

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

STOCRIN 30 mg/ml mixtúra, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 30 mg af efavírenzi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml inniheldur 1 mg af bensósýru (E210).

Hver ml inniheldur allt að 0,816 mg af bensýlalkóhóli (E1519).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra

Litlaus eða ljósgulur tær vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

STOCRIN mixtúra, lausn, er ætluð til notkunar í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum til meðferðar á HIV-1 sýktum fullorðnum, unglingum og börnum 3 ára og eldri, sem geta ekki gleypst filmuhúðaðar töflur.

Fullnægjandi rannsóknir á STOCRIN hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm, þ.e. sjúklingum með CD4 frumufjölda < 50 frumur/mm³, og í þeim tilvikum þar sem meðferð með próteasahemlum hefur brugðist, hafa ekki verið gerðar. Þó að krossónæmi milli efavírenz og próteasahemla hafi ekki verið staðfest, eru ófullnægjandi upplýsingar fyrir hendi um árangur af notkun samsettra meðferða sem byggjast á próteasahemlum, eftir að samsett meðferð með STOCRIN hefur brugðist.

Fyrir samantekt á klínískum upplýsingum og upplýsingum um lyfhrif, sjá kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferðin skal hafin af lækni sem hefur reynslu af meðferð HIV sýkingar.

Skammtar

Efavírenz verður að gefa samhliða öðrum lyfjum gegn retróveirum (sjá kafla 4.5).

Efavírenz mixtúru má taka inn með eða án fæðu (sjá kafla 5.2).

Til þess að auka þol gegn aukaverkunum á taugakerfið, er mælt með því að lyfið sé tekið inn fyrir svefn fyrstu tvær til fjórar vikur meðferðarinnar svo og hjá sjúklingum sem hafa áframhaldandi einkenni frá taugakerfinu (sjá kafla 4.8).

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af efavírenz í samsettri meðferð með núkleósíð hliðstæðu bakritahemlum (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: NRTI) með eða án próteasahemils (sjá kafla 4.5) er 24 ml til inntöku, einu sinni á dag.

Skammtaæðlögun

Ef efavírenz er notað samhliða voríkónazóli, skal auka viðhaldsskammt voríkónazóls í 400 mg, gefið á 12 klst. fresti og efavírenz skammtinn skal minnka um 50%, þ.e.a.s. í 300 mg einu sinni á dag. Þegar meðferð með voríkónazóli er stöðvuð, á að gefa aftur upphaflega skammtinn af efavírenzi (sjá kafla 4.5).

Ef efavírenz er notað samhliða rifampicíni hjá sjúklingum sem eru 50 kg eða þyngri, skal íhuga að auka efavírenz skammtinn í 800 mg/dag (sjá kafla 4.5).

Börn og unglingar (3 til 17 ára)

Ráðlagðir skammtar af efavírenz í samsettri meðferð með próteasahemli og/eða núkleósíð hliðstæðu bakritahemli, hjá sjúklingum á aldrinum 3-17 ára eru gefnir upp í töflu 1. Efavírenz filmuhúðaðar töflur má aðeins gefa börnum sem geta örugglega gleypst töflur.

Tafla 1: Skammtar fyrir börn, sem gefa skal einu sinni á dag

Líkamsþyngd kg	Efavírenz mixtúra, lausn til (30 mg/ml) skammtur (ml)	
	Börn 3 - < 5 ára	Fullorðnir og börn 5 ára eða eldri
13 til < 15	12	9
15 til < 20	13	10
20 til < 25	15	12
25 til < 32,5	17	15
32,5 til < 40	-	17
≥ 40	-	24

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf efavírenz hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, en innan við 1% af efavírenz skammtinum skilst óbreytt út með þvagi, þannig að áhrif skertrar nýrnastarfsemi á útskilnað efavírenz ættu að vera í lágmarki (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Sjúklingum með væga lifrarsjúkdóma má gefa þann efavírenz skammt sem venjulega er mælt með. Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til skammtaháðra aukaverkana, sérstaklega einkenna frá taugakerfi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun efavírenz hjá börnum yngri en 3 ára, eða börnum sem vega minna en 13 kíló (sjá kafla 5.1 og 5.2). Núverandi tiltækum gögnum er lýst í köflum 4.8, 5.1 og 5.2, en ekki er hægt að gefa neinar ráðleggingar um skammtastærðir.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með verulega skerta lifrastarfsemi (Child Pugh Class C) (sjá kafla 5.2).

Gjöf samhliða terfenadíni, astemizóli, cisapríði, mídazólami, triazólami, pímozíði, beprídíli eða ergot alkalóíðum (til dæmis ergotamíni, díhýdróergotamíni, ergonóvíni og metýlrgonóvíni) þar sem efavírenz keppir um CYP3A4 og gæti það leitt til seinkunar á umbroti og hugsanlega valdið alvarlegum eða lífshættulegum aukaverkunum [til dæmis hjartsláttaróreglu, langvinnri sljóvgun eða öndunarbælingu] (sjá kafla 4.5).

Jurtablöndur sem innihalda jóhannesarjurt/jónsmessurunna (*Hypericum perforatum*) þar sem þær geta leitt til þess að styrkur efavírenz í blóðvökva lækki og að lækningaleg verkun þess minnki (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með:

- fjölskyldusögu um skyndidauða eða meðfædda lengingu á QTc bili á hjartarafriti eða með einhvert annað klínískt ástand sem þekkt er að lengi QTc bilið.
- sögu um taktruflanir með einkennum eða klínískt mikilvægan hægtakt eða með hjartabilun sem fylgir minnkað útfallsbrot vinstra slegils.
- verulegar truflanir á blóðsaltajafnvægi t.d. blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun.

Sjúklingar sem taka lyf sem vitað er að lengja QTc bilið

Þessi lyf eru m.a.:

- lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA og III,
- geðrofslyf, þunglyndislyf,
- ákveðin sýklalyf þ.á m. sum lyf í eftirfarandi flokkum: makrólíðar, flúórókínólónar, imidazól og triazól sveppasýkingalyf,
- ákveðin andhistamínlyf sem ekki eru slævandi (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flecainid,
- ákveðin lyf við malaríu,
- metadón.

Gjöf samhliða elbasviri/grazopreviri þar sem gert er ráð fyrir marktækt minnkaðri plasmabéttni elbasvirs og grazoprevirs (sjá kafla 4.5). Þessi áhrif eru vegna CYP3A4 eða P-gp virkjunar af völdum efavírenz og gert er ráð fyrir að dragi úr veirusvörun elbasvirs/grazoprevirs.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Efavírenz má ekki gefa eitt sér til meðferðar við HIV sýkingu og ekki má bæta því einu sér við meðferð sem ekki ber árangur. Ónæmi veira myndast fljótt þegar efavírenz er gefið eitt sér. Þegar ný andretróveirulyf eru valin til notkunar samhliða efavírenzi skal hafa hugsanlegt krossónæmi í huga (sjá kafla 5.1).

Ekki er mælt með samhliða notkun efavírenz og töflu sem inniheldur fasta skammtasamsetningu af efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír dísóproxíl nema þörf sé á skammtaaðlögun (t.d. með rífampicíni).

Samhliða notkun glecaprevirs/pibrentasvirs og efavírenz getur dregið verulega úr styrk glecaprevirs og pibrentasvirs í plasma sem leiðir til skertrar virkni. Ekki er mælt með samhliðanotkun glecaprevirs/pibrentasvirs og efavírenz (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með samhliða notkun með *ginkgo biloba* (sjá kafla 4.5).

Varðandi ávísun lyfja til notkunar samhliða efavírenz er læknum bent á samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi lyf.

Ef gjöf lyfs gegn retróveirum, í samsettri meðferð, er hætt vegna gruns um óþol, skal íhuga alvarlega að hætta gjöf allra andretróveirulyfja samtímis. Hefja skal gjöf andretróveirulyfjanna samtímis að nýju þegar óþolseinkenni hafa gengið yfir. Tímabundin gjöf með einu lyfi og gjöf lyfja hvers á eftir öðru þegar lyfjagjöf er hafin að nýju, er ekki ráðlögð vegna aukinnar tilhneigingar til myndunar ónæmra veira.

Útbrot

Væg til miðlungsmikil útbrot hafa verið skráð í klínískum rannsóknum á efavírenzi og hafa þau yfirleitt horfið við áframhaldandi meðferð. Viðeigandi andhistamín og/eða barksterar geta aukið þol og flýtt fyrir hjöðnun útbrot. Veruleg útbrot með blöðrumyndun, flögnun eða sármyndun í tengslum við þau hefur verið skráð hjá minna en 1% sjúklinga á efavírenz meðferð. Tíðni regnbogaroðasóttar (erythema multiforme) eða Stevens-Johnson heilkennis var u.þ.b. 0,1%. Hætta skal efavírenz meðferð ef sjúklingar fá veruleg útbrot ásamt blöðrumyndun, flögnun, útbrotum á slímhúðum eða hita. Ef efavírenz meðferð er hætt skal íhuga að hætta einnig meðferð með öðrum andretróveirulyfjum til þess að forðast myndun ónæmra veira (sjá kafla 4.8).

Reynsla af notkun efavírenz hjá sjúklingum sem hafa hætt á meðferð með öðrum andretróveirulyfjum, í flokki NNRTI lyfja, er takmörkuð (sjá kafla 4.8). Ekki er mælt með notkun efavírenz hjá sjúklingum sem hafa fengið lífshættulegar aukaverkanir á húð (t.d. Stevens-Johnson heilkenni) þegar þeir voru á meðferð með öðrum bakritahemlum sem ekki eru núdeósíð (NNRTI).

Geðræn einkenni

Geðrænar aukaverkanir hafa verið skráðar hjá sjúklingum í efavírenz meðferð. Sjúklingar með fyrri sögu um geðræn vandamál virðast vera í meiri hættu á að fá þessar alvarlegu geðrænu aukaverkanir. Einkum var alvarlegt þunglyndi algengara hjá einstaklingum sem áður höfðu átt við þunglyndi að stríða. Eftir markaðssetningu lyfsins hafa verið skráð tilfelli af alvarlegu þunglyndi, sjálfsvígum, ofskynjunum, geðveikislegri hegðun og geðstjarfa. Benda ætti sjúklingum á að ef þeir finna fyrir einkennum s.s. alvarlegu þunglyndi, geðveiki eða sjálfsvígshugleiðingum ættu þeir að hafa strax samband við lækinn sinn til að komast að hvort þessi einkenni gætu verið tengd notkun efavírenz og ef svo reynist að ákvarða hvort áhætta áframhaldandi meðferðar sé meiri en ávinningur meðferðarinnar (sjá kafla 4.8).

Einkenni frá taugakerfi

Einkenni sem meðal annars (en ekki eingöngu) eru svimi, svefnleysi, svefntruangi, léleg einbeiting og óeðlilegir draumar eru oft skráð sem aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá 600 mg efavírenz á dag í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Einkenni frá taugakerfi koma venjulega í ljós á fyrsta eða öðrum degi meðferðar og þau hverfa venjulega eftir fyrstu 2 - 4 vikurnar. Láta ætti sjúklinga vita að ef einkennin koma fram er líklegt að þau lagist við áframhaldandi meðferð og að þau bendi ekki til byrjunar á geðrænum vandamálum.

Síðbúnaar taugaskemmdir m.a. slingur og heilakvilli (skert meðvitund, rugl, heft skyn/hreyfivirkni, geðrof, óráð) geta komið fram mánuðum eða árum eftir að meðferð með efavírenzi er hafin. Nokkur tilvik síðbúinna taugaskemmda hafa komið fram hjá sjúklingum með CYP2B6 erfðafjölbreytni, sem tengjast hækkuðum gildum efavírenz þrátt fyrir staðlaðan skammt af STOCRIN. Sjúklinga með teikn og einkenni alvarlegra aukaverkana á taugar á að meta fljótt til að taka til vandlegrar athugunar líkur á því að þessi tilvik tengist notkun efavírenz og hvort réttmætt sé að hætta meðferð með STOCRIN.

Köst

Krampaköst hafa verið skráð hjá sjúklingum sem fá efavírenz, og þá venjulega hjá sjúklingum sem hafa haft flogaveiki fyrir. Hjá sjúklingum sem fá samhliða efavírenzi flogaveikilyf sem aðallega umbrotna í lifur, eins og fenýtóín, karbamazepín og fenóbarbital, getur þurft að stýra meðferðinni með reglubundnum plasmabéttnimælingum. Niðurstöður rannsóknar á milliverkun lyfja sýndu að plasmabéttni karbamazepíns minnkaði þegar karbamazepín var gefið samhliða efavírenz (sjá kafla 4.5). Varúðar skal gætt hjá sjúklingum sem hafa fengið krampa.

Lifrarkvillar

Nokkur þeirra tilfella lifrabílnar, sem tilkynnt hafa verið eftir markaðssetningu lyfsins, urðu hjá sjúklingum sem hvorki áttu sögu um lifrarkvilla né aðra greinanlega áhættuþætti (sjá kafla 4.8). Íhuga ætti að fylgjast með lifrarsímum hjá sjúklingum sem ekki eiga sögu um vanvirkni lifrar eða aðra áhættuþætti lifrabílnar.

Lenging QTc bils

Lenging QTc bils hefur sést við notkun efavírenz (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Íhuga á annan valkost en efavírenz til að gefa samhliða lyfi með þekkta áhættu á *torsade de pointes* eða handa sjúklingum í aukinni hættu á *torsade de pointes*.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mykobaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci* (áður þekkt sem *Pneumocystis carinii*). Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hinsvegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við andretróveirumeðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Ákveðnir sjúklingahópar

Lifrarsjúkdómur

Alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi er frábending við notkun efavírenz (sjá kafla 4.3 og 5.2) og ekki er mælt með notkun efavírenz hjá sjúklingum með miðlungs mikla skerðingu á lifrarstarfsemi, þar sem ekki eru nægileg gögn fyrir hendi til að skera úr um hvort skammtaáðlögunar sé þörf. Þar sem efavírenz umbrotnar að mestu leyti fyrir tilstilli cytókróms P-450 og takmörkuð klínísk reynsla er fyrir hendi af notkun efavírenz hjá sjúklingum með langvinna lifrarsjúkdóma, skal gæta varúðar þegar efavírenz er gefið sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum með tilliti til skammtaháðra aukaverkana, sérstaklega einkenna frá taugakerfi. Rannsóknir á lifrarstarfsemi skal gera með reglulegu millibili (sjá kafla 4.2).

Öryggi notkunar og verkun efavírenz hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með undirliggjandi alvarlega lifrarsjúkdóma. Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta

andretróveirumeðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlega og jafnvel lífshættulegar aukaverkanir í lifur. Sjúklingar með undirliggjandi lifrarsjúkdóm, þ.m.t. langvinna, virka lifrabólgu verða æ oftar fyrir truflunum á lifrarstarfsemi meðan á samsettri andretróveiru meðferð stendur og fylgjast ætti með þeim í samræmi við staðlaðar venjur. Ef fram koma merki um versnandi lifrarsjúkdóm eða viðvarandi transamínasahækkunar sem nema meira en fimmföldum eðlilegum efri mörkum, þarf að vega væntanlegan árangur af áframhaldandi meðferð með efavírenzi á móti hugsanlegri hættu á verulegum eiturveikunum á lifur. Hjá slíkum sjúklingum ætti að íhuga að grípa inn í eða stöðva meðferðina (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum sem eru á lyfjum sem geta valdið eiturveikunum á lifur, er eftirlit með lifrarensímum einnig ráðlagt. Þegar um er að ræða samhliða veiruhamlandi meðferð gegn lifrabólgu B eða C ættu læknar einnig að kynna sér upplýsingar um þau lyf.

Nýrnasjúkdómur

Lyfjahlvörf efavírenz hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, en innan við 1% af efavírenz skammtinum skilst óbreytt út með þvagi, þannig að áhrif skertrar nýrnastarfsemi á útskilnað efavírenz ættu að vera óveruleg (sjá kafla 4.2). Engin reynsla er fyrir hendi af notkun lyfsins hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi og ráðlagt er að hafa nákvæmt eftirlit með þessum sjúklingum.

Aldraðir

Fjöldi aldraðra sem hafa verið metnir í klínískum rannsóknum er ófullnægjandi með tilliti til þess hvort svörun er öðruvísi varið hjá þeim en yngri sjúklingum.

Börn

Efavírenz hefur ekki verið rannsakað hjá börnum sem eru yngri en 3 ára eða vega minna en 13 kg. Margt bendir til þess að lyfjahlvörf efavírenz séu öðruvísi hjá mjög ungum börnum. Þess vegna á ekki að nota efavírenz mixtúru handa börnum yngri en 3 ára.

Útbrot voru skráð hjá 26 af 57 börnum (46%) sem fengu efavírenz á 48 vikna tímabili og var um alvarleg útbrot að ræða hjá þremur sjúklingum. Gefa má börnum fyrirbyggjandi meðferð með viðeigandi andhistamínum áður en meðferð með efavírenzi er hafin.

Bensýlalkóhól (E1519)

Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Efavírenz örvar CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Plasmabættni efnasambanda sem eru hvarfefni þessara ensíma getur lækkað þegar þau eru gefin samhliða efavírenzi. *In vitro* er efavírenz einnig CYP3A4 hemill. Fræðilega getur efavírenz í upphafi aukið útsetningu fyrir hvarfefnum CYP3A4 og á að gæta varúðar við gjöf CYP3A4 hvarfefna sem hafa þröngan lækningalegan stuðul (sjá kafla 4.3). Hugsanlegt er að efavírenz örvi CYP2C19 og CYP2C9, hins vegar hefur hömlun einnig átt sér stað *in vitro* og hrein áhrif samhliða notkunar hvarfefna þessara ensíma eru ekki ljós (sjá kafla 5.2).

Útsetning fyrir efavírenzi getur aukist þegar það er gefið með lyfjum (t.d. rítónavíri) eða fæðu (t.d. greipaldinsafa), sem hamlar virkni CYP3A4 eða CYP2B6.

Lyf eða náttúruefni (t.d. *ginkgo biloba* og jóhannesarjurt/jónsmessurunni) sem örva þessi ensím geta valdið minnkaðri plasmabættni efavírenz. Samhliða notkun jóhannesarjurtar er frábending (sjá kafla 4.3). Ekki er mælt með samhliða notkun með *ginkgo biloba* (sjá kafla 4.4).

Samtímis gjöf efavírenz og metamizols, sem örvar umbrotsensím, þ.m.t. CYP2B6 og CYP3A4, getur valdið lækkun á plasmabættni efavírenz með hugsanlegri minnkun á klínískri verkun. Þess vegna er

ráðlagt að gæta varúðar þegar metamizol og efavírenz eru gefin samtímis; fylgjast skal með klínískri svörun og/eða þéttni lyfja eftir því sem við á.

Lyf sem lengja QTc-bil

Efavírenz má ekki nota samhliða lyfjum (þau geta valdið lengingu QTc bils og *torsade de pointes*) svo sem: lyfjum við hjartsláttartruflunum af flokki IA og III, geðrofslyfjum og þunglyndislyfjum, ákveðnum sýklalyfjum þ.á m. sumum lyfjum í eftirfarandi flokkum: makrólíðum, flúórókínólónum, imidazóli og tríazól sveppasýkingalyfi, ákveðnum andhistamínlyfjum sem ekki eru slævandi (terfenadíni, astemizóli), cisapríði, flecainíði, ákveðnum lyfjum við malaríu og metadóni (sjá kafla 4.3).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Samhliða notkun - frábendingar

Efavírenz má ekki gefa samhliða terfenadíni, astemizóli, cisapríði, mídazólami, tríazólami, pímozíði, beprídíli eða ergot alkalóíðum (til dæmis ergotamíni, díhýdróergotamíni, ergonóvíni og metýlergonóvíni) þar sem hindrun á umbroti þeirra getur leitt til alvarlegra, lífshættulegra verkana (sjá kafla 4.3).

Efavírenz má ekki gefa samhliða elbasvíri/grazoprevíri þar sem gert er ráð fyrir marktækt minnkaðri plasmabéttni elbasvírs og grazoprevírs vegna virkjunar umbrotsensíma og/eða flutningspróteina og gert er ráð fyrir að það dragi úr veirusvörun elbasvírs/grazoprevírs (sjá kafla 4.5).

Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

Ekki má gefa efavírenz samhliða jóhannesarjurt eða öðrum náttúruvörum sem innihalda jóhannesarjurt. Þéttni efavírenz í plasma getur lækkað með samhliða notkun jóhannesarjurtar vegna örvar jóhannesarjurtar á umbrotaensímum og/eða flutningspróteínum. Ef sjúklingur er þegar að taka jóhannesarjurt, hættið töku og kannið veiruhlutfall og þéttni efavírenz ef mögulegt er. Efavírenz þéttni getur hækkað þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt og því gæti þurft að aðlaga efavírenzskammtinn. Örvunaráhrif jóhannesarjurtar geta varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun hennar hefur verið hætt (sjá kafla 4.3).

Praziquantel

Samhliðanotkun með praziquanteli er ekki ráðlögð vegna mikillar lækkunar á plasmabéttni praziquantels, ásamt hættu á meðferðarþresti vegna aukins umbrots efavírenz í lifur. Ef samhliðanotkun er nauðsynleg, gæti þurft að íhuga að auka skammt praziquantels.

Aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli efavírenz og próteasahemla, andretróveirulyfja annarra en próteasahemla og annarra lyfja sem ekki eru andretróveirulyf eru taldar upp í töflu 2 hér fyrir neðan (aukning er gefin til kynna með „↑“, minnkun með „↓“, engin breyting með „↔“ og einu sinni á 8 klst. eða 12 klst. fresti sem „q8h“ eða „q12h“). Öryggisbil, 90% eða 95% eru sýnd í sviga séu þau til staðar. Rannsóknirnar voru framkvæmdar á heilbrigðum sjálfboðaliðum nema annað sé tekið fram.

Tafla 2: Milliverkanir efavírenz og annarra lyfja hjá fullorðnum

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
SÝKINGALYF		
HIV veirusýkingalyf		
Próteasahemlar		
Atazanavír/Ritonavír/Efavírenz (400 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag, allt gefið með mat)	Atazanavír (að kvöldi): AUC: ↔* (↓ 9 til ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 til ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 til ↓ 51)	Ekki er mælt með samhliða gjöf atazanavírs/ ritonavírs. Ef þörf er á samhliða gjöf atazanavírs og NNRTI (bakritahemils sem ekki er núkleósíð) má íhuga aukinn skammt bæði á atazanavíri og ritonavíri í 400 mg og 200 mg hvort um sig, samhliða gjöf með efavírenz undir gaumgæfilegu klínísku eftirliti.
Atazanavír/Ritonavír/Efavírenz (400 mg einu sinni á dag/200 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag, allt gefið með mat)	Atazanavír (að kvöldi): AUC: ↔*/** (↓ 10 til ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 til ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4 örvun). * Þegar miðað er við atazanavír 300 mg/ ritonavír 100 mg daglega að kvöldi án efavírenz. Þessi lækun á C _{min} atazanavírs gæti haft neikvæð áhrif á virkni atazanavírs. ** byggt á sögulegum samanburði	
Darunavír/Ritonavír/Efavírenz (300 mg tvisvar á dag*/100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag) * minna en ráðlagðir skammtar, búist er við svipuðum niðurstöðum við notkun ráðlagðra skammta.	Darunavír: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 örvun) Efavírenz: AUC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 hömlun)	Samsett meðferð með efavírenzi ásamt darunavíri/ritonavíri 800/100 mg einu sinni á sólarhring getur leitt til þess að C _{min} verði undir kjörgildi. Ef nota á efavírenz í samsettri meðferð með darunavíri/ritonavíri skal gefa darunavír/ritonavír 600/100 mg tvisvar á sólarhring. Nota skal þessa samsetningu með varúð. Sjá einnig ritonavír röð hér fyrir neðan.
Fosamprenavír/Ritonavír/Efavírenz (700 mg tvisvar á dag/100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir þessi lyf. Sjá einnig ritonavír röð hér fyrir neðan.
Fosamprenavír/Nelfinavír/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir þessi lyf
Fosamprenavír/Saquinavír/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð	Ekki ráðlagt, þar sem gert er ráð fyrir að útsetning fyrir báðum próteasahemlunum verði marktækt minni

