt - csekély. Az efavirenz és az NRTI-k közötti keresztrezisztencia lehetősége a célon található eltérő kötőhelyek és a különböző hatásmechanizmus miatt szintén csekély.

Klinikai hatásosság

Az efavirenzt nem tanulmányozták előrehaladott HIV-betegségben szenvedő (nevezetesen < 50 sejt/mm³ CD4-számmal rendelkező) betegek, illetve proteázgátló- vagy NNRTI-kezelésben

részesült betegek bevonásával végzett ellenőrzött vizsgálatokban. A didanozint vagy zalcitabint tartalmazó kombinációkkal végzett ellenőrzött vizsgálatokból korlátozott mennyiségű klinikai tapasztalat áll rendelkezésre.

NRTI-kkel és/vagy proteázgátlókkal kombinációban adott efavirenzzel végzett, körülbelül egy éves időtartamú, két kontrollos klinikai vizsgálat (006 és ACTG 364) a vírusterheltségnek a vizsgálat mennyiségi kimutathatósági határa alá történő csökkenését, valamint a CD4-lymphocyták számának növekedését mutatta a korábban retrovírus elleni terápiában nem részesült és az NRTI-kkel korábban már kezelt HIV-fertőzött betegekben. A 020 jelű vizsgálat hasonló aktivitást mutatott korábban NRTI-kkel már kezelt betegekben egy 24 hetes időszak során. E vizsgálatokban az efavirenz dózisa 600 mg volt naponta egyszer; az indinavir dózisa 8 óránként 1000 mg volt, ha azt az efavirenzzel kombináltan alkalmazták, és 8 óránként 800 mg volt az efavirenz nélküli alkalmazás esetén. A nelfinavir dózisa 750 mg volt naponta háromszor. E vizsgálatok mindegyikében az NRTI-k 12 óránként adandó szokásos dózisait alkalmazták.

A 006 jelű vizsgálat, ami egy nyílt, randomizált vizsgálat volt, az efavirenz + zidovudin + lamivudin vagy az efavirenz + indinavir kezeléseket hasonlította össze az indinavir + zidovudin + lamivudin kezelésekkal 1266 olyan betegnél, akik a vizsgálat kezdete előtt nem kaptak efavirenzt, lamivudint, NNRTI- és proteázgátlókat. A kiindulási átlagos CD4-sejtszám 341 sejt/mm³, a kiinduláskor mért átlagos HIV-RNS szint 60 250 kópia/ml volt. A 006 jelű vizsgálatban legalább 48 héten át részt vevő, 614 betegből álló alcsoportra vonatkozó hatékonysági eredményeket a 3. táblázat tartalmazza. A terápiás válaszadási arányok elemzése során (a vizsgálatok be nem fejezését sikertelen kezelésnek vették (NC=F)), azokat a betegeket, akik bármely okból korábban hagyták abba a vizsgálatot, vagy akiknél hiányzott egy HIV-RNS mérési eredmény, melyet a vizsgálati módszer mennyiségi kimutatási határa feletti mérési eredmény előzött meg vagy követett, olyan betegeknek tekintették, akiknek a hiányzó vizsgálati időpontokban 50 feletti vagy 400 kópia/ml feletti HIV-RNS-értékeik voltak.

3. táblázat: A 006 jelzésű vizsgálatban kapott hatékonysági eredmények

		A kezelésre reagálók aránya (NC=F ^a) A plazma HIV-RNS-tartalma		A kiindulási CD4-sejtszámhoz viszonyított átlagos változás sejt/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 kópia/ml (95%-os CI ^b)	< 50 kópia/ml (95%-os CI ^b)	
Kezelési sémák ^d	n	48 hét	48 hét	48 hét
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

^a NC=F, a vizsgálatot be nem fejezők = sikertelen kezelés.

^b CI, konfidenciaintervallum.

^c S.E.M., a középérték szórása.

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

A 006 jelzésű vizsgálat (melynek folyamán 160 beteg kapott EFV +IDV-kezelést, 196 beteg EFV + ZDV + 3TC-kezelést és 127 beteg IDV + ZDV + 3TC-kezelést) 168 hetes adatai a válasz tartósságára utalnak a 400 kópia/ml alatti HIV-RNS-értékekkel és az 50 kópia/ml alatti HIV-RNS-értékekkel rendelkező betegek arányában kifejezve, illetve a kiindulási CD4-sejtszámhoz képest mért átlagos változás mértékében kifejezve.

Az ACTG 364 és a 020 jelzésű vizsgálatokban kapott hatékonysági eredményeket a 4. táblázat tartalmazza. Az ACTG 364 jelzésű vizsgálatba 196 beteget vontak be, akik NRTI-kezelést kaptak, viszont nem kaptak proteázgátlókat vagy NNRTI-ket. A 020 jelzésű vizsgálatba 327 beteget vontak

be, akik NRTI-kezelést kaptak, viszont nem kaptak proteázgátlókat vagy NNRTI-ket. Az orvosok a vizsgálat kezdetekor megváltoztathatták az NRTI kezelési sémát. A terápiás válaszok aránya azoknál volt a legmagasabb, akiknél NRTI-ket váltottak.

4. táblázat: Az ACTG 364 és a 020 jelzésű vizsgálatokban kapott hatékonysági eredmények

A vizsgálat száma/ kezelési sémák ^b	n	A kezelésre reagálók aránya (NC=F ^a) A plazma HIV-RNS-tartalma				A kiindulási CD4-sejtszámhoz viszonyított átlagos változás	
		%	(95%-os CI) ^c	%	(95%-os CI)	sejt/mm ³	(S.E.M. ^d)
ACTG 364 jelzésű vizsgálat 48 hét		< 500 kópia/ml		< 50 kópia/ml			
EFV + NFV + NRTI-k	65	70	(59; 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTI-k	65	58	(46; 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTI-k	66	30	(19; 42)	---	---	94	(13,6)
020 jelzésű vizsgálat 24 hét		< 400 kópia/ml		< 50 kópia/ml			
EFV + IDV + NRTI-k	157	60	(52; 68)	49	(41,58)	104	(9,1)
IDV + NRTI-k	170	51	(43; 59)	38	(30,45)	77	(9,9)

^a NC=F, a vizsgálatot be nem fejezők = sikertelen kezelés.

^b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nukleozid reverztranszkriptáz-gátló; NFV, nelfinavir.

^c CI, konfidenciaintervallum.

^d S.E.M., a középérték szórása.

---, nem végeztek el

Gyermekek: Az ACTG 382 egy jelenleg folyó, nem kontrollos vizsgálat, melyben 57, korábban NRTI-vel kezelt gyermekgyógyászati (3-16 éves) beteg szerepel. A vizsgálat a nelfinavirral (20–30 mg/ttkg naponta háromszor) és egy vagy több NRTI-vel kombinációban adott efavirenz farmakokinetikai tulajdonságait, vírus elleni aktivitását és biztonságosságát jellemzi. Az efavirenz kezdő dózisa egy 600 mg-os dózissal egyenértékű dózis volt (a testtömeg alapján kalkulált testmérettel számolva). A kezelésre történő válaszadási arány – a 48. héten < 400 kópia/ml plazma HIV-RNS-értéket mutató betegek százalékarányának NC = F elemzése alapján – 60% volt (95%-os CI: 47; 72), az < 50 kópia/ml plazma HIV-RNS-értéket mutató betegek százalékaránya alapján 53% (CI: 40; 66) volt. Az átlagos CD4-sejtszámok a kiindulási értékről $63 \pm 34,5$ sejt/mm³ értékkel emelkedtek. A kezelésre adott válasz időtartama a felnőttekben megfigyelthez volt hasonló.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az efavirenz plazmaszintjei a fertőzésmentes önkénteseknek szájon át adott egyetlen, 100 mg-tól 1600 mg-ig terjedő dózis beadása után 5 órával érték el a csúskoncentrációt (1,6–9,1 µM). A C_{max}- és az AUC-értékek az 1600 mg-os dózissal dózisfüggő módon nőttek. E növekedés nem volt lineáris, ami azt jelezte, hogy magasabb dózisok esetén csökken a felszívódás. A plazmabeli csúskoncentrációk eléréséhez szükséges idő (3–5 óra) a többszöri beadást követően nem változott, és a plazmakoncentrációk állandó szintje 6–7 nap alatt alakult ki.

HIV-fertőzött betegekben egyensúlyi (állandósult) állapotban az átlagos C_{max}, az átlagos C_{min} és az átlagos AUC a 200 mg-os, 400 mg-os és 600 mg-os napi dózissal lineáris volt. A naponta egyszer 600 mg efavirenzzel kezelt 35 betegben egyensúlyi állapotban az átlagos C_{max} $12,9 \pm 3,7$ µM (29%) [átlag ± S.D. (% C.V.)], a C_{min} $5,6 \pm 3,2$ µM (57%), az AUC pedig 184 ± 73 µM·h (40%) volt.

A táplálék hatása

Nem fertőzött önkéntesekben egyszeri 600 mg-os dózisú efavirenz kemény kapszula biológiai hasznosíthatósága zsírban gazdag táplálékkal együtt történő bevételekor 22%-kal, a szokásos összetételű táplálékkal együtt történő bevételekor pedig 17%-kal nőtt a koplaláskor bevett 600 mg-os dózis biológiai hasznosíthatóságához képest (lásd 4.4 pont).

Eloszlás

Az efavirenz erősen (mintegy 99,5–99,75%-ban) kötődik az emberi vérplazma fehérjéihez, elsősorban az albuminhoz. A legalább egy hónapon át naponta egyszer 200–600 mg efavirenzt kapó HIV-1-fertőzött betegekben (n=9) a cerebrospinalis folyadékban mérhető koncentrációk a megfelelő plazmakoncentrációk 0,26–1,19%-a között változtak (átlag: 0,69%). Ez az arány mintegy háromszor nagyobb, mint az efavirenz fehérjéhez nem kötött (szabad) frakciójának plazmakoncentrációja.

Biotranszformáció

Embereken folytatott vizsgálatok, valamint az emberi máj-mikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az efavirenzt elsősorban a citokróm P450 rendszer metabolizálja hidroxilezett metabolitokká, majd később ezek a hidroxilezett metabolitok glükuronidokká alakulnak. E metabolitok jórészt hatástalanok a HIV-1-vírussal szemben. Az *in vitro* vizsgálatok eredményei szerint a CYP3A4 és a CYP2B6 az efavirenz metabolizmusáért felelős legfontosabb izoenzim, és hogy az efavirenz gátolja a 2C9, 2C19 és 3A4 P450 izoenzimét. *In vitro* vizsgálatokban az efavirenz nem gátolta a CYP2E1-et, míg a CYP2D6-ot és a CYP1A2-t csak a klinikai körülmények között elérhető szinteknél jóval magasabb koncentrációkban gátolta.

Az efavirenz plazma-expozíció nagyobb mértékű lehet azokban a betegekben, akik a CYP2B6 izoenzim homozigóta G516T genetikai variánsát hordozzák. Ezen összefüggés klinikai hatásai ismeretlenek, mindazonáltal az efavirenzzel kapcsolatos mellékhatások gyakoriságának és súlyosságának lehetséges növekedése nem zárható ki.

Az efavirenzről kimutatták, hogy indukálja a CYP3A4-et valamint a CYP2B6-ot, és ezáltal megindítja saját metabolizmusát, mely néhány betegnél klinikailag releváns lehet. Fertőzésmentes önkéntesekben a 10 napon át naponta több dózisban adott 200–400 mg efavirenz az előre jelzettnél (22–42%-kal) kisebb mértékű felhalmozódást és rövidebb terminális felezési időt mutatott az egyszeri dózis alkalmazásával összehasonlítva (lásd alább). Az efavirenzről azt is kimutatták, hogy az UGT1A1 induktora. A raltegravir- (egy UGT1A1-szubsztrát) expozíció csökken efavirenz jelenlétében (lásd 4.5 pont, 2. táblázat).

Noha az *in vitro* adatok azt sugallják, hogy az efavirenz gátolja a CYP2C9-et és a CYP2C19-et, efavirenzzel történt *in vivo* együttes alkalmazás során ezen enzimek szubsztrátjaival mind emelkedett, mind csökkent expozíciót mutató, egymásnak ellentmondó jelentések születtek. Az együttes alkalmazás végső hatása nem egyértelmű.

Elimináció

Az efavirenz viszonylag hosszú terminális felezési idővel rendelkezik: ez az idő egy dózis után legalább 52 óra, több dózis után 40 - 55 óra. A radioaktív izotóppal jelölt efavirenz-dózis mintegy 14–34%-a volt visszanyerhető a vizeletből, és a dózis kevesebb mint 1%-a ürült a vizelettel változatlan efavirenz formájában.

Májkárosodás

Egy egyetlen dózissal végzett vizsgálatban az efavirenz felezési ideje megkétszereződött a súlyos májműködési zavarban (Child–Pugh C stádium) szenvedő egyetlen vizsgált betegnél, ami a sokkal nagyobb mértékű akkumuláció lehetőségére utal. Egy többszöri adagolással végzett vizsgálatban az enyhe májkárosodásban szenvedő betegek esetében (Child–Pugh A stádium) az efavirenz

farmakokinetikája a kontrollcsoporthoz viszonyítva nem mutatott jelentős eltérést. Nem állt rendelkezésre elegendő adat annak meghatározására, hogy a közép súlyos vagy súlyos májkárosodás (Child–Pugh B vagy C stádium) hatással van-e az efavirenz farmakokinetikájára.

Nem, rassz, idős kor

Noha korlátozott számú adat arra utal, hogy nők, valamint az ázsiai és a csendes-óceáni szigetvilágban élő betegek esetében nagyobb mértékű lehet az efavirenz-expozíció, nem tűnik úgy, hogy e betegek kevésbé tolerálnák az efavirenzt. Idős betegeknél még nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat.

Gyermekek és serdülők

A 600 mg efavirenzzel egyenértékű (a testtömeg alapján kalkulált testmérettel számított) dózist kapott 49 gyermekkorú beteg esetében a dinamikus egyensúlyi állapotú $C_{\max}$ 14,1 μM , a dinamikus egyensúlyi állapotú $C_{\min}$ 5,6 μM , az AUC pedig 216 $\mu\text{M}\times\text{h}$ volt. Az efavirenz farmakokinetikája a gyermekkorú betegeknél a felnőtteknél megfigyelthez hasonló volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos genotoxicitási vizsgálatokban az efavirenz nem mutatott mutagén vagy clastogen hatást.