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Indinavír/Efavírenz (800 mg q8h/200 mg einu sinni á dag)	Indinavír: AUC : ↓ 31% (↓ 8 til ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Svipuð minnkun á útsetningu fyrir indinavíri varð þegar indinavír 1000 mg q8h var gefið með efavírenz 600 mg daglega. (CYP3A4 virkjun) Efavírenz: Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Þrátt fyrir að ekki hafi verið sýnt fram á að lækkuð indinavírbéttni skipti máli klínískt skal veita stærðargráðu þessara lyfjahvarfa athygli þegar meðferðaráætlun sem inniheldur bæði efavírenz og indinavír er valin. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz þegar það er gefið ásamt indinavíri eða indinavír/rítonavír.
Indinavír/Rítonavír/Efavírenz (800 mg tvisvar á dag/100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Indinavír: AUC: ↓ 25% (↓ 16 til ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 til ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 til ↓ 59) ^b Efavírenz: Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf. Margfeldismeðaltal C _{min} indinavírs (0,33 mg/l) gefið samhliða rítonavíri og efavírenzi var hærra en meðaltal fyrri niðurstaðna C _{min} (0,15 mg/l) þegar 800 mg af indinavíri var gefið eitt sér á 8 klst. fresti. Hjá HIV-1 sýktum sjúklingum (n = 6) voru lyfjahvörf indinavírs og efavírenz almennt sambærileg við niðurstöðurnar hjá heilbrigðu sjálfböðaliðunum.	Sjá einnig rítonavír röð hér fyrir neðan.
Lópinavír/Rítonavír mjúk hylki eða mixtúra /Efavírenz Lópinavír/Rítonavír töflur/Efavírenz (400 mg/100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag) (500/125 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Talsverð minnkun á útsetningu fyrir lópinavíri. Lópinavírbéttni: ↓ 30-40% Lópinavírbéttni: svipuð og lópinavír/rítonavír 400/100 mg tvisvar á dag án efavírenz	Þegar lópinavír/rítonavír er gefið samhliða efavírenz skal íhuga að auka skammtinn af lópinavír/rítonavír mjúkum hylkjum eða mixtúru um 33% (4 hylki/~6,5 ml tvisvar á dag í stað 3 hylkja/5 ml tvisvar á dag). Þó skal gæta varúðar þar sem þessi skammtaaðlögun getur verið ófullnægjandi hjá sumum sjúklingum. Auka skal skammt á lópinavír/rítonavír töflum í 500/125 mg tvisvar á dag þegar það er gefið með efavírenz 600 mg einu sinni á dag. Sjá einnig rítonavír röð hér fyrir neðan.
Nelfínavír/Efavírenz (750 mg q8h/600 mg einu sinni á dag)	Nelfínavír: AUC: ↑ 20% (↑ 8 til ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 33) Samsetningin þoldist almennt vel.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Rítónavír/Efavírenz (500 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Rítónavír: Morgunn AUC: ↑ 18% (↑ 6 til ↑ 33) Kvöld AUC: ↔ Morgunn C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 til ↑ 38) Kvöld C_{max}: ↔ Morgunn C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 til ↑ 86)^b Kvöld C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 til ↑ 50)^b Efavírenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 til ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 til ↑ 46)^b (hömlun á CYP-stjórnun oxunarumbroti). Þegar efavírenz var gefið samhliða rítónavíri 500 mg eða 600 mg tvisvar daglega kom í ljós að lyfjasamsetningin þoldist ekki vel (t.d. komu fyrir sundl, ógleði, náladofi og hækkun á lifrarendímum). Fullnægjandi rannsóknaniðurstöður er varða þolanleika efavírenz samhliða lágskammta rítónavíri (100 mg einu sinni eða tvisvar á dag) liggja ekki fyrir.	Þegar nota á efavírenz með lágskammta rítónavíri, skal hafa í huga að tilfellum aukaverkana sem tengjast efavírenz getur fjölgað vegna hugsanlegra lyfhrifamilliverkana.
Saquinavír/Rítónavír/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi til skammtaákvörðunar. Sjá einnig rítónavír röð hér fyrir ofan. Ekki er mælt með samhliða notkun efavírenz ásamt saquinavíri sem eina próteasahemli.
CCR5 hemlar		
Maravíroc/Efavírenz (100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Maravíroc: AUC₁₂: ↓ 45% (↓ 38 til ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 til ↓ 62) Þéttni efavírenz ekki mæld, ekki er búist við áhrifum.	Vísað er til samantektar á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir maravíroc
Hemlar á flutning við samþættingu strengja		
Raltegravír/Efavírenz (400 mg einn stakur skammtur/-)	Raltegravír: AUC: ↓ 36% C₁₂: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (UGT1A1 örvun)	Ekki er þörf á skammtaöðlögum fyrir raltegravír.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Núkleósíð bakritahemlar(NRTI) og bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)		
Núkleósíð bakritahemlar(NRTI) /Efavírenz	Sértækar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á milliverkunum efavírenz og núkleósíð bakritahemla (NRTI lyfja) öðrum en lamivúdín, zídóvúdín og tenófóvír dísóproxíl. Klínískt marktækar milliverkanir eru ekki líklegar þar sem núkleósíð bakritahemlar (NRTI lyf) umbrotna eftir öðrum ferli en efavírenz og er því ólíklegt að um samkeppni sé að ræða um umbrotaensím og brotthvarfsleiðir.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin
Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þar sem notkun tveggja bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) reyndist ekki árangursrík hvað varðar öryggi og verkun er samhliða notkun efavírenz og annarra bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) lyfja ekki ráðlögð.
Veirusýkingalyf við lifrabólgu C		
Boceprevir/efavírenz (800 mg 3svar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavírenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (CYP3A örvun – áhrif á boceprevir) *0-8 klst. Engin áhrif (↔) jafngildir ≤20% lækkun á áætluðu meðalhluðfalli eða ≤25% hækkun á áætluðu meðalhluðfalli.	Lægsta plasmabéttni boceprevirs lækkaði þegar það var gefið samhliða efavírenzi. Ekki hefur farið fram beint mat á klínískum afleiðingum sem þessi lækkun lægstu plasmabéttni boceprevirs leiddi til.
Telaprevir/efavírenz (1.125 mg q8h/600 mg einu sinni á dag)	Telaprevir (miðað við 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 til ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 til ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 til ↓ 34)% Efavírenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 til ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 til ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 til ↓ 19)% (CYP3A örvun með efavírenz)	Ef efavírenz og telaprevir eru gefin samhliða, skal nota 1.125 mg af telaprevir á 8 klst. fresti.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Simeprevir/Efavírenz (150 mg einu sinni á sólarhring /600 mg einu sinni á sólarhring)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 til ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 til ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 til ↓ 92) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Engin áhrif (↔) jafngildir ≤20% lækkun á áætluðu meðalhluftalli eða ≤25% hækkun á áætluðu meðalhluftalli. (CYP3A4 ensím örvun)	Við samhliðagjöf simeprevirs og efavírenz minnkaði plasmabéttni simeprevirs marktækt vegna CYP3A örvunar af völdum efavírenz sem getur leitt til minni verkunar simeprevirs. Samhliða gjöf simeprevirs með efavírenz er ekki ráðlögð.
Elbasvir/grazoprevir	Elbasvir: AUC: ↓54% C _{max} : ↓45% Grazoprevir: AUC: ↓83% C _{max} : ↓87%	Ekki má gefa STOCRIN samhliða elbasviri/grazopreviri (sjá kafla 4.3) þar sem það getur dregið úr veirusvörun elbasvirs/grazoprevirs. Þetta er vegna marktækt minnkaðrar plasmabéttni elbasvirs og grazoprevirs vegna CYP3A4 eða P-gp virkjunar (sjá samantekt á eiginleikum elbasvirs/grazoprevirs fyrir frekari upplýsingar).
Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Sofosbuvir: C _{max} ↑38% Velpatasvir AUC ↓53% C _{max} ↓47% C _{min} ↓57% Áætlað: ↓Voxilaprevir	Við samhliðagjöf efavírenz/emtricitabins/tenofovir disoproxil og sofosbuvirs/velpatasvirs hefur verið sýnt fram á marktæka lækkun á plasmabéttni velpatasvirs vegna CYP3A virkjunar af völdum efavírenz sem getur dregið úr verkun velpatasvirs. Þótt það hafi ekki verið rannsakað er gert ráð fyrir svipaðri minnkun á útsetningu fyrir voxilapreviri. Samhliðagjöf STOCRIN og sofosbuvirs/velpatasvirs eða sofosbuvirs/velpatasvirs/voxilaprevirs er ekki ráðlögð (sjá samantekt á eiginleikum sofosbuvirs/velpatasvirs og sofosbuvirs/velpatasvirs/voxilaprevirs fyrir frekari upplýsingar).
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	Samhliðagjöf glecaprevirs/pibrentasvirs og efavírenz getur minnkað styrk glecaprevirs og pibrentasvirs í plasma verulega, sem leiðir til minnkaðrar verkunar. Samhliða notkun glecaprevirs/pibrentasvirs og efavírenz er ekki ráðlögð. Frekari upplýsingar má finna í lyfjaupplýsingum um glecaprevir/pibrentasvir.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Sýklalyf		
Azitrómýcín/Efavírenz (600 mg í einum skammti/400 mg einu sinni á dag)	Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
Claritrómýcín/Efavírenz (500 mg q12h/400 mg einu sinni á dag)	Claritrómýcín: AUC: ↓ 39% (↓ 30 til ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 35) Claritrómýcín 14-hýdroxý-umbrotsefni : AUC: ↑ 34% (↑ 18 til ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 til ↑ 69) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4 örvun) Þegar ósýktum sjálfboðaliðum var gefið efavírenz samhliða claritrómýcín fengu 46% þeirra útbrot.	Klínísk þýðing þessara breytinga á plasmabéttni claritrómýcíns er óljós. Íhuga á annan valkost í stað claritrómýcíns (t.d. azitrómýcín). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Önnur makrólíðasýklalyf (t.d. erytrómýcín)/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi til skammtaákvörðunar
Lyf við mýkóbakteríum		
Rífabútín/Efavírenz (300 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Rífabútín: AUC: ↓ 38% (↓ 28 til ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 til ↓ 56) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4 örvun)	Auka ætti daglegan skammt rífabútíns um 50% þegar það er gefið með efavírenzi. Íhuga á að tvöfalda rífabútín í meðferðaráætlunum þar sem rífabútín er gefið tvisvar eða þrisvar í viku ásamt efavírenz. Klínísk áhrif þessarar skammtaaðlögunar hafa ekki verið metin til fullnustu. Íhuga á þol viðkomandi einstaklings og veirusvörun áður en skammtaaðlögunin er gerð (sjá kafla 5.2).
Rífampicín/Efavírenz (600 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Efavírenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 til ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4 og CYP2B6 örvun)	Þegar sjúklingar sem eru 50 kg eða þyngrir taka efavírenz ásamt rífampicíni getur þurft að auka dagsskammt efavírenz í 800 mg á dag en þá jafnast hann á við 600 mg dagsskammt án rífampicíns. Klínísk áhrif þessarar skammtaaðlögunar hafa ekki verið metin til fullnustu. Íhuga á þol viðkomandi einstaklings og veirusvörun áður en skammtaaðlögunin er gerð (sjá kafla 5.2). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir rífampicín, þ.m.t. 600 mg.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Sveppalyf		
Ítrakónazól/Efavírenz (200 mg q12h/600 mg einu sinni á dag)	Ítrakónazól: AUC: ↓ 39% (↓ 21 til ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 til ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 til ↓ 58) (minnkun á styrk ítrakónazóls: CYP3A4 örvun) Hýdroxýítrakónazól: AUC: ↓ 37% (↓ 14 til ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 til ↓ 60) Efavírenz: Engar klínískt marktækar breytingar á lyfjahvörfum.	Þar sem ekki er hægt að gefa skammtaráðleggingar varðandi ítrakónazól ætti að íhuga að nota aðra sveppalyfja meðferð.
Posakónazól/Efavírenz --/400 mg einu sinni á dag	Posakónazól: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G örvun)	Forðast ætti samhliða notkun posakónazól og efavírenz nema ávinningur fyrir sjúkling sé meiri en áhætta.
Vorikónazól/Efavírenz (200 mg tvisvar á dag/400 mg einu sinni á dag) Vorikónazól/Efavírenz (400 mg tvisvar á dag/300 mg einu sinni á dag)	Vorikónazól: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavírenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% Vorikónazól: AUC: ↓ 7% (↓ 23 til ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 til ↑ 53) * Efavírenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 til ↑ 29) ** C _{max} : ↔** *samanborið við 200 mg tvisvar á dag, eitt sér ** samanborið við 600 mg einu sinni á dag, eitt sér. (samkeppnishindri oxunarumbrota)	Þegar efavírenz er gefið samhliða vorikónazóli, skal viðhaldsskammtur vorikónazóls aukinn í 400 mg skammt tvisvar á dag og efavírenz skammtur minnkaður um 50%, þ.e. í 300 mg skammt einu sinni á dag. Þegar meðferð með vorikónazóli er stöðvuð, á að hverfa aftur að upphaflegum efavírenz skammti.
Flúkónazól/Efavírenz (200 mg einu sinni á dag/400 mg einu sinni á dag)	Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Ekki er þörf á skammtaáðlögun fyrir lyfin
Ketókonazól og önnur imidazól sveppalyf	Milliverkun ekki rannsökuð	Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi til skammtaákvörðunar

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Lyf við malaríu		
Artemeter/lumefantrín/ Efavírenz (20/120 mg tafla, 6 skammtar, hver með 4 töflum í 3 daga/600 mg einu sinni á dag)	Artemeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihýdróartemisínín: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrín: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavírenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 örvun)	Þar sem minnkuð þéttni artemeters, dihýdróartemisíníns eða lumefantríns getur leitt til þess að verkun gegn malaríu minnki skal gæta varúðar þegar efavírenz og artemeter/lumefantrín töflur eru gefnar samhliða.
Atóvakón og prógúaníl hýdróklóríð/Efavírenz (250/100 mg stakur skammtur/600 mg einu sinni á sólarhring)	Atóvakón: AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61) Prógúaníl: AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65) C _{max} : ↔	Forðast skal samhliða gjöf atóvakóns/prógúaníls og efavírenz.
SÝRULÆKKANDI LYF		
Ál hýdroxíð-magnesíum hýdroxíð-símetíkon sýrubindandi lyf/Efavírenz (30 ml stakur skammtur/400 mg stakur skammtur) Famótídín/Efavírenz (40 mg stakur skammtur/400 mg stakur skammtur)	Hvorki ál/magnesíumhýdroxíð sýrubindandi lyf né famótídín höfðu áhrif á frásög efavírenz.	Samhliða gjöf efavírenz og lyfja sem breyta sýrustigi í maga eru ekki líkleg til að hafa áhrif á frásög efavírenz.
KVIÐASTILLANDI LYF		
Lorazepam/Efavírenz (2 mg stakur skammtur/600 mg einu sinni á dag)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 til ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 til ↑ 32) Þessar breytingar eru ekki taldar vera klínískt marktækar.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
BLÓÐÞYNNINGAR LYF		
Warfarín/Efavírenz Acenokúmaról/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð. Efavírenz getur hugsanlega bæði aukið og minnkað plasmaþéttni og áhrif warfaríns eða acenokúmaróls.	Gæti þurft skammtaaðlögun fyrir warfarín eða acenokúmaról.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
KRAMPASTILLANDI LYF		
Karbamazepín/Efavírenz (400 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Karbamazepín: AUC: ↓ 27% (↓ 20 til ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 til ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 til ↓ 44) Efavírenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 til ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 til ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 til ↓ 53) (minnkun á þéttni karbamazepíns: CYP3A4 örvun; minnkun á þéttni efavírenz: CYP3A4 og CYP2B6 örvun) Hjá virka karbamazepín epoxíð umbrotsefninu var AUC, C _{max} og C _{min} óbreytt við jafnvægi (steady state). Samhliða gjafir hærri skammta af annaðhvort efavírenz eða karbamazepíni hafa ekki verið rannsakaðar.	Ekki er hægt að ráðleggja um skammtastærð og því skal íhuga önnur krampastillandi lyf sem meðferðarkost. Fylgjast ætti með plasma gildum karbamazepíns reglulega.
Fenýtóín, fenóbarbítal og önnur krampastillandi lyf sem eru hvarfefni fyrir CYP450 ísóensím	Milliverkun ekki rannsökuð. Þegar fenýtóín, fenóbarbítal og önnur krampastillandi lyf, sem eru hvarfefni fyrir CYP450 ísóensím, eru gefin ásamt efavírenz er hugsanlegt að plasmabéttni þeirra lækki eða aukist.	Þegar efavírenz er gefið samhliða krampastillandi lyfi sem er hvarfefni fyrir CYP450 ísóensím á að fylgjast reglulega með þéttni krampastillandi lyfsins.
Valpróínsýra/Efavírenz (250 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Engin marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörf efavírenz. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að ekki séu marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörf valpróínsýru.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til floga.
Vigabatrín/Efavírenz Gabapentín/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum þar sem brotthvarf vigabatríns og gabapentíns er eingöngu óbreytt með þvagi og er ólíklegt að þau keppi um sömu umbrotaensím og brotthvarfsleiðir og efavírenz.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
ÞUNGLYNDISLYF		
Sérhæfðir serótónín endurupptökuhæmlar (SSRI lyf)		
Sertralín/Efavírenz (50 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Sertralín: AUC: ↓ 39% (↓ 27 til ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 til ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 til ↓ 58) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 til ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 örvun)	Haga ætti skammtaukningu sertralíns eftir klínískri svörun. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhlöða gjöf ásamt efavírenz
Paroxetín/Efavírenz (20 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
Flúoxetín/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð. Þar sem flúoxetín hefur svipaðan umbrotaferil og paroxetín þ.e. öflug CYP2D6 hamlandi áhrif, er ekki búist við marktækum milliverkunum af völdum flúoxetíns.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
Noradrenalín og dópamín endurupptökuhemill		
Búprópíón/Efavírenz [150 mg stakur skammtur (forðalyf)/600 mg einu sinni á sólarhring]	Búprópíón AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47) Hýdroxýbúprópíón: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6 örvun)	Aukning á búprópíón skammti skal ráðast af klínískri svörun en ekki skal gefa meira en ráðlagðan hámarksskammt af búprópíóni. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
ANDHISTAMÍN		
Cetirizín/Efavírenz (10 mg stakur skammtur/600 mg einu sinni á dag)	Cetirizín: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 til ↓ 30) Breytingarnar eru ekki talðar klínískt marktækar. Efavírenz: Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
HJARTA- OG ÆÐALYF		
Kalsíumgangalokar		
Diltíazem/Efavírenz (240 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Diltíazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 til ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 til ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 til ↓ 75) Desacetýl diltíazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 til ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 til ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 til ↓ 75) N-mónódesmetýl diltíazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 til ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) Efavírenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 til ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 til ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4 örvun) Aukningin á lyfjahvarfabreytum efavírenz er ekki talin klínískt marktæk.	Skammtaaðlögun diltíazem skal ráðast af klínískri svörun (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir diltíazem). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhlíða gjöf ásamt efavírenz
Verapamíl, Felodipín, Nifedipín og Nicardipín	Milliverkun ekki rannsökuð. Þegar efavírenz er notað samtímis kalsíumgangaloka sem er ensímhvarfefni CYP3A4, er hugsanlegur möguleiki á lækkun í plasmabéttni kalsíumgangalokans.	Skammtaaðlögun kalsíumgangaloka skal ráðast af klínískri svörun (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir viðeigandi kalsíumgangaloka).
BLÓÐFITULÆKKANDI LYF		
HMG Co-A redúktasahemlar		
Atorvastatín/Efavírenz (10 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Atorvastatín: AUC: ↓ 43% (↓ 34 til ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 til ↓ 26) 2-hýdroxý atorvastatín: AUC: ↓ 35% (↓ 13 til ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 til ↓ 23) 4-hýdroxý atorvastatín: AUC: ↓ 4% (↓ 0 til ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 til ↓ 51) Heildar, virkir HMG Co-A redúktasahemlar: AUC: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 til ↓ 26)	Fylgjast skal reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærð atorvastatíns (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir atorvastatín). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Pravastatín/Efavírenz (40 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Pravastatín: AUC: ↓ 40% (↓ 26 til ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 til ↑ 12)	Fylgjast skal reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærð pravastatíns (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir pravastatín). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Simvastatín/Efavírenz (40 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Simvastatín: AUC: ↓ 69% (↓ 62 til ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 til ↓ 79) Simvastatín sýra: AUC: ↓ 58% (↓ 39 til ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 til ↓ 58) Heildar, virkir HMG Co-A redúktasahemlar: AUC: ↓ 60% (↓ 52 til ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4 örvin) Samhlíða gjöf efavírenz ásamt atorvastatíni, pravastatíni eða simvastatíni hafði hvorki áhrif á AUC fyrir efavírenz né C _{max} gildi efavírenz.	Fylgjast skal reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærð simvastatíns (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir simvastatín). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Rosuvastatin/Efavírenz	Milliverkanir eru ekki rannsakaðar. Rosuvastatin er útskilið að stórum hluta óbreytt í hægðum, því er ekki gert ráð fyrir milliverkun við efavírenz.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhlíða gjöf ásamt efavírenz
GETNAÐARVARNALYF MEÐ HORMÓNUM		
Til inntöku: Etinýlestradíól+Norgestímate/Efavírenz (0,035 mg+0,25 mg einu sinni á dag/ 600 mg einu sinni á dag)	Etinýlestradíól: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 til ↓ 25) Norelgestrómin (virkt umbrotsefni): AUC: ↓ 64% (↓ 62 til ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 til ↓ 85) Levónorgestrel (virkt umbrots-efni): AUC: ↓ 83% (↓ 79 til ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 til ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 til ↓ 90) (örvun á efnaskiptum) Efavírenz: milliverkun ekki klínískt marktæk. Ekki er vitað um klínísk mikilvægi þessara áhrifa.	Nota skal örugga hindrandi getnaðarvörn auk getnaðarvarnarlyfja með hormónum (sjá kafla 4.6).
Til inndælingar: Forða- medroxýprógesterón asetat (DMPA)/Efavírenz (150 mg i.m., stakur skammtur af DMPA)	Í 3ja mánaða rannsókn á milliverkunum sást ekki marktækur munur á lyfjahvarfafræðilegum kennistærðum MPA (medroxýprógesterón acetat) á milli þátttakenda sem fengu efavírenz andretróveiru meðferð og þátttakenda sem ekki fengu andretróveiru meðferð. Sambærilegar niðurstöður sáust hjá öðrum rannsóknaraðilum, þó plasma þéttni MPA hafi verið breytilegri í seinni rannsókninni. Í báðum rannsóknunum hélst plasma þéttni prógesteróns hjá þátttakendum sem fengu efavírenz og DMPA lág í samræmi við bælingu á egglosi.	Vegna takmarkaðra fyrirbyggjandi upplýsinga, skal nota örugga hindrandi getnaðarvörn auk getnaðarvarnarlyfja með hormónum (sjá kafla 4.6).
Vefjalyf: Etónógestrel/Efavírenz	Búast má við minnkaðri útsetningu á etónógestrel (CYP3A4 örvun). Einstaka tilkynningar hafa borist eftir markaðssetningu um misbrest í getnaðarvörn með etónógestrel hjá efavírenz útsettum sjúklingum.	Nota skal örugga hindrandi getnaðarvörn auk getnaðarvarnarlyfja með hormónum (sjá kafla 4.6).
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Ónæmisbælandi lyf sem eru umbrotin af CYP3A4 (þ.m.t. cíklósporín, takrólímus, sírólímus)/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð. Gera má ráð fyrir minnkaðri útsetningu fyrir ónæmisbælandi lyfjum (CYP3A4 virkjun). Ekki er gert ráð fyrir að þessi ónæmisbælandi lyf hafi áhrif á útsetningu fyrir efavírenz.	Hugsanlega þarf skammtaaðlögun á ónæmisbælandi lyfjunum. Mælt er með því að gaumgæfilega sé fylgst með þéttni ónæmisbælandi lyfja í að minnsta kosti 2 vikur (þar til stöðugri þéttni er náð) þegar meðferð með efavírenz er hafin eða stöðvuð.
ÓPÍÓÍÐAR		
Metadón/Efavírenz (stöðugur viðhaldsskammtur, 35-100 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Metadón: AUC: ↓ 52% (↓ 33 til ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4 örvin) Rannsókn á HIV sýktum sprautufíklum sýndi að samtímis notkun efavírenz og metadóns leiddi til lækkunar á plasmabéttni metadóns og fráhrarfseinkenni ópíata komu í ljós. Metadón skammturinn var aukinn að meðaltali um 22% til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni.	Forðast skal samhliða gjöf með efavírenz vegna hættu á lengingu QTc bils (sjá kafla 4.3).
Búprenorfín/naloxón/Efavírenz	Búprenorfín: AUC: ↓ 50% Norbúprenorfín: AUC: ↓ 71% Efavírenz: Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Enginn sjúklingur sýndi fráhrarseinkenni þrátt fyrir minnkaða útsetningu á búprenorfíni. Ekki er víst að þörf sé á skammtaaðlögun á búprenorfíni eða efavírenz þegar þessi lyf eru gefin samhliða.

^a 90% öryggisbil nema annað sé tekið fram.

^b 95% öryggisbil.

Aðrar milliverkanir: Efavírenz binst ekki við kannabínóíðviðtaka. Tilkynnt hefur verið um fölsk jákvæð próf í sumum skimunarprófum fyrir kannabínóíðum í þvagi hjá ósýktum og HIV-sýktum þátttakendum sem hafa fengið efavírenz. Í slíkum tilfellum er mælt með staðfestingu með sértækari aðferð eins og gas- og massagreiningu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Hindrandi getnaðarvörn skal ávallt nota samhliða öðrum getnaðarvörnum (t.d. getnaðarvarnartöflum eða öðrum hormónagetnaðarvörnum, sjá kafla 4.5). Þar sem efavírenz hefur langan helmingunartíma er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn í 12 vikur eftir að efavírenz meðferð er hætt.

Meðganga

Ekki má nota efavírenz á meðgöngu nema meðferðin sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Framkvæma verður þungunarpróf hjá konum á barneignaraldri áður en meðferð með efavírenz er hafin (sjá kafla 5.3).

Borist hafa sjö afturvirkar tilkynningar um greiningar sem samræmast taugagangagöllum, þ.m.t. mengis- og mænuhaull (myelomeningocele), í öllum tilvikum hjá mæðrum sem voru útsettar fyrir efavírenzi (að undanskildum töflum sem innihalda fasta skammtasamsetningu af efavírenz) á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Greint hefur verið frá tveimur viðbótartilvikum (1 framvirkt og 1 afturvirkt) þ.m.t. tilvikum sem samræmast taugagangagöllum í tengslum við töflu sem inniheldur fasta skammtasamsetningu af efavírenzi, emtrícítabíni og tenófóvír dísóproxíl. Orsakasamband milli þessara tilvika og notkunar efavírenz hefur ekki verið staðfest og samnefnari er ekki þekktur. Þar sem taugagangagallar eiga sér stað á fyrstu 4 vikum fósturþroska (en þá lokast taugagöngin), myndi hugsanleg áhætta varða konur sem eru útsettar fyrir efavírenzi á fyrsta þriðjungi meðgöngu.

Frá og með júlí 2013 hafa borist framvirkar tilkynningar í gagnagrunn fyrir skráningu á notkun andretróveirulyfja á meðgöngu (Antiretroviral Pregnancy Registry) um niðurstöður 904 þungana, hjá konum sem fengu meðferð með efavírenzi á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sem leiddu til fæðingar 766 lifandi barna. Greint var frá einu barni með taugagangagalla (neural tube defect) og tíðni og mynstur annarra fæðingargalla var svipað og hefur sést hjá börnum sem voru útsett fyrir meðferð sem innihélt ekki efavírenz, sem og hjá þeim sem voru í HIV-neikvæða samanburðarhópnum. Tíðni taugagangagalla hjá fólki almennt er á bilinu 0,5-1 tilfelli á hverjar 1.000 fæðingar lifandi barna.

Vanskapanir hafa sést á fósturum hjá öpum sem hafa fengið efavírenz (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Sýnt hefur verið fram á að efavírenz skilst út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif efavírenz á nýbura/ungabörn. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með efavírenz stendur. Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Áhrif efavírenz á frjósemi hjá karlkyns og kvenskyns rottum hafa aðeins verið metin við skammtastærðir sem valda almennri útsetningu fyrir lyfinu (systemic drug exposure) sem er jöfn eða minni en útsetning hjá mönnum sem fá ráðlagða skammta af efavírenz. Í þessum rannsóknum dró efavírenz ekki úr mökun eða frjósemi hjá karlkyns eða kvenskyns rottum (skammtar allt að 100 mg/kg/tvisvar á dag), og hafði ekki áhrif á sæði eða afkvæmi hjá meðhöndluðum karlkyns rottum (skammtar allt að 200 mg/tvisvar á dag). Æxlunargeta afkvæma fæddra af kvenkyns rottum sem fengið höfðu efavírenz var óbreytt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Efavírenz getur valdið svima, skertri einbeitingu og/eða svefnhöfða. Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að forðast hugsanlega hættuleg verkefni svo sem akstur og notkun véla, verði þeir varir við fyrrgreind einkenni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Efavírenz hefur verið rannsakað hjá rúmlega 9.000 sjúklingum. Í undirhópi 1.008 fullorðinna sjúklinga sem fengu 600 mg af efavírenzi á dag samhliða próteasahemlum og/eða NRTI lyfjum í klínískum samanburðarrannsóknum voru algengustu aukaverkanirnar sem a.m.k. voru miðlungsmiklar og komu fram hjá a.m.k. 5% sjúklinga, eftirfarandi: Útbrot (11,6%), svimi (8,5%), ógleði (8,0%), höfuðverkur

(5,7%) og þreyta (5,5%). Mest áberandi aukaverkanirnar í tengslum við efavírenz voru útbrot og einkenni frá taugakerfi (sjá kafla 4.4). Einkenni frá taugakerfi byrja vanalega fljótlega eftir upphaf meðferðar og batna oftast eftir 2-4 vikur. Alvarleg húðviðbrögð, svo sem Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaroðasótt (erythema multiforme), geðrænar aukaverkanir þ.m.t. alvarlegt þunglyndi, sjálfsvíg og hegðun sem svipar til geðrofs og köst hafa verið tilkynnt hjá sjúklingum sem fá efavírenz.

Langtíma öryggi meðferða sem innihéldu efavírenz var rannsakað í samanburðarrannsókn (006) þar sem sjúklingarnir fengu annaðhvort efavírenz + zidovúdín + lamivúdín (n = 412, miðgildi meðferðarlengdar 180 vikur), efavírenz + indinavír (n = 415, miðgildi meðferðarlengdar 102 vikur) eða indinavír + zidovúdín + lamivúdín (n = 401, miðgildi meðferðarlengdar 76 vikur). Í þessari rannsókn komu engin ný vandamál í ljós er varða öryggi efavírenz við langtímanotkun lyfsins.

Tafla yfir aukaverkanir

Hér á eftir eru skráðar miðlungs alvarlegar eða alvarlegar aukaverkanir sem er að minnsta kosti hugsanlegt að tengist meðferðaráætluninni (að mati rannsóknarlækna) og greint er frá í klínískum rannsóknum á efavírenz í ráðlögðum skömmtum í samsettri meðferð (n = 1.008). Einnig eru skráðar aukaverkanir, með skáletrun, sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu í tengslum við samsettar andretrovírumedferðir með efavírenz. Tíðni er skilgreind í eftirtöldum flokkum: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Ónæmiskerfi	
sjaldgæfar	Ofnæmi
Efnaskipti og næring	
algengar	Of há gildi þríglýseríða í blóði*
sjaldgæfar	Of há gildi kólesteróls í blóði*
Geðræn vandamál	
algengar	óeðlilegir draumar, kvíði, þunglyndi, svefnleysi*
sjaldgæfar	geðhrif, árásargirni, rugl, sæluvíma, ofskynjanir, oflæti, ofsóknarkennd (paranoia), <i>geðrof</i> [‡] , sjálfsvígstilraunir, sjálfsvígshugleiðingar, geðstjarfi*
mjög sjaldgæfar	<i>ranghugmyndir</i> ^{††} , <i>hugsýki (neurosis)</i> ^{††} , <i>sjálfsvíg</i> ^{††*}
Taugakerfi	
algengar	<i>samhæfingar- og jafnvægistruflanir tengdar litla heila</i> [‡] , athyglisbrestur (3,6%), svimi (8,5%), höfuðverkur (5,7%), svefnhöfði (2,0%)*
sjaldgæfar	órói, minnisleysi, slingur (ataxia), óeðlileg samhæfing, krampar, afbrigðilegar hugsanir, <i>skjálfti</i> [‡]
tíðni ekki þekkt	<i>heilakvilli</i>

Augu	
sjaldgæfar	þokusýn
Eyru og völundarhús	
sjaldgæfar	eyrnasuð [‡] , svimi (vertigo)
Æðar	
sjaldgæfar	roði [‡]
Meltingarfæri	
algengar	kviðverkir, niðurgangur, ógleði, uppköst
sjaldgæfar	brísbólga
Lifur og gall	
algengar	hækkun á aspartat-amínótransferasa (AST)*, hækkun á alanín-amínótransferasa (ALT)*, hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT)*
sjaldgæfar	bráð lifrabólga
mjög sjaldgæfar	lifrabíln ^{‡‡*}
Húð og undirhúð	
mjög algengar	útbrot (11,6%)*
algengar	kláði
sjaldgæfar	regnbogaroði, Stevens-Johnson heilkenni*
mjög sjaldgæfar	ljósskinnþroti (photoallergic dermatitis) [‡]
Æxlunarfæri og brjóst	
sjaldgæfar	brjóstastækkun hjá körlum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
algengar	þreyta

* [‡], ^{‡‡} sjá nánari lýsingar í kaflanum *Lýsing á völdum aukaverkunum*.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Upplýsingar varðandi eftirlit eftir markaðssetningu

[‡] Þessar aukaverkanir komu fram í eftirliti eftir markaðssetningu, tíðni var samt sem áður ákvörðuð með því að nota gögn frá 16 klínískum rannsóknum (n=3.969).

^{‡‡} Þessar aukaverkanir komu fram í eftirliti eftir markaðssetningu, en ekki tilkynntar sem lyfjatengdar aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu efavírenz í 16 klínískum rannsóknum. Tíðniflokkunin á „mjög sjaldgæfar“ var skilgreind samkvæmt viðmiðunarreglum fyrir samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) (útg. 2. sept 2009) byggt á áætluðum efri 95% öryggismörkum fyrir 0 tilfelli að gefnum fjölda þeirra sem meðhöndlaðir hafa verið með efavírenz í þessum klínísku rannsóknum (n=3.969).

Útbrot

Í klínískum rannsóknum fengu 26% sjúklinga sem fengu 600 mg af efavírenzi húðútbrot, í samanburði við 17% sjúklinga á samanburðarmeðferð. Húðútbrot voru talin vera í tengslum við meðferð hjá 18% sjúklinga á efavírenz meðferð. Alvarleg útbrot komu fram hjá innan við 1% sjúklinga á efavírenz meðferð og 1,7% hættu á meðferðinni vegna útbrot. Tíðni regnbogaroðasóttar (erythema multiforme) og Stevens-Johnson heilkennis var u.þ.b. 0,1%.

Útbrot eru yfirleitt væg eða miðlungsmikil dröfnuörðuhúðútbrot (maculopapular) sem eiga sér stað á fyrstu tveimur vikunum í upphafi efavírenz meðferðar. Hjá flestum sjúklingum hverfa útbrotin innan mánaðar við áframhaldandi meðferð. Efavírenz meðferð er hægt að hefja að nýju hjá sjúklingum sem hafa hætt á meðferðinni vegna útbrot. Notkun viðeigandi andhistamína og/eða barkstera er ráðlögð þegar efavírenz meðferð er hafin að nýju.