Az efavirenz patkányokban magzatfelszívódást váltott ki. Az emberekben megfigyelthez hasonló efavirenz-plazmakoncentrációkat eredményező dózissal kezelt *Cynomolgus* majmokban 20 magzat/újszülött közül 3-ban fejlődési rendellenességeket figyeltek meg. Egy magzatnál agyhiány, egyoldali szemhiány és a nyelv másodlagos megnagyobbodása, egy másik magzatnál kisszeműség (microphthalmia), egy harmadik magzatnál pedig szájpadhasadék (farkastorok) volt megfigyelhető. Az efavirenzzel kezelt patkányok és nyulak magzataiban nem lehetett fejlődési rendellenességeket megfigyelni.

Epeút-hyperplasia volt kimutatható olyan *Cynomolgus* majmokban, melyek az efavirenzt 1 éven keresztül vagy tovább kapták olyan dózisban, amely mintegy kétszer akkora átlagos AUC-értékeket eredményezett, mint a javasolt dózissal kezelt emberekben megfigyelhető értékek. Az epeút-hyperplasia az adagolás abbahagyását követően visszafejlődött. Patkányokban epeút-fibrosist is megfigyeltek. Néhány majomnál átmeneti görcsöket figyeltek meg az efavirenz egy éven keresztül vagy annál tovább olyan dózisban történő adása során, mely 4–13-szor akkora AUC-értéket eredményezett, mint a javasolt dózisban kezelt emberekben megfigyelt érték (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Karcinogenitási vizsgálatok során nőstény egerekben a máj- és tüdődaganatok incidenciájának emelkedését észlelték, ez hím egerek esetében nem volt megfigyelhető. A tumorképződés mechanizmusa és annak potenciális humán vonatkozásai nem ismeretesek.

Hím egerekben, valamint hím vagy nőstény patkányokban efavirenz adása során nem tapasztalták semmilyen tumor előfordulási gyakoriságának emelkedését. Bár a karcinogenitási potenciál emberek esetében nem ismert, a fenti adatok alapján az efavirenz klinikai haszna felülmúlja az esetlegesen fennálló karcinogenitási kockázatot.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

STOCRIN 600 mg filmdoboz

Tablettamag: Kroszkarmellóz-nátrium, Mikrokristályos cellulóz, Nátrium-lauril-szulfát, Hidroxipropilcellulóz, Laktóz-monohidrát, Magnézium-sztearát

Filmbevonat: Hipromellóz (E464), Titán-dioxid (E171), Makrogol 400, Sárga vasoxid (E172), Karnauba viasz

STOCRIN 50 mg filmdoboz

Tablettamag: Kroszkarmellóz-nátrium, Mikrokristályos cellulóz, Nátrium-lauril-szulfát, Hidroxipropilcellulóz, Laktóz-monohidrát, Magnézium-sztearát

Filmbevonat: Hipromellóz (E464), Titán-dioxid (E171), Makrogol 400, Sárga vasoxid (E172), Karnauba viasz

STOCRIN 200 mg filmdoboz

Tablettamag: Kroszkarmellóz-nátrium, Mikrokristályos cellulóz, Nátrium-lauril-szulfát, Hidroxipropilcellulóz, Laktóz-monohidrát, Magnézium-sztearát

Filmbevonat: Hipromellóz (E464), Titán-dioxid (E171), Makrogol 400, Sárga vasoxid (E172), Karnauba viasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A tartály esetében: 3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

STOCRIN 600 mg filmdoboz

Polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott HDPE-tartály. Minden dobozban egy darab, 30 filmdobozt tartalmazó tartály van.

STOCRIN 50 mg filmdoboz

Polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott HDPE-tartály. Minden dobozban egy darab, 30 filmdobozt tartalmazó tartály van.

STOCRIN 200 mg filmdoboz

Polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott HDPE-tartály. Minden dobozban egy darab, 90 filmdobozt tartalmazó tartály van.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/111/008

EU/1/99/111/010

EU/1/99/111/011

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1999. május 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. április 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

STOCRIN 30 mg/ml belsőleges oldat
efavirenz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg efavirenz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Benzoesavat (E210) és benzil-alkoholt (E1519) tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

180 ml belsőleges oldat
Szájfecskendő és a palack nyakába illeszthető csatlakozó feltét.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
A belsőleges oldatot a palack felbontását követő egy hónapon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/111/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

STOCRIN 30 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TARTÁLY CÍMKÉJÉNEK SZÖVEGE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

STOCRIN 30 mg/ml belsőleges oldat
efavirenz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg efavirenz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Benzoesavat (E210) és benzil-alkoholt (E1519) tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

180 ml belsőleges oldat
Szájfecskendő és a palack nyakába illeszthető csatlakozó feltét.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP
A belsőleges oldatot a palack felbontását követő egy hónapon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/111/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

STOCRIN 600 mg filmtabletta
efavirenz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg efavirenz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/111/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

STOCRIN 600 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TARTÁLY CÍMKÉJÉNEK SZÖVEGE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

STOCRIN 600 mg filmtabletta
efavirenz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

600 mg efavirenz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/111/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

STOCRIN 50 mg filmtabletta
efavirenz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg efavirenz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/111/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

STOCRIN 50 mg tabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TARTÁLY CÍMKÉJÉNEK SZÖVEGE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

STOCRIN 50 mg filmtabletta
efavirenz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg efavirenz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/111/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

STOCRIN 200 mg filmtabletta
efavirenz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg efavirenz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/111/011

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

STOCRIN 200 mg tabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TARTÁLY CÍMKÉJÉNEK SZÖVEGE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

STOCRIN 200 mg filmdoboz
efavirenz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg efavirenz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 db filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/111/011

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Stocrin 30 mg/ml belsőleges oldat efavirenz

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Stocrin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Stocrin szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Stocrin-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Stocrin-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Stocrin és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Stocrin, melynek hatóanyaga az efavirenz, a nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátlóknak (NNRTI-knek) nevezett retrovírus elleni gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez egy olyan **retrovírus elleni gyógyszer, amely** a vérben levő vírus mennyiségének csökkentésével **küzd a humán immundeficiencia vírus- (HIV) fertőzés ellen.** Felnőttek, serdülők, valamint 3 éves és idősebb gyermekek használják.

Kezelőorvosa azért írta fel Önnek a Stocrin-t, mert Ön HIV-fertőzésben szenved. A más retrovírus elleni gyógyszerekkel együtt szedett Stocrin csökkenti a vérben lévő vírus mennyiségét. A gyógyszer megerősíti az Ön immunrendszerét, és csökkenti a HIV-fertőzéssel összefüggő megbetegedések kialakulásának kockázatát.

2. Tudnivalók a Stocrin szedése előtt

Ne szedje a Stocrin-t

- **ha allergiás** az efavirenzre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- **ha súlyos májbetegsége van.**
- **ha Önnek szívpanaszai vannak, mint például a szívverés ritmusának vagy percenkénti számának megváltozása, lassú szívverése vagy súlyos szívbetegsége van.**
- ha családja bármelyik tagja (szülők, nagyszülők, testvérek) szívbetegség miatt hirtelen meghalt vagy szívbetegséggel született.

- ha kezelőorvosa arról tájékoztatta Önt, hogy vérében magas vagy alacsony az elektrolitok, mint például a kálium vagy magnézium szintje.
- **ha jelenleg az alább felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi** (lásd még: „Egyéb gyógyszerek és a Stocrin” c. részt):
 - **asztemizol vagy terfenadin** (allergia tüneteinek kezelésére használatos);
 - **bepiridil** (szívbetegség kezelésére használatos);
 - **ciszaprid** (gyomorégés kezelésére használatos);
 - **ergot-alkaloidák** (pl. ergotamin, dihidro-ergotamin, ergonovin és metil-ergonovin) (migrén és cluster fejfájás kezelésére használatos);
 - **midazolám vagy triazolám** (altatók);
 - **pimozid, imipramin, amitriptilin vagy klomipramin** (bizonyos mentális állapotok kezelésére);
 - **közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)** (depresszió és szorongás kezelésére használt gyógynövény);
 - **flekainid, metoprolol** (a szívritmuszavar kezelésére használatos);
 - **bizonyos antibiotikumok** (makrolidok, fluorokinolonok, imidazol);
 - **triazol típusú, gomba elleni szerek;**
 - **malária elleni kezelésre szolgáló bizonyos szerek;**
 - **metadon** (az opiátfüggőség kezelésére használatos);
 - **elbasvir/grazoprevir.**

Ha ezen gyógyszerek közül Ön bármelyiket szedi, azonnal közölje ezt kezelőorvosával. Ezen gyógyszerek Stocrin-nal együtt történő bevétele súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások kialakulásához vezethet, vagy csökkentheti a Stocrin hatását.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Stocrin szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **A Stocrin-t a HIV ellen ható egyéb gyógyszerekkel együtt kell szedni.** Ha azért kezdi meg a Stocrin szedését, mert a jelenlegi kezelése nem akadályozta meg a vírus szaporodását, egyidőben meg kell kezdenie egy másik, korábban nem alkalmazott gyógyszer szedését is.
- Ez a gyógyszer nem gyógyítja ki Önt a HIV-fertőzésből, és Önnél továbbra is kialakulhatnak a HIV okozta megbetegedéssel összefüggő fertőzések vagy más betegségek.
- A Stocrin szedése alatt rendszeres orvosi felügyelet alatt kell állnia.
- **Közölje kezelőorvosával:**
 - **ha kórtörténetében mentális betegség szerepel,** beleértve a depressziót, a kábítószer-, vagy alkoholfüggőséget. Azonnal jelezze kezelőorvosának, amennyiben lehangoltnak érzi magát, öngyilkossági, vagy különös gondolatai vannak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*).
 - **ha kórtörténetében görcsök vagy rohamok (konvulzió) szerepelnek,** vagy ha Önt görcsgátló szerekkel, például karbamazepinnel, fenobarbitállal vagy fenitoinnal kezelik. Ha Ön ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, kezelőorvosa ellenőrizheti a görcsgátló szerek szintjét az Ön vérében, hogy megbizonyosodjon róla: azok a Stocrin szedése alatt nem változtak meg. Kezelőorvosa másik görcsgátló szert írhat fel Önnek.
 - **ha kórtörténetében májbetegség szerepel, beleértve az aktív krónikus hepatitiszt.** Krónikus hepatitisz B- vagy C-fertőzésben szenvedő, illetve kombinált retrovírus elleni kezelésben részesülő betegek nagyobb eséllyel vannak kitéve a súlyos és potenciálisan életveszélyes májproblémáknak. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végezhet, hogy ellenőrizze az Ön májműködését vagy egy másik gyógyszerre állíthatja át Önt. **Ha súlyos májbetegsége van, ne szedje a Stocrin-t** (lásd 2. pont, „Ne szedje a Stocrin-t” c. rész).

- ha Önnek szívbetegsége van, mint például a kóros elektromos jel, amit a QT-távolság megnyúlásának neveznek.
- A Stocrin szedésének megkezdését követően a következőkre figyeljen:
 - **szédülés jelei, alvásproblémák, álmoság, koncentrációs nehézségek, rendellenes álmok.** Ezek a mellékhatások a kezelés első két napjában jelentkeznek, és általában az első 2–4 hét után elmúlnak.
 - **zavartság jelei, lelassult gondolkodás és mozgás, tévhit (téves elképzelések) vagy hallucinációk (olyan dolgok látása vagy hallása, amiket mások nem látnak vagy hallanak).** Ezek a mellékhatások a Stocrin-kezelés megkezdése utáni hónapokban-években jelentkezhetnek. Bármilyen tünet észlelése esetén tájékoztassa kezelőorvosát.
 - **bőrkiütés bármilyen jele.** Ha súlyos bőrkiütés bármely jelét látja hólyagosodással és lázzal, hagyja abba a Stocrin szedését és azonnal forduljon kezelőorvosához. Amennyiben egy másik típusú NNRTI szedésének ideje alatt Önnek kiütései voltak, a Stocrin szedésének idején fokozott a kiütések megjelenésének kockázata.
 - **bármilyen gyulladásra vagy fertőzésre utaló jel.** Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV elleni kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszképessége javul, amely így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát.
Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.
 - **csontproblémák.** Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze kezelőorvosának.

Gyermekek és serdülők

A Stocrin nem javasolt 3 évesnél fiatalabb vagy 13 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek, mivel ezeknél a betegeknél ezt a gyógyszert nem tanulmányozták kielégítő mértékben.

Egyéb gyógyszerek és a Stocrin

Bizonyos gyógyszerekkel tilos a Stocrin-t együtt szedni. Ezekről egy listát a 2. pont „Ne szedje a Stocrin-t” című része alatt talál. A listán néhány általános gyógyszer és egy gyógynövény (közönséges orbáncfű) is szerepel, amelyek komoly interakciókat okozhatnak.

Feltétlenül **tájékoztassa kezelőorvosát** vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Stocrin kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel, ide értve a gyógynövénykészítményeket, mint pl.: a *ginkgo biloba*-kivonatokat. Ennek eredményeképpen megváltozhat a Stocrin vagy a többi gyógyszer szintje a vérben. Ez megakadályozhatja, hogy a gyógyszerek kifejtsék hatásukat, illetve súlyosbíthatják a mellékhatásokat. Némely esetben kezelőorvosa módosíthatja a gyógyszerek adagolását, illetve ellenőrizheti azok vérszintjét. **Fontos, hogy közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, amennyiben Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:**

- **HIV-fertőzés kezelésére használt egyéb gyógyszerek:**
 - proteázinhibitorok: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavirrel megerősített atazanavir, szakvinavir vagy foszamprenavir/szakvinavir. Kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy másfajta gyógyszert írjon fel Önnek, vagy változtasson a proteázinhibitor adagolásán.
 - maravirok;
 - Hacsak kezelőorvosa nem javasolja, olyan kombinált hatóanyag-tartalmú gyógyszert, amely efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmaz, nem szabad Stocrinnal együtt szedni, mivel az efavirenzt tartalmaz, mely a Stocrin egyik hatóanyaga.
- **Hepatitisz C-vírus okozta fertőzés kezelésére használt gyógyszerek:** boceprevir, telaprevir, szimeprevir, szofoszbuvir/velpataszvir, glecaprevir/pibrentasvir és szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir.
- **Bakteriális fertőzések – beleértve a tuberkulózist és az AIDS-szel összefüggő mycobacterium avium komplexet – kezelésére szolgáló gyógyszerek:** klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Kezelőorvosa fontolóra veheti az adagmódosítást vagy másfajta antibiotikum felírását. Ezen kívül, kezelőorvosa nagyobb adag Stocrin-t is felírhat Önnek.
- **Gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (antifungális szerek):**
 - vorikonazol: a Stocrin csökkentheti a vorikonazol vérszintjét, a vorikonazol pedig növelheti a Stocrin vérszintjét. Ha ezt a két gyógyszert együtt szedi, a vorikonazol adagját növelni, az efavirenz adagját pedig csökkenteni kell. Ezt kezelőorvosával kell először egyeztetni.
 - itrakonazol: a Stocrin csökkentheti az itrakonazol szintjét az Ön vérében.
 - pozakonazol: a Stocrin csökkentheti a pozakonazol szintjét az Ön vérében.
- **Malária kezelésére szolgáló gyógyszerek:**
 - arteméter/lumefantrin: a Stocrin csökkentheti az arteméter/lumefantrin szintjét az Ön vérében.
 - atovakvon/proguanil: a Stocrin csökkentheti az atovakvon/proguanil szintjét az Ön vérében.
- **Görcsrohamok/konvulzió kezelésére szolgáló gyógyszerek (görcsgátló szerek):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál. A Stocrin csökkentheti illetve növelheti a görcsgátló szerek mennyiségét az Ön vérében. A karbamazepin csökkentheti a Stocrin hatásosságát. Kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy egy másik görcsgátló szert írjon fel Önnek.
- **A vérben található zsírok csökkentésére szolgáló gyógyszerek (más néven sztatinok):** atorvasztatin, pravasztatin, szimvasztatin. A Stocrin csökkentheti a sztatinok mennyiségét a vérben. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön koleszterinszintjét, és ha szükséges, változtathat az Ön által szedett sztatin adagolásán.
- **Metadon** (egy opiátfüggőség ellen alkalmazott gyógyszer): kezelőorvosa másfajta kezelést javasolhat Önnek.