Reynsla af notkun efavírenz hjá sjúklingum sem hafa hætt á meðferð með öðrum andretróveirulyfjum, í flokki NNRTI lyfja, er takmörkuð. Tilkynnt tíðni, aðallega byggð á afturvirkum niðurstöðum frá útgefnum rannsóknum, á endurteknum útbrotum í framhaldi af því að skipt er úr nevirapín meðferð í efavírenz meðferð, var á bilinu 13% til 18%, sem er samsvarandi tíðninni hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með efavírenz í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.4).

Geðræn einkenni

Alvarlegar geðrænar aukaverkanir hafa verið skráðar hjá sjúklingum í efavírenz meðferð. Í rannsóknum var tíðni alvarlegra geðrænna aukaverkana eftirfarandi:

	Efavírenz (n=1.008)	Viðmið (n=635)
- alvarlegt þunglyndi	1,6%	0,6%
- sjálfsvígshugleiðingar	0,6%	0,3%
- misheppnaðar sjálfsvígstilraunir	0,4%	0%
- ofbeldishneigð	0,4%	0,3%
- einkenni taugaveiklunar	0,4%	0,3%
- æðiseinkenni	0,1%	0%

Sjúklingar með fyrri sögu um geðræn vandamál virðast vera í meiri hættu á að fá þessar alvarlegu geðrænu aukaverkanir, og hjá þeim er tíðni ofangreindra einkenna á bilinu 0,3% fyrir æðiseinkenni til 2,0% fyrir bæði alvarlegt þunglyndi og sjálfsvígshugleiðingar. Eftir markaðssetningu lyfsins hafa verið skráð tilfelli af sjálfsvígum, ranghugmyndum, hegðun sem svipaði til geðrofs og geðstjarfa.

Einkenni frá taugakerfi

Í klínískum samanburðarrannsóknum voru eftirfarandi einkenni meðal algengra aukaverkana: svimi, svefnleysi, svefnhöfði, einbeitingarskerðing og óeðlilegir draumar. Miðlungsmikilla eða mjög mikilla einkenna frá taugakerfi varð vart hjá 19% sjúklinga (alvarlegar 2.0%) í samanburði við 9% (alvarlegar 1%) sjúklinga á samanburðarmeðferð. Í klínískum rannsóknum hættu 2% sjúklinga sem fengu efavírenz á meðferðinni vegna slíkra einkenna.

Einkenni frá taugakerfi koma yfirleitt fram á fyrsta eða öðrum degi meðferðar og hverfa yfirleitt aftur eftir fyrstu 2 – 4 vikurnar. Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum var miðgildistími (median time) frá inntöku lyfsins þar til dæmigerð einkenni frá taugakerfi komu fram ein klst. og miðgildistími sem einkenni stóðu þrjár klukkustundir. Einkenni frá taugakerfi geta verið algengari þegar efavírenz er tekið samhliða máltíðum, hugsanlega vegna aukinnar þéttni efavírenz í plasma (sjá kafla 5.2). Sé lyfið tekið inn fyrir svefn virðist það auka þol gagnvart þessum einkennum og er það því ráðlagt á fyrstu vikum meðferðar svo og hjá þeim sem hafa áframhaldandi einkenni frá taugakerfi (sjá kafla 4.2). Hvorki minnkun skammta né skipting dagsskammtarins hafa komið að gagni.

Greining á langtíma niðurstöðum sýndu að eftir 24 vikur í meðferð voru ný tilfelli einkenna í taugakerfinu, hjá sjúklingum í efavírenz meðferð, yfirleitt svipuð og hjá þeim sem voru í samanburðarhópnum.

Eftir markaðssetningu var tilkynnt um slingur og heilakvilla í tengslum við há gildi efavírenz sem kom fram mánuðum eða árum eftir að meðferð með efavírenzi var hafin (sjá kafla 4.4).

Lifrabílin

Framvinda nokkurra þeirra tilfella lifrabílinar, sem tilkynnt hafa verið eftir markaðssetningu lyfsins, þar á meðal tilfella hjá sjúklingum sem hvorki áttu sögu um lifrarkvilla né aðra greinanlega áhættuþætti, var mjög svæsin og leiddi í sumum tilfellum til lifrarígræðslu eða dauða.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretrovírumedferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun af völdum einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsofnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu). Hinsvegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf medferðar (sjá kafla 4.4).

Beindrep

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretrovírumedferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Óeðlilegar niðurstöður blóð- og þvagrannsóknna

Lifransím: Hækkunir á AST og ALT upp í meira en fimmföld eðlileg efri mörk áttu sér stað hjá 3% af 1.008 sjúklingum sem fengu 600 mg af efavírenzi (5 – 8% eftir langtíma meðferð í rannsókn 006). Svipaðar hækkunir komu fram hjá sjúklingum á samanburðarmeðferð (5% eftir langtíma meðferð). Hækkunir á GGT upp í meira en fimmföld eðlileg efri mörk áttu sér stað hjá 4% af þeim sjúklingum sem fengu 600 mg af efavírenz og 1,5 - 2% hjá sjúklingum í samanburðarmeðferð (7% sjúklinga í efavírenz meðferð og 3% sjúklinga í samanburðarmeðferð eftir langtíma meðferð). Einstaka tilfelli hækkana GGT hjá sjúklingum sem fengu efavírenz gæti stafað af ensím örvun. Í langtíma rannsókninni (006) var 1% brottfall í hvorum meðferðarhópi sökum lifrar- eða gallkvilla.

Amýlasi: Í klínískri rannsókn sem samanstóð af 1.008 sjúklingum kom fram einkennalaus hækkun á þéttni amýlasi í sermi meira en 1,5 falt efri mörk þess sem eðlilegt telst hjá 10% af sjúklingum sem voru í meðferð með efavírenz og 6% hjá sjúklingum sem voru í meðferð með viðmiðunarlyfjum. Klínískt mikilvægi einkennalausrar hækkunar á þéttni amýlasi í sermi er ókunn.

Efnaskipti

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa getur aukist meðan á andretrovírumedferð stendur (sjá kafla 4.4).

Börn

Aukaverkanir hjá börnum reyndust almennt svipaðar og hjá fullorðnum sjúklingum. Oftar var greint frá útbrotum hjá börnum (í klínískri rannsókn á 57 börnum sem fengu efavírenz í 48 vikur, komu fram útbrot í 46% tilvika) og voru þau oft meiri en hjá fullorðnum (greint var frá slæmum útbrotum hjá 5,3% barna). Íhuga mætti varnandi meðferð með viðeigandi andhistamínum áður en meðferð með efavírenz er hafin hjá börnum. Þó erfitt geti verið fyrir ung börn að greina frá einkennum frá taugakerfi virðist tíðni þeirra minni hjá börnum og þau yfirleitt væg. Í rannsókn á 57 börnum reyndust 3,5% sjúklinga fá miðlungi alvarleg einkenni frá taugakerfi, einkum svima. Ekkert barn fékk alvarleg einkenni eða þurfti að hætta meðferð vegna einkenna frá taugakerfi. Niðurgangur kom fram hjá sex af nítján (32%) barna á aldrinum 3 - 8 ára, sem fengu efavírenz mixtúru ásamt nelfínávíri (20-30 mg/kg þrisvar á dag) og eitt eða fleiri NRTI lyf.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Lifransím hjá sjúklingum sem einnig eru smitaðir af lifrabólgu B eða C

Í rannsóknarniðurstöðum úr langtíma rannsókn 006, voru 137 sjúklingar sem voru í meðferð sem innihélt efavírenz (miðgildi meðferðarlengdar var 68 vikur) og 84 sjúklingar í samanburðarmeðferð (miðgildi meðferðarlengdar var 56 vikur) mótefnajákvæðir fyrir lifrabólgu B (jákvæð prófun yfirborðs-mótefnavaka, „surface antigen positive“) og/eða lifrabólgu C (jákvæð prófun fyrir

lifrarbólgu C-mótefni, „hepatitis C antibody positive“). Hjá þessum sýktu sjúklingum í rannsókn 006, urðu hækkanir á ASAT upp í meira en fimmföld eðlileg efri mörk hjá 13% í efavírenz hópnum og 7% í samanburðarhópnum og hækkanir á ALAT upp í meira en fimmföld eðlileg efri mörk áttu sér stað hjá 20% í efavírenz hópnum og 7% í samanburðarhópnum. 3% sjúklinga í efavírenz hópnum og 2% sjúklinga í samanburðarhópnum hættu þátttöku sökum lifrarsjúkdóma (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Nokkrir sjúklingar sem fyrir slysi tóku 600 mg tvisvar sama daginn hafa greint frá auknum einkennum frá taugakerfi. Hjá einum sjúklingi áttu ósjálfráðir vöðvasamdrættir sér stað.

Meðferð við ofskömmtnun efavírenz byggist á almennri stuðningsmeðferð, þ.á m. eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklingsins. Gefa má lyfjakol ef hugsanlega er um ófrásogað efavírenz að ræða. Sértekt mótefni gegn efavírensi er ekki fyrir hendi. Þar sem efavírenz er að mestum hluta próteinbundið er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja svo mikið magn af lyfinu með blóðskilun, að það hafi þýðingu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til altækrar notkunar (systemic use), bakritahemlar nema núkleósíð, ATC flokkur: J05A G03

Verkunarháttur

Efavírenz er HIV-1 bakritahemill, sem ekki er núkleósíð (NNRTI). Efavírenz er HIV-1 bakritahemill en ekki með samkeppni (non-competitive) og veldur ekki marktækri hömlun á HIV-2 bakritaensíminu eða DNA fjölliðunarensímum (polymerases) í frumum (α , β , γ eða δ).

Raflífeðlisfræði hjartans

Í opinni 3-tímabila, 3-meðferða víxlrannsókn með fastri röð með virku lyfi og lyfleysu voru áhrif efavírenz á QTc-bil metin hjá 58 heilbrigðum einstaklingum sem höfðu CYP2B6 fjölbreytni. Meðalgildi C_{max} fyrir efavírenz hjá einstaklingum með *6/*6 CYP2B6 arfgerð eftir gjöf 600 mg á sólarhring í 14 daga var 2,25-falt meðalgildi C_{max} miðað við einstaklinga með *1/*1 CYP2B6 arfgerð. Jákvæð tengsl milli þéttni efavírenz og lengingar á QTc-bili komu fram. Byggt á tengslunum þéttni-QTc var meðallenging á QTc-bili með efri mörk 90% öryggisbils 8,7 msek. og 11,3 msek. eftir 600 mg dagsskammta í 14 daga hjá einstaklingum með *6/*6 CYP2B6 arfgerð (sjá kafla 4.5).

Verkun gegn veirum

Sú þéttni óbundins efavírenz sem þarf til að valda 90 til 95% hömlun á villigerð eða zidovúdín ónæmum einangruðum veirum úr rækt og úr sjúklingum, *in vitro*, var á bilinu 0,46 til 6,8 nM í lymphoblastoid frumulínum, einkjarna frumum úr blóði og átfrumu/einkjörnunga ræktunum.

Ónæmi

Verkun efavírenz í frumurækt gegn veiruaufbrigðum með nýjar amínósýrur á amínósýrustöðum 48, 108, 179, 181 eða 236 á bakritaensíminu og veiruaufbrigðum með nýjar amínósýrur á próteasanum, var

svipuð og gegn villigerðar veiruafrbrigðum. Stakar amínósýrubreytingar sem ollu mestu ónæmi gegn efavírenzi í frumurækt eru breytingar á leucíni yfir í ísóleucín á amínósýrustað 100 (L100I, 17 til 22falt ónæmi) og lýsini yfir í aspargín á amínósýrustað 103 (K103N, 18 til 33falt ónæmi). Meira en hundraðfalt minna næmi var til staðar hjá HIV afbrigðum sem tjáðu K103N auk annarra amínósýrubreytinga á bakritaensíminu.

K103N var algengasta amínósýrubreytingin á bakritaensíminu hjá veirum einangruðum úr sjúklingum sem urðu fyrir marktækri aukningu á veirumagnni meðan klínískar rannsóknir á notkun efavírenz samhliða indinavíri eða zidovúdín + lamivúdín stóðu yfir. Þessi stökkbreyting kom fram hjá 90% þeirra sjúklinga sem fengu efavírenz meðferð sem brást. Amínósýrubreytingar á bakritaensíminu á amínósýrustöðum 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eða 225 áttu sér einnig stað, en tíðni þeirra var lægri og þær urðu oft aðeins samhliða K103N. Mynstur amínósýrubreytinga í afturvirka bakritaensíminu sem tengdust ónæmi gegn efavírenzi var óháð öðrum andretróveirulyfjum sem notuð voru samhliða efavírenzi.

Krossónæmi

Krossónæmismynstur efavírenz, nevirapíns og delavirdíns í frumurækt sýndi að K103N amínósýrubreytingin veldur minnkuðu næmi gegn öllum þremur NNRTI lyfjunum. Tvö af þremur delaviridín ónæmum klínískum afbrigðum sem rannsökuð voru, höfðu krossónæmi gegn efavírenzi og höfðu orðið fyrir K103N breytingunni. Þriðja einangraða afbrigðið hafði breytingu á amínósýrustað 236 á bakritaensíminu og ekki var um krossónæmi fyrir efavírenzi að ræða.

Einangraðar veirur úr einkjarnafrumum úr blóði sjúklinga sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á efavírenzi og höfðu einkenni um að meðferðin væri að bregðast (aukið veirumagn) voru metnar m.t.t. næmni fyrir NNRTI lyfjum. Þrettán einangraðir veirustofnar sem áður höfðu verið skilgreindir sem efavírenz ónæmir, voru einnig ónæmir fyrir nevirapíni og delaviridíni. Fimm þessara NNRTI ónæmu einangruðu veirustofna höfðu K103N breytingu á amínósýrustað 108 (V108I) í bakritaensíminu úr valíni yfir í ísóleucín. Þrír af veirustofnunum sem voru einangraðir frá sjúklingum þar sem meðferðin brást reyndust vera næmir fyrir efavírenzi í frumuræktun og einnig fyrir nevirapíni og delaviridíni.

Líkurnar á krossónæmi milli efavírenz og próteasahemla eru litlar þar sem þessi efni hindra ensím sem beinast að mismunandi hlutum veirunnar. Líkurnar á krossónæmi milli efavírenz og NRTI lyfja eru einnig litlar vegna þess að þar er um mismunandi bindistaði að ræða og annan verkunarhátt.

Verkun

Efavírenz hefur ekki verið rannsakað með samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm, þ.e. með CD4 frumufjöldi < 50 frumur/mm³, og ekki heldur hjá sjúklingum sem áður hafa fengið próteasahemla eða NNRTI lyf. Klínísk reynsla úr samanburðarrannsóknum með lyfjasamsetningar sem innihalda didanósín og/eða zalcitabín er takmörkuð.

Tvær samanburðarrannsóknir (006 og ACTG 364) sem stóðu í u.þ.b. eitt ár, þar sem efavírenz var gefið samhliða NRTI lyfjum og/eða próteasahemlum, hafa sýnt að veirumagn fer undir mælanleg mörk og CD4 eítílfumufjöldi eykst hjá HIV sýktum sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð gegn retróveirum og þeim sem hafa fengið meðferð með NRTI lyfjum. Rannsókn 020 sýndi svipaða virkni, á 24 vikna tímabili, hjá sjúklingum sem fengið höfðu meðferð með NRTI lyfjum. Í þessum rannsóknum var efavírenz skammturinn 600 mg einu sinni á dag, en indinavír skammturinn var 1.000 mg á 8 klst. fresti þegar það var gefið samhliða efavírenzi og 800 mg á 8 klst. fresti þegar það var gefið án efavírenz. Nelfinavír skammturinn var 750 mg þrisvar sinnum á dag. Staðlaðir skammtar af NRTI lyfjum voru gefnir á 12 klst. fresti í öllum rannsóknunum.

Rannsókn 006, var slembiröðuð, opin rannsókn þar sem efavírenz + zidovúdín + lamivúdín eða efavírenz + indinavír var borið saman við indinavír + zidovúdín + lamivúdín hjá 1.266 sjúklingum sem máttu ekki hafa fengið efavírenz-, lamivúdín-, NNRTI-, og próteasahemla áður. Meðal fjöldi CD4 frumna á grunnlínu var 341 frumur/mm³ og meðal HIV-RNA á grunnlínu voru 60.250 eintök/ml. Niðurstöður um virkni úr rannsókn 006, hjá 614 sjúklingum sem höfðu verið að minnsta kosti 48 vikur

í rannsókninni, eru gefnar upp í töflu 3. Í greiningu á svörun sjúklinga við meðferðinni (greiningin gerir ráð fyrir því að ef meðferð er hætt jafngildi það því að meðferð hafi brugðist (non completer equals failure analysis: NC = F)) voru sjúklingar sem hættu í rannsókninni af einhverjum ástæðum og einnig sjúklingar sem vantaði mælingu á HIV-RNA taldir hafa HIV-RNA yfir 50 eða yfir 400 eintök/ml á þeim tíma sem mælingar vantaði, ef næst á undan eða eftir var mæling þar sem magn veirunnar var yfir mælanlegum mörkum.

Tafla 3: Niðurstöður um virkni í rannsókn 006

		Hlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð (NC = F ^a) HIV-RNA í plasma		Meðalbreyting frá CD4 frumufjölda í upphafi frumur/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 eintök/ml (95% C.I. ^b)	< 50 eintök/ml (95% C.I. ^b)	
Meðferð ^d	n	48 vikur	48 vikur	48 vikur
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV + ZDV + 3TC	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, ekki lokið = meðferð hefur brugðist

^b C.I., öryggisbil

^c S.E.M., staðalvilla meðalgildis.

^d EFV, efavírenz; ZDV, zidovúdín; 3TC, lamivúdín; IDV, indinavír.

Langtíma niðurstöður eftir 168 vikur í rannsókn 006 (160 sjúklingar á efavírenz + indinavír meðferð, 196 sjúklingar á efavírenz + zidovúdín + lamivúdín meðferð og 127 sjúklingar á indinavír + zidovúdín + lamivúdín meðferð luku rannsókninni) benda til varanleika svörunar þegar mið er tekið af hlutfalli sjúklinga með HIV RNA < 400 eintök/ml, HIV RNA < 50 eintök/ml og þegar mið er tekið af meðal-breytingu á fjölda CD4 frumna á grunnlínu.

Niðurstöður um virkni fyrir rannsóknir ACTG 364 og 020 er að finna í töflu 4. Í ACTG 364 rannsókninni voru 196 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með NRTI lyfjum en ekki próteasahemlum eða NNRTI lyfjum. Í rannsókn 020 voru 327 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með NRTI lyfjum en ekki próteasahemlum eða NNRTI lyfjum. Læknum var heimilt að breyta NRTI meðferð sjúklinganna við upphaf rannsóknarinnar. Svarhlutfall var hæst hjá sjúklingum sem breyttu um NRTI lyf.

Tafla 4: Niðurstöður um virkni í rannsóknum ACTG 364 og 020

		Hlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð (NC = F ^a) HIV-RNA í plasma				Meðalbreyting frá CD4 frumufjölda í upphafi	
Rannsókn nr./ Meðferð ^b	N	%	(95% C.I. ^c)	%	(95% C.I.)	Frumur/mm ³	(S.E.M. ^d)
Rannsókn ACTG 364		< 500 eintök/ml		< 50 eintök/ml			
48 vikur							
EFV + NFV + NRTI-lyf	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTI-lyf	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTI-lyf	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Rannsókn 020		< 400 eintök/ml		< 50 eintök/ml			
24 vikur							

Rannsókn nr./ Meðferð ^b	Hlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð (NC = F ^a) HIV-RNA í plasma					Meðalbreyting frá CD4 frumufjölda í upphafi	
	N	%	(95% C.I. ^c)	%	(95% C.I.)	Frumur/mm ³	(S.E.M. ^d)
EFV + IDV + NRTI-lyf	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI-lyf	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC = F, ekki lokið = meðferð hefur brugðist.

^b EFV, efavírenz; ZDV, zidovúdín; 3TC, lamivúdín; IDV, indinavír; NRTI, núkleósíð bakritahemlar; NFV, nelfinavír.

^c C.I., öryggisbil fyrir hlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð.

^d S.E.M., staðalvilla meðalgildis.

---, ekki framkvæmd.

Börn: ACTG 382 er yfirstandandi rannsókn, án samanburðarhóps, hjá 57 börnum (3 – 16 ára) sem hafa fengið NRTI lyf. Rannsóknin á að greina lyfjahvörf, verkun gegn veirum og öryggi notkunar efavírenz samhliða nelfinavíri (20 – 30 mg/kg þrisvar sinnum á dag) og einu eða fleiri NRTI lyfjum. Upphafsskammtur efavírenz var samsvarandi 600 mg skammti (skammtur var ákvarðaður samkvæmt líkamsyfirborði sem reiknað er út frá líkamspyngd). Hlutfall þeirra sem svöruðu meðferð, samkvæmt NC = F greiningu á hlutfalli sjúklinga með HIV-RNA í plasma < 400 eintök/ml í 48. viku, var 60% (95%, C.I. 47,72), og 53% (C.I. 40,66) hjá sjúklingum sem HIV-RNA í plasma var < 50 eintök/ml. Meðalfjöldi CD4 frumna jókst um $63 \pm 34,5$ frumur/mm³ frá því sem hann var í upphafi. Tímalengd svörunar var svipuð og hjá fullorðnum sjúklingum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Hámarksplasmaþéttni efavírenz, 1,6 - 9,1 mÍkróm var náð 5 klst. eftir inntöku stakra 100 mg til 1.600 mg skammta sem gefnir voru heilbrigðum sjálfboðaliðum. Skammtaháð aukning á C_{max} og AUC átti sér stað af skömmtum allt að 1.600 mg, en aukningin var minni en sem samsvaraði aukningu skammta sem bendir til þess að frásog sé minnkað við stærri skammta. Sá tími sem tók að ná hámarksplasmaþéttni (3 - 5 klst.) breyttist ekki við endurtekna skammta og náði plasmaþéttin jafnvægi á 6 - 7 dögum.

Hjá HIV sýktum sjúklingum voru meðalgildi C_{max}, meðalgildi C_{min} og meðalgildi AUC línuleg við jafnvægi, þegar gefnir voru 200 mg, 400 mg og 600 mg skammtar einu sinni á dag. Hjá 35 sjúklingum sem fengu 600 mg af efavírensi einu sinni á dag, var meðalgildi C_{max} við jafnvægi $12,9 \pm 3,7$ mÍkróm (29%) [meðalgildi $\pm$ S.D. (% C.V.)], og meðalgildi C_{min} var $5,6$ mÍkróm $\pm 3,2$ mÍkróm (57%) og AUC var 184 ± 73 mÍkróm·klst (40%).

Fæðuáhrif

AUC fyrir efavírenz eftir gjöf staks 240 mg skammts af efavírenz mixtúru hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum jókst um 30% og C_{max} jókst um 43% þegar lyfið var gefið með fituríkri máltíð miðað við þegar það var gefið á fastandi maga.

Dreifing

Efavírenz er að mestu leyti bundið plasmapróteinum í mönnum (u.þ.b. 99,5 - 99,75%), aðallega albúminu. Hjá HIV sýktum sjúklingum (fjöldi = 9) sem fengu 200 til 600 mg af efavírensi einu sinni á dag í a.m.k. mánuð, var þéttni þess í heila- og mænuvökva frá 0,26% til 1,19% (meðaltal 0,69%) af plasmaþéttu þess. Þetta hlutfall er u.þ.b. þrefalt hærra en hlutfall óbundins hluta efavírenz í plasma.

Umbrot

Rannsóknir hjá mönnum og *in vitro* rannsóknir á míkrosómum úr mannalífur hafa sýnt að efavírenz umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli cýtókróm P450 ferlisins yfir í hýdroxýleruð umbrotsefni með eftirfarandi glúkúróníð-tengingu þessara hýdroxýleruðu umbrotsefna. Þessi umbrotsefni eru í grundvallaratriðum óvirk gegn HIV-1. *In vitro* rannsóknirnar benda til þess að efavírenz umbroti aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP2B6 ísóensímanna og að það hamli P450 ísóensímum 2C9, 2C19 og 3A4. Í *in vitro* rannsóknum hamlaði efavírenz ekki CYP2E1 og hamlaði CYP2D6 og CYP1A2 aðeins þegar styrkur þess var mun meiri en hann er við klínískar aðstæður.

Efavírenz í plasma getur verið meira hjá sjúklingum með arfhreinan G516T erfðabreytileika af CYP2B6 ísóensíminu. Klínískt mikilvægi þessara áhrifa er óþekkt, þó er ekki hægt að útiloka hugsanlega aukningu á tíðni og alvarleika efavírenztengdra aukaverkana.

Sýnt hefur verið fram á að efavírenz örvar CYP3A4 og CYP2B6, og veldur þannig örvun á eigin umbroti sem getur haft klíníska þýðingu hjá sumum sjúklingum. Í heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi gjöf endurtekinna 200 mg – 400 mg skammta, einu sinni á dag í 10 daga, til minni uppsöfnunar en búist var við (22 – 42% minni) og styttri helmingunartíma miðað við stakan skammt (sjá fyrir neðan). Einnig hefur verið sýnt fram á að efavírenz örvar UGT1A1. Útsetning fyrir raltegravíri (hvarfefni UGT1A1) minnkar þegar efavírenz er fyrir hendi (sjá kafla 4.5, töflu 2).

Enda þótt rannsóknir *in vitro* gefi til kynna að efavírenz hamli CYP2C9 og CYP2C19, hafa skýrslur verið mótsagnakenndar, þ.e. bæði hefur verið greint frá minnkun og aukningu á útsetningu fyrir hvarfefnum þessara ensíma, þegar þau voru gefin samhliða efavírenz *in vivo*. Hrein áhrif við samhliða notkun eru ekki ljós.

Brotthvarf

Efavírenz hefur tiltölulega langan lokahelmingunartíma, a.m.k. 52 klst. eftir einn stakan skammt og 40 – 55 klst. eftir endurtekna skammta. Um það bil 14 – 34% af geislamerktum skammti af efavírenzi skildist út með þvagi og innan við 1% af skammtinum skildist út sem óbreytt efavírenz í þvagi.

Skarðing á lifrarstarfsemi

Í rannsókn þar sem stakur skammtur efavírenz var gefinn, var helmingunartíminn tvöfalt lengri hjá þeim eina sjúklingi, af þeim sem rannsakaðir voru, sem hafði verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh Class C), sem sýnir að mun meiri uppsöfnun lyfsins er hugsanleg. Í rannsókn þar sem margir skammtar voru gefnir sást ekki marktækur munur á lyfjahvörfum efavírenz hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh Class A), miðað við samanburðarhóp. Ekki voru nægileg gögn til að skera úr um hvort miðlungs eða verulega skert lifrarstarfsemi (Child Pugh Class B eða C) hefur áhrif á lyfjahvörf efavírenz.

Kyn, kynþáttur, aldraðir

Þrátt fyrir að takmarkaðar upplýsingar bendi til þess að áhrif efavírenz verði meiri hjá konum, Asíubúum og íbúum Kyrrahafseyja, virðast þessir hópar ekki þola efavírenz verr. Rannsóknir á lyfjahvörfum efavírenz hjá öldruðum hafa ekki verið gerðar.

Börn

17 börn fengu rannsóknarmixtúru með svipaða forskrift og mixtúra sem verður markaðssett og skammtarnir voru aðlagðir með tilliti til líkamsstærðar til að jafngilda 600 mg skammtastærð handa fullorðnum. C_{max} við jafnvægi var 11,8 míkrom, C_{min} við jafnvægi var 5,2 míkrom og AUC var 188 míkrom·klst. Í undirhópi 6 barna, 3 – 5 ára, sem fylgdu meðferðaráætluninni, var meðal AUC 147 míkrom·klst, sem er 23% lægra en vænst var. Þess vegna eru skammtaráðleggingar í töflu 1 fyrir efavírenz mixtúru, lausn, hærri fyrir yngri börn.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Efavírenz olli ekki stökkbreytingum eða sundrun litninga í hefðbundnum prófunum á eiturverkunum á erfðæfni.

Efavírenz veldur fósturhvörfum (foetal resorption) hjá rottum. Vanskapanir áttu sér stað hjá 3 af 20 fósturum/nýburum cynomolgus apa sem fengu efavírenz skammta sem ollu plasmabéttni sem er sambærileg við þéttni hjá mönnum. Heilaleysi (anencephaly) og meðfædd eineygð (unilateral anophthalmia) ásamt tungustækkun áttu sér stað hjá einu fóstri, örsmá augu (microphthalmia) hjá öðru og klofinn gómur hjá því þriðja. Engar vanskapanir urðu á fósturum hjá rottum og kaninum sem fengu efavírenz meðferð.

Gallvegastækkun vegna frumfjölgunar átti sér stað hjá cynomolgus öpum sem fengu efavírenz í ≥ 1 ár í skömmum sem gáfu AUC meðalgildi sem var u.þ.b. tvisvar sinnum hærra en hjá mönnum sem fá ráðlagðan skammt. Einkenni gallvegastækkunar gengu til baka þegar meðferð var hætt. Bandvefsmýndun í gallvegum hefur komið fram hjá rottum. Krampi, sem ekki var viðvarandi (non-sustained), kom fram hjá nokkrum öpum sem fengu efavírenz í ≥ 1 ár og fengu skammta sem leiddu til AUC gilda sem voru 4 til 13 sinnum hærri en hjá mönnum sem fengu ráðlagðan dagsskammt (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum sýndu aukna tíðni lifrar- og lungnaæxla hjá kvenmúsum en ekki hjá karlmúsum. Gangur æxlismyndunar og hugsanleg þýðing hennar hjá mönnum eru ekki þekkt.

Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram þegar krabbameinsvaldandi áhrif voru rannsökuð í karlmúsum og karl- og kvenrottum. Þó svo að möguleikar á krabbameinsmyndun hjá mönnum séu ekki þekktir, gefa þessar niðurstöður til kynna að læknisfræðilegur ávinningur efavírenz vegi þyngra en hugsanleg krabbameinsmyndun hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Meðallangar þrigglýseríðkeðjur

Benzósýra (E210)

Jarðarberja-/piparmintubragðefni [inniheldur bensýlalkóhól (E1519) og própýlenglýkól (E1520)]

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Frá því að glasið er fyrst opnað: 1 mánuður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE glas með pólýprópýlen barnaöryggisloki. Glasið inniheldur 180 ml af mixtúru, lausn til inntöku. Munngjafarsprauta með millitengi sem ýta á niður í glasið fylgir með í umbúðunum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/111/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. maí 1999
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. apríl 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

STOCRIN 600 mg filmuhúðaðar töflur.

STOCRIN 50 mg filmuhúðaðar töflur.

STOCRIN 200 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

STOCRIN 600 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af efavírenzi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 249,6 mg af laktósa (sem einhýdrat).

STOCRIN 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af efavírenzi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20,8 mg af laktósa (sem einhýdrat).

STOCRIN 200 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af efavírenzi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 83,2 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

STOCRIN 600 mg filmuhúðaðar töflur

Dökkgul, hylkislaga, merkt „225“ á annarri hliðinni.

STOCRIN 50 mg filmuhúðaðar töflur

Gul, kringlótt, merkt „113“ á annarri hliðinni.

STOCRIN 200 mg filmuhúðaðar töflur

Gul, kringlótt, merkt „223“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

STOCRIN er ætlað til notkunar í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum til meðferðar á HIV-1 sýktum fullorðnum, unglingum og börnum 3 ára og eldri.

Fullnægjandi rannsóknir á STOCRIN hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm, þ.e. sjúklingum með CD4 frumufjölda < 50 frumur/mm³, og í þeim tilvikum þar sem meðferð með próteasahemlum hefur brugðist, hafa ekki verið gerðar. Þó að krossónæmi milli efavírenz og próteasahemla hafi ekki verið staðfest, eru ófullnægjandi upplýsingar fyrir hendi um árangur af notkun samsettra meðferða sem byggjast á próteasahemlum, eftir að samsett meðferð með STOCRIN hefur brugðist.

Fyrir samantekt á klínískum upplýsingum og upplýsingum um lyfhrif, sjá kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferðin skal hafin af lækni sem hefur reynslu af meðferð HIV sýkingar.

Skammtar

Efavírenz verður að gefa samhliða öðrum lyfjum gegn retróveirum (sjá kafla 4.5).

Til þess að auka þol gegn aukaverkunum á taugakerfið, er mælt með því að lyfið sé tekið inn fyrir svefn (sjá kafla 4.8).

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af efavírenz í samsettri meðferð með núkleósíð hliðstæðu bakritahemlum (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: NRTI) með eða án próteasahemils (sjá kafla 4.5) er 600 mg til inntöku, einu sinni á dag.

Skammtaöðlögun

Ef efavírenz er notað samhliða vorikónazóli, skal auka viðhaldsskammt vorikónazóls í 400 mg, gefið á 12 klst. fresti og efavírenz skammtinn skal minnka um 50%, þ.e.a.s. í 300 mg einu sinni á dag. Þegar meðferð með vorikónazóli er stöðvuð, á að gefa aftur upphaflega skammtinn af efavírenzi (sjá kafla 4.5).

Ef efavírenz er notað samhliða rifampicíni hjá sjúklingum sem eru 50 kg eða þyngri, skal íhuga að auka efavírenz skammtinn í 800 mg/dag (sjá kafla 4.5).

Börn og unglingar (3 til 17 ára)

Ráðlagðir skammtar af efavírenz í samsettri meðferð með próteasahemli og/eða núkleósíð hliðstæðu bakritahemli, hjá sjúklingum á aldrinum 3-17 ára eru gefnir upp í töflu 1. Efavírenz töflur má aðeins gefa börnum sem geta örugglega gleypst töflur.

Tafla 1: Skammtar fyrir börn, sem gefa skal einu sinni á dag*

Líkamsþyngd kg	Efavírenz skammtur (mg)
13 til < 15	200
15 til < 20	250
20 til < 25	300
25 til < 32,5	350
32,5 til < 40	400
≥ 40	600

* Efavírenz 50 mg, 200 mg og 600 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf efavírenz hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, en innan við 1% af efavírenz skammtinum skilst óbreytt út með þvagi, þannig að áhrif skertrar nýrnastarfsemi á útskilnað efavírenz ættu að vera í lágmarki (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Sjúklingum með væga lifrarsjúkdóma má gefa þann efavírenz skammt sem venjulega er mælt með. Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til skammtaháðra aukaverkana, sérstaklega einkenna frá taugakerfi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun efavírenz hjá börnum yngri en 3 ára, eða börnum sem vega minna en 13 kíló (sjá kafla 5.1 og 5.2). Núverandi tiltækum gögnum er lýst í köflum 4.8, 5.1 og 5.2, en ekki er hægt að gefa neinar ráðleggingar um skammtastærðir.

Lyfjagjöf

Mælt er með því að STOCRIN sé tekið á tóman maga. Aukin þéttni efavírenz, sem sést þegar STOCRIN er tekið með fæðu, getur valdið aukinni tíðni aukaverkana (sjá kafla 4.4 og 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh Class C) (sjá kafla 5.2).

Gjöf samhliða terfenadíni, astemizóli, cisapríði, mídazólami, triazólami, pímozíði, bepridíli eða ergot alkalóíðum (til dæmis ergotamíni, díhýdróergotamíni, ergonóvíni og metýlergonóvíni) þar sem efavírenz keppir um CYP3A4 og gæti það leitt til seinkunar á umbroti og hugsanlega valdið alvarlegum eða lífshættulegum aukaverkunum [til dæmis hjartsláttaróreglu, langvinnri sljóvgun eða öndunarbælingu] (sjá kafla 4.5).

Jurtablöndur sem innihalda jóhannesarjurt/jónsmessurunna (*Hypericum perforatum*) þar sem þær geta leitt til þess að styrkur efavírenz í blóðvökva lækki og að lækningaleg verkun þess minnki (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með:

- fjölskyldusögu um skyndidauða eða meðfædda lengingu á QTc bili á hjartarafriti eða með einhvert annað klínískt ástand sem þekkt er að lengi QTc bilið.
- sögu um takttruflanir með einkennum eða klínískt mikilvægan hægtakt eða með hjartabilun sem fylgir minnkað útfallsbrot vinstra slegils.
- verulegar truflanir á blóðsaltajafnvægi t.d. blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun.

Sjúklingar sem taka lyf sem vitað er að lengja QTc bilið

Þessi lyf eru m.a.:

- lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA og III,
- geðrofslyf, þunglyndislyf,
- ákveðin sýklalyf þ.a.m. sum lyf í eftirfarandi flokkum: makrólíðar, flúórókínólónar, imidazól og triazól sveppasýkingalyf,
- ákveðin andhistamínlyf sem ekki eru slævandi (terfenadin, astemizol),
- cisaprid,
- flecainid,
- ákveðin lyf við malaríu,
- metadón.

Gjöf samhliða elbasviri/grazopreviri þar sem gert er ráð fyrir marktækt minnkaðri plasmaþéttni elbasvirs og grazoprevirs (sjá kafla 4.5). Þessi áhrif eru vegna CYP3A4 eða P-gp virkjunar af völdum efavírenz og gert er ráð fyrir að dragi úr veirusvörun elbasvirs/grazoprevirs.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Efavírenz má ekki gefa eitt sér til meðferðar við HIV sýkingu og ekki má bæta því einu sér við meðferð sem ekki ber árangur. Ónæmi veira myndast fljótt þegar efavírenz er gefið eitt sér. Þegar ný andretróveirulyf eru valin til notkunar samhliða efavírenzi skal hafa hugsanlegt krossónæmi í huga (sjá kafla 5.1).

Ekki er mælt með samhliða notkun efavírenz og töflu sem inniheldur fasta skammtasamsetningu af efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír dísóproxíl nema þörf sé á skammtaaðlögun (t.d. með rífampicíni).

Samhliða notkun glecaprevirs/pibrentasvirs og efavírenz getur dregið verulega úr styrk glecaprevirs og pibrentasvirs í plasma sem leiðir til skertrar virkni. Ekki er mælt með samhliðanotkun glecaprevirs/pibrentasvirs og efavírenz (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með samhliða notkun með *ginkgo biloba* (sjá kafla 4.5).

Varðandi ávísun lyfja til notkunar samhliða efavírenz er læknum bent á samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomandi lyf.

Ef gjöf lyfs gegn retróveirum, í samsettri meðferð, er hætt vegna gruns um óþol, skal íhuga alvarlega að hætta gjöf allra andretróveirulyfja samtímis. Hefja skal gjöf andretróveirulyfjanna samtímis að nýju þegar óþolseinkenni hafa gengið yfir. Tímabundin gjöf með einu lyfi og gjöf lyfja hvers á eftir öðru þegar lyfjagjöf er hafin að nýju, er ekki ráðlögð vegna aukinnar tilhneigingar til myndunar ónæmra veira.

Útbrot

Væg til miðlungsmikil útbrot hafa verið skráð í klínískum rannsóknum á efavírenzi og hafa þau yfirleitt horfið við áframhaldandi meðferð. Viðeigandi andhistamín og/eða barksterar geta aukið þol og flýtt fyrir hjöðnun útbrot. Veruleg útbrot með blöðrumyndun, flögnun eða sármyndun í tengslum við þau hefur verið skráð hjá minna en 1% sjúklinga á efavírenz meðferð. Tíðni regnbogaroðasóttar (erythema multiforme) eða Stevens-Johnson heilkennis var u.þ.b. 0,1%. Hætta skal efavírenz meðferð ef sjúklingar fá veruleg útbrot ásamt blöðrumyndun, flögnun, útbrotum á slímhúðum eða hita. Ef efavírenz meðferð er hætt skal íhuga að hætta einnig meðferð með öðrum andretróveirulyfjum til þess að forðast myndun ónæmra veira (sjá kafla 4.8).

Reynsla af notkun efavírenz hjá sjúklingum sem hafa hætt á meðferð með öðrum andretróveirulyfjum, í flokki NNRTI lyfja, er takmörkuð (sjá kafla 4.8). Ekki er mælt með notkun efavírenz hjá sjúklingum sem hafa fengið lífshættulegar aukaverkanir á húð (t.d. Stevens-Johnson heilkenni) þegar þeir voru á meðferð með öðrum bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð (NNRTI).

Geðræn einkenni

Geðrænar aukaverkanir hafa verið skráðar hjá sjúklingum í efavírenz meðferð. Sjúklingar með fyrri sögu um geðræn vandamál virðast vera í meiri hættu á að fá þessar alvarlegu geðrænu aukaverkanir. Einkum var alvarlegt þunglyndi algengara hjá einstaklingum sem áður höfðu átt við þunglyndi að stríða. Eftir markaðssetningu lyfsins hafa verið skráð tilfelli af alvarlegu þunglyndi, sjálfsvígum, ofskynjunum, geðveikislegri hegðun og geðstjarfa. Benda ætti sjúklingum á að ef þeir finna fyrir einkennum s.s. alvarlegu þunglyndi, geðveiki eða sjálfsvígshugleiðingum ættu þeir að hafa strax samband við lækinn sinn til að komast að hvort þessi einkenni gætu verið tengd notkun efavírenz og ef svo reynist að ákvarða hvort áhætta áframhaldandi meðferðar sé meiri en ávinningur meðferðarinnar (sjá kafla 4.8).

Einkenni frá taugakerfi

Einkenni sem meðal annars (en ekki eingöngu) eru svimi, svefnleysi, svefntruangi, léleg einbeiting og óeðlilegir draumar eru oft skráð sem aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá 600 mg efavírenz á dag í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Einkenni frá taugakerfi koma venjulega í ljós á fyrsta eða öðrum degi meðferðar og þau hverfa venjulega eftir fyrstu 2 – 4 vikurnar. Láta ætti sjúklinga vita að ef einkennin koma fram er líklegt að þau lagist við áframhaldandi meðferð og að þau bendi ekki til byrjunar á geðrænum vandamálum.

Síðbúnar taugaskemmdir m.a. slingur og heilakvilli (skert meðvitund, rugl, heft skyn/hreyfivirkni, geðrof, óráð) geta komið fram mánuðum eða árum eftir að meðferð með efavírenzi er hafin. Nokkur

tilvik síðbúinna taugaskemmda hafa komið fram hjá sjúklingum með CYP2B6 erfðafjölbreytni, sem tengjast hækkuðum gildum efavírenz þrátt fyrir staðlaðan skammt af STOCRIN. Sjúklinga með teikn og einkenni alvarlegra aukaverkana á taugar á að meta fljótt til að taka til vandlegrar athugunar líkur á því að þessi tilvik tengist notkun efavírenz og hvort réttmætt sé að hætta meðferð með STOCRIN.

Köst

Krampaköst hafa verið skráð hjá sjúklingum sem fá efavírenz, og þá venjulega hjá sjúklingum sem hafa haft flogaveiki fyrir. Hjá sjúklingum sem fá samhliða efavírenzi flogaveikilyf sem aðallega umbrotna í lifur, eins og fenýtóín, karbamazepín og fenóbarbital, getur þurft að stýra meðferðinni með reglubundnum plasmabéttmælingum. Niðurstöður rannsóknar á milliverkun lyfja sýndu að plasmabéttni karbamazepíns minnkaði þegar karbamazepín var gefið samhliða efavírenz (sjá kafla 4.5). Varúðar skal gætt hjá sjúklingum sem hafa fengið krampa.

Lifrarkvillar

Nokkur þeirra tilfella lifrabilunar, sem tilkynnt hafa verið eftir markaðssetningu lyfsins, urðu hjá sjúklingum sem hvorki áttu sögu um lifrarkvilla né aðra greinanlega áhættuþætti (sjá kafla 4.8). Íhuga ætti að fylgjast með lifrarendímum hjá sjúklingum sem ekki eiga sögu um vanvirkni lifrar eða aðra áhættuþætti lifrabilunar.

Lenging QTc bils

Lenging QTc bils hefur sést við notkun efavírenz (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Íhuga á annan valkost en efavírenz til að gefa samhliða lyfi með þekkta áhættu á *torsade de pointes* eða handa sjúklingum í aukinni hættu á *torsade de pointes*.

Fæðuáhrif

Gjöf efavírenz með fæðu getur aukið útsetningu fyrir efavírenzi (sjá kafla 5.2) og valdið aukinni tíðni aukaverkana (sjá kafla 4.8). Mælt er með því að efavírenz sé tekið á tóman maga, og þá helst fyrir svefn.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretrovírameðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretrovírameðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mykobaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci* (áður þekkt sem *Pneumocystis carinii*). Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hinsvegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við andretrovírameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Ákveðnir sjúklingahópar

Lifarsjúkdómur

Alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi er frábending við notkun efavírenz (sjá kafla 4.3 og 5.2) og ekki er mælt með notkun efavírenz hjá sjúklingum með miðlungs mikla skerðingu á lifrarstarfsemi, þar sem ekki eru nægileg gögn fyrir hendi til að skera úr um hvort skammtaaðlögunar sé þörf. Þar sem efavírenz umbrotnar að mestu leyti fyrir tilstilli cytókróms P-450 og takmörkuð klínísk reynsla er fyrir hendi af notkun efavírenz hjá sjúklingum með langvinna lifarsjúkdóma, skal gæta varúðar þegar efavírenz er gefið sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum með tilliti til skammtaháðra aukaverkana, sérstaklega einkenna frá taugakerfi. Rannsóknir á lifrarstarfsemi skal gera með reglulegu millibili (sjá kafla 4.2).

Öryggi notkunar og verkun efavírenz hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með undirliggjandi alvarlega lifarsjúkdóma. Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta andretróveirumeðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlega og jafnvel lífshættulegar aukaverkanir í lifur. Sjúklingar með undirliggjandi lifarsjúkdóm, þ.m.t. langvinna, virka lifrabólgu verða æ oftast fyrir truflunum á lifrarstarfsemi meðan á samsettri andretróveiru meðferð stendur og fylgjast ætti með þeim í samræmi við staðlaðar venjur. Ef fram koma merki um versnandi lifarsjúkdóm eða viðvarandi transamínasahækkunar sem nema meira en fimmföldum eðlilegum efri mörkum, þarf að vega væntanlegan árangur af áframhaldandi meðferð með efavírensi á móti hugsanlegri hættu á verulegum eiturverkunum á lifur. Hjá slíkum sjúklingum ætti að íhuga að grípa inn í eða stöðva meðferðina (sjá kafla 4.8).

Hjá sjúklingum sem eru á lyfjum sem geta valdið eiturverkunum á lifur, er eftirlit með lifrarendisímum einnig ráðlagt. Þegar um er að ræða samhliða veiruhamlandi meðferð gegn lifrabólgu B eða C ættu læknar einnig að kynna sér upplýsingar um þau lyf.

Nýrnasjúkdómur

Lyfjahvörf efavírenz hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, en innan við 1% af efavírenz skammtinum skilst óbreytt út með þvagi, þannig að áhrif skertrar nýrnastarfsemi á útskilnað efavírenz ættu að vera óveruleg (sjá kafla 4.2). Engin reynsla er fyrir hendi af notkun lyfsins hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi og ráðlagt er að hafa nákvæmt eftirlit með þessum sjúklingum.

Aldraðir

Fjöldi aldraðra sem hafa verið metnir í klínískum rannsóknum er ófullnægjandi með tilliti til þess hvort svörun er öðruvísi varið hjá þeim en yngri sjúklingum.

Börn

Efavírenz hefur ekki verið rannsakað hjá börnum sem eru yngri en 3 ára eða vega minna en 13 kg. Þess vegna á ekki að gefa yngri börnum en 3 ára efavírenz.

Útbrot voru skráð hjá 26 af 57 börnum (46%) sem fengu efavírenz á 48 vikna tímabili og var um alvarleg útbrot að ræða hjá þremur sjúklingum. Gefa má börnum fyrirbyggjandi meðferð með viðeigandi andhistamín áður en meðferð með efavírensi er hafin.

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa/galaktósa vanfrásog sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið. Einstaklingar sem hafa þessa sjúkdóma geta tekið efavírenz mixtúru, sem inniheldur ekki laktósa.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Efavírenz örvar CYP3A4, CYP2B6 og UGT1A1 *in vivo*. Plasmabéttni efnasambanda sem eru hvarfefni þessara ensíma getur lækkað þegar þau eru gefin samhliða efavírenzi. *In vitro* er efavírenz einnig CYP3A4 hemill. Fræðilega getur efavírenz í upphafi aukið útsetningu fyrir hvarfefnum CYP3A4 og á að gæta varúðar við gjöf CYP3A4 hvarfefna sem hafa þröngan lækningalegan stuðul (sjá kafla 4.3). Hugsanlegt er að efavírenz örvi CYP2C19 og CYP2C9, hins vegar hefur hömlun einnig átt sér stað *in vitro* og hrein áhrif samhliða notkunar hvarfefna þessara ensíma eru ekki ljós (sjá kafla 5.2).

Útsetning fyrir efavírenzi getur aukist þegar það er gefið með lyfjum (t.d. rítónavíri) eða fæðu (t.d. greipaldinsafa), sem hamlar virkni CYP3A4 eða CYP2B6.

Lyf eða náttúruæfni (t.d. *ginkgo biloba* og jóhannesarjurt/jónsmessurunni) sem örva þessi ensím geta valdið minnkaðri plasmabéttni efavírenz. Samhliða notkun jóhannesarjurtar er frábending (sjá kafla 4.3). Ekki er mælt með samhliða notkun með *ginkgo biloba* (sjá kafla 4.4).

Samtímis gjöf efavírenz og metamizols, sem örvar umbrotsensím, þ.m.t. CYP2B6 og CYP3A4, getur valdið lækkun á plasmabéttni efavírenz með hugsanlegri minnkun á klínískri verkun. Þess vegna er ráðlagt að gæta varúðar þegar metamizol og efavírenz eru gefin samtímis; fylgjast skal með klínískri svörun og/eða þéttni lyfja eftir því sem við á.

Lyf sem lengja QTc-bil

Efavírenz má ekki nota samhliða lyfjum (þau geta valdið lengingu QTc bils og *torsade de pointes*) svo sem: lyfjum við hjartsláttartruflunum af flokki IA og III, geðrofslyfjum og þunglyndislyfjum, ákveðnum sýklalyfjum þ.á m. sumum lyfjum í eftirfarandi flokkum: makrólíðum, flúórókínólónum, imidazóli og tríazól sveppasýkingalyfi, ákveðnum andhistamínlyfjum sem ekki eru slævandi (terfenadíni, astemizóli), cisapríði, flecainíði, ákveðnum lyfjum við malaríu og metadóni (sjá kafla 4.3).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Samhliða notkun - frábendingar

Efavírenz má ekki gefa samhliða terfenadíni, astemizóli, cisapríði, mídazólami, tríazólami, pímozíði, beprídíli eða ergot alkalóíðum (til dæmis ergotamíni, díhýdróergotamíni, ergonóvíni og metýlrgonóvíni) þar sem hindrun á umbroti þeirra getur leitt til alvarlegra, lífshættulegra verkana (sjá kafla 4.3).

Efavírenz má ekki gefa samhliða elbasvíri/grazoprevíri þar sem gert er ráð fyrir marktækt minnkaðri plasmabéttni elbasvírs og grazoprevírs vegna virkjunar umbrotsensíma og/eða flutningspróteina og gert er ráð fyrir að það dragi úr veirusvörun elbasvírs/grazoprevírs (sjá kafla 4.5).

Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

Ekki má gefa efavírenz samhliða jóhannesarjurt eða öðrum náttúruvörum sem innihalda jóhannesarjurt. Þéttni efavírenz í plasma getur lækkað með samhliða notkun jóhannesarjurtar vegna örvar jóhannesarjurtar á umbrotaensímum og/eða flutningspróteínum. Ef sjúklingur er þegar að taka jóhannesarjurt, hættið töku og kannið veiruhlutfall og þéttni efavírenz ef mögulegt er. Efavírenz þéttni getur hækkað þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt og því gæti þurft að aðlaga efavírenzskammtinn. Örvunaráhrif jóhannesarjurtar geta varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun hennar hefur verið hætt (sjá kafla 4.3).

Praziquantel

Samhliðanotkun með praziquanteli er ekki ráðlögð vegna mikillar lækkunar á plasmabéttni praziquantels, ásamt hættu á meðferðarþresti vegna aukins umbrots efavírenz í lifur. Ef samhliðanotkun er nauðsynleg, gæti þurft að íhuga að auka skammt praziquantels.

Aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli efavírenz og próteasahemla, andretróveirulyfja annarra en próteasahemla og annarra lyfja sem ekki eru andretróveirulyf eru taldar upp í töflu 2 hér fyrir neðan (aukning er gefin til kynna með „↑“, minnkun með „↓“, engin breyting með „↔“ og einu sinni á 8 klst. eða 12 klst. fresti sem „q8h“ eða „q12h“). Öryggisbil, 90% eða 95% eru sýnd í sviga séu þau til staðar. Rannsóknirnar voru framkvæmdar á heilbrigðum sjálfboðaliðum nema annað sé tekið fram.

Tafla 2: Milliverkanir efavírenz og annarra lyfja hjá fullorðnum

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
SÝKINGALYF		
HIV veirusýkingalyf		
Próteasahemlar		
Atazanavír/Ritonavír/Efavírenz (400 mg einu sinni á dag/100 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag, allt gefið með mat)	Atazanavír (að kvöldi): AUC: ↔* (↓ 9 til ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 til ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 til ↓ 51)	Ekki er mælt með samhliða gjöf atazanavírs/ ritonavírs. Ef þörf er á samhliða gjöf atazanavírs og NNRTI (bakritahemils sem ekki er nukleósíð) má íhuga aukinn skammt bæði á atazanavíri og ritonavíri í 400 mg og 200 mg hvort um sig, samhliða gjöf með efavírenz undir gaumgæfilegu klínísku eftirliti.
Atazanavír/Ritonavír/Efavírenz (400 mg einu sinni á dag/200 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag, allt gefið með mat)	Atazanavír (að kvöldi): AUC: ↔*/** (↓ 10 til ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 til ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 til ↑ 49) (CYP3A4 örvun). * þegar miðað er við atazanavír 300 mg/ ritonavír 100 mg daglega að kvöldi án efavírenz. Þessi lækkun á C _{min} atazanavírs gæti haft neikvæð áhrif á virkni atazanavírs. ** byggt á sögulegum samanburði	

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Darunavír/Ritonavír/Efavírenz (300 mg tvisvar á dag*/100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag) * minna en ráðlagðir skammtar, búist er við svipuðum niðurstöðum við notkun ráðlagðra skammta.	Darunavír: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 örvun) Efavírenz: AUC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 hömlun)	Samsett meðferð með efavírenzi ásamt darunavíri/ritonavíri 800/100 mg einu sinni á sólarhring getur leitt til þess að C _{min} verði undir kjörgildi. Ef nota á efavírenz í samsettri meðferð með darunavíri/ritonavíri skal gefa darunavír/ritonavír 600/100 mg tvisvar á sólarhring. Nota skal þessa samsetningu með varúð. Sjá einnig ritonavír röð hér fyrir neðan.
Fosamprenavír/Rítónavír/Efavírenz (700 mg tvisvar á dag/100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir þessi lyf. Sjá einnig ritonavír röð hér fyrir neðan.
Fosamprenavír/Nelfinavír/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir þessi lyf
Fosamprenavír/Saquínavír/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð	Ekki ráðlagt, þar sem gert er ráð fyrir að útsetning fyrir báðum próteasahemlunum verði marktækt minni
Indinavír/Efavírenz (800 mg q8h/200 mg einu sinni á dag)	Indinavír: AUC : ↓ 31% (↓ 8 til ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Svipuð minnkun á útsetningu fyrir indinavíri varð þegar indinavír 1000 mg q8h var gefið með efavírenz 600 mg daglega. (CYP3A4 virkjun) Efavírenz: Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Þrátt fyrir að ekki hafi verið sýnt fram á að lækkuð indinavírþéttni skipti máli klínískt skal veita stærðargráðu þessara lyfjahvarfa athygli þegar meðferðaráætlun sem inniheldur bæði efavírenz og indinavír er valin. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz þegar það er gefið ásamt indinavíri eða indinavír/ritonavír.
Indinavír/Ritonavír/Efavírenz (800 mg tvisvar á dag/100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Indinavír: AUC: ↓ 25% (↓ 16 til ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 til ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 til ↓ 59) ^b Efavírenz: Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf. Margfeldis meðaltal C _{min} indinavírs (0,33 mg/l) gefið samhliða ritónavíri og efavírenzi var herra en meðaltal fyrri niðurstaðna C _{min} (0,15 mg/l) þegar 800 mg af indinavíri var gefið eitt sér á 8 klst. fresti. Hjá HIV-1 sýktum sjúklingum (n = 6) voru lyfjahvörf indinavírs og efavírenz almennt sambærileg við niðurstöðurnar hjá heilbrigðu sjálfboðaliðunum.	Sjá einnig ritonavír röð hér fyrir neðan.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Lópinavír/Rítónavír mjúk hylki eða mixtúra /Efavírenz Lópinavír/Rítónavír töflur/Efavírenz (400 mg/100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag) (500/125 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Talsverð minnkun á útsetningu fyrir lópinavíri. Lópinavírbéttni: ↓ 30-40% Lópinavírbéttni: svipuð og lópinavír/rítónavír 400/100 mg tvisvar á dag án efavírenz	Þegar lópinavír/rítónavír er gefið samhliða efavírenz skal íhuga að auka skammtinn af lópinavír/rítónavír mjúkum hylkjum eða mixtúru um 33% (4 hylki/~6,5 ml tvisvar á dag í stað 3 hylkja/5 ml tvisvar á dag). Þó skal gæta varúðar þar sem þessi skammtaaðlögun getur verið ófullnægjandi hjá sumum sjúklingum. Auka skal skammt á lópinavír/rítónavír töflum í 500/125 mg tvisvar á dag þegar það er gefið með efavírenz 600 mg einu sinni á dag. Sjá einnig rítónavír röð hér fyrir neðan.
Nelfinavír/Efavírenz (750 mg q8h/600 mg einu sinni á dag)	Nelfinavír: AUC: ↑ 20% (↑ 8 til ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 33) Samsetningin þoldist almennt vel.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
Rítónavír/Efavírenz (500 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Rítónavír: Morgunn AUC: ↑ 18% (↑ 6 til ↑ 33) Kvöld AUC: ↔ Morgunn C _{max} : ↑ 24% (↑ 12 til ↑ 38) Kvöld C _{max} : ↔ Morgunn C _{min} : ↑ 42% (↑ 9 til ↑ 86) ^b Kvöld C _{min} : ↑ 24% (↑ 3 til ↑ 50) ^b Efavírenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 til ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 til ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 til ↑ 46) ^b (hömlun á CYP-stjórnun oxunarumbroti). Þegar efavírenz var gefið samhliða rítónavíri 500 mg eða 600 mg tvisvar daglega kom í ljós að lyfjasamsetningin þoldist ekki vel (t.d. komu fyrir sundl, ógleði, náladofi og hækkun á lifrarensímum). Fullnægjandi rannsóknaniðurstöður er varða þolanleika efavírenz samhliða lágskammta rítónavíri (100 mg einu sinni eða tvisvar á dag) liggja ekki fyrir.	Þegar nota á efavírenz með lágskammta rítónavíri, skal hafa í huga að tilfellum aukaverkana sem tengjast efavírenz getur fjölgað vegna hugsanlegra lyfhrifamilliverkana.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Saquinavír/Rítónavír/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi til skammtaákvörðunar. Sjá einnig rítónavír röð hér fyrir ofan. Ekki er mælt með samhliða notkun efavírenz ásamt saquinavíri sem eina próteasahemli.
CCR5 hemlar		
Maraviroc/Efavírenz (100 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Maraviroc: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 til ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 til ↓ 62) Þéttni efavírenz ekki mæld, ekki er búið við áhrifum.	Vísað er til samantektar á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir maraviroc
Hemlar á flutning við samþættingu strengja		
Raltegravír/Efavírenz (400 mg einn stakur skammtur/-)	Raltegravír: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 örvun)	Ekki er þörf á skammtaöðlun fyrir raltegravír.
Núkleósíð bakritahemlar(NRTI) og bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)		
Núkleósíð bakritahemlar(NRTI) /Efavírenz	Sértækar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á milliverkunum efavírenz og núkleósíð bakritahemla (NRTI lyfja) öðrum en lamivúdín, zídóvúdín og tenófóvír dísóproxíl. Klínískt marktækar milliverkanir eru ekki líklegar þar sem núkleósíð bakritahemlar (NRTI lyf) umbrotna eftir öðrum ferli en efavírenz og er því ólíklegt að um samkeppni sé að ræða um umbrotaensím og brotthvarfsleiðir.	Ekki er þörf á skammtaöðlun fyrir lyfin
Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð.	Þar sem notkun tveggja bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) reyndist ekki árangursrík hvað varðar öryggi og verkun er samhliða notkun efavírenz og annarra bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) lyfja ekki ráðlögð.
Veirusýkingalyf við lifrabólgu C		
Boceprevir/efavírenz (800 mg 3svar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavírenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (CYP3A örvun – áhrif á boceprevir) *0-8 klst. Engin áhrif (↔) jafngildir ≤20% lækkun á áætluðu meðalhluðfalli eða ≤25% hækkun á áætluðu meðalhluðfalli.	Lægsta plasmabéttni boceprevirs lækkaði þegar það var gefið samhliða efavírenzi. Ekki hefur farið fram beint mat á klínískum afleiðingum sem þessi lækkun lægstu plasmabéttni boceprevirs leiddi til.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Telaprevir/efavírenz (1.125 mg q8h/600 mg einu sinni á dag)	Telaprevir (miðað við 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 til ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 til ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 til ↓ 34)% Efavírenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 til ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 til ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 til ↓ 19)% (CYP3A örvun með efavírenz)	Ef efavírenz og telaprevir eru gefin samhliða, skal nota 1.125 mg af telaprevir á 8 klst. fresti.
Simeprevir/Efavírenz (150 mg einu sinni á sólarhring /600 mg einu sinni á sólarhring)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 til ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 til ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 til ↓ 92) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Engin áhrif (↔) jafngildir ≤20% lækkun á áætluðu meðalhluftalli eða ≤25% hækkun á áætluðu meðalhluftalli. (CYP3A4 ensím örvun)	Við samhliðagjöf simeprevirs og efavírenz minnkaði plasmabéttni simeprevirs marktækt vegna CYP3A örvunar af völdum efavírenz sem getur leitt til minni verkunar simeprevirs. Samhliða gjöf simeprevirs með efavírenz er ekki ráðlögð.
Elbasvir/grazoprevir	Elbasvir: AUC: ↓54% C _{max} : ↓45% Grazoprevir: AUC: ↓83% C _{max} : ↓87%	Ekki má gefa STOCRIN samhliða elbasviri/grazopreviri (sjá kafla 4.3) þar sem það getur dregið úr veirusvörun elbasvirs/grazoprevirs. Þetta er vegna marktækt minnkaðrar plasmabéttni elbasvirs og grazoprevirs vegna CYP3A4 eða P-gp virkjunar (sjá samantekt á eiginleikum elbasvirs/grazoprevirs fyrir frekari upplýsingar).
Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Sofosbuvir: C _{max} ↑38% Velpatasvir AUC ↓53% C _{max} ↓47% C _{min} ↓57% Áætlað: ↓Voxilaprevir	Við samhliðagjöf efavírenz/emtricitabins/tenofovir disoproxil og sofosbuvirs/velpatasvirs hefur verið sýnt fram á marktæka lækkun á plasmabéttni velpatasvirs vegna CYP3A virkjunar af völdum efavírenz sem getur dregið úr verkun velpatasvirs. Þótt það hafi ekki verið rannsakað er gert ráð fyrir svipaðri minnkun á útsetningu fyrir voxilapreviri. Samhliðagjöf STOCRIN og sofosbuvirs/velpatasvirs eða sofosbuvirs/velpatasvirs/voxilaprevirs er ekki ráðlögð (sjá samantekt á eiginleikum sofosbuvirs/velpatasvirs og sofosbuvirs/velpatasvirs/voxilaprevirs fyrir frekari upplýsingar).