- **Szertralin** (a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer): kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett szertralin adagolásán.
- **Bupropion** (a depresszió kezelésére, illetve a dohányzásról való leszokás elősegítésére szolgáló gyógyszer): szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa változtasson a bupropion adagján.
- **Diltiazem és hasonló gyógyszerek (más néven kalcium-csatorna-blokkolók - ezek olyan gyógyszerek, melyeket általában magas vérnyomás vagy szívproblémák esetén alkalmazzák):** amikor a Stocrin-t elkezdni szedni, kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett kalcium-csatorna-blokkoló dóziséban.
- **Immunszuppresszánsok, mint a ciklosporin, szilolimusz vagy takrolimusz** (gyógyszerek, melyek megakadályozzák az átültetett szervek kilökődését): amint elkezd szedni a Stocrin-t, vagy abbahagyja annak szedését, kezelőorvosa szigorú megfigyelés alatt fogja tartani az immunszuppresszáns plazmaszintjeit, és megváltoztathatja az immunszuppresszáns adagolását.
- **Hormonális fogamzásgátlók, mint például a fogamzásgátló tabletták, injekciós fogamzásgátlók (mint például a Depo-Provera) vagy fogamzásgátló implantátumok (mint például az Implanon):** Önnek valamilyen megbízható mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmaznia kell (lásd a „Terhesség, szoptatás és termékenység” e. részt). A Stocrin-t szedő nők körében fogamzásgátló implantátum alkalmazása mellett előfordult terhesség, habár azt nem állapították meg, hogy a fogamzásgátló módszer hatástalanságát a Stocrin-kezelés okozta-e.
- **Warfarin vagy acenokumarol** (vérárvadást gátló gyógyszerek): szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa változtasson a warfarin vagy acenokumarol adagján.
- **Ginkgo biloba-kivonat** (egy gyógynövénykészítmény).
- **Gyógyszerek, amelyek a szívritmusra hatnak:**
 - **Szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** mint például a flekainid vagy a metoprolol.
 - **A depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** mint például az imipramin, az amitriptilin vagy a klomipramin.
 - **Antibiotikumok**, beleértve a következő típusúakat is: makrolidok, fluorokinolonok vagy az imidazol.
- **Metamizol** (fájdalom- és lázcsillapító gyógyszer).
- **Prazikvantel** (parazita féregfertőzés kezelésére használt gyógyszer).

Terhesség és szoptatás

A nők a Stocrin-kezelés ideje alatt és az azt követő 12 hét során kerüljék a teherbeesést. A Stocrin-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa terhességi tesztet végeztethet Önnel, hogy megbizonyosodjon róla, hogy Ön nem terhes.

Ha a Stocrin-kezelés alatt Ön teherbe eshet, megfelelő mechanikus fogamzásgátló módszert (például óvszert) is alkalmaznia kell más fogamzásgátló módszerekkel együtt, beleértve a szájon át szedett (tablettát) vagy egyéb hormonális fogamzásgátlókat (például implantátumok, injekciók). A kezelés abbahagyását követően az efavirenz még egy ideig fellelhető a vérben, ezért Önnek a Stocrin szedésének abbahagyását követő 12 héten keresztül továbbra is fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha Ön terhes vagy teherbe kíván esni. Ha terhes, csak akkor szabad szednie a Stocrin-t, ha Ön és kezelőorvosa úgy döntenek, hogy arra egyértelműen szükség van. Kérdezze meg kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét, mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdené szedni.

A terhesség alatt efavirenzzel vagy egy efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmazó kombinációs készítménnyel kezelt állatok magzatainál és a kezelt nők újszülöttjeinél súlyos születési rendellenességeket figyeltek meg. Ha Ön a terhessége idején Stocrin-t vagy egy efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmazó kombinációs tablettát szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatok és egyéb diagnosztikai tesztek elvégzését rendelheti el, hogy gyermeke fejlődését figyelemmel kísérje.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje meg ezt kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Stocrin efavirenzt tartalmaz és szédülést, az összpontosító képesség romlását és álmoságot okozhat. Ha Önre ezek vonatkoznak, ne vezessen, és ne használjon semmilyen szerszámot vagy gépet.

A Stocrin 30 mg/ml belsőleges oldat benzooesavat tartalmaz

A készítmény 1 mg benzooesavat (E210) tartalmaz milliliterenként.

A Stocrin 30 mg/ml belsőleges oldat benzil-alkoholt tartalmaz

Ez a gyógyszer legfeljebb 0,816 mg benzil-alkoholt (E1519) tartalmaz milliliterenként.

A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Stocrin-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a megfelelő adagolásról.

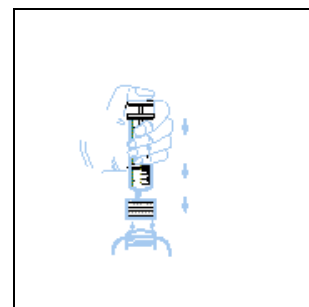
- Felnőttek számára az adag 24 ml, naponta egyszer.
- A Stocrin dózisát esetlegesen növelni vagy csökkenteni kell, ha bizonyos egyéb gyógyszereket is szed (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Stocrin”).
- A Stocrin belsőleges oldatot étkezéssel egyidőben vagy attól függetlenül egyaránt be lehet venni.

A Stocrin belsőleges oldat milligrammban mért adagja nem egyezik meg a Stocrin filmtabletták adagjával.

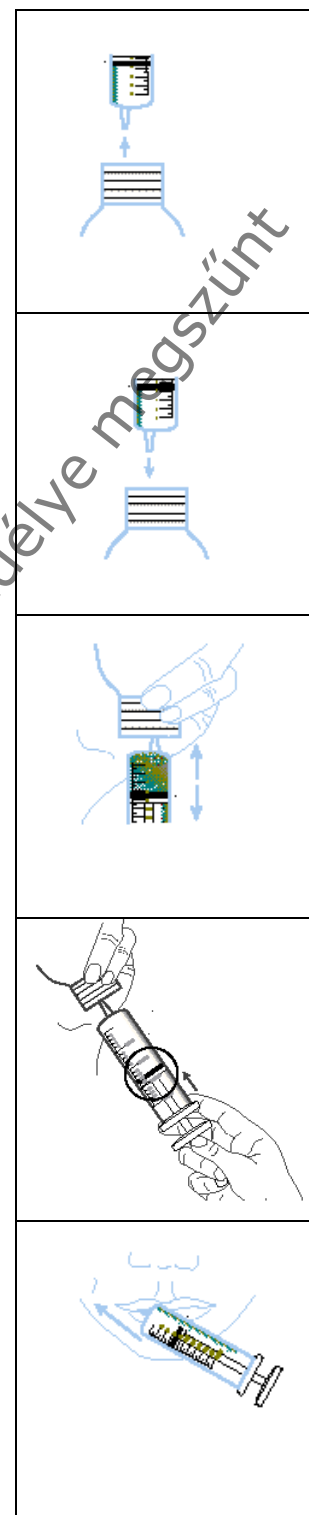
- A Stocrin-t minden nap kell szedni.
- A Stocrin-t soha nem szabad önmagában használni a HIV-fertőzés kezelésére. A Stocrin-t mindig más HIV elleni gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni.

A Stocrin belsőleges oldat adagját a dobozban található szájfecskendő segítségével kell kimérni.

- Az első használat alkalmával a csatlakozóelemet be kell illeszteni az üveg nyakába. Ehhez távolítsa el a gyermekbiztonsági zárókupakot és a zárófóliát. Ezek után a csatlakozóelem, amely már rögzítve van a fecskendő szájához, beilleszthető az üveg nyakába és határozott mozdulattal lenyomható.



- Vegye ki a fecskendőt a csatlakozóelemből, a csatlakozóelem továbbra is szorosan illeszkedik az üveg nyakához és annak eltávolítása nélkül visszacsavarható az üvegre a kupak.
- Az üveget nyílással felfelé tartva illessze bele a fecskendő hegyét az üveg csatlakozóelemébe.
- A fecskendőt a helyén tartva fordítsa az üveget nyílással lefelé. Egyik kezével tartsa szorosan az üveget és a fecskendőt, miközben a másik kezével húzza ki a dugattyút a kívánt adag jelölésénél egy kevéssel tovább. Amennyiben levegőbuborék kerül a fecskendőbe, az üveget továbbra is nyílással lefelé tartva lassan nyomja be a fecskendő dugattyúját, majd újból húzza ki. Ezt ismételje mindaddig, amíg a levegőbuborékok el nem távoznak a fecskendéből.
- Az adag pontos kiméréséhez az üveget nyílásával lefelé tartva lassan nyomja be a dugattyút addig, míg a fekete gyűrű teteje (a fecskendő csúcsához közelebb eső szélé) egy vonalba nem kerül az adagot jelölő vonallal. Fordítsa vissza az üveget és vegye ki belőle a fecskendőt. Törölje le a csatlakozóelemet és szorosan csavarja vissza rá a kupakot.
- Az oldat beadása előtt győződjön meg arról, hogy a beteg ülő, illetve álló helyzetben van. Helyezze a fecskendő csúcsát a szájba, úgy hogy az oldalra, a pofazacsó felé mutasson. A dugattyút lassan nyomja be, időt hagyva a gyógyszer lenyelésére. A hirtelen befecskendezés fuldoklást okozhat.



Használat után áztassa a fecskendőt legalább egy percig meleg mosószeres vízben. Szívja tele a fecskendőt a mosószeres vízzel, majd ürítse ki teljesen. Ezt legalább háromszor ismételje meg. Vegye ki a dugattyú szárát a fecskendőtartályból, és gondosan öblítse mindkét alkatrészt meleg folyóvízzel. Amennyiben a fecskendő egyes részei nem tiszták, ismételje meg a tisztítási eljárást. Mielőtt ismét összeállítaná a fecskendőt, hagyja a részeket teljesen megszáradni. Ne tegye a fecskendőt mosogatógépbe.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

- 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek számára az adag 24 ml, naponta egyszer.
- A 40 kg-osnál kisebb testtömegű gyermekek adagját a testtömeg alapján kell kiszámítani, és azt naponta egyszer kell bevenni az alábbiak szerint:

Testtömeg kg	A Stocrin 30 mg/ml belsőleges oldat adagja (ml)	
	Gyermekek 3 – < 5 éves korig	Felnőttek és 5 éves vagy idősebb gyermekek
13 – < 15	12	9
15 – < 20	13	10
20 – < 25	15	12
25 – < 32,5	17	15
32,5 – < 40	-	17
≥ 40	-	24

Ha az előírtnál több Stocrin-t vett be

Ha túl sok Stocrin-t vett be, tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy az illetékes sürgősségi osztályhoz. Tartsa magánál a gyógyszer dobozát, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Stocrin-t

Próbálja meg elkerülni azt, hogy kihagyjon egy adagot. **Ha ez mégis megtörténik**, a lehető leghamarabb vegye be a következő adagot, de ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha segítségre van szüksége a gyógyszer beviteléhez legmegfelelőbb időpontok megtervezéséhez, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Stocrin szedését

Amikor Stocrin-készletei kezdenek kifogyni, szerezzen be további adagokat kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől. Ez nagyon fontos, mert a vírus mennyisége már akkor is emelkedni kezdhet, ha a gyógyszer szedését rövid időre abbahagyja. Ez esetben nehezebbé válhat a vírusfertőzés kezelése.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. HIV-fertőzés kezelése közben nem mindig egyértelmű, hogy a mellékhatásokat a Stocrin, az Ön által egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek, vagy maga a HIV-betegség okozza.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

A más HIV elleni gyógyszerekkel együtt adott Stocrin-nal összefüggésben észlelt legjelentősebb nemkívánatos hatások a következők: bőrkiütés és az idegrendszeri tünetek.

Ha Önnél bőrkiütés jelentkezik, beszélje ezt meg kezelőorvosával, mivel bizonyos bőrkiütések veszélyesek is lehetnek. A legtöbb esetben azonban a kiütés elmúlik anélkül, hogy az Ön Stocrin-kezelését meg kellene változtatni. Gyakrabban észlelték kiütést a Stocrin-nal kezelt gyermekekben, mint felnőttekben.

Az idegrendszeri tünetek általában a kezelés megkezdésekor jelentkeznek, az első néhány hét után azonban rendszerint mérséklődnek. Egy vizsgálatban az idegrendszeri tünetek gyakran az adag bevételeét követő első 1–3 óra alatt fordultak elő. Ha Önél ilyen tünetek előfordulnak, kezelőorvosa azt javasolhatja, hogy Ön lefekvéskor, üres gyomorra vegye be a Stocrin-t. Egyes betegeknél súlyosabb, a hangulatot vagy a világos gondolkodási képességet is befolyásoló tünetek jelentkeznek. Néhány beteg eredményes öngyilkosságot követett el. Ezek a problémák gyakrabban fordulnak elő azoknál, akiknek korábban már volt valamilyen pszichés betegségük. Továbbá, néhány idegrendszeri tünet (például zavartság, lelassult gondolkodás és mozgás, tévhitek [téves elképzelések] vagy hallucinációk [olyan dolgok látása vagy hallása, amiket mások nem látnak vagy hallanak]) fordulhat elő a Stocrin-kezelés megkezdése utáni hónapokban-években. Ha a Stocrin-kezelés során a fenti tüneteket vagy bármilyen mellékhatást észlel, minden esetben azonnal értesítse kezelőorvosát.