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	Samhliðagjöf glecaprevirs/pibrentasvirs og efavírenz getur minnkað styrk glecaprevirs og pibrentasvirs í plasma verulega, sem leiðir til minnkaðrar verkunar. Samhliða notkun glecaprevirs/pibrentasvirs og efavírenz er ekki ráðlögð. Frekari upplýsingar má finna í lyfjaupplýsingum um glecaprevir/pibrentasvir.
Sýklalyf		
Azitrómýcín/Efavírenz (600 mg í einum skammti/400 mg einu sinni á dag)	Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
Claritrómýcín/Efavírenz (500 mg q12h/400 mg einu sinni á dag)	Claritrómýcín: AUC: ↓ 39% (↓ 30 til ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 35) Claritrómýcín 14-hýdroxý-umbrotsefni : AUC: ↑ 34% (↑ 18 til ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 til ↑ 69) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 til ↑ 19) (CYP3A4 örvun) Þegar ósýktum sjálfbodaliðum var gefið efavírenz samhliða claritrómýcín fengu 46% þeirra útbrot.	Klínísk þýðing þessara breytinga á plasmabéttni claritrómýcíns er óljós. Íhuga á annan valkost í stað claritrómýcíns (t.d. azitrómýcín). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Önnur makrólíðasýklalyf (t.d. erytrómýcín)/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi til skammtaákvörðunar
Lyf við mýkóbakteríum		
Rífabútín/Efavírenz (300 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Rífabútín: AUC: ↓ 38% (↓ 28 til ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 til ↓ 56) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 til ↑ 1) (CYP3A4 örvun)	Auka ætti daglegan skammt rífabútíns um 50% þegar það er gefið með efavírenzi. Íhuga á að tvöfalda rífabútín í meðferðaráætlunum þar sem rífabútín er gefið tvisvar eða þrisvar í viku ásamt efavírenz. Klínísk áhrif þessarar skammtaaðlögunar hafa ekki verið metin til fullnustu. Íhuga á þol viðkomandi einstaklings og veirusvörun áður en skammtaaðlögunin er gerð (sjá kafla 5.2).

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Rífampicín/Efavírenz (600 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Efavírenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 til ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 til ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 til ↓ 46) (CYP3A4 og CYP2B6 örvun)	Þegar sjúklingar sem eru 50 kg eða þyngri taka efavírenz ásamt rífampicíni getur þurft að auka dagsskammt efavírenz í 800 mg á dag en þá jafnast hann á við 600 mg dagsskammt án rífampicíns. Klínísk áhrif þessarar skammtaaðlögunar hafa ekki verið metin til fullnustu. Íhuga á þol viðkomandi einstaklings og veirusvörun áður en skammtaaðlögunin er gerð (sjá kafla 5.2). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir rífampicín, þ.m.t. 600 mg.
Sveppalyf		
Ítrakónazól/Efavírenz (200 mg q12h/600 mg einu sinni á dag)	Ítrakónazól: AUC: ↓ 39% (↓ 21 til ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 til ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 til ↓ 58) (minnkun á styrk ítrakónazóls: CYP3A4 örvun) Hýdroxýítrakónazól: AUC: ↓ 37% (↓ 14 til ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 til ↓ 60) Efavírenz: Engar klínískt marktækar breytingar á lyfjahvörfum.	Þar sem ekki er hægt að gefa skammtaráðleggingar varðandi ítrakónazól ætti að íhuga að nota aðra sveppalyfja meðferð.
Posakónazól/Efavírenz --/400 mg einu sinni á dag	Posakónazól: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G örvun)	Forðast ætti samhliða notkun posakónazól og efavírenz nema ávinningur fyrir sjúkling sé meiri en áhætta.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Vorikónazól/Efavírenz (200 mg tvisvar á dag/400 mg einu sinni á dag) Vorikónazól/Efavírenz (400 mg tvisvar á dag/300 mg einu sinni á dag)	Vorikónazól: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavírenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% Vorikónazól: AUC: ↓ 7% (↓ 23 til ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 til ↑ 53) * Efavírenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 til ↑ 29) ** C _{max} : ↔ ** *samanborið við 200 mg tvisvar á dag, eitt sér ** samanborið við 600 mg einu sinni á dag, eitt sér. (samkeppnishindri oxunarumbrota)	Þegar efavírenz er gefið samhliða vorikónazóli, skal viðhaldsskammtur vorikónazóls aukinn í 400 mg skammt tvisvar á dag og efavírenz skammtur minnkaður um 50%, þ.e. í 300 mg skammt einu sinni á dag. Þegar meðferð með vorikónazóli er stöðvuð, á að hverfa aftur að upphaflegum efavírenz skammti.
Flúkónazól/Efavírenz (200 mg einu sinni á dag/400 mg einu sinni á dag)	Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin
Ketókónazól og önnur imidazól sveppalyf	Milliverkun ekki rannsökuð	Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi til skammtaákvörðunar
Lyf við malaríu		
Artemeter/lumefantrín/ Efavírenz (20/120 mg tafla, 6 skammtar, hver með 4 töflum í 3 daga/600 mg einu sinni á dag)	Artemeter: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihýdróartemisínín: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrín: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavírenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 örvun)	Þar sem minnkuð þéttni artemeters, díhýdróartemisíníns eða lumefantríns getur leitt til þess að verkun gegn malaríu minnki skal gæta varúðar þegar efavírenz og artemeter/lumefantrín töflur eru gefnar samhliða.
Atóvakón og prógúaníl hýdróklóríð/Efavírenz (250/100 mg stakur skammtur/600 mg einu sinni á sólarhring)	Atóvakón: AUC: ↓ 75% (↓ 62 til ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 til ↓ 61) Prógúaníl: AUC: ↓ 43% (↓ 7 til ↓ 65) C _{max} : ↔	Forðast skal samhliða gjöf atóvakóns/prógúaníls og efavírenz.
SÝRULÆKKANDI LYF		
Ál hýdroxíð-magnesíum hýdroxíð-símetíkon sýrubindandi lyf/Efavírenz (30 ml stakur skammtur/400 mg stakur skammtur) Famótíðín/Efavírenz (40 mg stakur skammtur/400 mg stakur skammtur)	Hvorki ál/magnesíumhýdroxíð sýrubindandi lyf né famótíðín höfðu áhrif á frásög efavírenz.	Samhliða gjöf efavírenz og lyfja sem breyta sýrustigi í maga eru ekki líkleg til að hafa áhrif á frásög efavírenz.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
KVÍÐASTILLANDI LYF		
Lorazepam/Efavírenz (2 mg stakur skammtur/600 mg einu sinni á dag)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 til ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 til ↑ 32) Þessar breytingar eru ekki taldar vera klínískt marktækar.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
BLÓÐÞYNNINGAR LYF		
Warfarín/Efavírenz Acenokúmaról/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð. Efavírenz getur hugsanlega bæði aukið og minnkað plasmaþéttni og áhrif warfaríns eða acenokúmaróls.	Gæti þurft skammtaaðlögun fyrir warfarín eða acenokúmaról.
KRAMPASTILLANDI LYF		
Karbamazepín/Efavírenz (400 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Karbamazepín: AUC: ↓ 27% (↓ 20 til ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 til ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 til ↓ 44) Efavírenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 til ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 til ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 til ↓ 53) (minnkun á þéttni karbamazepíns: CYP3A4 örvun; minnkun á þéttni efavírenz: CYP3A4 og CYP2B6 örvun) Hjá virka karbamazepín epoxíð umbrotsefninu var AUC, C _{max} og C _{min} óbreytt við jafnvægi (steady state). Samhliða gjafir hærri skammta af annaðhvort efavírenz eða karbamazepíni hafa ekki verið rannsakaðar.	Ekki er hægt að ráðleggja um skammtastærð og því skal íhuga önnur krampastillandi lyf sem meðferðarkost. Fylgjast ætti með plasma gildum karbamazepíns reglulega.
Fenýtóín, fenóbarbítal og önnur krampastillandi lyf sem eru hvarfefni fyrir CYP450 ísóensím	Milliverkun ekki rannsökuð. Þegar fenýtóín, fenóbarbítal og önnur krampastillandi lyf, sem eru hvarfefni fyrir CYP450 ísóensím, eru gefin ásamt efavírenz er hugsanlegt að plasmaþéttni þeirra lækki eða aukist.	Þegar efavírenz er gefið samhliða krampastillandi lyfi sem er hvarfefni fyrir CYP450 ísóensím á að fylgjast reglulega með þéttni krampastillandi lyfsins.
Valpróínsýra/Efavírenz (250 mg tvisvar á dag/600 mg einu sinni á dag)	Engin marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörf efavírenz. Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að ekki séu marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörf valpróínsýru.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til floga.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Vigabatrín/Efavírenz Gabapentín/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum þar sem brotthvarf vigabatríns og gabapentíns er eingöngu óbreytt með þvagi og er ólíklegt að þau keppi um sömu umbrotaensím og brotthvarfsleiðir og efavírenz.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
ÞUNGLYNDISLYF		
Sérhæfðir serótónín endurupptökuhemlar (SSRI lyf)		
Sertralín/Efavírenz (50 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Sertralín: AUC: ↓ 39% (↓ 27 til ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 til ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 til ↓ 58) Efavírenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 til ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 örvun)	Haga ætti skammtaaukningu sertralíns eftir klínískri svörun. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Paroxetín/Efavírenz (20 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
Flúoxetín/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð. Þar sem flúoxetín hefur svipaðan umbrotaferil og paroxetín þ.e. öflug CYP2D6 hamlandi áhrif, er ekki búist við marktækum milliverkunum af völdum flúoxetíns.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
Noradrenalín og dópamín endurupptökuhemill		
Búprópíón/Efavírenz [150 mg stakur skammtur (forðalyf)/600 mg einu sinni á sólarhring]	Búprópíón AUC: ↓ 55% (↓ 48 til ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 47) Hýdroxýbúprópíón: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 til ↑ 80) (CYP2B6 örvun)	Aukning á búprópíón skammti skal ráðast af klínískri svörun en ekki skal gefa meira en ráðlagðan hámarksskammt af búprópíóni. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
ANDHISTAMÍN		
Cetirizín/Efavírenz (10 mg stakur skammtur/600 mg einu sinni á dag)	Cetirizín: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 til ↓ 30) Breytingarnar eru ekki talðar klínískt marktækar. Efavírenz: Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhlíða gjöf ásamt efavírenz
HJARTA- OG ÆDALYF		
Kalsíumgangalokar		
Diltíazem/Efavírenz (240 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Diltíazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 til ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 til ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 til ↓ 75) Desacetýl diltíazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 til ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 til ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 til ↓ 75) N-mónódesmetýl diltíazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 til ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 til ↓ 52) Efavírenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 til ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 til ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 til ↑ 26) (CYP3A4 örvun) Aukningin á lyfjahvarfabreytum efavírenz er ekki talin klínískt marktæk.	Skammtaaðlögun diltíazem skal ráðast af klínískri svörun (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir diltíazem). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Verapamíl, Felodipín, Nifedipín og Nicardipín	Milliverkun ekki rannsökuð. Þegar efavírenz er notað samtímis kalsíumgangaloka sem er ensímhvarfefni CYP3A4, er hugsanlegur möguleiki á lækkun í plasmaþéttni kalsíumgangalokans.	Skammtaaðlögun kalsíumgangaloka skal ráðast af klínískri svörun (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir viðeigandi kalsíumgangaloka).
BLÓÐFITULÆKKANDI LYF		
HMG Co-A redúktasahemlar		
Atorvastatín/Efavírenz (10 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Atorvastatín: AUC: ↓ 43% (↓ 34 til ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 til ↓ 26) 2-hýdroxý atorvastatín: AUC: ↓ 35% (↓ 13 til ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 til ↓ 23) 4-hýdroxý atorvastatín: AUC: ↓ 4% (↓ 0 til ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 til ↓ 51) Heildar, virkir HMG Co-A redúktasahemlar: AUC: ↓ 34% (↓ 21 til ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 til ↓ 26)	Fylgjast skal reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærð atorvastatíns (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir atorvastatín). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Pravastatín/Efavírenz (40 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Pravastatín: AUC: ↓ 40% (↓ 26 til ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 til ↑ 12)	Fylgjast skal reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærð pravastatíns (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir pravastatín). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Simvastatín/Efavírenz (40 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Simvastatín: AUC: ↓ 69% (↓ 62 til ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 til ↓ 79) Simvastatín sýra: AUC: ↓ 58% (↓ 39 til ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 til ↓ 58) Heildar, virkir HMG Co-A redúktasahemlar: AUC: ↓ 60% (↓ 52 til ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 til ↓ 78) (CYP3A4 örvun) Samhliða gjöf efavírenz ásamt atorvastatíni, pravastatíni eða simvastatíni hafði hvorki áhrif á AUC fyrir efavírenz né C _{max} gildi efavírenz.	Fylgjast skal reglulega með kólesterólgildum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammtastærð simvastatíns (vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir simvastatín). Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir efavírenz.
Rosuvastatin/Efavírenz	Milliverkanir eru ekki rannsakaðar. Rosuvastatin er útskilið að stórum hluta óbreytt í hægðum, því er ekki gert ráð fyrir milliverkun við efavírenz.	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lyfin.
GETNAÐARVARNALYF MEÐ HORMÓNUM		
Til inntöku: Etinýlestradíól+Norgestímát/Efavírenz (0,035 mg+0,25 mg einu sinni á dag/ 600 mg einu sinni á dag)	Etinýlestradíól: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 til ↓ 25) Norelgestrómin (virkt umbrotsefni): AUC: ↓ 64% (↓ 62 til ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 til ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 til ↓ 85) Levónorgestrel (virkt umbrots-efni): AUC: ↓ 83% (↓ 79 til ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 til ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 til ↓ 90) (örvun á efnaskiptum) Efavírenz: milliverkun ekki klínískt marktæk. Ekki er vitað um klínísk mikilvægi þessara áhrifa.	Nota skal örugga hindrandi getnaðarvörn auk getnaðarvarnarlyfja með hormónum (sjá kafla 4.6).

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Til inndælingar: Forða-medroxýprógesterón asetat (DMPA)/Efavírenz (150 mg i.m., stakur skammtur af DMPA)	Í 3ja mánaða rannsókn á milliverkunum sást ekki marktækur munur á lyfjahvarfafræðilegum kennistærðum MPA (medroxýprógesterón acetat) á milli þátttakenda sem fengu efavírenz andrettróveiru meðferð og þátttakenda sem ekki fengu andrettróveiru meðferð. Sambærilegar niðurstöður sástu hjá öðrum rannsóknaraðilum, þó plasma þéttni MPA hafi verið breytilegri í seinni rannsókninni. Í báðum rannsóknunum hélst plasma þéttni prógesteróns hjá þátttakendum sem fengu efavírenz og DMPA lág í samræmi við bælingu á egglosi.	Vegna takmarkaðra fyrirbyggjandi upplýsinga, skal nota örugga hindrandi getnaðarvörn auk getnaðarvarnarlyfja með hormónum (sjá kafla 4.6).
Vefjalyf: Etónógestrel/Efavírenz	Búast má við minnkaðri útsetningu á etónógestrel (CYP3A4 örvun). Einstaka tilkynningar hafa borist eftir markaðssetningu um misbrest í getnaðarvörn með etónógestrel hjá efavírenz útsettum sjúklingum.	Nota skal örugga hindrandi getnaðarvörn auk getnaðarvarnarlyfja með hormónum (sjá kafla 4.6).
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Ónæmisbælandi lyf sem eru umbrotin af CYP3A4 (þ.m.t. cíklósporín, takrólímus, sírólímus)/Efavírenz	Milliverkun ekki rannsökuð. Gera má ráð fyrir minnkaðri útsetningu fyrir ónæmisbælandi lyfjum (CYP3A4 virkjun). Ekki er gert ráð fyrir að þessi ónæmisbælandi lyf hafi áhrif á útsetningu fyrir efavírenz.	Hugsanlega þarf skammtaöðlögðun á ónæmisbælandi lyfjunum. Mælt er með því að gaumgæfilega sé fylgst með þéttni ónæmisbælandi lyfja í að minnsta kosti 2 vikur (þar til stöðugri þéttni er náð) þegar meðferð með efavírenz er hafin eða stöðvuð.
ÓPÍÓÍÐAR		
Metadón/Efavírenz (stöðugur viðhaldsskammtur, 35-100 mg einu sinni á dag/600 mg einu sinni á dag)	Metadón: AUC: ↓ 52% (↓ 33 til ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 til ↓ 59) (CYP3A4 örvun) Rannsókn á HIV sýktum sprautufíklum sýndi að samtímis notkun efavírenz og metadóns leiddi til lækkunar á plasmabéttni metadóns og fráhvarfseinkenni ópíata komu í ljós. Metadón skammturinn var aukinn að meðaltali um 22% til að koma í veg fyrir fráhvarfseinkenni.	Forðast skal samhliða gjöf með efavírenz vegna hættu á lengingu QTc bils (sjá kafla 4.3).

Lyf eftir meðferðarsviðum (skammtur)	Áhrif á þéttilyfs Meðal prósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ásamt öryggisbili sé það til staðar ^a (verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf ásamt efavírenz
Búprenorfín/naloxón/Efavírenz	Búprenorfín: AUC: ↓ 50% Norbúprenorfín: AUC: ↓ 71% Efavírenz: Engar klínískt marktækar milliverkanir á lyfjahvörf.	Enginn sjúklingur sýndi fráhvarseinkenni þrátt fyrir minnkaða útsetningu á búprenorfíni Ekki er víst að þörf sé á skammtaaðlögun á búprenorfíni eða efavírenz þegar þessi lyf eru gefin samhliða.

^a 90% öryggisbil nema annað sé tekið fram.

^b 95% öryggisbil.

Aðrar milliverkanir: Efavírenz binst ekki við kannabínóíðviðtaka. Tilkynnt hefur verið um fölsk jákvæð próf í sumum skimunarprófum fyrir kannabínóíðum í þvagi hjá ósýktum og HIV-sýktum þátttakendum sem hafa fengið efavírenz. Í slíkum tilfellum er mælt með staðfestingu með sértækari aðferð eins og gas- og massagreiningu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Hindrandi getnaðarvörn skal ávallt nota samhliða öðrum getnaðarvörnum (t.d. getnaðarvarnartöflum eða öðrum hormónagetnaðarvörnum, sjá kafla 4.5). Þar sem efavírenz hefur langan helmingunartíma er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn í 12 vikur eftir að efavírenz meðferð er hætt.

Meðganga

Ekki má nota efavírenz á meðgöngu nema meðferðin sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Framkvæma verður þungunarpróf hjá konum á barneignaraldri áður en meðferð með efavírenz er hafin (sjá kafla 5.3).

Borist hafa sjö afturvirkar tilkynningar um greiningar sem samræmast taugagangagöllum, þ.m.t. mengis- og mænuhaull (myelomeningocele), í öllum tilvikum hjá mæðrum sem voru útsettar fyrir efavírenzi (að undanskildum töflum sem innihalda fasta skammtasamsetningu af efavírenz) á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Greint hefur verið frá tveimur viðbótartilvikum (1 framvirkt og 1 afturvirkt) þ.m.t. tilvikum sem samræmast taugagangagöllum í tengslum við töflu sem inniheldur fasta skammtasamsetningu af efavírenzi, emtrícítabíni og tenófóvír dísóproxíl. Orsakasamband milli þessara tilvika og notkunar efavírenz hefur ekki verið staðfest og samnefnari er ekki þekktur. Þar sem taugagangagallar eiga sér stað á fyrstu 4 vikum fósturþroska (en þá lokast taugagöngin), myndi hugsanleg áhætta varða konur sem eru útsettar fyrir efavírenzi á fyrsta þriðjungi meðgöngu.

Frá og með júlí 2013 hafa borist framvirkar tilkynningar í gagnagrunn fyrir skráningu á notkun andretróveirulyfja á meðgöngu (Antiretroviral Pregnancy Registry) um niðurstöður 904 þungana, hjá konum sem fengu meðferð með efavírenzi á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sem leiddu til fæðingar 766 lifandi barna. Greint var frá einu barni með taugagangagalla (neural tube defect) og tíðni og mynstur annarra fæðingargalla var svipað og hefur sést hjá börnum sem voru útsett fyrir meðferð sem innihélt ekki efavírenz, sem og hjá þeim sem voru í HIV-neikvæða samanburðarhópnum. Tíðni taugagangagalla hjá fólki almennt er á bilinu 0,5-1 tilfelli á hverjar 1.000 fæðingar lifandi barna.

Vanskapanir hafa sést á fósturum hjá öpum sem hafa fengið efavírenz (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Sýnt hefur verið fram á að efavírenz skilst út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif efavírenz á nýbura/ungabörn. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með efavírenz stendur. Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Áhrif efavírenz á frjósemi hjá karlkyns og kvenskyns rottum hafa aðeins verið metin við skammtastærðir sem valda almennri útsetningu fyrir lyfinu (systemic drug exposure) sem er jöfn eða minni en útsetning hjá mönnum sem fá ráðlagða skammta af efavírenz. Í þessum rannsóknum dró efavírenz ekki úr mökun eða frjósemi hjá karlkyns eða kvenskyns rottum (skammtar allt að 100 mg/kg/tvisvar á dag), og hafði ekki áhrif á sæði eða afkvæmi hjá meðhöndluðum karlkyns rottum (skammtar allt að 200 mg/tvisvar á dag). Æxlunargeta afkvæma fæddra af kvenkyns rottum sem fengið höfðu efavírenz var óbreytt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Efavírenz getur valdið svima, skertri einbeitingu og/eða svefnhöfða. Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að forðast hugsanlega hættuleg verkefni svo sem akstur og notkun véla, verði þeir varir við fyrrgreind einkenni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Efavírenz hefur verið rannsakað hjá rúmlega 9.000 sjúklingum. Í undirhópi 1.008 fullorðinna sjúklinga sem fengu 600 mg af efavírenzi á dag samhliða próteasahemlum og/eða NRTI lyfjum í klínískum samanburðarrannsóknum voru algengustu aukaverkanirnar sem a.m.k. voru miðlungsmiklar og komu fram hjá a.m.k. 5% sjúklinga, eftirfarandi: Útbrot (11,6%), svimi (8,5%), ógleði (8,0%), höfuðverkur (5,7%) og þreyta (5,5%). Mest áberandi aukaverkanirnar í tengslum við efavírenz voru útbrot og einkenni frá taugakerfi. Einkenni frá taugakerfi byrja vanalega fljótlega eftir upphaf meðferðar og batna oftast eftir 2-4 vikur. Alvarleg húðviðbrögð, svo sem Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaróðasótt (erythema multiforme), geðrænar aukaverkanir þ.m.t. alvarlegt þunglyndi, sjálfsvíg og hegðun sem svipar til geðrofs og köst hafa verið tilkynnt hjá sjúklingum sem fá efavírenz. Gjöf efavírenz með fæðu getur aukið útsetningu fyrir efavírenzi og valdið aukinni tíðni aukaverkana (sjá kafla 4.4).

Langtíma öryggi meðferða sem innihéldu efavírenz var rannsakað í samanburðarrannsókn (006) þar sem sjúklingarnir fengu annaðhvort efavírenz + zidovúdín + lamivúdín (n = 412, miðgildi meðferðarlengdar 180 vikur), efavírenz + indinavír (n = 415, miðgildi meðferðarlengdar 102 vikur) eða indinavír + zidovúdín + lamivúdín (n = 401, miðgildi meðferðarlengdar 76 vikur). Í þessari rannsókn komu engin ný vandamál í ljós er varða öryggi efavírenz við langtímanotkun lyfsins.

Tafla yfir aukaverkanir

Hér á eftir eru skráðar miðlungs alvarlegar eða alvarlegar aukaverkanir sem er að minnsta kosti hugsanlegt að tengist meðferðaráætluninni (að mati rannsóknarlækna) og greint er frá í klínískum rannsóknum á efavírenz í ráðlögðum skömmtum í samsettri meðferð (n = 1.008). Einnig eru skráðar aukaverkanir, með skáletrun, sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu í tengslum við samsettar andretróveirumeðferðir með efavírenz. Tíðni er skilgreind í eftirtöldum flokkum: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Ónæmiskerfi	
sjaldgæfar	Ofnæmi
Efnaskipti og næring	
algengar	Of há gildi þríglýseríða í blóði*
sjaldgæfar	Of há gildi kólesteróls í blóði*
Geðræn vandamál	
algengar	óeðlilegir draumar, kvíði, þunglyndi, svefnleysi*
sjaldgæfar	geðhrif, árásargirni, rugl, sæluvíma, ofskynjanir, oflæti, ofsóknarkennd (paranoia), <i>geðrofi</i> †, sjálfsvígstilraunir, sjálfsvígshugleiðingar, geðstjarfi*
mjög sjaldgæfar	<i>ranghugmyndir</i> ††, <i>hugsýki (neurosis)</i> ††, <i>sjálfsvíg</i> ††*
Taugakerfi	
algengar	<i>samhæfingar- og jafnvægistruflanir tengdar litla heila</i> †, athyglisbrestur (3,6%), svimi (8,5%), höfuðverkur (5,7%), svefnhöfgi (2,0%)*
sjaldgæfar	órói, minnisleysi, slingur (ataxia), óeðlileg samhæfing, krampar, afbrigðilegar hugsanir, <i>skjálfti</i> †
tíðni ekki þekkt	<i>heilakvilli</i>
Augu	
sjaldgæfar	þokusýn
Eyru og vöfundarhús	
sjaldgæfar	<i>eyrnasuð</i> †, svimi (vertigo)
Æðar	
sjaldgæfar	<i>roði</i> †
Meltingarfæri	
algengar	kviðverkir, niðurgangur, ógleði, uppköst
sjaldgæfar	brísbólga
Lifur og gall	
algengar	hækkun á aspartat-amínótransferasa (AST)*, hækkun á alanín-amínótransferasa (ALT)*, hækkun á gamma-glútamýltransferasa (GGT)*
sjaldgæfar	bráð lifrabólga
mjög sjaldgæfar	<i>lifrabíln</i> ††*

Húð og undirhúð	
mjög algengar	útbrot (11,6%)*
algengar	kláði
sjaldgæfar	regnbogaroði, Stevens-Johnson heilkenni*
mjög sjaldgæfar	ljósskinnþroti (photoallergic dermatitis) [‡]
Æxlunarfæri og brjóst	
sjaldgæfar	brjóstastækkun hjá körlum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
algengar	þreyta

* [‡], ^{‡‡} sjá nánari lýsingar í kaflanum *Lýsing á völdum aukaverkunarum*.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Upplýsingar varðandi eftirlit eftir markaðssetningu

[‡] Þessar aukaverkanir komu fram í eftirliti eftir markaðssetningu, tíðni var samt sem áður ákvörðuð með því að nota gögn frá 16 klínískum rannsóknum (n=3.969).