Közölje kezelőorvosával, amennyiben Ön a következők közül bármelyik mellékhatást észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- bőrkiütés.

Gyakori (100 beteg közül 1–10 beteget érinthet):

- szokatlan álmok, az összpontosító képesség romlása, szédülés, fejfájás, alvásproblémák; álmoság, koordinációs- vagy egyensúlyzavarok;
- gyomorfájás, hasmenés, hányinger, hányás;
- viszketés;
- fáradtság;
- szorongás, depresszió.

A vizsgálati eredmények kimutathatnak:

- megnövekedett mennyiségű májenzimeket a vérben;
- megnövekedett mennyiségű triglicerideket (zsírsavakat) a vérben.

Nem gyakori (1000 beteg közül 1–10 beteget érinthet):

- idegesség, feledékenység, zavarodottság, görcsök (rohamok), rendellenes gondolatok;
- homályos látás;
- forgás és billegés érzése (vertigo);
- hasi (gyomortáji) fájdalom, amit a hasnyálmirigy gyulladása okoz;
- allergiás reakció (túlérzékenység), ami súlyos bőrreakciókat okozhat (eritéma multiforme, Stevens–Johnson-szindróma);
- bőrsárgaság, a szemfehérje sárgasága, viszketés, vagy hasi (gyomortáji) fájdalom, amit a máj gyulladása okoz;
- a mell megnagyobbodása férfiaknál;
- indulatos viselkedés, hangulatváltozás, nem létező dolgok látása és hallása (hallucináció), mánia (mentális állapot, amelyet olyan epizódok jellemeznek, mint a hiperaktivitás, emelkedett jókedv, és ingerlékenység), paranoia, öngyilkossági gondolatok, katatónia (egy olyan állapot, amikor a beteg egy időre mozdulatlan és beszédképtelenné válik);
- sípoló, csengő vagy egyéb tartós hang a fülben;
- remegés;
- kipirulás.

A vizsgálati eredmények kimutathatnak:

- megnövekedett mennyiségű koleszterint a vérben.

Ritka (10 000 beteg közül 1–10 beteget érinthet):

- viszkető bőrkiütés a napfény hatására;
- az efavirenz-kezelés során fellépő májelégtelenség, amely néhány esetben halálhoz vagy májátültetéshez vezetett. A legtöbb esetben olyan betegeknél fordult elő, akik már májbetegségben szenvedtek, de jelentettek néhány olyan esetet is, amikor a betegnek nem volt májbetegsége.

- megmagyarázhatatlan nyugtalanság érzése, ami nem jár együtt hallucinációval, azonban megnehezítheti a tiszta vagy világos gondolkodást;
- öngyilkosság.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Stocrin-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A palackon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A STOCRIN belsőleges oldatot a felbontást követő egy hónapon belül fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Stocrin?

- A Stocrin belsőleges oldat milliliterenként 30 mg efavirenzt tartalmaz hatóanyagként.
- A Stocrin 30 mg/ml belsőleges oldat a következő segédanyagokat is tartalmazza: közepes láncösszúságú trigliceridek, benzoésav (E210) és eper/menta aroma (benzil-alkoholt (E1519) és propilénglikolt (E1520) tartalmaz).

Milyen a Stocrin külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Stocrin 30 mg/ml belsőleges oldat 180 ml oldatot tartalmazó palackban kerül forgalomba. A doboz egy szájfecskendőt, illetve egy, a palack nyakába illeszthető csatlakozó feltétet tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Тел: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Тел: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Тél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Тел: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Тел: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Stocrin 600 mg filmtabletta efavirenz

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Stocrin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Stocrin szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Stocrin-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Stocrin-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Stocrin és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Stocrin, melynek hatóanyaga az efavirenz, a nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátlóknak (NNRTI-knek) nevezett retrovírus elleni gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez egy olyan **retrovírus elleni gyógyszer, amely** a vérben levő vírus mennyiségének csökkentésével **küzd a humán immundeficiencia vírus- (HIV) fertőzés ellen.** Felnőttek, serdülők, valamint 3 éves és idősebb gyermekek használják.

Kezelőorvosa azért írta fel Önnek a Stocrin-t, mert Ön HIV-fertőzésben szenved. A más retrovírus elleni gyógyszerekkel együtt szedett Stocrin csökkenti a vérben lévő vírus mennyiségét. A gyógyszer megerősíti az Ön immunrendszerét, és csökkenti a HIV-fertőzéssel összefüggő megbetegedések kialakulásának kockázatát.

2. Tudnivalók a Stocrin szedése előtt

Ne szedje a Stocrin-t

- **ha allergiás** az efavirenzre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- **ha súlyos májbetegsége van.**
- **ha Önnek szívpanaszai vannak, mint például a szívverés ritmusának vagy percenkénti számának megváltozása, lassú szívverése vagy súlyos szívbetegsége van.**
- ha családja bármelyik tagja (szülők, nagyszülők, testvérek) szívbetegség miatt hirtelen meghalt vagy szívbetegséggel született.

- ha kezelőorvosa arról tájékoztatta Önt, hogy vérében magas vagy alacsony az elektrolitok, mint például a kálium vagy magnézium szintje.
- **ha jelenleg az alább felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi** (lásd még: „Egyéb gyógyszerek és a Stocrin” c. részt):
 - **asztemizol vagy terfenadin** (allergia tüneteinek kezelésére használatos);
 - **bepiridil** (szívbetegség kezelésére használatos);
 - **ciszaprid** (gyomorégés kezelésére használatos);
 - **ergot-alkaloidák** (pl. ergotamin, dihidro-ergotamin, ergonovin és metil-ergonovin) (migrén és cluster fejfájás kezelésére használatos);
 - **midazolám vagy triazolám** (altatók);
 - **pimozid, imipramin, amitriptilin vagy klomipramin** (bizonyos mentális állapotok kezelésére);
 - **közönséges orbáncfű** (*Hypericum perforatum*) (depresszió és szorongás kezelésére használt gyógynövény);
 - **flekainid, metoprolol** (a szívritmuszavar kezelésére használatos);
 - **bizonyos antibiotikumok** (makrolidok, fluorokinolonok, imidazol);
 - **triazol típusú, gomba elleni szerek;**
 - **malária elleni kezelésre szolgáló bizonyos szerek;**
 - **metadon** (az opiátfüggőség kezelésére használatos);
 - **elbasvir/grazoprevir.**

Ha ezen gyógyszerek közül Ön bármelyiket szedi, azonnal közölje ezt kezelőorvosával. Ezen gyógyszerek Stocrin-nal együtt történő bevétele súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások kialakulásához vezethet, vagy csökkentheti a Stocrin hatását.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Stocrin szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **A Stocrin-t a HIV ellen ható egyéb gyógyszerekkel együtt kell szedni.** Ha azért kezdi meg a Stocrin szedését, mert a jelenlegi kezelése nem akadályozta meg a vírus szaporodását, egyidőben meg kell kezdenie egy másik, korábban nem alkalmazott gyógyszer szedését is.
- Ez a gyógyszer nem gyógyítja ki Önt a HIV-fertőzésből, és Önnél továbbra is kialakulhatnak a HIV okozta megbetegedéssel összefüggő fertőzések vagy más betegségek.
- A Stocrin szedése alatt rendszeres orvosi felügyelet alatt kell állnia.
- **Közölje kezelőorvosával:**
 - **ha kórtörténetében mentális betegség szerepel,** beleértve a depressziót, a kábítószer-, vagy alkoholfüggőséget. Azonnal jelezze kezelőorvosának, amennyiben lehangoltnak érzi magát, öngyilkossági, vagy különös gondolatai vannak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*).
 - **ha kórtörténetében görcsök vagy rohamok (konvulzió) szerepelnek,** vagy ha Önt görcsgátló szerekkel, például karbamazepinnel, fenobarbitállal vagy fenitoinnal kezelik. Ha Ön ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, kezelőorvosa ellenőrizheti a görcsgátló szerek szintjét az Ön vérében, hogy megbizonyosodjon róla: azok a Stocrin szedése alatt nem változtak meg. Kezelőorvosa másik görcsgátló szert írhat fel Önnek.
 - **ha kórtörténetében májbetegség szerepel, beleértve az aktív krónikus hepatitiszt.** Krónikus hepatitisz B- vagy C-fertőzésben szenvedő, illetve kombinált retrovírus elleni kezelésben részesülő betegek nagyobb eséllyel vannak kitéve a súlyos és potenciálisan életveszélyes májproblémáknak. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végezhet, hogy ellenőrizze az Ön májműködését vagy egy másik gyógyszerre állíthatja át Önt. **Ha súlyos májbetegsége van, ne szedje a Stocrin-t** (lásd 2. pont, „Ne szedje a Stocrin-t” c. rész).

- ha Önnek szívbetegsége van, mint például a kóros elektromos jel, amit a QT-távolság megnyúlásának neveznek.
- A Stocrin szedésének megkezdését követően a következőkre figyeljen:
 - **szédülés jelei, alvásproblémák, álmoság, koncentrációs nehézségek, rendellenes álmok.** Ezek a mellékhatások a kezelés első két napjában jelentkeznek, és általában az első 2–4 hét után elmúlnak.
 - **zavartság jelei, lelassult gondolkodás és mozgás, tévhit (téves elképzelések) vagy hallucinációk (olyan dolgok látása vagy hallása, amiket mások nem látnak vagy hallanak).** Ezek a mellékhatások a Stocrin-kezelés megkezdése utáni hónapokban-években jelentkezhetnek. Bármilyen tünet észlelése esetén tájékoztassa kezelőorvosát.
 - **bőrkiütés bármilyen jele.** Ha súlyos bőrkiütés bármely jelét látja hólyagosodással és lázzal, hagyja abba a Stocrin szedését és azonnal forduljon kezelőorvosához. Amennyiben egy másik típusú NNRTI szedésének ideje alatt Önnek kiütései voltak, a Stocrin szedésének idején fokozott a kiütések megjelenésének kockázata.
 - **bármilyen gyulladásra vagy fertőzésre utaló jel.** Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV elleni kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszképessége javul, amely így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát.
Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.
 - **csontproblémák.** Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze kezelőorvosának.

Gyermekek és serdülők

A Stocrin nem javasolt 3 évesnél fiatalabb vagy 13 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek, mivel ezeknél a betegeknél ezt a gyógyszert nem tanulmányozták kielégítő mértékben.

Egyéb gyógyszerek és a Stocrin

Bizonyos gyógyszerekkel tilos a Stocrin-t együtt szedni. Ezekről egy listát a 2. pont „Ne szedje a Stocrin-t” című része alatt talál. A listán néhány általános gyógyszer és egy gyógynövény (közönséges orbáncfű) is szerepel, amelyek komoly interakciókat okozhatnak.

Feltétlenül **tájékoztassa kezelőorvosát** vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Stocrin kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel, ide értve a gyógynövénykészítményeket, mint pl.: a *ginkgo biloba*-kivonatokat. Ennek eredményeképpen megváltozhat a Stocrin vagy a többi gyógyszer szintje a vérben. Ez megakadályozhatja, hogy a gyógyszerek kifejtsék hatásukat, illetve súlyosbíthatják a mellékhatásokat. Némely esetben kezelőorvosa módosíthatja a gyógyszerek adagolását, illetve ellenőrizheti azok vérszintjét. **Fontos, hogy közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, amennyiben Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:**

- **HIV-fertőzés kezelésére használt egyéb gyógyszerek:**
 - proteázinhibitorok: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavirrel megerősített atazanavir, szakvinavir vagy foszamprenavir/szakvinavir. Kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy másfajta gyógyszert írjon fel Önnek, vagy változtasson a proteázinhibitor adagolásán.
 - maravirok;
 - Hacsak kezelőorvosa nem javasolja, olyan kombinált hatóanyag-tartalmú gyógyszert, amely efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmaz, nem szabad Stocrinnal együtt szedni, mivel az efavirenzt tartalmaz, mely a Stocrin egyik hatóanyaga.
- **Hepatitisz C-vírus okozta fertőzés kezelésére használt gyógyszerek:** boceprevir, telaprevir, szimeprevir, szofoszbuvir/velpataszvir, glecaprevir/pibrentasvir és szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir.
- **Bakteriális fertőzések – beleértve a tuberkulózist és az AIDS-szel összefüggő mycobacterium avium komplexet – kezelésére szolgáló gyógyszerek:** klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Kezelőorvosa fontolóra veheti az adagmódosítást vagy másfajta antibiotikum felírását. Ezen kívül, kezelőorvosa nagyobb adag Stocrin-t is felírhat Önnek.
- **Gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (antifungális szerek):**
 - vorikonazol: a Stocrin csökkentheti a vorikonazol vérszintjét, a vorikonazol pedig növelheti a Stocrin vérszintjét. Ha ezt a két gyógyszert együtt szedi, a vorikonazol adagját növelni, az efavirenz adagját pedig csökkenteni kell. Ezt kezelőorvosával kell először egyeztetni.
 - itrakonazol: a Stocrin csökkentheti az itrakonazol szintjét az Ön vérében.
 - pozakonazol: a Stocrin csökkentheti a pozakonazol szintjét az Ön vérében.
- **Malária kezelésére szolgáló gyógyszerek:**
 - arteméter/lumefantrin: a Stocrin csökkentheti az arteméter/lumefantrin szintjét az Ön vérében.
 - atovakvon/proguanil: a Stocrin csökkentheti az atovakvon/proguanil szintjét az Ön vérében.
- **Görcsrohamok/konvulzió kezelésére szolgáló gyógyszerek (görcsgátló szerek):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál. A Stocrin csökkentheti illetve növelheti a görcsgátló szerek mennyiségét az Ön vérében. A karbamazepin csökkentheti a Stocrin hatásosságát. Kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy egy másik görcsgátló szert írjon fel Önnek.
- **A vérben található zsírok csökkentésére szolgáló gyógyszerek (más néven sztatinok):** atorvasztatin, pravasztatin, szimvasztatin. A Stocrin csökkentheti a sztatinok mennyiségét a vérben. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön koleszterin-szintjét, és ha szükséges, változtathat az Ön által szedett sztatin adagolásán.
- **Metadon** (egy opiátfüggőség ellen alkalmazott gyógyszer): kezelőorvosa másfajta kezelést javasolhat Önnek.

- **Szertralin** (a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer): kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett szertralin adagolásán.
- **Bupropion** (a depresszió kezelésére, illetve a dohányzásról való leszokás elősegítésére szolgáló gyógyszer): szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa változtasson a bupropion adagján.
- **Diltiazem és hasonló gyógyszerek (más néven kalcium–csatorna-blokkolók - ezek olyan gyógyszerek, melyeket általában magas vérnyomás vagy szívproblémák esetén alkalmazzák):** amikor a Stocrin-t elkezdni szedni, kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett kalcium-csatorna-blokkoló dózisán.
- **Immunszuppresszánsok, mint a ciklosporin, szilolimusz vagy takrolimusz** (gyógyszerek, melyek megakadályozzák az átültetett szervek kilökődését): amint elkezdni szedni a Stocrin-t, vagy abbahagyja annak szedését, kezelőorvosa szigorú megfigyelés alatt fogja tartani az immunszuppresszáns plazmaszintjeit, és megváltoztathatja az immunszuppresszáns adagolását.
- **Hormonális fogamzásgátlók, mint például a fogamzásgátló tabletták, injekciós fogamzásgátlók (mint például a Depo-Provera) vagy fogamzásgátló implantátumok (mint például az Implanon):** Önnek valamilyen megbízható mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmaznia kell (lásd a „Terhesség, szoptatás és termékenység” e. részt). A Stocrin-t szedő nők körében fogamzásgátló implantátum alkalmazása mellett előfordult terhesség, habár azt nem állapították meg, hogy a fogamzásgátló módszer hatástalanságát a Stocrin-kezelés okozta-e.
- **Warfarin vagy acenokumarol** (véralkotó gátló gyógyszerek): szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa változtasson a warfarin vagy acenokumarol adagján.
- **Ginkgo biloba-kivonat** (egy gyógynövénykészítmény).
- **Gyógyszerek, amelyek a szívritmusra hatnak:**
 - **Szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** mint például a flekainid vagy a metoprolol.
 - **A depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** mint például az imipramin, az amitriptilin vagy a klomipramin.
 - **Antibiotikumok**, beleértve a következő típusúakat is: makrolidok, fluorokinolonok vagy az imidazol.
- **Metamizol** (fájdalom- és lázcsillapító gyógyszer).
- **Prazikvantel** (parazita féregfertőzés kezelésére használt gyógyszer).

A Stocrin egyidejű bevétele étellel és itallal

A Stocrin üres gyomorra való bevétele csökkentheti a mellékhatásokat. A Stocrin szedésének ideje alatt kerülni kell a grépfrútlé fogyasztását.

Terhesség és szoptatás

A nők a Stocrin-kezelés ideje alatt és az azt követő 12 hét során kerüljék a teherbeesést. A Stocrin-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa terhességi tesztet végeztethet Önnel, hogy megbizonyosodjon róla, hogy Ön nem terhes.

Ha a Stocrin-kezelés alatt Ön teherbe eshet, megfelelő mechanikus fogamzásgátló módszert (például óvszert) is alkalmaznia kell más fogamzásgátló módszerekkel együtt, beleértve a szájon át szedett (tabletta) vagy egyéb hormonális fogamzásgátlókat (például implantátumok, injekciók). A kezelés abbahagyását követően az efavirenz még egy ideig fellelhető a vérben, ezért Önnek a Stocrin szedésének abbahagyását követő 12 héten keresztül továbbra is fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha Ön terhes vagy teherbe kíván esni. Ha terhes, csak akkor szabad szednie a Stocrin-t, ha Ön és kezelőorvosa úgy döntenek, hogy arra egyértelműen szükség van. Kérdezze meg kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét, mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni.

A terhesség alatt efavirenzzel vagy egy efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmazó kombinációs készítménnyel kezelt állatok magzatainál és a kezelt nők újszülöttjeinél súlyos születési rendellenességeket figyeltek meg. Ha Ön a terhessége idején Stocrin-t vagy egy efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmazó kombinációs tablettát szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatok és egyéb diagnosztikai tesztek elvégzését rendelheti el, hogy gyermeke fejlődését figyelemmel kísérje.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje meg ezt kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Stocrin efavirenzt tartalmaz és szédülést, az összpontosító képesség romlását és álmoságot okozhat. Ha Önre ezek vonatkoznak, ne vezessen, és ne használjon semmilyen szerszámot vagy gépet.

A Stocrin 600 mg-os napi adagja laktózt (tejcukor) tartalmaz.
Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert. Ezen rendellenességben szenvedő egyének a laktózmentes Stocrin belsőleges oldatot kaphatják.

A Stocrin 600 mg-os adagja nátriumot tartalmaz
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 600 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Stocrin-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a megfelelő adagolásról.

- Felnőttek számára az adag 600 mg, naponta egyszer.
- A Stocrin dózisát esetlegesen növelni vagy csökkenteni kell, ha bizonyos egyéb gyógyszereket is szed (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Stocrin”).
- A Stocrin-t szájon át kell bevenni. A Stocrin-t ajánlott üres gyomorra, lehetőleg lefekvéskor bevenni. Ezáltal némely mellékhatás (mint például szédülés, álmoság) kevesebb problémát fog okozni. Az „üres gyomor” általános meghatározása: egy órával étkezés előtt vagy 2 órával étkezés után.
- A kapszulát egészben, vízzel ajánlott lenyelni.
- A Stocrin-t minden nap kell szedni.
- A Stocrin-t soha nem szabad önmagában használni a HIV-fertőzés kezelésére. A Stocrin-t mindig más HIV elleni gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

- 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek számára az adag 600 mg, naponta egyszer.
- A 40 kg-osnál kisebb testtömegű gyermekek adagját a testtömeg alapján kell kiszámítani, és azt naponta egyszer kell bevenni az alábbiak szerint:

Testtömeg kg	A Stocrin adagja (mg)*
13 – < 15	200
15 – < 20	250
20 – < 25	300
25 – < 32,5	350
32,5 – < 40	400

* A Stocrin filmtabletták 50 mg, 200 mg és 600 mg-os kiszerelésben kerülnek forgalomba.

Ha az előírtnál több Stocrin-t vett be

Ha túl sok Stocrin-t vett be, tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy az illetékes sürgősségi osztályhoz. Tartsa magánál a gyógyszer dobozát, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Stocrin-t

Próbálja meg elkerülni azt, hogy kihagyjon egy adagot. **Ha ez mégis megtörténik**, a lehető leghamarabb vegye be a következő adagot, de ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha segítségre van szüksége a gyógyszer beviteléhez, legmegelőzőbb időpontok megtervezéséhez, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Stocrin szedését

Amikor Stocrin-készletei kezdenek kifogyni, szerezzen be további adagokat kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől. Ez nagyon fontos, mert a vírus mennyisége már akkor is emelkedni kezdhet, ha a gyógyszer szedését rövid időre abbahagyja. Ez esetben nehezebbé válhat a vírusfertőzés kezelése.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. HIV-fertőzés kezelése közben nem mindig egyértelmű, hogy a mellékhatásokat a Stocrin, az Ön által egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek, vagy maga a HIV-betegség okozza.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérzsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérzsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

A más HIV elleni gyógyszerekkel együtt adott Stocrin-nal összefüggésben észlelt legjelentősebb nemkívánatos hatások a következők: bőrkiütés és az idegrendszeri tünetek.

Ha Önnél bőrkiütés jelentkezik, beszélje ezt meg kezelőorvosával, mivel bizonyos bőrkiütések veszélyesek is lehetnek. A legtöbb esetben azonban a kiütés elmúlik anélkül, hogy az Ön Stocrin-kezelését meg kellene változtatni. Gyakrabban észlelték kiütést a Stocrin-nal kezelt gyermekekben, mint felnőttekben.

Az idegrendszeri tünetek általában a kezelés megkezdésekor jelentkeznek, az első néhány hét után azonban rendszerint mérséklődnek. Egy vizsgálatban az idegrendszeri tünetek gyakran az adag bevitelét követő első 1–3 óra alatt fordultak elő. Ha Önnél ilyen tünetek előfordulnak, kezelőorvosa

azt javasolhatja, hogy Ön lefekvéskor, üres gyomorra vegye be a Stocrin-t. Egyes betegeknél súlyosabb, a hangulatot vagy a világos gondolkodási képességet is befolyásoló tünetek jelentkeznek. Néhány beteg eredményes öngyilkosságot követett el. Ezek a problémák gyakrabban fordulnak elő azoknál, akiknek korábban már volt valamilyen pszichés betegségük. Továbbá, néhány idegrendszeri tünet (például zavartság, lelassult gondolkodás és mozgás, tévhitek [téves elképzelések] vagy hallucinációk [olyan dolgok látása vagy hallása, amiket mások nem látnak vagy hallanak]) fordulhat elő a Stocrin-kezelés megkezdése utáni hónapokban-években. Ha a Stocrin-kezelés során a fenti tüneteket vagy bármilyen mellékhatást észlel, minden esetben azonnal értesítse kezelőorvosát.

Közölje kezelőorvosával, amennyiben Ön a következők közül bármelyik mellékhatást észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- bőrkiütés.

Gyakori (100 beteg közül 1–10 beteget érinthet):

- szokatlan álmok, az összpontosító képesség romlása, szédülés, fejfájás, alvásproblémák, álmoság, koordinációs- vagy egyensúlyzavarok;
- gyomorfájás, hasmenés, hányinger, hányás;
- viszketés;
- fáradtság;
- szorongás, depresszió.

A vizsgálati eredmények kimutathatnak:

- megnövekedett mennyiségű májenzimeket a vérben;
- megnövekedett mennyiségű triglicerideket (zsírsavakat) a vérben.

Nem gyakori (1000 beteg közül 1–10 beteget érinthet):

- idegesség, feledékenység, zavarodottság, göresök (rohamok), rendellenes gondolatok;
- homályos látás;
- forgás és billegés érzése (vertigo);
- hasi (gyomortáji) fájdalom, amit a hasnyálmirigy gyulladása okoz;
- allergiás reakció (túlérzékenység), ami súlyos bőrreakciókat okozhat (eritéma multiforme, Stevens–Johnson-szindróma);
- bőrsárgaság, a szemfehérje sárgasága, viszketés, vagy hasi (gyomortáji) fájdalom, amit a máj gyulladása okoz;
- a mell megnagyobbodása férfiaknál;
- indulatos viselkedés, hangulatváltozás, nem létező dolgok látása és hallása (hallucináció), mánia (mentális állapot, amelyet olyan epizódok jellemeznek, mint a hiperaktivitás, emelkedett jókedv, és ingerlékenység), paranoia, öngyilkossági gondolatok, katatónia (egy olyan állapot, amikor a beteg egy időre mozdulatlan és beszédképtelenné válik);
- sípoló, csengő vagy egyéb tartós hang a fülben;
- remegés;
- kipirulás.

A vizsgálati eredmények kimutathatnak:

- megnövekedett mennyiségű koleszterint a vérben.

Ritka (10 000 beteg közül 1–10 beteget érinthet):

- viszkető bőrkiütés a napfény hatására;
- az efavirenz-kezelés során fellépő májelégtelenség, amely néhány esetben halálhoz vagy májátültetéshez vezetett. A legtöbb esetben olyan betegeknél fordult elő, akik már májbetegségben szenvedtek, de jelentettek néhány olyan esetet is, amikor a betegnek nem volt májbetegsége.
- megmagyarázhatatlan nyugtalanság érzése, ami nem jár együtt hallucinációval, azonban megnehezítheti a tiszta vagy világos gondolkodást;
- öngyilkosság.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Stocrin-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Stocrin?

- Minden egyes Stocrin filmdoboz 600 mg efavirenzt tartalmaz hatóanyagként.
- A tablettamag a következő segédanyagokat tartalmazza: kroszkarmellóz-nátrium, mikrokristályos cellulóz, nátrium-lauril-szulfát, hidroxipropil-cellulóz, laktóz monohidrát és magnézium-sztearát.
- A filmbevonat a következőket tartalmazza: hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), makrogol 400, sárga vasoxid (E172) és karnauba viasz.

Milyen a Stocrin külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Stocrin 600 mg filmdoboz 30 db tablettát tartalmazó tartályokban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
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
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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153 153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

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

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Stocrin 50 mg filmtabletta efavirenz

Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Stocrin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Stocrin szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Stocrin-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Stocrin-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Stocrin és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Stocrin, melynek hatóanyaga az efavirenz, a nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátlóknak (NNRTI-knek) nevezett retrovírus elleni gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez egy olyan **retrovírus elleni gyógyszer, amely** a vérben levő vírus mennyiségének csökkentésével **küzd a humán immundeficiencia vírus- (HIV) fertőzés ellen.** Felnőttek, serdülők, valamint 3 éves és idősebb gyermekek használják.

Kezelőorvosa azért írta fel Önnek a Stocrin-t, mert Ön HIV-fertőzésben szenved. A más retrovírus elleni gyógyszerekkel együtt szedett Stocrin csökkenti a vérben lévő vírus mennyiségét. A gyógyszer megerősíti az Ön immunrendszerét, és csökkenti a HIV-fertőzéssel összefüggő megbetegedések kialakulásának kockázatát.

2. Tudnivalók a Stocrin szedése előtt

Ne szedje a Stocrin-t

- **ha allergiás** az efavirenzre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- **ha súlyos májbetegsége van.**
- **ha Önnek szívpanaszai vannak, mint például a szívverés ritmusának vagy percenkénti számának megváltozása, lassú szívverése vagy súlyos szívbetegsége van.**
- ha családja bármelyik tagja (szülők, nagyszülők, testvérek) szívbetegség miatt hirtelen meghalt vagy szívbetegséggel született.