^{‡‡} Þessar aukaverkanir komu fram í eftirliti eftir markaðssetningu, en ekki tilkynntar sem lyfjatengdar aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu efavírenz í 16 klínískum rannsóknum. Tíðniflokkunin á „mjög sjaldgæfar“ var skilgreind samkvæmt viðmiðunarreglum fyrir samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) (útg. 2. sept 2009) byggt á áætluðum efri 95% öryggismörkum fyrir 0 tilfelli að gefnum fjölda þeirra sem meðhöndlaðir hafa verið með efavírenz í þessum klínísku rannsóknum (n=3.969).

Útbrot

Í klínískum rannsóknum fengu 26% sjúklinga sem fengu 600 mg af efavírensi húðútbrot, í samanburði við 17% sjúklinga á samanburðarmeðferð. Húðútbrot voru talin vera í tengslum við meðferð hjá 18% sjúklinga á efavírenz meðferð. Alvarleg útbrot komu fram hjá innan við 1% sjúklinga á efavírenz meðferð og 1,7% hættu á meðferðinni vegna útbrot. Tíðni regnbogaroðasóttar (erythema multiforme) og Stevens-Johnson heilkennis var u.þ.b. 0,1%.

Útbrot eru yfirleitt væg eða miðlungsmikil dröfnuörðuhúðútbrot (maculopapular) sem eiga sér stað á fyrstu tveimur vikunum í upphafi efavírenz meðferðar. Hjá flestum sjúklingum hverfa útbrotin innan mánaðar við áframhaldandi meðferð. Efavírenz meðferð er hægt að hefja að nýju hjá sjúklingum sem hafa hætt á meðferðinni vegna útbrot. Notkun viðeigandi andhistamína og/eða barkstera er ráðlögð þegar efavírenz meðferð er hafin að nýju.

Reynsla af notkun efavírenz hjá sjúklingum sem hafa hætt á meðferð með öðrum andretróveirulyfjum, í flokki NNRTI lyfja, er takmörkuð. Tilkynnt tíðni, aðallega byggð á afturvirkum niðurstöðum frá útgefnum rannsóknum, á endurteknum útbrotum í framhaldi af því að skipt er úr nevirapín meðferð í efavírenz meðferð, var á bilinu 13% til 18%, sem er samsvarandi tíðninni hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með efavírenz í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.4).

Geðræn einkenni

Alvarlegar geðrænar aukaverkanir hafa verið skráðar hjá sjúklingum í efavírenz meðferð. Í rannsóknum var tíðni alvarlegra geðrænna aukaverkana eftirfarandi:

	Efavírenz (n=1.008)	Viðmið (n=635)
- alvarlegt þunglyndi	1,6%	0,6%
- sjálfsvígshugleiðingar	0,6%	0,3%
- misheppnaðar sjálfsvígstilraunir	0,4%	0%
- ofbeldishneigð	0,4%	0,3%
- einkenni taugaveiklunar	0,4%	0,3%
- æðiseinkenni	0,1%	0%

Sjúklingar með fyrri sögu um geðræn vandamál virðast vera í meiri hættu á að fá þessar alvarlegu geðrænu aukaverkanir, og hjá þeim er tíðni ofangreindra einkenna á bilinu 0,3% fyrir æðiseinkenni til 2,0% fyrir bæði alvarlegt þunglyndi og sjálfsvígshugleiðingar. Eftir markaðssetningu lyfsins hafa verið skráð tilfelli af sjálfsvígum, ranghugmyndum, hegðun sem svipaði til geðrofs og geðstjarfa.

Einkenni frá taugakerfi

Í klínískum samanburðarrannsóknum voru eftirfarandi einkenni meðal algengra aukaverkana: svimi, svefnleysi, svefnhöfði, einbeitingarskerðing og óeðlilegir draumar. Miðlungsmikilla eða mjög mikilla einkenna frá taugakerfi varð vart hjá 19% sjúklinga (alvarlegar 2,0%) í samanburði við 9% (alvarlegar 1%) sjúklinga á samanburðarmeðferð. Í klínískum rannsóknum hættu 2% sjúklinga sem fengu efavírenz á meðferðinni vegna slíkra einkenna.

Einkenni frá taugakerfi koma yfirleitt fram á fyrsta eða öðrum degi meðferðar og hverfa yfirleitt aftur eftir fyrstu 2 – 4 vikurnar. Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum var miðgildistími (median time) frá inntöku lyfsins þar til dæmigerð einkenni frá taugakerfi komu fram ein klst. og miðgildistími sem einkenni stóðu þrjár klukkustundir. Einkenni frá taugakerfi geta verið algengari þegar efavírenz er tekið samhliða máltíðum, hugsanlega vegna aukinnar þéttni efavírenz í plasma (sjá kafla 5.2). Sé lyfið tekið inn fyrir svefn virðist það auka þol gagnvart þessum einkennum og er það því ráðlagt á fyrstu vikum meðferðar svo og hjá þeim sem hafa áframhaldandi einkenni frá taugakerfi (sjá kafla 4.2). Hvorki minnkun skammta né skipting dagsskammtarins hafa komið að gagni.

Greining á langtíma niðurstöðum sýndu að eftir 24 vikur í meðferð voru ný tilfelli einkenna í taugakerfinu, hjá sjúklingum í efavírenz meðferð, yfirleitt svipuð og hjá þeim sem voru í samanburðarhópnum.

Eftir markaðssetningu var tilkynnt um slingur og heilakvilla í tengslum við há gildi efavírenz sem kom fram mánuðum eða árum eftir að meðferð með efavírenzi var hafin (sjá kafla 4.4).

Lifrabílin

Framvinda nokkurra þeirra tilfella lifrabílnar, sem tilkynnt hafa verið eftir markaðssetningu lyfsins, þar á meðal tilfella hjá sjúklingum sem hvorki áttu sögu um lifrarkvilla né aðra greinanlega áhættuþætti, var mjög svæsin og leiddi í sumum tilfellum til lifrarígræðslu eða dauða.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretrovírumedferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun af völdum einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsofnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu). Hinsvegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Beindrep

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Óeðlilegar niðurstöður blóð- og þvagrannsóknna

Lifransím: Hækkar á AST og ALT upp í meira en fimmföld eðlileg efri mörk áttu sér stað hjá 3% af 1.008 sjúklingum sem fengu 600 mg af efavírenzi (5 – 8% eftir langtíma meðferð í rannsókn 006). Svipaðar hækkar komu fram hjá sjúklingum á samanburðarmeðferð (5% eftir langtíma meðferð). Hækkar á GGT upp í meira en fimmföld eðlileg efri mörk áttu sér stað hjá 4% af þeim sjúklingum sem fengu 600 mg af efavírenz og 1,5 - 2% hjá sjúklingum í samanburðarmeðferð (7% sjúklinga í efavírenz meðferð og 3% sjúklinga í samanburðarmeðferð eftir langtíma meðferð). Einstaka tilfelli hækkana GGT hjá sjúklingum sem fengu efavírenz gæti stafað af ensím örvun. Í langtíma rannsókninni (006) var 1% brottfall í hvorum meðferðarhópi sökum lifrar- eða gallkvilla.

Amýlasi: Í klínískri rannsókn sem samanstóð af 1.008 sjúklingum kom fram einkennalaus hækkun á þéttni amýlasi í sermi meira en 1,5 falt efri mörk þess sem eðlilegt telst hjá 10% af sjúklingum sem voru í meðferð með efavírenz og 6% hjá sjúklingum sem voru í meðferð með viðmiðunarlyfjum. Klínískt mikilvægi einkennalausrar hækkunar á þéttni amýlasi í sermi er ókunn.

Efnaskipti

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa getur aukist meðan á andretróveirumeðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Börn

Aukaverkanir hjá börnum reyndust almennt svipaðar og hjá fullorðnum sjúklingum. Oftar var greint frá útbrotum hjá börnum (í klínískri rannsókn á 57 börnum sem fengu efavírenz í 48 vikur, komu fram útbrot í 46% tilvika) og voru þau oft meiri en hjá fullorðnum (greint var frá slæmum útbrotum hjá 5,3% barna). Íhuga mætti varnandi meðferð með viðeigandi andhistamínum áður en meðferð með efavírenz er hafin hjá börnum. Þó erfitt geti verið fyrir ung börn að greina frá einkennum frá taugakerfi virðist tíðni þeirra minni hjá börnum og þau yfirleitt væg. Í rannsókn á 57 börnum reyndust 3,5% sjúklinga fá miðlungi alvarleg einkenni frá taugakerfi, einkum svima. Ekkert barn fékk alvarleg einkenni eða þurfti að hætta meðferð vegna einkenna frá taugakerfi.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Lifransím hjá sjúklingum sem einnig eru smitaðir af lifrabólgu B eða C

Í rannsóknarniðurstöðum úr langtíma rannsókn 006, voru 137 sjúklingar sem voru í meðferð sem innihélt efavírenz (miðgildi meðferðarlengdar var 68 vikur) og 84 sjúklingar í samanburðarmeðferð (miðgildi meðferðarlengdar var 56 vikur) mótefnajákvæðir fyrir lifrabólgu B (jákvæð prófun yfirborðs-mótefnavaka, „surface antigen positive“) og/eða lifrabólgu C (jákvæð prófun fyrir lifrabólgu C-mótefni, „hepatitis C antibody positive“). Hjá þessum sýktu sjúklingum í rannsókn 006, urðu hækkar á ASAT upp í meira en fimmföld eðlileg efri mörk hjá 13% í efavírenz hópnum og 7% í samanburðarhópnum og hækkar á ALAT upp í meira en fimmföld eðlileg efri mörk áttu sér stað hjá 20% í efavírenz hópnum og 7% í samanburðarhópnum. 3% sjúklinga í efavírenz hópnum og 2% sjúklinga í samanburðarhópnum hættu þátttöku sökum lifrarsjúkdóma (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Nokkrir sjúklingar sem fyrir slysi tóku 600 mg tvisvar sama daginn hafa greint frá auknum einkennum frá taugakerfi. Hjá einum sjúklingi áttu ósjálfráðir vöðvasamdrættir sér stað.

Meðferð við ofskömmun efavírenz byggist á almennri stuðningsmeðferð, þ.á m. eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklingsins. Gefa má lyfjakol ef hugsanlega er um ófrásogað efavírenz að ræða. Sértekið mótefni gegn efavírenzi er ekki fyrir hendi. Þar sem efavírenz er að mestum hluta próteinbundið er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja svo mikið magn af lyfinu með blóðskilun, að það hafi þýðingu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til altækrar notkunar (systemic use), bakritahemlar nema nukleósíð, ATC flokkur: J05A G03

Verkunarháttur

Efavírenz er HIV-1 bakritahemill, sem ekki er nukleósíð (NNRTI). Efavírenz er HIV-1 bakritahemill en ekki með samkeppni (non-competitive) og veldur ekki marktækri hömlun á HIV-2 bakritaensíminu eða DNA fjölleiðunarensímum (polymerases) í frumum (α , β , γ eða δ).

Raflífeðlisfræði hjartans

Í opinni 3-tímabila, 3-meðferða víxlrannsókn með fastri röð með virku lyfi og lyfleysu voru áhrif efavírenz á QTc-bil metin hjá 58 heilbrigðum einstaklingum sem höfðu CYP2B6 fjölbreytni. Meðalgildi C_{max} fyrir efavírenz hjá einstaklingum með $*6/*6$ CYP2B6 arfgerð eftir gjöf 600 mg á sólarhring í 14 daga var 2,25-falt meðalgildi C_{max} miðað við einstaklinga með $*1/*1$ CYP2B6 arfgerð. Jákvað tengsl milli þéttni efavírenz og lengingar á QTc-bili komu fram. Byggt á tengslunum þéttni-QTc var meðallenging á QTc-bili með efri mörk 90% öryggisbils 8,7 msek. og 11,3 msek. eftir 600 mg dagsskammta í 14 daga hjá einstaklingum með $*6/*6$ CYP2B6 arfgerð (sjá kafla 4.5).

Verkun gegn veirum

Sú þéttni óbundins efavírenz sem þarf til að valda 90 til 95% hömlun á villigerð eða zidovúdín ónæmum einangruðum veirum úr rækt og úr sjúklingum, *in vitro*, var á bilinu 0,46 til 6,8 nM í lymphoblastoid frumulínum, einkjarna frumum úr blóði og átfrumu/einkjörnunga ræktunum.

Ónæmi

Verkun efavírenz í frumurækt gegn veiruafrbrigðum með nýjar amínósýrur á amínósýrustöðum 48, 108, 179, 181 eða 236 á bakritaensíminu og veiruafrbrigðum með nýjar amínósýrur á próteasanum, var svipuð og gegn villigerðar veiruafrbrigðum. Stakar amínósýrubreytingar sem ollu mestu ónæmi gegn efavírenzi í frumurækt eru breytingar á leucíni yfir í ísóleucín á amínósýrustað 100 (L100I, 17 til 22falt ónæmi) og lýsini yfir í aspargín á amínósýrustað 103 (K103N, 18 til 33falt ónæmi). Meira en hundraðfalt minna næmi var til staðar hjá HIV afrbrigðum sem tjáðu K103N auk annarra amínósýrubreytinga á bakritaensíminu.

K103N var algengasta amínósýrubreytingin á bakritaensíminu hjá veirum einangruðum úr sjúklingum sem urðu fyrir marktækri aukningu á veirumagni meðan klínískar rannsóknir á notkun efavírenz samhliða indinavíri eða zidovúdíni + lamivúdíni stóðu yfir. Þessi stökkbreyting kom fram hjá 90% þeirra sjúklinga sem fengu efavírenz meðferð sem brást. Amínósýrubreytingar á bakritaensíminu á amínósýrustöðum 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 eða 225 áttu sér einnig stað, en tíðni þeirra var lægri og þær urðu oft aðeins samhliða K103N. Mynstur amínósýrubreytinga í afturvirka

bakritaensíminu sem tengdust ónæmi gegn efavírenzi var óháð öðrum andretróveirulyfjum sem notuð voru samhliða efavírenzi.

Krossónæmi

Krossónæmismynstur efavírenz, nevirapíns og delavirdíns í frumurækt sýndi að K103N amínósýrubreytingin veldur minnkuðu næmi gegn öllum þremur NNRTI lyfjunum. Tvö af þremur delaviridín ónæmum klínískum afbrigðum sem rannsökuð voru, höfðu krossónæmi gegn efavírenzi og höfðu orðið fyrir K103N breytingunni. Þriðja einangraða afbrigðið hafði breytingu á amínósýrustað 236 á bakritaensíminu og ekki var um krossónæmi fyrir efavírenzi að ræða.

Einangraðar veirur úr einkjarnafrumum úr blóði sjúklinga sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á efavírenzi og höfðu einkenni um að meðferðin væri að bregðast (aukið veirumagn) voru metnar m.t.t. næmni fyrir NNRTI lyfjum. Þrettán einangraðir veirustofnar sem áður höfðu verið skilgreindir sem efavírenz ónæmir, voru einnig ónæmir fyrir nevirapíni og delaviridíni. Fimm þessara NNRTI ónæmu einangruðu veirustofna höfðu K103N breytingu á amínósýrustað 108 (V108I) í bakritaensíminu úr valíni yfir í ísóleucín. Þrír af veirustofnunum sem voru einangraðir frá sjúklingum þar sem meðferðin brást reyndust vera næmir fyrir efavírenzi í frumuræktun og einnig fyrir nevirapíni og delaviridíni.

Líkurnar á krossónæmi milli efavírenz og próteasahemla eru litlar þar sem þessi efni hindra ensím sem beinast að mismunandi hlutum veirunnar. Líkurnar á krossónæmi milli efavírenz og NRTI lyfja eru einnig litlar vegna þess að þar er um mismunandi bindistaði að ræða og annan verkunarhátt.

Verkun

Efavírenz hefur ekki verið rannsakað með samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm, þ.e. með CD4 frumufjölda < 50 frumur/mm³, og ekki heldur hjá sjúklingum sem áður hafa fengið próteasahemla eða NNRTI lyf. Klínísk reynsla úr samanburðarrannsóknum með lyfjasamsetningar sem innihalda didanósín og/eða zalcitabín er takmörkuð.

Tvær samanburðarránnsóknir (006 og ACTG 364) sem stóðu í u.þ.b. eitt ár, þar sem efavírenz var gefið samhliða NRTI lyfjum og/eða próteasahemlum, hafa sýnt að veirumagn fer undir mælanleg mörk og CD4 eítilfrumufjöldi eykst hjá HIV sýktum sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð gegn retróveirum og þeim sem hafa fengið meðferð með NRTI lyfjum. Rannsókn 020 sýndi svipaða virkni, á 24 vikna tímabili, hjá sjúklingum sem fengið höfðu meðferð með NRTI lyfjum. Í þessum rannsóknum var efavírenz skammturinn 600 mg einu sinni á dag, en indinavír skammturinn var 1.000 mg á 8 klst. fresti þegar það var gefið samhliða efavírenzi og 800 mg á 8 klst. fresti þegar það var gefið án efavírenz. Nelfinavír skammturinn var 750 mg þrisvar sinnum á dag. Staðlaðir skammtar af NRTI lyfjum voru gefnir á 12 klst. fresti í öllum rannsóknum.

Rannsókn 006, var slembiröðuð, opin rannsókn þar sem efavírenz + zidovúdín + lamivúdín eða efavírenz + indinavír var borið saman við indinavír + zidovúdín + lamivúdín hjá 1.266 sjúklingum sem máttu ekki hafa fengið efavírenz-, lamivúdín-, NNRTI-, og próteasahemla áður. Meðal fjöldi CD4 frumna á grunnlínu var 341 frumur/mm³ og meðal HIV-RNA á grunnlínu voru 60.250 eintök/ml. Niðurstöður um virkni úr rannsókn 006, hjá 614 sjúklingum sem höfðu verið að minnsta kosti 48 vikur í rannsókninni, eru gefnar upp í töflu 3. Í greiningu á svörum sjúklinga við meðferðinni (greiningin gerir ráð fyrir því að ef meðferð er hætt jafngildi það því að meðferð hafi brugðist (non completer equals failure analysis: NC = F)) voru sjúklingar sem hættu í rannsókninni af einhverjum ástæðum og einnig sjúklingar sem vantaði mælingu á HIV-RNA taldir hafa HIV-RNA yfir 50 eða yfir 400 eintök/ml á þeim tíma sem mælingar vantaði, ef næst á undan eða eftir var mæling þar sem magn veirunnar var yfir mælanlegum mörkum.

Tafla 3: Niðurstöður um virkni í rannsókn 006

		Hlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð (NC = F ^a) HIV-RNA í plasma		Meðalbreyting frá CD4 frumufjölda í upphafi frumur/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 eintök/ml (95% C.I. ^b)	< 50 eintök/ml (95% C.I. ^b)	
Meðferð ^d	n	48 vikur	48 vikur	48 vikur
EFV +	202	67%	62%	187
ZDV + 3TC		(60%, 73%)	(55%, 69%)	(11,8)
EFV + IDV	206	54%	48%	177
		(47%, 61%)	(41%, 55%)	(11,3)
IDV +	206	45%	40%	153
ZDV + 3TC		(38%, 52%)	(34%, 47%)	(12,3)

^a NC = F, ekki lokið = meðferð hefur brugðist

^b C.I., öryggisbil

^c S.E.M., staðalvilla meðalgildis.

^d EFV, efavírenz; ZDV, zidovúdín; 3TC, lamivúdín; IDV, indinavír.

Langtíma niðurstöður eftir 168 vikur í rannsókn 006 (160 sjúklingar á efavírenz + indinavír meðferð, 196 sjúklingar á efavírenz + zidovúdín + lamivúdín meðferð og 127 sjúklingar á indinavír + zidovúdín + lamivúdín meðferð luku rannsókninni) benda til varanleika svörunar þegar mið er tekið af hlutfalli sjúklinga með HIV RNA < 400 eintök/ml, HIV RNA < 50 eintök/ml og þegar mið er tekið af meðal-breytingu á fjölda CD4 frumna á grunnlínu.

Niðurstöður um virkni fyrir rannsóknir ACTG 364 og 020 er að finna í töflu 4. Í ACTG 364 rannsókninni voru 196 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með NRTI lyfjum en ekki próteasahemlum eða NNRTI lyfjum. Í rannsókn 020 voru 327 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með NRTI lyfjum en ekki próteasahemlum eða NNRTI lyfjum. Læknum var heimilt að breyta NRTI meðferð sjúklinganna við upphaf rannsóknarinnar. Svarhlutfall var hæst hjá sjúklingum sem breyttu um NRTI lyf.

Tafla 4: Niðurstöður um virkni í rannsóknum ACTG 364 og 020

Rannsókn nr./ Meðferð ^b	n	Hlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð (NC = F ^a) HIV-RNA í plasma				Meðalbreyting frá CD4 frumfjölda í upphafi	
		%	(95% C.I. ^c)	%	(95% C.I.)	frumur/mm ³	(S.E.M. ^d)
Rannsókn ACTG 364		< 500 eintök/ml		< 50 eintök/ml			
48 vikur							
EFV + NFV + NRTI-lyf	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTI-lyf	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTI-lyf	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Rannsókn 020		< 400 eintök/ml		< 50 eintök/ml			
24 vikur							
EFV + IDV + NRTI-lyf	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI-lyf	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC = F, ekki lokið = meðferð hefur brugðist.

^b EFV, efavírenz; ZDV, zidovúdín; 3TC, lamivúdín; IDV, indinavír; NRTI, núkleósíð bakritahemlar; NFV, nelfinavír.

^c C.I., öryggisbil fyrir hlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð.

^d S.E.M., staðalvilla meðalgildis.

---, ekki framkvæmd.

Börn: ACTG 382 er yfirstandandi rannsókn, án samanburðarhóps, hjá 57 börnum (3 – 16 ára) sem hafa fengið NRTI lyf. Rannsóknin á að greina lyfjahvörf, verkun gegn veirum og öryggi notkunar efavírenz samhliða nelfinavíri (20 – 30 mg/kg þrisvar sinnum á dag) og einu eða fleiri NRTI lyfjum. Upphafsskammtur efavírenz var samsvarandi 600 mg skammti (skammtur var ákvarðaður samkvæmt líkamsyfirborði sem reiknað er út frá líkamsþyngd). Hlutfall þeirra sem svöruðu meðferð, samkvæmt NC = F greiningu á hlutfalli sjúklinga með HIV-RNA í plasma < 400 eintök/ml í 48. viku, var 60% (95%, C.I. 47,72), og 53% (C.I. 40,66) hjá sjúklingum sem HIV-RNA í plasma var < 50 eintök/ml. Meðalfjöldi CD4 frumna jókst um $63 \pm 34,5$ frumur/mm³ frá því sem hann var í upphafi. Tímalengd svörunar var svipuð og hjá fullorðnum sjúklingum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Hámarksplasmaþéttni efavírenz, 1,6 - 9,1 míkrom var náð 5 klst. eftir inntöku stakra 100 mg til 1.600 mg skammta sem gefnir voru heilbrigðum sjálfboðaliðum. Skammtaháð aukning á C_{max} og AUC átti sér stað af skömmtum allt að 1.600 mg, en aukningin var minni en sem samsvaraði aukningu skammta sem bendir til þess að frásog sé minnkað við stærri skammta. Sá tími sem tók að ná hámarksplasmaþéttni (3 - 5 klst.) breyttist ekki við endurtekna skammta og náði plasmaþéttin jafnvægi á 6 – 7 dögum.

Hjá HIV sýktum sjúklingum voru meðalgildi C_{max}, meðalgildi C_{min} og meðalgildi AUC línuleg við jafnvægi, þegar gefnir voru 200 mg, 400 mg og 600 mg skammtar einu sinni á dag. Hjá 35 sjúklingum sem fengu 600 mg af efavírenzi einu sinni á dag, var meðalgildi C_{max} við jafnvægi $12,9 \pm 3,7$ míkrom (29%) [meðalgildi $\pm$ S.D. (% C.V.)], og meðalgildi C_{min} var $5,6$ míkrom $\pm 3,2$ míkrom (57%) og AUC var 184 ± 73 míkrom·klst (40%).

Fæðuáhrif

AUC fyrir efavírenz eftir gjöf staks 600 mg skammts af filmuhúðuðum efavírenz töflum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst um 28% (90% CI: 22 – 33%) og C_{max} jókst um 79% (90% CI: 58 – 102%) þegar lyfið var gefið með fituríkri máltíð miðað við þegar það var gefið á fastandi maga (sjá kafla 4.4).

Dreifing

Efavírenz er að mestu leyti bundið plasmapróteinum í mönnum (u.þ.b. 99,5 - 99,75%), aðallega albúminu. Hjá HIV sýktum sjúklingum (fjöldi = 9) sem fengu 200 til 600 mg af efavírenzi einu sinni á dag í a.m.k. mánuð, var þéttni þess í heila- og mænuvökva frá 0,26% til 1,19% (meðaltal 0,69%) af plasmabéttni þess. Þetta hlutfall er u.þ.b. þrefalt herra en hlutfall óbundins hluta efavírenz í plasma.

Umbrot

Rannsóknir hjá mönnum og *in vitro* rannsóknir á míkrosómum úr mannalífur hafa sýnt að efavírenz umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli cytókrom P450 ferlisins yfir í hýdroxýleruð umbrotsefni með eftirfarandi glúkúróníð-tengingu þessara hýdroxýleruðu umbrotsefna. Þessi umbrotsefni eru í grundvallaratriðum óvirk gegn HIV-1. *In vitro* rannsóknirnar benda til þess að efavírenz umbroti aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP2B6 ísóensímanna og að það hamli P450 ísóensímum 2C9, 2C19 og 3A4. Í *in vitro* rannsóknum hamlaði efavírenz ekki CYP2E1 og hamlaði CYP2D6 og CYP1A2 aðeins þegar styrkur þess var mun meiri en hann er við klínískar aðstæður.

Efavírenz í plasma getur verið meira hjá sjúklingum með arfhreinan G516T erfðabreytileika af CYP2B6 ísóensíminu. Klínískt mikilvægi þessarra áhrifa er óþekkt, þó er ekki hægt að útiloka hugsanlega aukningu á tíðni og alvarleika efavírenztengdra aukaverkana.

Sýnt hefur verið fram á að efavírenz örvar CYP3A4 og CYP2B6, og veldur þannig örvun á eigin umbroti sem getur haft klíníska þýðingu hjá sumum sjúklingum. Í heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi gjöf endurtekinna 200 mg – 400 mg skammta, einu sinni á dag í 10 daga, til minni uppsöfnunar en búist var við (22 – 42% minni) og styttri helmingunartíma miðað við stakan skammt (sjá fyrir neðan). Einnig hefur verið sýnt fram á að efavírenz örvar UGT1A1. Útsetning fyrir raltegravíri (hvarfefni UGT1A1) minnkar þegar efavírenz er fyrir hendi (sjá kafla 4.5, töflu 2).

Enda þótt rannsóknir *in vitro* gefi til kynna að efavírenz hamli CYP2C9 og CYP2C19, hafa skýrslur verið mótsagnakenndar, þ.e. bæði hefur verið greint frá minnkun og aukningu á útsetningu fyrir hvarfefnum þessara ensíma, þegar þau voru gefin samhliða efavírenz *in vivo*. Hrein áhrif við samhliða notkun eru ekki ljós.

Brotthvarf

Efavírenz hefur tiltölulega langan lokahelmingunartíma, a.m.k. 52 klst. eftir einn stakan skammt og 40 – 55 klst. eftir endurtekna skammta. Um það bil 14 – 34% af geislamerktum skammti af efavírenzi skildist út með þvagi og innan við 1% af skammtinum skildist út sem óbreytt efavírenz í þvagi.

Skerðing á lifrarstarfsemi

Í rannsókn þar sem stakur skammtur efavírenz var gefinn, var helmingunartíminn tvöfalt lengri hjá þeim eina sjúklingi, af þeim sem rannsakaðir voru, sem hafði verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh Class C), sem sýnir að mun meiri uppsöfnun lyfsins er hugsanleg. Í rannsókn þar sem margir skammtar voru gefnir sást ekki marktækur munur á lyfjahvörfum efavírenz hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh Class A), miðað við samanburðarhóp. Ekki voru nægileg gögn til að skera úr um hvort miðlungs eða verulega skert lifrarstarfsemi (Child Pugh Class B eða C) hefur áhrif á lyfjahvörf efavírenz.

Kyn, kynþáttur, aldraðir

Þrátt fyrir að takmarkaðar upplýsingar bendi til þess að áhrif efavírenz verði meiri hjá konum, Asíubúum og íbúum Kyrrahafseyja, virðast þessir hópar ekki þola efavírenz verr. Rannsóknir á lyfjahvörfum efavírenz hjá öldruðum hafa ekki verið gerðar.

Börn

49 börn fengu efavírenz skammt sem jafngildir 600 mg skammti (skammtur ákvarðaður samkvæmt líkamsyfirborði sem reiknað er út frá líkamsþyngd). C_{max} við jafnvægi var 14,1 mÍkróM, C_{min} við jafnvægi var 5,6 mÍkróM og AUC var 216 mÍkróM·klst. Lyfjahvörf efavírenz voru svipuð hjá börnum og fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Efavírenz olli ekki stökkbreytingum eða sundrun litninga í hefðbundnum prófunum á eiturverkunum á erfðaeefni.

Efavírenz veldur fósturhvörfum (foetal resorption) hjá rottum. Vanskapanir áttu sér stað hjá 3 af 20 fóstur/nýburum cynomolgus apa sem fengu efavírenz skammta sem ollu plasmabéttni sem er sambærileg við þéttu hjá mönnum. Heilaleysi (anencephaly) og meðfædd eineygd (unilateral anophthalmia) ásamt tungustækkun áttu sér stað hjá einu fóstri, örsmá augu (microphthalmia) hjá öðru og klofinn gómur hjá því þriðja. Engar vanskapanir urðu á fóstur hjá rottum og kaninum sem fengu efavírenz meðferð.