- ha kezelőorvosa arról tájékoztatta Önt, hogy vérében magas vagy alacsony az elektrolitok, mint például a kálium vagy magnézium szintje.
- **ha jelenleg az alább felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi** (lásd még: „Egyéb gyógyszerek és a Stocrin” c. részt):
 - **asztemizol vagy terfenadin** (allergia tüneteinek kezelésére használatos);
 - **bepiridil** (szívbetegség kezelésére használatos);
 - **ciszaprid** (gyomorégés kezelésére használatos);
 - **ergot-alkaloidák** (pl. ergotamin, dihidro-ergotamin, ergonovin és metil-ergonovin) (migrén és cluster fejfájás kezelésére használatos);
 - **midazolám vagy triazolám** (altatók);
 - **pimozid, imipramin, amitriptilin vagy klomipramin** (bizonyos mentális állapotok kezelésére);
 - **közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)** (depresszió és szorongás kezelésére használt gyógynövény);
 - **flekainid, metoprolol** (a szívritmuszavar kezelésére használatos);
 - **bizonyos antibiotikumok** (makrolidok, fluorokinolonok, imidazol);
 - **triazol típusú, gomba elleni szerek;**
 - **malária elleni kezelésre szolgáló bizonyos szerek;**
 - **metadon** (az opiátfüggőség kezelésére használatos);
 - **elbasvir/grazoprevir.**

Ha ezen gyógyszerek közül Ön bármelyiket szedi, azonnal közölje ezt kezelőorvosával. Ezen gyógyszerek Stocrin-nal együtt történő bevétele súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások kialakulásához vezethet, vagy csökkentheti a Stocrin hatását.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Stocrin szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **A Stocrin-t a HIV ellen ható egyéb gyógyszerekkel együtt kell szedni.** Ha azért kezdi meg a Stocrin szedését, mert a jelenlegi kezelése nem akadályozta meg a vírus szaporodását, egyidőben meg kell kezdenie egy másik, korábban nem alkalmazott gyógyszer szedését is.
- Ez a gyógyszer nem gyógyítja ki Önt a HIV-fertőzésből, és Önnél továbbra is kialakulhatnak a HIV okozta megbetegedéssel összefüggő fertőzések vagy más betegségek.
- A Stocrin szedése alatt rendszeres orvosi felügyelet alatt kell állnia.
- **Közölje kezelőorvosával:**
 - **ha kórtörténetében mentális betegség szerepel,** beleértve a depressziót, a kábítószer-, vagy alkoholfüggőséget. Azonnal jelezze kezelőorvosának, amennyiben lehangoltnak érzi magát, öngyilkossági, vagy különös gondolatai vannak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*).
 - **ha kórtörténetében görcsök vagy rohamok (konvulzió) szerepelnek,** vagy ha Önt görcsgátló szerekkel, például karbamazepinnel, fenobarbitállal vagy fenitoinnal kezelik. Ha Ön ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, kezelőorvosa ellenőrizheti a görcsgátló szerek szintjét az Ön vérében, hogy megbizonyosodjon róla: azok a Stocrin szedése alatt nem változtak meg. Kezelőorvosa másik görcsgátló szert írhat fel Önnek.
 - **ha kórtörténetében májbetegség szerepel, beleértve az aktív krónikus hepatitiszt.** Krónikus hepatitisz B- vagy C-fertőzésben szenvedő, illetve kombinált retrovírus elleni kezelésben részesülő betegek nagyobb eséllyel vannak kitéve a súlyos és potenciálisan életveszélyes májproblémáknak. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végezhet, hogy ellenőrizze az Ön májműködését vagy egy másik gyógyszerre állíthatja át Önt. **Ha súlyos májbetegsége van, ne szedje a Stocrin-t** (lásd 2. pont, „Ne szedje a Stocrin-t” c. rész).

- ha Önnek szívbetegsége van, mint például a kóros elektromos jel, amit a QT-távolság megnyúlásának neveznek.
- A Stocrin szedésének megkezdését követően a következőkre figyeljen:
 - **szédülés jelei, alvásproblémák, álmoság, koncentrációs nehézségek, rendellenes álmok.** Ezek a mellékhatások a kezelés első két napjában jelentkeznek, és általában az első 2–4 hét után elmúlnak.
 - **zavartság jelei, lelassult gondolkodás és mozgás, tévhit (téves elképzelések) vagy hallucinációk (olyan dolgok látása vagy hallása, amiket mások nem látnak vagy hallanak).** Ezek a mellékhatások a Stocrin-kezelés megkezdése utáni hónapokban-években jelentkezhetnek. Bármilyen tünet észlelése esetén tájékoztassa kezelőorvosát.
 - **bőrkiütés bármilyen jele.** Ha súlyos bőrkiütés bármely jelét látja hólyagosodással és lázzal, hagyja abba a Stocrin szedését és azonnal forduljon kezelőorvosához. Amennyiben egy másik típusú NNRTI szedésének ideje alatt Önnek kiütései voltak, a Stocrin szedésének idején fokozott a kiütések megjelenésének kockázata.
 - **bármilyen gyulladásra vagy fertőzésre utaló jel.** Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV elleni kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszképessége javul, amely így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát.
Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.
 - **csontproblémák.** Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze kezelőorvosának.

Gyermekek és serdülők

A Stocrin nem javasolt 3 évesnél fiatalabb vagy 13 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek, mivel ezeknél a betegeknél ezt a gyógyszert nem tanulmányozták kielégítő mértékben.

Egyéb gyógyszerek és a Stocrin

Bizonyos gyógyszerekkel tilos a Stocrin-t együtt szedni. Ezekről egy listát a 2. pont „Ne szedje a Stocrin-t” című része alatt talál. A listán néhány általános gyógyszer és egy gyógynövény (közönséges orbáncfű) is szerepel, amelyek komoly interakciókat okozhatnak.

Feltétlenül **tájékoztassa kezelőorvosát** vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Stocrin kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel, ide értve a gyógynövénykészítményeket, mint pl.: a *ginkgo biloba*-kivonatokat. Ennek eredményeképpen megváltozhat a Stocrin vagy a többi gyógyszer szintje a vérben. Ez megakadályozhatja, hogy a gyógyszerek kifejtsék hatásukat, illetve súlyosbíthatják a mellékhatásokat. Némely esetben kezelőorvosa módosíthatja a gyógyszerek adagolását, illetve ellenőrizheti azok vérszintjét. **Fontos, hogy közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, amennyiben Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:**

- **HIV-fertőzés kezelésére használt egyéb gyógyszerek:**
 - proteázinhibitorok: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavirrel megerősített atazanavir, szakvinavir vagy foszamprenavir/szakvinavir. Kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy másfajta gyógyszert írjon fel Önnek, vagy változtasson a proteázinhibitor adagolásán.
 - maravirok;
 - Hacsak kezelőorvosa nem javasolja, olyan kombinált hatóanyag-tartalmú gyógyszert, amely efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmaz, nem szabad Stocrinnal együtt szedni, mivel az efavirenzt tartalmaz, mely a Stocrin egyik hatóanyaga.
- **Hepatitisz C-vírus okozta fertőzés kezelésére használt gyógyszerek:** boceprevir, telaprevir, szimeprevir, szofoszbuvir/velpataszvir, glecaprevir/pibrentasvir és szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir.
- **Bakteriális fertőzések – beleértve a tuberkulózist és az AIDS-szel összefüggő mycobacterium avium komplexet – kezelésére szolgáló gyógyszerek:** klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Kezelőorvosa fontolóra veheti az adagmódosítást vagy másfajta antibiotikum felírását. Ezen kívül, kezelőorvosa nagyobb adag Stocrin-t is felírhat Önnek.
- **Gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (antifungális szerek):**
 - vorikonazol: a Stocrin csökkentheti a vorikonazol vérszintjét, a vorikonazol pedig növelheti a Stocrin vérszintjét. Ha ezt a két gyógyszert együtt szedi, a vorikonazol adagját növelni, az efavirenz adagját pedig csökkenteni kell. Ezt kezelőorvosával kell először egyeztetni.
 - itrakonazol: a Stocrin csökkentheti az itrakonazol szintjét az Ön vérében.
 - pozakonazol: a Stocrin csökkentheti a pozakonazol szintjét az Ön vérében.
- **Malária kezelésére szolgáló gyógyszerek:**
 - arteméter/lumefantrin: a Stocrin csökkentheti az arteméter/lumefantrin szintjét az Ön vérében.
 - atovakvon/proguanil: a Stocrin csökkentheti az atovakvon/proguanil szintjét az Ön vérében.
- **Görcsrohamok/konvulzió kezelésére szolgáló gyógyszerek (görcsgátló szerek):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál. A Stocrin csökkentheti illetve növelheti a görcsgátló szerek mennyiségét az Ön vérében. A karbamazepin csökkentheti a Stocrin hatásosságát. Kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy egy másik görcsgátló szert írjon fel Önnek.
- **A vérben található zsírok csökkentésére szolgáló gyógyszerek (más néven sztatinok):** atorvasztatin, pravasztatin, szimvasztatin. A Stocrin csökkentheti a sztatinok mennyiségét a vérben. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön koleszterin-szintjét, és ha szükséges, változtathat az Ön által szedett sztatin adagolásán.
- **Metadon** (egy opiátfüggőség ellen alkalmazott gyógyszer): kezelőorvosa másfajta kezelést javasolhat Önnek.

- **Szertralin** (a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer): kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett szertralin adagolásán.
- **Bupropion** (a depresszió kezelésére, illetve a dohányzásról való leszokás elősegítésére szolgáló gyógyszer): szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa változtasson a bupropion adagján.
- **Diltiazem és hasonló gyógyszerek (más néven kalcium–csatorna-blokkolók - ezek olyan gyógyszerek, melyeket általában magas vérnyomás vagy szívproblémák esetén alkalmazzák):** amikor a Stocrin-t elkezdni szedni, kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett kalcium-csatorna-blokkoló dózisán.
- **Immunszuppresszánsok, mint a ciklosporin, szilrolimusz vagy takrolimusz** (gyógyszerek, melyek megakadályozzák az átültetett szervek kilökődését): amint elkezd szedni a Stocrin-t, vagy abbahagyja annak szedését, kezelőorvosa szigorú megfigyelés alatt fogja tartani az immunszuppresszáns plazmaszintjeit, és megváltoztathatja az immunszuppresszáns adagolását.
- **Hormonális fogamzásgátlók, mint például a fogamzásgátló tabletták, injekciós fogamzásgátlók (mint például a Depo-Provera) vagy fogamzásgátló implantátumok (mint például az Implanon):** Önnek valamilyen megbízható mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmaznia kell (lásd a „Terhesség, szoptatás és termékenység” e. részt). A Stocrin-t szedő nők körében fogamzásgátló implantátum alkalmazása mellett előfordult terhesség, habár azt nem állapították meg, hogy a fogamzásgátló módszer hatástalanságát a Stocrin-kezelés okozta-e.
- **Warfarin vagy acenokumarol** (véralkotó gátló gyógyszerek): szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa változtasson a warfarin vagy acenokumarol adagján.
- **Ginkgo biloba-kivonat** (egy gyógynövénykészítmény).
- **Gyógyszerek, amelyek a szívritmusra hatnak:**
 - **Szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** mint például a flekainid vagy a metoprolol.
 - **A depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** mint például az imipramin, az amitriptilin vagy a klomipramin.
 - **Antibiotikumok**, beleértve a következő típusúakat is: makrolidok, fluorokinolonok vagy az imidazol.
- **Metamizol** (fájdalom- és lázcsillapító gyógyszer).
- **Prazikvantel** (parazita féregfertőzés kezelésére használt gyógyszer).

A Stocrin egyidejű bevétele étellel és itallal

A Stocrin üres gyomorra való bevétele csökkentheti a mellékhatásokat. A Stocrin szedésének ideje alatt kerülni kell a grépfrútlé fogyasztását.

Terhesség és szoptatás

A nők a Stocrin-kezelés ideje alatt és az azt követő 12 hét során kerüljék a teherbeesést. A Stocrin-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa terhességi tesztet végeztethet Önnel, hogy megbizonyosodjon róla, hogy Ön nem terhes.

Ha a Stocrin-kezelés alatt Ön teherbe eshet, megfelelő mechanikus fogamzásgátló módszert (például óvszert) is alkalmaznia kell más fogamzásgátló módszerekkel együtt, beleértve a szájon át szedett (tabletta) vagy egyéb hormonális fogamzásgátlókat (például implantátumok, injekciók). A kezelés abbahagyását követően az efavirenz még egy ideig fellelhető a vérben, ezért Önnek a Stocrin szedésének abbahagyását követő 12 héten keresztül továbbra is fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha Ön terhes vagy teherbe kíván esni. Ha terhes, csak akkor szabad szednie a Stocrin-t, ha Ön és kezelőorvosa úgy döntenek, hogy arra egyértelműen szükség van. Kérdezze meg kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét, mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni.

A terhesség alatt efavirenzzel vagy egy efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmazó kombinációs készítménnyel kezelt állatok magzatainál és a kezelt nők újszülöttjeinél súlyos születési rendellenességeket figyeltek meg. Ha Ön a terhessége idején Stocrin-t vagy egy efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmazó kombinációs tablettát szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatok és egyéb diagnosztikai tesztek elvégzését rendelheti el, hogy gyermeke fejlődését figyelemmel kísérje.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje meg ezt kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Stocrin efavirenzt tartalmaz és szédülést, az összpontosító képesség romlását és álmoságot okozhat. Ha Önre ezek vonatkoznak, ne vezessen, és ne használjon semmilyen szerszámot vagy gépet.

A Stocrin 600 mg-os napi adagja laktózt (tejcukor) tartalmaz.
Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert. Ezen rendellenességben szenvedő egyének a laktózmentes Stocrin belsőleges oldatot kaphatják.

A Stocrin 600 mg-os adagja nátriumot tartalmaz
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 600 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Stocrin-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a megfelelő adagolásról.

- Felnőttek számára az adag 600 mg, naponta egyszer.
- A Stocrin dózisát esetlegesen növelni vagy csökkenteni kell, ha bizonyos egyéb gyógyszereket is szed (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Stocrin”).
- A Stocrin-t szájon át kell bevenni. A Stocrin-t ajánlott üres gyomorra, lehetőleg lefekvéskor bevenni. Ezáltal némely mellékhatás (mint például szédülés, álmoság) kevesebb problémát fog okozni. Az „üres gyomor” általános meghatározása: egy órával étkezés előtt vagy 2 órával étkezés után.
- A kapszulát egészben, vízzel ajánlott lenyelni.
- A Stocrin-t minden nap kell szedni.
- A Stocrin-t soha nem szabad önmagában használni a HIV-fertőzés kezelésére. A Stocrin-t mindig más HIV elleni gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

- 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek számára az adag 600 mg, naponta egyszer.
- A 40 kg-osnál kisebb testtömegű gyermekek adagját a testtömeg alapján kell kiszámítani, és azt naponta egyszer kell bevenni az alábbiak szerint:

Testtömeg kg	A Stocrin adagja (mg)*
13 – < 15	200
15 – < 20	250
20 – < 25	300
25 – < 32,5	350
32,5 – < 40	400

* A Stocrin filmtabletták 50 mg, 200 mg és 600 mg-os kiszerelésben kerülnek forgalomba.