Gallvegastækkun vegna frumfjölgunar átti sér stað hjá cynomolgus öpum sem fengu efavírenz í ≥ 1 ár í skömmtum sem gáfu AUC meðalgildi sem var u.þ.b. tvisvar sinnum hærra en hjá mönnum sem fá ráðlagðan skammt. Einkenni gallvegastækkunar gengu til baka þegar meðferð var hætt. Bandvefsmýndun í gallvegum hefur komið fram hjá rottum. Krampi, sem ekki var viðvarandi (non-sustained), kom fram hjá nokkrum öpum sem fengu efavírenz í ≥ 1 ár og fengu skammta sem leiddu til AUC gilda sem voru 4 til 13 sinnum hærri en hjá mönnum sem fengu ráðlagðan dagsskammt (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum sýndu aukna tíðni lifrar- og lungnaæxla hjá kvenmúsum en ekki hjá karlmúsum. Gangur æxlismyndunar og hugsanleg þýðing hennar hjá mönnum eru ekki þekkt.

Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram þegar krabbameinsvaldandi áhrif voru rannsökuð í karlmúsum og karl- og kvenrottum. Þó svo að möguleikar á krabbameinsmyndun hjá mönnum séu ekki þekktir, gefa þessar niðurstöður til kynna að lækisfræðilegur ávinningur efavírenz vegi þyngra en hugsanleg krabbameinsmyndun hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

STOCRIN 600 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni: Natríumkroskarmelósi, mÍkrókristallaður sellulósi, natríumlárylsúlfat, hýdroxýprópylsellulósi, laktósaeinhýdrat magnesíumsterat

Filmuhúð: Hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), makrógól 400, gult járnóxíð (E172), carnauba vax.

STOCRIN 50 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni: Natríumkroskarmelósi, örkristallaður sellulósi, natríumlárylsúlfat, hýdroxýprópylsellulósi, laktósaeinhýdrat, magnesíumsterat.

Filmuhúðun: Hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), makrógól 400, gult járnoxíð (E172), carnauba vax.

STOCRIN 200 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni: Natríumkroskarmelósi, örkristallaður sellulósi, natríumlárylsúlfat, hýdroxýprópýlsellulósi, laktósaeinhýdrat, magnesíumsterat.

Filmuhúðun: Hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), makrógól 400, gult járnoxíð (E172), carnauba vax.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Fyrir glös: 3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

STOCRIN 600 mg filmuhúðaðar töflur

HDPE glas með pólýprópýlen loki með barnalæsingu. Hver askja inniheldur glas með 30 filmuhúðuðum töflum.

STOCRIN 50 mg filmuhúðaðar töflur

HDPE glas með pólýprópýlen loki með barnalæsingu. Hver askja inniheldur glas með 30 filmuhúðuðum töflum.

STOCRIN 200 mg filmuhúðaðar töflur

HDPE glas með pólýprópýlen loki með barnalæsingu. Hver askja inniheldur glas með 90 filmuhúðuðum töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. maí 1999.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. apríl 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFISINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFISINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFSINS

STOCRIN 30 mg/ml mixtúra, lausn til inntöku
efavírenz

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur: Efavírenz 30 mg

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur bensósýru (E210) og bensýlalkóhól (E1519).
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

180 ml mixtúra, lausn til inntöku
Munngefarsprauta með millitengi sem ýta á niður í glasið.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið mixtúruna innan mánaðar frá því flaskan var fyrst opnuð.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/111/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

STOCRIN 30 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**LÍMMIÐI Á GLÖS****1. HEITI LYFS**

STOCRIN 30 mg/ml mixtúra, lausn
efavírenz

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur: Efavírenz 30 mg

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur bensósýru (E210) og bensýlalkóhól (E1519).
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

180 ml mixtúra, lausn
Munngjafarsprauta með millitengi sem ýta á niður í glasið.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP
Notið mixtúruna innan mánaðar frá því flaskan var fyrst opnuð.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/111/005

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR****1. HEITI LYFSINS**

STOCRIN 600 mg filmuhúðaðar töflur
efavírenz

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur: Efavírenz 600 mg

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/111/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

STOCRIN 600 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**LÍMMIÐI Á GLÖS****1. HEITI LYFSINS**

STOCRIN 600 mg filmuhúðaðar töflur
efavírenz

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur: Efavírenz 600 mg

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/111/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR****1. HEITI LYFSINS**

STOCRIN 50 mg filmhúðaðar töflur
efavírenz

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur: Efavírenz 50 mg

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/111/010

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

STOCRIN 50 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM INNRI UMBÚÐUM**LÍMMIÐI Á GLÖS****1. HEITI LYFSINS**

STOCRIN 50 mg filmhúðaðar töflur
efavírenz

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur: Efavírenz 50 mg

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/111/010

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR****1. HEITI LYFSINS**

STOCRIN 200 mg filmuhúðaðar töflur
efavírenz

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur: Efavírenz 200 mg

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/111/011

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

STOCRIN 200 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**LÍMMIÐI Á GLÖS****1. HEITI LYFSINS**

STOCRIN 200 mg filmhúðaðar töflur
efavírenz

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur: Efavírenz 200 mg

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

90 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/111/011

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Stocrin 30 mg/ml mixtúra, lausn efavírenz

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Stocrin og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að nota Stocrin
3. Hvernig nota á Stocrin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Stocrin
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Stocrin og við hverju það er notað

Stocrin, sem inniheldur virka efnið efavírenz, tilheyrir flokki lyfja gegn retróveirum svokölluðum bakritahemlum, sem ekki eru núkleósíð (NNRTI lyf). Þetta er **lyf gegn retróveirum sem vinnur gegn HIV** sýkingu með því að draga úr magni veirunnar í blóðinu. Það er notað fyrir fullorðna, unglinga og börn 3 ára og eldri.

Læknirinn hefur ávísað Stocrin fyrir þig vegna HIV sýkingar. Þegar Stocrin er tekið inn í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum, dregur það úr magni veirunnar í blóðinu. Þetta styrkir ónæmiskerfið og minnkar hættuna á að fá sjúkdóma tengda HIV sýkingu.

2. Áður en byrjað er að nota Stocrin

Ekki má nota Stocrin

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir efavírenz eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi.
- **ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.**
- **ef þú ert með hjartakvilla, eins og breytingar á taktinum eða hjartláttartíðninni, hægán hjartslátt eða alvarlegan hjartasjúkdóm.**
- ef einhver í fjölskyldu þinni (foreldrar, amma eða afi, bræður eða systur) hefur dáið skyndilega vegna hjartakvilla eða fæðst með hjartakvilla.
- ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir há eða lág gildi blóðsalta eins og kalíums eða magnesíums í blóðinu.
- **ef þú ert að taka eitthvert** eftirfarandi lyfja (sjá einnig „Notkun annarra lyfja samhliða Stocrin“):
 - **astemizól eða terfenadín** (notað til að meðhöndla ofnæmiseinkenni)
 - **bepridíl** (notað til að meðhöndla hjartasjúkdóma)

- **cisapríð** (notað til að meðhöndla brjóstsvíða)
- **ergot alkalóíða** (t.d. ergotamín, díhýdróergotamín, ergonóvín og metýlergonóvín) (notað til að meðhöndla mígreni og höfuðtaugakveisu (cluster headache))
- **mídazólám eða tríazólám** (notað til að hjálpa þér að sofa)
- **pímózíð, imipramín, amitriptylín eða clomipramín** (notað til að meðhöndla ákveðið andlegt ástand)
- **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*) (náttúru efni notað gegn þunglyndi og kvíða)
- **flecainíð, metóprólól** (notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt)
- **ákveðin sýklalyf** (makrólíðar, flúórókínólónar, imidazól)
- **tríazól sveppasýkingalyf,**
- **ákveðin lyf við malaríu**
- **metadón** (notað til að meðhöndla ópíatafíkn)
- **elbasvir/grazoprevir**

Segðu læknum þínum strax frá því ef þú tekur eitthvert þessara lyfja. Séu þessi lyf tekin inn samhliða Stocrin getur það valdið alvarlegum og jafnvel lífshættulegum aukaverkunum eða hindrað Stocrin frá því að verka á tilskilinn hátt.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Stocrin er notað.

- **Stocrin verður að taka inn samhliða öðrum lyfjum sem verka gegn HIV veirunni.** Ef þú byrjar á Stocrin meðferð vegna þess að meðferðin sem þú hefur verið á kemur ekki í veg fyrir fjölgun veirunnar, verður þú að hefja meðferð með öðru lyfi sem þú hefur ekki tekið áður, samtímis Stocrin.
- Þetta lyf lækna ekki HIV sýkingu og þú gætir haldið áfram að fá sýkingar og ýmsa sjúkdóma sem tengjast HIV sýkingu.
- Því átt þú að vera undir eftirliti læknisins á meðan þú ert í Stocrin meðferð.
- **Láttu læknum vita:**
 - **ef þú hefur sögu um geðræna vanheilsu,** þar með talið þunglyndi eða efna eða áfengis misnotkun. Segðu læknum strax frá því ef þú upplifir þunglyndi, færð sjálfsvígshugsanir eða færð skrítnar hugsanir (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*)
 - **ef þú hefur sögu um krampa (kast eða flog)** eða þú ert á flogaveikilyfjum svo sem karbamazepín, fenóbarbital og fenýtóin. Ef þú tekur eitthvað af þessum lyfjum þá gæti lækinn þurft að athuga styrk flogaveikilyfjanna í blóði til þess að vera viss um að þau verði ekki fyrir áhrifum af Stocrin. Lækninn gæti þurft að gefa þér annað flogaveikilyf
 - **ef þú hefur sögu um lifrarsjúkdóm, þar með talið virka langvinna lifrabólgu.** Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta andretroveirumeðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og jafnvel lífshættulegar aukaverkanir í lifur. Lækninn getur látið athuga lifrarstarfsemi með því að taka blóðprufur eða látið þig fá annað lyf. **Ef þú hefur alvarlegan lifrarsjúkdóm, ekki taka Stocrin** (sjá kafla 2 *Ekki má nota Stocrin*)
 - **ef þú ert með hjartakvilla, svo sem óeðlileg rafræn merki sem kallast lenging á QT bili.**

- **Þegar þú hefur hafið Stocrin meðferð, skaltu vera á varðbergi gagnvart eftirfarandi:**
 - **merki um sundl, erfiðleikar með svefn, svefnhöfgi, erfiðleikar með einbeitingu eða óeðlilegir draumar.** Þessar aukaverkanir geta byrjað á fyrsta eða öðrum degi meðferðar og ganga oftast til baka á fyrstu 2 til 4 vikunum.
 - **merki um rugl, hægur hugsanagangur og hreyfingar, og hugvilla (þrálát ímyndun) eða ofskynjanir (sjá og heyra það sem aðrir hvorki sjá né heyra).** Þessar aukaverkanir geta komið fram mánuðum eða árum eftir að meðferð með Stocrin hefst. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum skaltu segja læknum frá því.
 - **öll merki um útbrot.** Ef þú sérð einhver merki um alvarleg útbrot með blöðrum eða hita, hættu að taka Stocrin og láttu læknum þinn vita strax. Ef þú hefur fengið útbrot af öðrum bakritahemlum (NNRTI-lyf) þá getur þú verið í meiri áhættu að fá útbrot af Stocrin.
 - **öll merki um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu læknum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu. Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsofnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsofnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.
 - **beinvandamál.** Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja læknum frá því.

Börn og unglingar

Ekki er ráðlagt að nota Stocrin hjá börnum sem eru yngri en 3 ára eða vega minna en 13 kg því að það hefur ekki verið nægjanlega rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Stocrin

Þú mátt ekki nota Stocrin með ákveðnum lyfjum. Þau eru talin upp í undirkaflanum Ekki má nota Stocrin, í byrjun kafla 2. Þetta eru nokkur almenn lyf og náttúruefni (jóhannesarjurt) sem geta valdið alvarlegum milliverkunum.

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Stocrin getur milliverkað við önnur lyf, þ.á m. jurtablöndur eins og *ginkgo biloba*. Það getur haft áhrif á magn Stocrin eða annarra lyfja í blóði. Þetta getur varnað því að lyfin verki á réttan hátt eða getur valdið því að aukaverkanir versni. Í sumum tilfellum getur lækurinn þinn þurft að aðlagja skammtinn

þinn eða athuga blóðgildi þín. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum þínum eða lyfjafræðingi frá því ef þú tekur eitthvað af eftirtöldum lyfjum:

- **Önnur lyf notuð við HIV sýkingum**
 - próteasahemlar: darunavír, indinavír, lópinavír/ritonavír, ritonavír, ritonavír aukið atazanavír, saquinavír eða fosamprenavír/saquinavír. Læknirinn getur íhugað að gefa þér annað lyf eða breytt skammti próteasahemilsins.
 - maravíroc
 - samsett tafla sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenofóvír á ekki að taka með Stocrin nema læknirinn ráðleggi það þar sem það inniheldur efavírenz sem er virka innihaldsefnið í Stocrin.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við sýkingum af lifrabólgu C veiru:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvír, glecaprevir/pibrentasvír og sofosbuvir/velpatasvír/voxilaprevir.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við bakteríusýkingum, að meðtöldum berklum og alnæmistengdum mycobacterium avium complex:** klarítrómýcín, rífabútín, rífampicín. Læknirinn getur íhugað að breyta skammtinum þínum eða gefið þér annað sýklalyf. Að auki getur verið að læknirinn ávísi hærri skammti af Stocrin.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við sveppasýkingum (sveppalyf):**
 - vorikónazól. Stocrin getur minnkað magn vorikónazóls í blóðinu og vorikónazól getur aukið magn af Stocrin í blóðinu. Ef þú tekur þessi tvö lyf saman þarf að auka skammt vorikónazóls og minnka skammt efavírenz. Þú verður að athuga þetta hjá læknum fyrst.
 - ítrakónazól. Stocrin getur minnkað magn ítrakónazóls í blóði.
 - posakónazól. Stocrin getur minnkað magn posakónazóls í blóði.
- **Lyf við malaríu:**
 - Artemeter/lumefantrín: Stocrin getur minnkað magn artemeters/lumefantríns í blóðinu
 - Atóvakón/prógúaníl: Stocrin getur minnkað magn atóvakóns/prógúaníls í blóðinu.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar á krömpum/flogum (flogaveikilyf):** karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbital. Stocrin getur minnkað eða aukið magn flogaveikilyfja í blóðinu. Karbamazepín getur minnkað líkurnar á að Stocrin virki. Læknirinn þinn getur þurft að íhuga að gefa þér annað flogaveikilyf.
- **Lyf sem eru notuð til að lækka blóðfitu (einnig kölluð statín):** atorvastatín, pravastatín, simvastatín. Stocrin getur minnkað magn statína í blóðinu. Læknirinn fylgist með kólesterólgildum þínum og getur þurft að breyta statín skömmtunum.
- **Metadón** (lyf sem notað er til að meðhöndla ópiatafíkn): læknirinn gæti ráðlagt aðra meðferð.
- **Sertralín** (lyf sem notað er við þunglyndi): læknirinn getur þurft að breyta sertralín skammti þínum.
- **Búprópíón** (lyf sem notað er við þunglyndi eða til að hjálpa einstaklingum að hætta að reykja): læknirinn gæti þurft að breyta búprópíón skammtinum.
- **Diltíazem eða svipuð lyf (kallast kalsíumgangalokar. Það eru lyf sem yfirleitt eru notuð við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum):** þegar þú byrjar að taka Stocrin getur læknirinn þurft að breyta kalsíumgangaloka skammtinum.
- **Ónæmisbælandi lyf svo sem cíklósporín, sírólímus eða takrólímus** (lyf sem eru notuð til að hindra höfnun á líffæri eftir líffæraígræðslu): þegar þú byrjar að taka Stocrin eða hættir töku þess, mun læknirinn fylgjast vel með plasma gildum ónæmisbælandi lyfjanna og gæti þurft að aðlaga skammtinn.

- **Getnaðarvarnarlyf með hormónum, svo sem getnaðarvarnartöflur, getnaðarvarnarlyf til inndælingar (til dæmis Depo-Provera) eða getnaðarvarnarlyf sem sett er í vef (til dæmis Implanon):** Þú verður einnig að nota örugga hindrandi getnaðarvörn (sjá meðgöngu, brjóstagið og frjósemi). Stocrin getur minnkað virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja. Konur hafa orðið þungaðar þegar þær hafa tekið Stocrin og notað getnaðarvarnarlyf sem sett er í vef (vefjalyf), þó ekki hafi verið staðfest að Stocrin meðferðin hafi valdið því að getnaðarvörnin virkaði ekki.
- **Warfarín eða acenokúmaról** (lyf sem eru notuð til að minnka hættu á að blóð kekkist): læknirinn getur þurft að breyta warfarín eða acenokúmaról skammtinum þínum.
- **Ginkgo biloba** (jurtablanda).
- **Lyf sem hafa áhrif á hjartsláttartakt**
 - **Lyf til að meðhöndla hjartsláttaróreglu:** eins og flecainid eða metóprólól.
 - **Lyf til að meðhöndla þunglyndi** eins og imipramín, amitriptylín eða clomipramín.
 - **Sýklalyf**, þ.m.t. eftirfarandi tegundir: makrólíðar, flúórókínólónar eða imidazól.
- **Metamizol** (verkjastillandi og hitalækkandi lyf).
- **Praziquantel** (lyf til meðferðar við sýkingum af völdum sníkjuorma).

Meðganga og brjóstagið

Konur eiga ekki að verða þungaðar meðan á meðferð með Stocrin stendur né í 12 vikur eftir að meðferð er hætt. Hugsanlega fer læknirinn fram á að þú takir þungunarpróf til þess að tryggja að ekki sé um þungun að ræða áður en Stocrin meðferð hefst.

Séu líkur á að þú verðir þunguð meðan á Stocrin meðferð stendur skal örugg hindrandi getnaðarvörn (t.d. smokkur) ávallt notuð samhliða öðrum getnaðarvörnum s.s. getnaðarvarnartöflum og öðrum hormónagetnaðarvörnum (s.s. ígræddum getnaðarvörnum og getnaðarvarnarsprautum). Efavírenz getur verið áfram í blóðinu í einhvern tíma eftir að meðferð er hætt. Þess vegna er ráðlagt að halda áfram að nota getnaðarvarnir sem lýst er hér að ofan í 12 vikur eftir að meðferð er hætt.

Greindu læknum án tafar frá því ef þú ert þunguð eða ætlar að verða þunguð. Ef þú ert þunguð ættir þú aðeins að nota Stocrin ef þú og læknirinn teljið brýna nauðsyn bera til. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Alvarlegir fæðingargallar hafa komið fram hjá ófæddum dýrum og hjá börnum kvenna sem hafa fengið meðferð með efavírenz eða samsettu lyfi sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír, á meðgöngu. Hafir þú tekið Stocrin eða samsetta töflu sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír á meðgöngu getur læknirinn óskað eftir reglulegum blóðprufum og öðrum greiningarprófum til að fylgjast með þroska barnsins.

Ekki er mælt með brjóstagið hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagið átt þú að ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.

Akstur og notkun véla

Stocrin inniheldur efavírenz og getur valdið svima, skertri einbeitingu og syfju.

Ef þú verður fyrir þessum áhrifum, ekki aka eða stjórna vélum.

Stocrin 30 mg/ml mixtúra, lausn inniheldur bensósýru

Lyfið inniheldur 1 mg af bensósýru (E210) í hverjum ml.

Stocrin 30 mg/ml mixtúra, lausn inniheldur bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur allt að 0,816 mg af bensýlalkóhóli (E1519) í hverjum ml.

Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig taka á Stocrin

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Læknirinn gefur þér leiðbeiningar um rétta skammtinn.

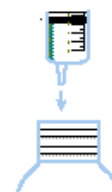
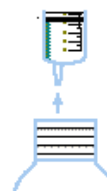
- Skammturinn fyrir fullorðna er 24 ml einu sinni á dag.
- Vera kann að auka eða minnka þurfi Stocrin skammtinn ef þú ert að taka ákveðin önnur lyf (sjá: Notkun annarra lyfja samhliða Stocrin).
- Stocrin mixtúru má taka með eða án fæðu

Skammtur Stocrin mixtúru í mg er ekki sá sami og skammtur Stocrin í filmuhúðuðum töflum.

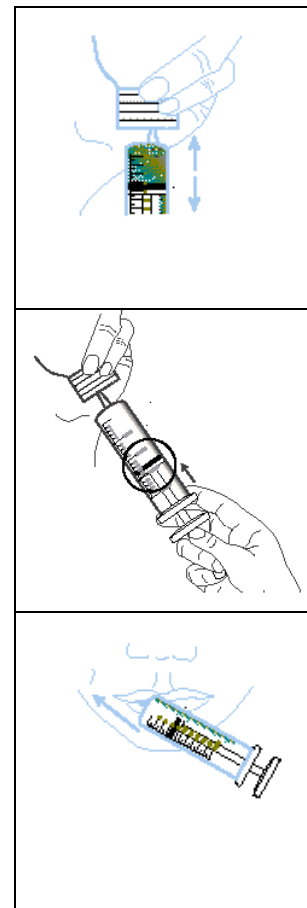
- Stocrin verður að taka inn daglega.
- Stocrin á aldrei að nota eitt sér til meðferðar við HIV sýkingu. Stocrin verður alltaf að taka inn samhliða öðrum lyfjum gegn HIV veirunni.

Mæla verður skammt Stocrin mixtúru með sprautunni sem fylgir með í umbúðunum.

- Í fyrsta sinn sem flaskan er tekin í notkun verður að setja millistykkið í flöskuhálsinn. Fyrst verður að fjarlægja lokið með barnalæsingunni og einnig innsiglið. Millistykkið sem er fastengt við sprautuna er sett niður í flöskuhálsinn og þrýst niður.
- Taktu sprautuna úr millistykkinu. Millistykkið ætti að vera niðri í flöskuhálsinum þannig að hægt sé að setja lokið á án þess að fjarlægja þurfi millistykkið.
- Flöskunni er haldið lóðréttri og sprautan er sett í millistykkið.



- Þegar sprautan er tengd skaltu snúa flöskunni. Haltu á flöskunni og sprautunni í annarri hendi og með hinni hendi dregur þú stimpilinn lítilleg fram yfir þann skammt sem á að nota. Ef loftból kemur í sprautuna, skaltu halda flöskunni öfugri og sprauta út rólega með stimplinum og draga inn nýjan skammt. Endurtaktu þar til að engar loftbólur eru í sprautunni.
- Til að mæla skammtinn nákvæmlega skaltu halda flöskunni öfugri og ýta rólega á stimpilinn þar til að efri hluti svarta hringsins á stimplinum (sem er næst sprautuoddinum) samsvarar óskuðum skammti. Snúðu flöskunni við og fjarlægðu sprautuna. Þurrkaðu millistykkið og settu lokið á.
- Áður en skammturinn er tekinn inn verður sjúklingur að sitja eða standa uppréttur. Settu sprautuoddinn rétt inn í munninn og í átt að kinninni. Ýttu rólega á stimpilinn til að nægur tími sé til að kyngja lyfinu. Mjög hröð inndæling getur leitt til köfnunar.



Eftir notkun á að þvo sprautuna í heitu sápuvatni í að minnsta kosti eina mínútu. Dragðu heita sápuvatnið í sprautuna þar til að hún er full og tæmdu hana síðan alveg. Endurtekið að minnsta kosti þrisvar sinnum. Fjarlægðu stimpilinn úr sprautunni og hreinsaðu báða hluta undir heitu rennandi vatni. Ef hlutarnir eru ekki hreinir, skaltu endurtaka þvottaleiðbeiningarnar. Áður en sprautan er sett saman aftur verða hlutarnir að vera þurrir. Ekki setja sprautuna í uppþvottavél.

Notkun handa börnum og unglingum

- Skammturinn fyrir börn sem vega 40 kg eða meira, er 24 ml einu sinni á dag.
- Skammturinn fyrir börn sem vega minna en 40 kg er reiknaður út frá líkamsþyngd og er tekinn einu sinni á dag, sjá eftirfarandi:

Líkamsþyngd kg	Stocrin mixtúra, lausn til inntöku (30 mg/ml) Skammtur (ml)	
	Börn 3 - < 5 ára	5 ára eða eldri
13 til < 15	12	9
15 til < 20	13	10
20 til < 25	15	12
25 til < 32,5	17	15
32,5 til < 40	-	17
≥ 40	-	24

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur inn of mikið af Stocrin hafðu samband við lækinn eða næsta sjúkrahús til að fá ráð. Geymdu lyfið í umbúðunum svo þú getur auðveldlega útskýrt hvað þú tókst.

Ef gleymist að taka Stocrin

Reyndu að gleyma ekki skammti. **Ef þú gleymir skammti** skaltu taka næsta skammt svo fljótt sem auðið er. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú þarft á

aðstoð að halda við að ákveða heppilegasta tímann til að taka lyfið inn skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota Stocrin

Þegar þú átt orðið lítið magn eftir af Stocrin skaltu útvega þér meira, hjá læknum eða lyfjafræðingi. Þetta er mjög mikilvægt vegna þess að magn veirunnar getur aukist þegar lyfið er ekki tekið inn, jafnvel þó aðeins sé um stuttan tíma að ræða. Veiran getur þá orðið erfiðari viðureignar.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum. Þegar HIV sýking er meðhöndluð þá er ekki alltaf hægt að greina hvort aukaverkanir eru vegna Stocrin eða af völdum annarra lyfja sem þú ert að taka, eða af völdum HIV sjúkdómsins sjálfs.

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við Stocrin, í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn HIV veirunni, eru m.a.: Húðútbrot og áhrif á taugakerfi.

Þú ættir að ráðfæra þig við lækinn ef þú færð útbrot þar sem sum útbrot geta verið alvarleg. Engu að síður hverfa útbrotin í flestum tilfellum án þess að Stocrin meðferðinni sé breytt. Útbrot voru algengari hjá börnum en fullorðnum sem fengu Stocrin meðferð.

Einkenni frá taugakerfi koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar og minnka svo á fyrstu vikunum. Í einni rannsókn komu einkenni frá taugakerfi oft fram á fyrstu 1-3 klukkustundunum eftir að skammtur er tekinn. Ef þú færð slík einkenni ráðleggur læknirinn þér e.t.v. að taka Stocrin inn fyrir svefn. Sumir sjúklingar fá alvarleg einkenni sem hafa áhrif á lundarfarir eða getu til að hugsa skýrt. Sumir sjúklingar hafa framið sjálfsmorð. Þessi vandamál eru tíðari hjá sjúklingum sem hafa áður átt við geðræn vandamál að stríða. Auk þess geta einkenni frá taugum (t.d. rugl, hægur hugsanagangur og hreyfingar, og hugvilla [þrálát ímyndun] eða ofskynjanir [sjá og heyra það sem aðrir hvorki sjá né heyra]) komið fram mánuðum eða árum eftir að meðferð með Stocrin hefst. Greindu læknum alltaf frá því án tafar ef þú færð slík einkenni eða einhverjar aukaverkanir á meðan þú ert í Stocrin meðferð.

Niðurgangur kom fram hjá börnum sem tóku Stocrin mixtúru, lausn og nelfínávír samhliða öðrum lyfjum gegn retróveirum.

Segðu læknum frá því ef þú verður var við einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum:

Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum)

- útbrot

Algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 notendum)

- óeðlilegir draumar, erfiðleikar við einbeitingu, sundl, höfuðverkur, erfiðleikar með svefn, sljóleiki, samhæfingar- eða jafnvægistruflanir
- magaverkur, niðurgangur, ógleði, uppköst
- kláði
- þreyta
- kvíði, þunglyndi

Blóðrannsóknir geta sýnt:

- hækkuð gildi lifrænsíma í blóði
- hækkuð gildi þríglýseríða (fitusýra) í blóði

Sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 notendum)

- taugaveiklun, gleymaska, rugl, köst (flog), undarlegar hugsanir
- þokusýn
- finnast allt snúast eða halla (svimi)
- verkur í kvið (maga) vegna bólgu í brisi
- ofnæmisviðbrögð sem geta valdið alvarlegum viðbrögðum í húð (regnbogaroði, Stevens-Johnson heilkenni)
- gul húð eða augu, kláði eða verkur í kvið (maga) vegna bólgu í lifur
- brjóstastækkun hjá körlum
- reiði, skapgerðabreytingar, sjá eða heyra hluti sem eru ekki raunverulegir (ofskynjanir), oflæti (andlegt ástand sem einkennist af köflum með ofvirkni, ofsakæti eða stygglyndi) vænisyki, sjálfsmorðshugleiðingar, geðstjarfi (ástand þar sem sjúklingurinn er hreyfingarlaus og mállaus um tíma)
- flaut, hringitónn eða annar viðvarandi hávaði í eyrum
- skjálfti
- roði

Blóðrannsóknir geta sýnt:

- hækkuð gildi kólesteróls í blóði

Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 notendum)

- kláða útbrot sem stafa af viðbrögðum við sólarljósi
- lifrabilun, sem stundum hefur leitt til dauða eða lifrarígræðslu, hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá efavírenz. Flest tilfelli urðu hjá sjúklingum sem voru með lifrarkvilla fyrir, en tilkynnt hefur verið um nokkur tilfelli hjá sjúklingum sem ekki höfðu neina lifrarkvilla fyrir.
- óútskýrð vanlíðan sem tengist ekki ofskynjunum, en það getur reynst erfitt að hugsa skýrt eða skynsamlega
- sjálfsvíg

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Stocrin

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Notið Stocrin mixtúruna innan mánaðar eftir að flaskan er opnuð í fyrsta sinn.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**Stocrin inniheldur**

- Hver ml af Stocrin mixtúru inniheldur 30 mg af virka efniinu efavírenz.
- Önnur innihaldsefni eru: Meðallangar keðjur af þríglýseríðum, bensósýra (E210) og jarðarberja-/piparmyntu bragðefni [inniheldur bensýlalkóhól (E1519) og própýlenglýkól (1520)].

Lýsing á útliti Stocrin og pakkningastærðir

Stocrin 30 mg/ml mixtúra er í flöskum sem innihalda 180 ml. Munngjafarsprauta með millitengi sem ýta á niður í glasið fylgir með í umbúðunum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Stocrin 600 mg filmhúðaðar töflur efavírenz

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Stocrin og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að nota Stocrin
3. Hvernig nota á Stocrin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Stocrin
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Stocrin og við hverju það er notað

Stocrin, sem inniheldur virka efnið efavírenz, tilheyrir flokki lyfja gegn retróveirum svokölluðum bakritahemlum, sem ekki eru núkleósíð (NNRTI lyf). Þetta er **lyf gegn retróveirum sem vinnur gegn HIV** sýkingu með því að draga úr magni veirunnar í blóðinu. Það er notað fyrir fullorðna, unglinga og börn 3 ára og eldri.

Læknirinn hefur ávísað Stocrin fyrir þig vegna HIV sýkingar. Þegar Stocrin er tekið inn í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum, dregur það úr magni veirunnar í blóðinu. Þetta styrkir ónæmiskerfið og minnkar hættuna á að fá sjúkdóma tengda HIV sýkingu.

2. Áður en byrjað er að nota Stocrin

Ekki má nota Stocrin

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir efavírenz eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi.
- **ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.**
- **ef þú ert með hjartakvilla, eins og breytingar á taktinum eða hjartláttartíðninni, hægán hjartslátt eða alvarlegan hjartasjúkdóm.**
- ef einhver í fjölskyldu þinni (foreldrar, amma eða afi, bræður eða systur) hefur dáið skyndilega vegna hjartakvilla eða fæðst með hjartakvilla.
- ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir há eða lág gildi blóðsalta eins og kalíums eða magnesíums í blóðinu.
- **ef þú ert að taka eitthvert eftirfarandi lyfja (sjá einnig „Notkun annarra lyfja samhliða Stocrin“):**
 - **astemizól eða terfenadín** (notað til að meðhöndla ofnæmiseinkenni)

- **bepridíl** (notað til að meðhöndla hjartasjúkdóma)
- **cisaprið** (notað til að meðhöndla brjóstsviða)
- **ergot alkalóíða** (t.d. ergotamín, díhýdróergotamín, ergonóvín og metýlrgonóvín) (notað til að meðhöndla mígreni og höfuðtaugakveisu (cluster headache))
- **mídazólám eða tríazólám** (notað til að hjálpa þér að sofa)
- **pímózíð, imipramín, amitriptylín eða clomipramín** (notað til að meðhöndla ákveðið andlegt ástand)
- **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*) (náttúruufni notað gegn þunglyndi og kvíða)
- **flecainíð, metóprólól** (notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt)
- **ákveðin sýklalyf** (makrólíðar, flúórókínólónar, imidazól)
- **tríazól sveppasýkingalyf**,
- **ákveðin lyf við malaríu**
- **metadón** (notað til að meðhöndla ópíatafíkn)
- **elbasvir/grazoprevir**

Segðu læknum þínum strax frá því ef þú tekur eitthvert þessara lyfja. Séu þessi lyf tekin inn samhliða Stocrin getur það valdið alvarlegum og jafnvel lífshættulegum aukaverkunum eða hindrað Stocrin frá því að verka á tilskilinn hátt.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Stocrin er notað.

- **Stocrin verður að taka inn samhliða öðrum lyfjum sem verka gegn HIV veirunni.** Ef þú byrjar á Stocrin meðferð vegna þess að meðferðin sem þú hefur verið á kemur ekki í veg fyrir fjölgun veirunnar, verður þú að hefja meðferð með öðru lyfi sem þú hefur ekki tekið áður, samtímis Stocrin.
- Þetta lyf lækna ekki HIV sýkingu og þú gætir haldið áfram að fá sýkingar og ýmsa sjúkdóma sem tengjast HIV sýkingu.
- Því átt þú að vera undir eftirliti læknisins á meðan þú ert í Stocrin meðferð.
- **Láttu læknum vita:**
 - **ef þú hefur sögu um geðræna vanheilsu**, þar með talið þunglyndi eða efna eða áfengis misnotkun. Segðu læknum strax frá því ef þú upplifir þunglyndi, færð sjálfsvígshugsanir eða færð skrítnar hugsanir (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*)
 - **ef þú hefur sögu um krampa (kast eða flog)** eða þú ert á flogaveikilyfjum svo sem karbamazepín, fenóbarbital og fenýtóín. Ef þú tekur eitthvað af þessum lyfjum þá gæti lækinn þurft að athuga styrk flogaveikilyfjanna í blóði til þess að vera viss um að þau verði ekki fyrir áhrifum af Stocrin. Læknirinn gæti þurft að gefa þér annað flogaveikilyf
 - **ef þú hefur sögu um lifrarsjúkdóm, þar með talið virka langvinna lifrabólgu.** Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta andretroveirumeðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og jafnvel lífshættulegar aukaverkanir í lifur. Læknirinn getur látið athuga lifrarstarfsemi með því að taka blóðprufur eða látið þig fá annað lyf. **Ef þú hefur alvarlegan lifrarsjúkdóm, ekki taka Stocrin** (sjá kafla 2 *Ekki má nota Stocrin*)
 - **ef þú ert með hjartakvilla, svo sem óeðlileg rafræn merki sem kallast lenging á QT bili.**

- Þegar þú hefur hafið Stocrin meðferð, skaltu vera á varðbergi gagnvart eftirfarandi:
 - **merki um sundl, erfiðleikar með svefn, svefnhöfgi, erfiðleikar með einbeitingu eða óeðlilegir draumar.** Þessar aukaverkanir geta byrjað á fyrsta eða öðrum degi meðferðar og ganga oftast til baka á fyrstu 2 til 4 vikunum.
 - **merki um rugl, hægur hugsanagangur og hreyfingar, og hugvilla (þrálát ímyndun) eða ofskynjanir (sjá og heyra það sem aðrir hvorki sjá né heyra).** Þessar aukaverkanir geta komið fram mánuðum eða árum eftir að meðferð með Stocrin hefst. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum skaltu segja læknum frá því.
 - **öll merki um útbrot.** Ef þú sérð einhver merki um alvarleg útbrot með blöðrum eða hita, hættu að taka Stocrin og láttu læknum þinn vita strax. Ef þú hefur fengið útbrot af öðrum bakritahemlum (NNRTI-lyf) þá getur þú verið í meiri áhættu að fá útbrot af Stocrin.
 - **öll merki um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu læknum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu. Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsofnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsofnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.
 - **beinvandamál.** Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja læknum frá því.

Börn og unglíngar

Ekki er ráðlagt að nota Stocrin hjá börnum sem eru yngri en 3 ára eða vega minna en 13 kg því að það hefur ekki verið nægjanlega rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Stocrin

Þú mátt ekki nota Stocrin með ákveðnum lyfjum. Þau eru talin upp í undirkaflanum Ekki má nota Stocrin, í byrjun kafla 2. Þetta eru nokkur almenn lyf og náttúruefni (jóhannesarjurt) sem geta valdið alvarlegum milliverkunum.

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Stocrin getur milliverkað við önnur lyf, þ.á m. jurtablöndur eins og *ginkgo biloba*. Það getur haft áhrif á magn Stocrin eða annarra lyfja í blóði. Þetta getur varnað því að lyfin verki á réttan hátt eða getur valdið því að aukaverkanir versni. Í sumum tilfellum getur lækurinn þinn þurft að aðlagja skammtinn

þinn eða athuga blóðgildi þín. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum þínum eða lyfjafræðingi frá því ef þú tekur eitthvað af eftirtöldum lyfjum:

- **Önnur lyf notuð við HIV sýkingum**
 - próteasahemlar: darunavír, indinavír, lópinavír/ritonavír, ritonavír, ritonavír aukið atazanavír, saquinavír eða fosamprenavír/saquinavír. Læknirinn getur íhugað að gefa þér annað lyf eða breytt skammti próteasahemilsins.
 - maravíroc
 - samsett tafla sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenofóvír á ekki að taka með Stocrin nema læknirinn ráðleggi það þar sem það inniheldur efavírenz sem er virka innihaldsefnið í Stocrin.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við sýkingum af lifrabólgu C veiru:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvír, glecaprevir/pibrentasvír og sofosbuvir/velpatasvír/voxilaprevir.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við bakteríusýkingum, að meðtöldum berklum og alnæmistengdum mycobacterium avium complex:** klarítrómýcín, rifabútín, rifampicín. Læknirinn getur íhugað að breyta skammtinum þínum eða gefið þér annað sýklalyf. Að auki getur verið að læknirinn ávísi hærri skammti af Stocrin.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við sveppasýkingum (sveppalyf):**
 - vorikónazól. Stocrin getur minnkað magn vorikónazóls í blóðinu og vorikónazól getur aukið magn af Stocrin í blóðinu. Ef þú tekur þessi tvö lyf saman þarf að auka skammt vorikónazóls og minnka skammt efavírenz. Þú verður að athuga þetta hjá læknum fyrst.
 - ítrakónazól. Stocrin getur minnkað magn ítrakónazóls í blóði.
 - posakónazól. Stocrin getur minnkað magn posakónazóls í blóði.
- **Lyf við malaríu:**
 - Artemeter/lumefantrín: Stocrin getur minnkað magn artemeters/lumefantríns í blóðinu
 - Atóvakón/prógúaníl: Stocrin getur minnkað magn atóvakóns/prógúaníls í blóðinu.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar á krömpum/flogum (flogaveikilyf):** karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbital. Stocrin getur minnkað eða aukið magn flogaveikilyfja í blóðinu. Karbamazepín getur minnkað líkurnar á að Stocrin virki. Læknirinn þinn getur þurft að íhuga að gefa þér annað flogaveikilyf.
- **Lyf sem eru notuð til að lækka blóðfitu (einnig kölluð statín):** atorvastatín, pravastatín, simvastatín. Stocrin getur minnkað magn statína í blóðinu. Læknirinn fylgist með kólesterólgildum þínum og getur þurft að breyta statín skömmtunum.
- **Metadón** (lyf sem notað er til að meðhöndla ópíatafíkn): læknirinn gæti ráðlagt aðra meðferð.
- **Sertralín** (lyf sem notað er við þunglyndi): læknirinn getur þurft að breyta sertralín skammti þínum.
- **Búprópíón** (lyf sem notað er við þunglyndi eða til að hjálpa einstaklingum að hætta að reykja): læknirinn gæti þurft að breyta búprópíón skammtinum.
- **Diltíazem eða svipuð lyf (kallast kalsíumgangalokar. Það eru lyf sem yfirleitt eru notuð við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum):** þegar þú byrjar að taka Stocrin getur læknirinn þurft að breyta kalsíumgangaloka skammtinum.
- **Ónæmisbælandi lyf svo sem cíklósporín, sírólímús eða takrólímús** (lyf sem eru notuð til að hindra höfnun á líffæri eftir líffæraígræðslu): þegar þú byrjar að taka Stocrin eða hættir töku þess, mun læknirinn fylgjast vel með plasma gildum ónæmisbælandi lyfjanna og gæti þurft að aðlaga skammtinn.

- **Getnaðarvarnarlyf með hormónum, svo sem getnaðarvarnartöflur, getnaðarvarnarlyf til inndælingar (til dæmis Depo-Provera) eða getnaðarvarnarlyf sem sett er í vef (til dæmis Implanon):** Þú verður einnig að nota örugga hindrandi getnaðarvörn (sjá meðgöngu, brjóstagið og frjósemi). Stocrin getur minnkað virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja. Konur hafa orðið þungaðar þegar þær hafa tekið Stocrin og notað getnaðarvarnarlyf sem sett er í vef (vefjalyf), þó ekki hafi verið staðfest að Stocrin meðferðin hafi valdið því að getnaðarvörnin virkaði ekki.
- **Warfarín eða acenokúmaról** (lyf sem eru notuð til að minnka hættu á að blóð kekkist): lækinn getur þurft að breyta warfarín eða acenokúmaról skammtinum þínum.
- **Ginkgo biloba** (jurtablanda).
- **Lyf sem hafa áhrif á hjartsláttartakt**
 - **Lyf til að meðhöndla hjartsláttaróreglu:** eins og flecainid eða metóprólól.
 - **Lyf til að meðhöndla þunglyndi** eins og imipramín, amitriptylín eða clomipramín.
 - **Sýklalyf**, þ.m.t. eftirfarandi tegundir: makrólíðar, flúórókínólónar eða imidazól.
- **Metamizol** (verkjastillandi og hitalækkandi lyf).
- **Praziquantel** (lyf til meðferðar við sýkingum af völdum sníkjuorma).

Notkun Stocrin með mat eða drykk

Notkun Stocrin á tóman maga getur fækkað aukaverkunum. Forðist neyslu greipaldinsafa þegar Stocrin er tekið.

Meðganga og brjóstagið

Konur eiga ekki að verða þungaðar meðan á meðferð með Stocrin stendur né í 12 vikur eftir að meðferð er hætt. Hugsanlega fer lækinn fram á að þú takir þungunarpróf til þess að tryggja að ekki sé um þungun að ræða áður en Stocrin meðferð hefst.

Séu líkur á að þú verðir þunguð meðan á Stocrin meðferð stendur skal örugg hindrandi getnaðarvörn (t.d. smokkur) ávallt notuð samhliða öðrum getnaðarvörnum s.s. getnaðarvarnartöflum og öðrum hormónagetnaðarvörnum (s.s. ígræddum getnaðarvörnum og getnaðarvarnarsprautum). Efavírenz getur verið áfram í blóðinu í einhvern tíma eftir að meðferð er hætt. Þess vegna er ráðlagt að halda áfram að nota getnaðarvarnir sem lýst er hér að ofan í 12 vikur eftir að meðferð er hætt.

Greindu læknum án tafar frá því ef þú ert þunguð eða ætlar að verða þunguð. Ef þú ert þunguð ættir þú aðeins að nota Stocrin ef þú og lækinn teljið brýna nauðsyn bera til. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Alvarlegir fæðingargallar hafa komið fram hjá ófæddum dýrum og hjá börnum kvenna sem hafa fengið meðferð með efavírenz eða samsettu lyfi sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír, á meðgöngu. Hafir þú tekið Stocrin eða samsetta töflu sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír á meðgöngu getur lækinn óskað eftir reglulegum blóðprufum og öðrum greiningarprófum til að fylgjast með þroska barnsins.

EKKI er mælt með brjóstagið hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagið átt þú að ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.

Akstur og notkun véla

Stocrin inniheldur efavírenz og getur valdið svima, skertri einbeitingu og syfju.

Ef þú verður fyrir þessum áhrifum, ekki aka eða stjórna vélum.

Stocrin inniheldur laktósa í hverjum 600 mg dagskammti

Ef lækinn hefur sagt að þú sért með óþol gagnvart sumum sykrum, hafðu þá samband við lækinn áður en þú notar þetta lyf. Einstaklingar sem hafa þessi einkenni geta tekið Stocrin mixtúru, mixtúran inniheldur ekki laktósa.

Stocrin inniheldur natríum í 600 mg skammti

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 600 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Stocrin

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Lækinn gefur þér leiðbeiningar um rétta skammtinn.

- Skammturinn fyrir fullorðna er 600 mg einu sinni á dag.
- Vera kann að auka eða minnka þurfi Stocrin skammtinn ef þú ert að taka ákveðin önnur lyf (sjá: notkun annarra lyfja samhliða Stocrin).
- Stocrin er ætlað til inntöku. Mælt er með því að Stocrin sé tekið á tóman maga, og þá helst fyrir svefn. Þetta getur minnkað áhrif sumra aukaverkana (svo sem sundls, sljóleika). Tómur magi er skilgreindur þannig: 1 klukkustund er í næstu máltíð eða 2 klukkustundir eru liðnar eftir síðustu máltíð.
- Ráðlagt er að gleypa töfluna í heilu lagi með vatni.
- Stocrin verður að taka inn daglega.
- Stocrin á aldrei að nota eitt sér til meðferðar við HIV sýkingu. Stocrin verður alltaf að taka inn samhliða öðrum lyfjum gegn HIV veirunni.

Notkun handa börnum og unglingum

- Skammturinn fyrir börn sem vega 40 kg eða meira, er 600 mg einu sinni á dag.
- Skammturinn fyrir börn sem vega minna en 40 kg er reiknaður út frá líkamsþyngd og er tekinn einu sinni á dag, sjá eftirfarandi:

Líkamsþyngd Kg	Stocrin Skammtur (mg)*
13 til < 15	200
15 til < 20	250
20 til < 25	300
25 til < 32,5	350
32,5 til < 40	400

*Stocrin 50 mg, 200 mg, og 600 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur inn of mikið af Stocrin hafðu samband við lækinn eða næsta sjúkrahús til að fá ráð. Geymdu lyfið í umbúðunum svo þú getur auðveldlega útskýrt hvað þú tókst.

Ef gleymist að taka Stocrin

Reyndu að gleyma ekki skammti. **Ef þú gleymir skammti** skaltu taka næsta skammt svo fljótt sem auðið er. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú þarft á aðstoð að halda við að ákveða heppilegasta tímann til að taka lyfið inn skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota Stocrin

Þegar þú átt orðið lítið magn eftir af Stocrin skaltu útvega þér meira, hjá læknum eða lyfjafræðingi. Þetta er mjög mikilvægt vegna þess að magn veirunnar getur aukist þegar lyfið er ekki tekið inn, jafnvel þó aðeins sé um stuttan tíma að ræða. Veiran getur þá orðið erfiðari viðureignar.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum. Þegar HIV sýking er meðhöndluð þá er ekki alltaf hægt að greina hvort aukaverkanir eru vegna Stocrin eða af völdum annarra lyfja sem þú ert að taka, eða af völdum HIV sjúkdómsins sjálfs.

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitur er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við Stocrin, í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn HIV veirunni, eru m.a.: Húðútbrot og áhrif á taugakerfi.

Þú ættir að ráðfæra þig við lækinn ef þú færð útbrot þar sem sum útbrot geta verið alvarleg. Engu að síður hverfa útbrotin í flestum tilfellum án þess að Stocrin meðferðinni sé breytt. Útbrot voru algengari hjá börnum en fullorðnum sem fengu Stocrin meðferð.

Einkenni frá taugakerfi koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar og minnka svo á fyrstu vikunum. Í einni rannsókn komu einkenni frá taugakerfi oft fram á fyrstu 1-3 klukkustundunum eftir að skammtur er tekinn. Ef þú færð slík einkenni ráðleggur læknirinn þér e.t.v. að taka Stocrin inn fyrir svefn og á tóman maga. Sumir sjúklingar fá alvarleg einkenni sem hafa áhrif á lundarfar eða getu til að hugsa skýrt. Sumir sjúklingar hafa framið sjálfsmorð. Þessi vandamál eru tíðari hjá sjúklingum sem hafa áður átt við geðræn vandamál að stríða. Auk þess geta einkenni frá taugum (t.d. rugl, hægur hugsanagangur og hreyfingar, og hugvilla [þrálát ímyndun] eða ofskynjanir [sjá og heyra það sem aðrir hvorki sjá né heyra]) komið fram mánuðum eða árum eftir að meðferð með Stocrin hefst. Greindu læknum alltaf frá því án tafar ef þú færð slík einkenni eða einhverjar aukaverkanir á meðan þú ert í Stocrin meðferð.

Segðu læknum frá því ef þú verður var við einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum:

Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum)

- útbrot

Algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 notendum)

- óeðlilegir draumar, erfiðleikar við einbeitingu, sundl, höfuðverkur, erfiðleikar með svefn, sljóleiki, samhæfingar- eða jafnvægistruflanir
- magaverkur, niðurgangur, ógleði, uppköst
- kláði
- þreyta
- kviði, þunglyndi

Blóðrannsóknir geta sýnt:

- hækkuð gildi lifrarensíma í blóði
- hækkuð gildi þríglýseríða (fitusýra) í blóði

Sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 notendum)

- taugaveiklun, gleymaska, rugl, köst (flog), undarlegar hugsanir
- þokusýn
- finnast allt snúast eða halla (svimi)
- verkur í kvið (maga) vegna bólgu í brisi
- ofnæmisviðbrögð sem geta valdið alvarlegum viðbrögðum í húð (regnbogaroði, Stevens-Johnson heilkenni)
- gul húð eða augu, kláði eða verkur í kvið (maga) vegna bólgu í lifur
- brjóstastækkun hjá körlum

- reiði, skapgerðabreytingar, sjá eða heyra hluti sem eru ekki raunverulegir (ofskynjanir), oflæti (andlegt ástand sem einkennist af köflum með ofvirkni, ofsakæti eða stygglyndi) vænisyki, sjálfsmorðshugleiðingar, geðstjarfi (ástand þar sem sjúklingurinn er hreyfingarlaus og mállaus um tíma)
- flaut, hringitónn eða annar viðvarandi hávaði í eyrum
- skjálfti
- roði

Blóðrannsóknir geta sýnt:

- hækkuð gildi kólesteróls í blóði

Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 notendum)

- kláða útbrot sem stafa af viðbrögðum við sólarljósi
- lifrabilun, sem stundum hefur leitt til dauða eða lifrarígræðslu, hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá efavírenz. Flest tilfelli urðu hjá sjúklingum sem voru með lifrarkvilla fyrir, en tilkynnt hefur verið um nokkur tilfelli hjá sjúklingum sem ekki höfðu neina lifrarkvilla fyrir.
- óútskýrð vanlíðan sem tengist ekki ofskynjunum, en það getur reynst erfitt að hugsa skýrt eða skynsamlega
- sjálfsvíg

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Stocrin

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Stocrin inniheldur

- Hver STOCRIN filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af virka efni efavírenz.
- Önnur innihaldsefni töflukjarnans eru: Natríumkroskarmellósi, míkrokristallaður sellulósi, natríumlárylsúlfat, hýdroxýprópýlsellulósi, laktósaehýdrat og magnesíumsterat.
- Filmuhúðin inniheldur: Hýprómellósi (E464), titantvíoxíð (E171), makrógól 400, gult járnnoxíð (E172) og carnauba vax.

Lýsing á útliti Stocrin og pakkningastærðir

STOCRIN 600 mg filmuhúðaðar töflur eru í glösum með 30 töflum

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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 Α.Φ.Β.Ε.Ε
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Stocrin 50 mg filmuhúðaðar töflur efavírenz

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Stocrin og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að nota Stocrin
3. Hvernig nota á Stocrin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Stocrin
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Stocrin og við hverju það er notað

Stocrin, sem inniheldur virka efnið efavírenz, tilheyrir flokki lyfja gegn retróveirum svokölluðum bakritahemlum, sem ekki eru núkleósíð (NNRTI lyf). Þetta er **lyf gegn retróveirum sem vinnur gegn HIV** sýkingu með því að draga úr magni veirunnar í blóðinu. Það er notað fyrir fullorðna, unglinga og börn 3 ára og eldri.

Læknirinn hefur ávísað Stocrin fyrir þig vegna HIV sýkingar. Þegar Stocrin er tekið inn í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum, dregur það úr magni veirunnar í blóðinu. Þetta styrkir ónæmiskerfið og minnkar hættuna á að fá sjúkdóma tengda HIV sýkingu.

2. Áður en byrjað er að nota Stocrin

Ekki má nota Stocrin

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir efavírenz eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi.
- **ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.**
- **ef þú ert með hjartakvilla, eins og breytingar á taktinum eða hjartláttartíðninni, hægan hjartslátt eða alvarlegan hjartasjúkdóm.**
- ef einhver í fjölskyldu þinni (foreldrar, amma eða afi, bræður eða systur) hefur dáið skyndilega vegna hjartakvilla eða fæðst með hjartakvilla.
- ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir há eða lág gildi blóðsalta eins og kalíums eða magnesíums í blóðinu.
- **ef þú ert að taka eitthvert** eftirfarandi lyfja (sjá einnig „Notkun annarra lyfja samhliða Stocrin“):
 - **astemizól eða terfenadín** (notað til að meðhöndla ofnæmiseinkenni)
 - **bepridíl** (notað til að meðhöndla hjartasjúkdóma)

- **cisapríð** (notað til að meðhöndla brjóstsvíða)
- **ergot alkalóíða** (t.d. ergotamín, díhýdróergotamín, ergonóvín og metýlergonóvín) (notað til að meðhöndla mígreni og höfuðtaugakveisu (cluster headache))
- **mídazólám eða tríazólám** (notað til að hjálpa þér að sofa)
- **pímózíð, imipramín, amitriptylín eða clomipramín** (notað til að meðhöndla ákveðið andlegt ástand)
- **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*) (náttúruæfni notað gegn þunglyndi og kvíða)
- **flecainíð, metóprólól** (notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt)
- **ákveðin sýklalyf** (makrólíðar, flúórókínólónar, imidazól)
- **tríazól sveppasýkingalyf,**
- **ákveðin lyf við malaríu**
- **metadón** (notað til að meðhöndla ópíatafíkn)
- **elbasvir/grazoprevir**

Segðu læknum þínum strax frá því ef þú tekur eitthvert þessara lyfja. Séu þessi lyf tekin inn samhliða Stocrin getur það valdið alvarlegum og jafnvel lífshættulegum aukaverkunum eða hindrað Stocrin frá því að verka á tilskilinn hátt.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Stocrin er notað.

- **Stocrin verður að taka inn samhliða öðrum lyfjum sem verka gegn HIV veirunni.** Ef þú byrjar á Stocrin meðferð vegna þess að meðferðin sem þú hefur verið á kemur ekki í veg fyrir fjölgun veirunnar, verður þú að hefja meðferð með öðru lyfi sem þú hefur ekki tekið áður, samtímis Stocrin.
- Þetta lyf lækna ekki HIV sýkingu og þú gætir haldið áfram að fá sýkingar og ýmsa sjúkdóma sem tengjast HIV sýkingu.
- Því átt þú að vera undir eftirliti læknisins á meðan þú ert í Stocrin meðferð.
- **Láttu læknum vita:**
 - **ef þú hefur sögu um geðræna vanheilsu,** þar með talið þunglyndi eða efna eða áfengis misnotkun. Segðu læknum strax frá því ef þú upplifir þunglyndi, færð sjálfsvígshugsanir eða færð skrítnar hugsanir (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*)
 - **ef þú hefur sögu um krampa (kast eða flog)** eða þú ert á flogaveikilyfjum svo sem karbamazepín, fenóbarbital og fenýtóin. Ef þú tekur eitthvað af þessum lyfjum þá gæti lækningin þurft að athuga styrk flogaveikilyfjanna í blóði til þess að vera viss um að þau verði ekki fyrir áhrifum af Stocrin. Lækningin gæti þurft að gefa þér annað flogaveikilyf
 - **ef þú hefur sögu um lifrarsjúkdóm, þar með talið virka langvinna lifrabólgu.** Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta andretroveirumeðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og jafnvel lífshættulegar aukaverkanir í lifur. Lækningin getur látið athuga lifrarstarfsemi með því að taka blóðprufur eða látið þig fá annað lyf. **Ef þú hefur alvarlegan lifrarsjúkdóm, ekki taka Stocrin** (sjá kafla 2 *Ekki má nota Stocrin*)
 - **ef þú ert með hjartakvilla, svo sem óeðlileg rafræn merki sem kallast lenging á QT bili.**

- Þegar þú hefur hafið Stocrin meðferð, skaltu vera á varðbergi gagnvart eftirfarandi:
 - **merki um sundl, erfiðleikar með svefn, svefnhöfgi, erfiðleikar með einbeitingu eða óeðlilegir draumar.** Þessar aukaverkanir geta byrjað á fyrsta eða öðrum degi meðferðar og ganga oftast til baka á fyrstu 2 til 4 vikunum.
 - **merki um rugl, hægur hugsanagangur og hreyfingar, og hugvilla (þrálát ímyndun) eða ofskynjanir (sjá og heyra það sem aðrir hvorki sjá né heyra).** Þessar aukaverkanir geta komið fram mánuðum eða árum eftir að meðferð með Stocrin hefst. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum skaltu segja læknum frá því.
 - **öll merki um útbrot.** Ef þú sérð einhver merki um alvarleg útbrot með blöðrum eða hita, hættu að taka Stocrin og láttu læknum þinn vita strax. Ef þú hefur fengið útbrot af öðrum bakritahemlum (NNRTI-lyf) þá getur þú verið í meiri áhættu að fá útbrot af Stocrin.
 - **öll merki um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu læknum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu. Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsofnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsofnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.
 - **beinvandamál.** Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja læknum frá því.

Börn og unglíngar

Ekki er ráðlagt að nota Stocrin hjá börnum sem eru yngri en 3 ára eða vega minna en 13 kg því að það hefur ekki verið nægjanlega rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Stocrin

Þú mátt ekki nota Stocrin með ákveðnum lyfjum. Þau eru talin upp í undirkaflanum Ekki má nota Stocrin, í byrjun kafla 2. Þetta eru nokkur almenn lyf og náttúruefni (jóhannesarjurt) sem geta valdið alvarlegum milliverkunum.

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Stocrin getur milliverkað við önnur lyf, þ.á m. jurtablöndur eins og *ginkgo biloba*. Það getur haft áhrif á magn Stocrin eða annarra lyfja í blóði. Þetta getur varnað því að lyfin verki á réttan hátt eða getur valdið því að aukaverkanir versni. Í sumum tilfellum getur lækurinn þinn þurft að aðlagja skammtinn

þinn eða athuga blóðgildi þín. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum þínum eða lyfjafræðingi frá því ef þú tekur eitthvað af eftirtöldum lyfjum:

- **Önnur lyf notuð við HIV sýkingum**
 - próteasahemlar: darunavír, indinavír, lópinavír/ritonavír, ritonavír, ritonavír aukið atazanavír, saquinavír eða fosamprenavír/saquinavír. Læknirinn getur íhugað að gefa þér annað lyf eða breytt skammti próteasahemilsins.
 - maravíroc
 - samsett tafla sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenofóvír á ekki að taka með Stocrin nema læknirinn ráðleggi það þar sem það inniheldur efavírenz sem er virka innihaldsefnið í Stocrin.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við sýkingum af lifrabólgu C veiru:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvír, glecaprevir/pibrentasvír og sofosbuvir/velpatasvír/voxilaprevir.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við bakteríusýkingum, að meðtöldum berklum og alnæmistengdum mycobacterium avium complex:** klarítrómýcín, rifabútín, rifampicín. Læknirinn getur íhugað að breyta skammtinum þínum eða gefið þér annað sýklalyf. Að auki getur verið að læknirinn ávísi