Ha az előírtnál több Stocrin-t vett be

Ha túl sok Stocrin-t vett be, tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy az illetékes sürgősségi osztályhoz. Tartsa magánál a gyógyszer dobozát, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Stocrin-t

Próbálja meg elkerülni azt, hogy kihagyjon egy adagot. **Ha ez mégis megtörténik**, a lehető leghamarabb vegye be a következő adagot, de ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha segítségre van szüksége a gyógyszer beviteléhez legmegfelelőbb időpontok megtervezéséhez, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Stocrin szedését

Amikor Stocrin-készletei kezdenek kifogyni, szerezzen be további adagokat kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől. Ez nagyon fontos, mert a vírus mennyisége már akkor is emelkedni kezdhet, ha a gyógyszer szedését rövid időre abbahagyja. Ez esetben nehezebbé válhat a vírusfertőzés kezelése.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. HIV-fertőzés kezelése közben nem mindig egyértelmű, hogy a mellékhatásokat a Stocrin, az Ön által egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek, vagy maga a HIV-betegség okozza.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérzsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérzsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

A más HIV elleni gyógyszerekkel együtt adott Stocrin-nal összefüggésben észlelt legjelentősebb nemkívánatos hatások a következők: bőrkiütés és az idegrendszeri tünetek.

Ha Önnél bőrkiütés jelentkezik, beszélje ezt meg kezelőorvosával, mivel bizonyos bőrkiütések veszélyesek is lehetnek. A legtöbb esetben azonban a kiütés elmúlik anélkül, hogy az Ön Stocrin-kezelését meg kellene változtatni. Gyakrabban észlelték kiütést a Stocrin-nal kezelt gyermekekben, mint felnőttekben.

Az idegrendszeri tünetek általában a kezelés megkezdésekor jelentkeznek, az első néhány hét után azonban rendszerint mérséklődnek. Egy vizsgálatban az idegrendszeri tünetek gyakran az adag bevitelét követő első 1–3 óra alatt fordultak elő. Ha Önnél ilyen tünetek előfordulnak, kezelőorvosa

azt javasolhatja, hogy Ön lefekvéskor, üres gyomorra vegye be a Stocrin-t. Egyes betegeknél súlyosabb, a hangulatot vagy a világos gondolkodási képességet is befolyásoló tünetek jelentkeznek. Néhány beteg eredményes öngyilkosságot követett el. Ezek a problémák gyakrabban fordulnak elő azoknál, akiknek korábban már volt valamilyen pszichés betegségük. Továbbá, néhány idegrendszeri tünet (például zavartság, lelassult gondolkodás és mozgás, tévhitek [téves elképzelések] vagy hallucinációk [olyan dolgok látása vagy hallása, amiket mások nem látnak vagy hallanak]) fordulhat elő a Stocrin-kezelés megkezdése utáni hónapokban-években. Ha a Stocrin-kezelés során a fenti tüneteket vagy bármilyen mellékhatást észlel, minden esetben azonnal értesítse kezelőorvosát.

Közölje kezelőorvosával, amennyiben Ön a következők közül bármelyik mellékhatást észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- bőrkiütés.

Gyakori (100 beteg közül 1–10 beteget érinthet):

- szokatlan álmok, az összpontosító képesség romlása, szédülés, fejfájás, alvásproblémák, álmoság, koordinációs- vagy egyensúlyzavarok;
- gyomorfájás, hasmenés, hányinger, hányás;
- viszketés;
- fáradtság;
- szorongás, depresszió.

A vizsgálati eredmények kimutathatnak:

- megnövekedett mennyiségű májenzimeket a vérben;
- megnövekedett mennyiségű triglicerideket (zsírsavakat) a vérben.

Nem gyakori (1000 beteg közül 1–10 beteget érinthet):

- idegesség, feledékenység, zavarodottság, görcsök (rohamok), rendellenes gondolatok;
- homályos látás;
- forgás és billegés érzése (vertigo);
- hasi (gyomortáji) fájdalom, amit a hasnyálmirigy gyulladása okoz;
- allergiás reakció (túlérzékenység), ami súlyos bőrreakciókat okozhat (eritéma multiforme, Stevens–Johnson-szindróma);
- bőrsárgaság, a szemfehérje sárgasága, viszketés, vagy hasi (gyomortáji) fájdalom, amit a máj gyulladása okoz;
- a mell megnagyobbodása férfiaknál;
- indulatos viselkedés, hangulatváltozás, nem létező dolgok látása és hallása (hallucináció), mánia (mentális állapot, amelyet olyan epizódok jellemeznek, mint a hiperaktivitás, emelkedett jókedv, és ingerlékenység), paranoia, öngyilkossági gondolatok, katatónia (egy olyan állapot, amikor a beteg egy időre mozdulatlan és beszédképtelenné válik);
- sípoló, csengő vagy egyéb tartós hang a fülben;
- remegés;
- kipirulás.

A vizsgálati eredmények kimutathatnak:

- megnövekedett mennyiségű koleszterint a vérben.

Ritka (10 000 beteg közül 1–10 beteget érinthet)

- viszkető bőrkiütés a napfény hatására;
- az efavirenz-kezelés során fellépő májelégtelenség, amely néhány esetben halálhoz vagy májtültetéshez vezetett. A legtöbb esetben olyan betegeknél fordult elő, akik már májbetegségben szenvedtek, de jelentettek néhány olyan esetet is, amikor a betegnek nem volt májbetegsége.
- megmagyarázhatatlan nyugtalanság érzése, ami nem jár együtt hallucinációval, azonban megnehezítheti a tiszta vagy világos gondolkodást;
- öngyilkosság.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Stocrin-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Stocrin?

- Minden egyes Stocrin filmdoboz 50 mg efavirenzt tartalmaz hatóanyagként.
- A tabletták segédanyagai: kroszkarmellóz-nátrium, mikrokristályos cellulóz, nátrium-lauril-szulfát, hidroxipropilcellulóz, laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát.
- A filmbevonat tartalma: hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), makrogol 400, sárga vas-oxid (E172), és karnauba pálmaviasz.

Milyen a Stocrin külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Stocrin 50 mg-os filmdoboz 30 tablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
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
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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153 153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

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

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyének megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Stocrin 200 mg filmtabletta efavirenz

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Stocrin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Stocrin szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Stocrin-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Stocrin-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Stocrin és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Stocrin, melynek hatóanyaga az efavirenz, a nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátlóknak (NNRTI-knek) nevezett retrovírus elleni gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez egy olyan **retrovírus elleni gyógyszer, amely** a vérben levő vírus mennyiségének csökkentésével **küzd a humán immundeficiencia vírus- (HIV) fertőzés ellen.** Felnőttek, serdülők, valamint 3 éves és idősebb gyermekek használják.

Kezelőorvosa azért írta fel Önnek a Stocrin-t, mert Ön HIV-fertőzésben szenved. A más retrovírus elleni gyógyszerekkel együtt szedett Stocrin csökkenti a vérben lévő vírus mennyiségét. A gyógyszer megerősíti az Ön immunrendszerét, és csökkenti a HIV-fertőzéssel összefüggő megbetegedések kialakulásának kockázatát.

2. Tudnivalók a Stocrin szedése előtt

Ne szedje a Stocrin-t

- **ha allergiás** az efavirenzre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- **ha súlyos májbetegsége van.**
- **ha Önnek szívpanaszai vannak, mint például a szívverés ritmusának vagy percenkénti számának megváltozása, lassú szívverése vagy súlyos szívbetegsége van.**
- ha családja bármelyik tagja (szülők, nagyszülők, testvérek) szívbetegség miatt hirtelen meghalt vagy szívbetegséggel született.

- ha kezelőorvosa arról tájékoztatta Önt, hogy vérében magas vagy alacsony az elektrolitok, mint például a kálium vagy magnézium szintje.
- **ha jelenleg** az alább felsorolt gyógyszerek **bármelyikét szedi** (lásd még: „Egyéb gyógyszerek és a Stocrin” c. részt):
 - **asztemizol vagy terfenadin** (allergia tüneteinek kezelésére használatos);
 - **bepiridil** (szívbetegség kezelésére használatos);
 - **ciszaprid** (gyomorégés kezelésére használatos);
 - **ergot-alkaloidák** (pl. ergotamin, dihidro-ergotamin, ergonovin és metil-ergonovin) (migrén és cluster fejfájás kezelésére használatos);
 - **midazolám vagy triazolám** (altatók);
 - **pimozid, imipramin, amitriptilin vagy klomipramin** (bizonyos mentális állapotok kezelésére);
 - **közönséges orbáncfű** (*Hypericum perforatum*) (depresszió és szorongás kezelésére használt gyógynövény);
 - **flekainid, metoprolol** (a szívritmuszavar kezelésére használatos);
 - **bizonyos antibiotikumok** (makrolidok, fluorokinolonok, imidazol);
 - **triazol típusú, gomba elleni szerek;**
 - **malária elleni kezelésre szolgáló bizonyos szerek;**
 - **metadon** (az opiátfüggőség kezelésére használatos);
 - **elbasvir/grazoprevir.**

Ha ezen gyógyszerek közül Ön bármelyiket szedi, azonnal közölje ezt kezelőorvosával. Ezen gyógyszerek Stocrin-nal együtt történő bevétele súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások kialakulásához vezethet, vagy csökkentheti a Stocrin hatását.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Stocrin szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **A Stocrin-t a HIV ellen ható egyéb gyógyszerekkel együtt kell szedni.** Ha azért kezdi meg a Stocrin szedését, mert a jelenlegi kezelése nem akadályozta meg a vírus szaporodását, egyidőben meg kell kezdenie egy másik, korábban nem alkalmazott gyógyszer szedését is.
- Ez a gyógyszer nem gyógyítja ki Önt a HIV-fertőzésből, és Önnél továbbra is kialakulhatnak a HIV okozta megbetegedéssel összefüggő fertőzések vagy más betegségek.
- A Stocrin szedése alatt rendszeres orvosi felügyelet alatt kell állnia.
- **Közölje kezelőorvosával:**
 - **ha kórtörténetében mentális betegség szerepel,** beleértve a depressziót, a kábítószer-, vagy alkoholfüggőséget. Azonnal jelezze kezelőorvosának, amennyiben lehangoltnak érzi magát, öngyilkossági, vagy különös gondolatai vannak (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*).
 - **ha kórtörténetében görcsök vagy rohamok (konvulzió) szerepelnek,** vagy ha Önt görcsgátló szerekkel, például karbamazepinnel, fenobarbitállal vagy fenitoinnal kezelik. Ha Ön ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, kezelőorvosa ellenőrizheti a görcsgátló szerek szintjét az Ön vérében, hogy megbizonyosodjon róla: azok a Stocrin szedése alatt nem változtak meg. Kezelőorvosa másik görcsgátló szert írhat fel Önnek.
 - **ha kórtörténetében májbetegség szerepel, beleértve az aktív krónikus hepatitiszt.** Krónikus hepatitisz B- vagy C-fertőzésben szenvedő, illetve kombinált retrovírus elleni kezelésben részesülő betegek nagyobb eséllyel vannak kitéve a súlyos és potenciálisan életveszélyes májproblémáknak. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végezhet, hogy ellenőrizze az Ön májműködését vagy egy másik gyógyszerre állíthatja át Önt. **Ha súlyos májbetegsége van, ne szedje a Stocrin-t** (lásd 2. pont, „Ne szedje a Stocrin-t” c. rész).

- ha Önnek szívbetegsége van, mint például a kóros elektromos jel, amit a QT-távolság megnyúlásának neveznek.
- A Stocrin szedésének megkezdését követően a következőkre figyeljen:
 - **szédülés jelei, alvásproblémák, álmoság, koncentrációs nehézségek, rendellenes álmok.** Ezek a mellékhatások a kezelés első két napjában jelentkeznek, és általában az első 2–4 hét után elmúlnak.
 - **zavartság jelei, lelassult gondolkodás és mozgás, tévhit (téves elképzelések) vagy hallucinációk (olyan dolgok látása vagy hallása, amiket mások nem látnak vagy hallanak).** Ezek a mellékhatások a Stocrin-kezelés megkezdése utáni hónapokban-években jelentkezhetnek. Bármilyen tünet észlelése esetén tájékoztassa kezelőorvosát.
 - **bőrkiütés bármilyen jele.** Ha súlyos bőrkiütés bármely jelét látja hólyagosodással és lázzal, hagyja abba a Stocrin szedését és azonnal forduljon kezelőorvosához. Amennyiben egy másik típusú NNRTI szedésének ideje alatt Önnek kiütései voltak, a Stocrin szedésének idején fokozott a kiütések megjelenésének kockázata.
 - **bármilyen gyulladásra vagy fertőzésre utaló jel.** Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV elleni kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszképessége javul, amely így képes felvenni a harcot a szervezetben esetlegesen lappangó tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát.
Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.
 - **csontproblémák.** Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze kezelőorvosának.

Gyermekek és serdülők

A Stocrin nem javasolt 3 évesnél fiatalabb vagy 13 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek, mivel ezeknél a betegeknél ezt a gyógyszert nem tanulmányozták kielégítő mértékben.

Egyéb gyógyszerek és a Stocrin

Bizonyos gyógyszerekkel tilos a Stocrin-t együtt szedni. Ezekről egy listát a 2. pont „Ne szedje a Stocrin-t” című része alatt talál. A listán néhány általános gyógyszer és egy gyógynövény (közönséges orbáncfű) is szerepel, amelyek komoly interakciókat okozhatnak.

Feltétlenül **tájékoztassa kezelőorvosát** vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Stocrin kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel, ide értve a gyógynövénykészítményeket, mint pl.: a *ginkgo biloba*-kivonatokat. Ennek eredményeképpen megváltozhat a Stocrin vagy a többi gyógyszer szintje a vérben. Ez megakadályozhatja, hogy a gyógyszerek kifejtsék hatásukat, illetve súlyosbíthatják a mellékhatásokat. Némely esetben kezelőorvosa módosíthatja a gyógyszerek adagolását, illetve ellenőrizheti azok vérszintjét. **Fontos, hogy közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, amennyiben Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:**

- **HIV-fertőzés kezelésére használt egyéb gyógyszerek:**
 - proteázinhibitorok: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavirrel megerősített atazanavir, szakvinavir vagy foszamprenavir/szakvinavir. Kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy másfajta gyógyszert írjon fel Önnek, vagy változtasson a proteázinhibitor adagolásán.
 - maravirok;
 - Hacsak kezelőorvosa nem javasolja, olyan kombinált hatóanyag-tartalmú gyógyszert, amely efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmaz, nem szabad Stocrinnal együtt szedni, mivel az efavirenzt tartalmaz, mely a Stocrin egyik hatóanyaga.
- **Hepatitisz C-vírus okozta fertőzés kezelésére használt gyógyszerek:** boceprevir, telaprevir, szimeprevir, szofoszbuvir/velpataszvir, glecaprevir/pibrentasvir és szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir.
- **Bakteriális fertőzések** – beleértve a tuberkulózist és az AIDS-szel összefüggő mycobacterium avium komplexet – **kezelésére szolgáló gyógyszerek:** klaritromicin, rifabutin, rifampicin. Kezelőorvosa fontolóra veheti az adagmódosítást vagy másfajta antibiotikum felírását. Ezen kívül, kezelőorvosa nagyobb adag Stocrin-t is felírhat Önnek.
- **Gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (antifungális szerek):**
 - vorikonazol: a Stocrin csökkentheti a vorikonazol vérszintjét, a vorikonazol pedig növelheti a Stocrin vérszintjét. Ha ezt a két gyógyszert együtt szedi, a vorikonazol adagját növelni, az efavirenz adagját pedig csökkenteni kell. Ezt kezelőorvosával kell először egyeztetni.
 - itrakonazol: a Stocrin csökkentheti az itrakonazol szintjét az Ön vérében.
 - pozakonazol: a Stocrin csökkentheti a pozakonazol szintjét az Ön vérében.
- **Malária kezelésére szolgáló gyógyszerek:**
 - arteméter/lumefantrin: a Stocrin csökkentheti az arteméter/lumefantrin szintjét az Ön vérében.
 - atovakvon/proguanil: a Stocrin csökkentheti az atovakvon/proguanil szintjét az Ön vérében.
- **Görcsrohamok/konvulzió kezelésére szolgáló gyógyszerek (görcsgátló szerek):** karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál. A Stocrin csökkentheti illetve növelheti a görcsgátló szerek mennyiségét az Ön vérében. A karbamazepin csökkentheti a Stocrin hatásosságát. Kezelőorvosa fontolóra veheti, hogy egy másik görcsgátló szert írjon fel Önnek.
- **A vérben található zsírok csökkentésére szolgáló gyógyszerek (más néven sztatinok):** atorvasztatin, pravasztatin, szimvasztatin. A Stocrin csökkentheti a sztatinok mennyiségét a vérben. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön koleszterin-szintjét, és ha szükséges, változtathat az Ön által szedett sztatin adagolásán.
- **Metadon** (egy opiátfüggőség ellen alkalmazott gyógyszer): kezelőorvosa másfajta kezelést javasolhat Önnek.

- **Szertralin** (a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer): kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett szertralin adagolásán.
- **Bupropion** (a depresszió kezelésére, illetve a dohányzásról való leszokás elősegítésére szolgáló gyógyszer): szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa változtasson a bupropion adagján.
- **Diltiazem és hasonló gyógyszerek (más néven kalcium–csatorna-blokkolók - ezek olyan gyógyszerek, melyeket általában magas vérnyomás vagy szívproblémák esetén alkalmazzák):** amikor a Stocrin-t elkezdni szedni, kezelőorvosa változtathat az Ön által szedett kalcium-csatorna-blokkoló dózisán.
- **Immunszuppresszánsok, mint a ciklosporin, szilolimusz vagy takrolimusz** (gyógyszerek, melyek megakadályozzák az átültetett szervek kilökődését): amint elkezd szedni a Stocrin-t, vagy abbahagyja annak szedését, kezelőorvosa szigorú megfigyelés alatt fogja tartani az immunszuppresszáns plazmaszintjeit, és megváltoztathatja az immunszuppresszáns adagolását.
- **Hormonális fogamzásgátlók, mint például a fogamzásgátló tabletták, injekciós fogamzásgátlók (mint például a Depo-Provera) vagy fogamzásgátló implantátumok (mint például az Implanon):** Önnek valamilyen megbízható mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmaznia kell (lásd a „Terhesség, szoptatás és termékenység” e. részt). A Stocrin-t szedő nők körében fogamzásgátló implantátum alkalmazása mellett előfordult terhesség, habár azt nem állapították meg, hogy a fogamzásgátló módszer hatástalanságát a Stocrin-kezelés okozta-e.
- **Warfarin vagy acenokumarol** (véralkotó gátló gyógyszerek): szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa változtasson a warfarin vagy acenokumarol adagján.
- **Ginkgo biloba-kivonat** (egy gyógynövénykészítmény).
- **Gyógyszerek, amelyek a szívritmusra hatnak:**
 - **Szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** mint például a flekainid vagy a metoprolol.
 - **A depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek:** mint például az imipramin, az amitriptilin vagy a klomipramin.
 - **Antibiotikumok**, beleértve a következő típusúakat is: makrolidok, fluorokinolonok vagy az imidazol.
- **Metamizol** (fájdalom- és lázcsillapító gyógyszer).
- **Prazikvantel** (parazita féregfertőzés kezelésére használt gyógyszer).

A Stocrin egyidejű bevétele étellel és itallal

A Stocrin üres gyomorra való bevétele csökkentheti a mellékhatásokat. A Stocrin szedésének ideje alatt kerülni kell a grépfrútlé fogyasztását.

Terhesség és szoptatás

A nők a Stocrin-kezelés ideje alatt és az azt követő 12 hét során kerüljék a teherbeesést. A Stocrin-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa terhességi tesztet végeztethet Önnel, hogy megbizonyosodjon róla, hogy Ön nem terhes.

Ha a Stocrin-kezelés alatt Ön teherbe eshet, megfelelő mechanikus fogamzásgátló módszert (például óvszert) is alkalmaznia kell más fogamzásgátló módszerekkel együtt, beleértve a szájon át szedett (tabletta) vagy egyéb hormonális fogamzásgátlókat (például implantátumok, injekciók). A kezelés abbahagyását követően az efavirenz még egy ideig fellelhető a vérben, ezért Önnek a Stocrin szedésének abbahagyását követő 12 héten keresztül továbbra is fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha Ön terhes vagy teherbe kíván esni. Ha terhes, csak akkor szabad szednie a Stocrin-t, ha Ön és kezelőorvosa úgy döntenek, hogy arra egyértelműen szükség van. Kérdezze meg kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét, mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni.

A terhesség alatt efavirenzzel vagy egy efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmazó kombinációs készítménnyel kezelt állatok magzatainál és a kezelt nők újszülöttjeinél súlyos születési rendellenességeket figyeltek meg. Ha Ön a terhessége idején Stocrin-t vagy egy efavirenzt, emtricitabint és tenofovirt tartalmazó kombinációs tablettát szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatok és egyéb diagnosztikai tesztek elvégzését rendelheti el, hogy gyermeke fejlődését figyelemmel kísérje.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje meg ezt kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Stocrin efavirenzt tartalmaz és szédülést, az összpontosító képesség romlását és álmoságot okozhat. Ha Önre ezek vonatkoznak, ne vezessen, és ne használjon semmilyen szerszámot vagy gépet.

A Stocrin 600 mg-os napi adagja laktózt (tejcukor) tartalmaz
Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert. Ezen rendellenességben szenvedő egyének a laktózmentes Stocrin belsőleges oldatot kaphatják.

A Stocrin 600 mg-os adagja nátriumot tartalmaz
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 600 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Stocrin-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a megfelelő adagolásról.

- Felnőttek számára az adag 600 mg, naponta egyszer.
- A Stocrin dózisát esetlegesen növelni vagy csökkenteni kell, ha bizonyos egyéb gyógyszereket is szed (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Stocrin”).
- A Stocrin-t szájon át kell bevenni. A Stocrin-t ajánlott üres gyomorra, lehetőleg lefekvéskor bevenni. Ezáltal nemely mellékhatás (mint például szédülés, álmoság) kevesebb problémát fog okozni. Az „üres gyomor” általános meghatározása: egy órával étkezés előtt vagy 2 órával étkezés után.
- A kapszulát egészben, vízzel ajánlott lenyelni.
- A Stocrin-t minden nap kell szedni.
- A Stocrin-t soha nem szabad önmagában használni a HIV-fertőzés kezelésére. A Stocrin-t mindig más HIV elleni gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

- 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek számára az adag 600 mg, naponta egyszer.
- A 40 kg-osnál kisebb testtömegű gyermekek adagját a testtömeg alapján kell kiszámítani, és azt naponta egyszer kell bevenni az alábbiak szerint:

Testtömeg kg	A Stocrin adagja (mg)*
13 – < 15	200
15 – < 20	250
20 – < 25	300
25 – < 32,5	350
32,5 – < 40	400

* A Stocrin filmtabletták 50 mg, 200 mg és 600 mg-os kiszerelésben kerülnek forgalomba.

Ha az előírtnál több Stocrin-t vett be

Ha túl sok Stocrin-t vett be, tanácsért forduljon kezelőorvosához vagy az illetékes sürgősségi osztályhoz. Tartsa magánál a gyógyszer dobozát, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Stocrin-t

Próbálja meg elkerülni azt, hogy kihagyjon egy adagot. **Ha ez mégis megtörténik**, a lehető leghamarabb vegye be a következő adagot, de ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha segítségre van szüksége a gyógyszer beviteléhez legmegfelelőbb időpontok megtervezéséhez, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Stocrin szedését

Amikor Stocrin-készletei kezdenek kifogyni, szerezzen be további adagokat kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől. Ez nagyon fontos, mert a vírus mennyisége már akkor is emelkedni kezdhet, ha a gyógyszer szedését rövid időre abbahagyja. Ez esetben nehezebbé válhat a vírusfertőzés kezelése.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. HIV-fertőzés kezelése közben nem mindig egyértelmű, hogy a mellékhatásokat a Stocrin, az Ön által egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek, vagy maga a HIV-betegség okozza.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérzsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérzsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

A más HIV elleni gyógyszerekkel együtt adott Stocrin-nal összefüggésben észlelt legjelentősebb nemkívánatos hatások a következők: bőrkiütés és az idegrendszeri tünetek.

Ha Önnél bőrkiütés jelentkezik, beszélje ezt meg kezelőorvosával, mivel bizonyos bőrkiütések veszélyesek is lehetnek. A legtöbb esetben azonban a kiütés elmúlik anélkül, hogy az Ön Stocrin-kezelését meg kellene változtatni. Gyakrabban észlelték kiütést a Stocrin-nal kezelt gyermekekben, mint felnőttekben.

Az idegrendszeri tünetek általában a kezelés megkezdésekor jelentkeznek, az első néhány hét után azonban rendszerint mérséklődnek. Egy vizsgálatban az idegrendszeri tünetek gyakran az adag

bevétele követő első 1–3 óra alatt fordultak elő. Ha Önnek ilyen tünetek előfordulnak, kezelőorvosa azt javasolhatja, hogy Ön lefekvéskor, üres gyomorra vegye be a Stocrin-t. Egyes betegeknél súlyosabb, a hangulatot vagy a világos gondolkodási képességet is befolyásoló tünetek jelentkeznek. Néhány beteg eredményes öngyilkosságot követett el. Ezek a problémák gyakrabban fordulnak elő azoknál, akiknek korábban már volt valamilyen pszichés betegségük. Továbbá, néhány idegrendszeri tünet (például zavartság, lelassult gondolkodás és mozgás, tévhitek [téves elképzelések] vagy hallucinációk [olyan dolgok látása vagy hallása, amiket mások nem látnak vagy hallanak]) fordulhat elő a Stocrin-kezelés megkezdése utáni hónapokban-években. Ha a Stocrin-kezelés során a fenti tüneteket vagy bármilyen mellékhatást észlel, minden esetben azonnal értesítse kezelőorvosát.

Közölje kezelőorvosával, amennyiben Ön a következők közül bármelyik mellékhatást észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- bőrkiütés.

Gyakori (100 beteg közül 1–10 beteget érinthet):

- szokatlan álmok, az összpontosító képesség romlása, szédülés, fejfájás, alvásproblémák, álmoság, koordinációs- vagy egyensúlyzavarok;
- gyomorfájás, hasmenés, hányinger, hányás;
- viszketés;
- fáradtság;
- szorongás, depresszió.

A vizsgálati eredmények kimutathatnak:

- megnövekedett mennyiségű májenzimeket a vérben;
- megnövekedett mennyiségű triglicerideket (zsírsavakat) a vérben.

Nem gyakori (1000 beteg közül 1–10 beteget érinthet):

- idegesség, feledékenység, zavarodottság, görcsök (rohamok), rendellenes gondolatok;
- homályos látás;
- forgás és billegés érzése (vertigo);
- hasi (gyomortáji) fájdalom, amit a hasnyálmirigy gyulladása okoz;
- allergiás reakció (túlérzékenység), ami súlyos bőrreakciókat okozhat (eritéma multiforme, Stevens–Johnson-szindróma);
- bőrsárgaság, a szemfehérje sárgasága, viszketés, vagy hasi (gyomortáji) fájdalom, amit a máj gyulladása okoz;
- a mell megnagyobbodása férfiaknál;
- indulatos viselkedés, hangulatváltozás, nem létező dolgok látása és hallása (hallucináció), mánia (mentális állapot, amelyet olyan epizódok jellemeznek, mint a hiperaktivitás, emelkedett jókedv, és ingerlékenység), paranoia, öngyilkossági gondolatok, katatónia (egy olyan állapot, amikor a beteg egy időre mozdulatlan és beszédképtelenné válik);
- sípoló, csengő vagy egyéb tartós hang a fülben;
- remegés;
- kipirulás.

A vizsgálati eredmények kimutathatnak:

- megnövekedett mennyiségű koleszterint a vérben.

Ritka (10 000 beteg közül 1–10 beteget érinthet):

- viszkető bőrkiütés a napfény hatására;
- az efavirenz-kezelés során fellépő májelégtelenség, amely néhány esetben halálhoz vagy májátültetéshez vezetett. A legtöbb esetben olyan betegeknél fordult elő, akik már májbetegségben szenvedtek, de jelentettek néhány olyan esetet is, amikor a betegnek nem volt májbetegsége.
- megmagyarázhatatlan nyugtalanság érzése, ami nem jár együtt hallucinációval, azonban megnehezítheti a tiszta vagy világos gondolkodást;
- öngyilkosság.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Stocrin-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Stocrin?

- Minden egyes Stocrin filmdoboz 200 mg efavirenzt tartalmaz hatóanyagként.
- A tabletta segédanyagai: kroszkarmellóz-nátrium, mikrokristályos cellulóz, nátrium-lauril-szulfát, hidroxipropilcellulóz, laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát.
- A filmbevonat tartalma: hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), makrogol 400, sárga vas-oxid (E172), és karnauba pálmaviasz.

Milyen a Stocrin külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Stocrin 200 mg-os filmdoboz 90 tablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
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
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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt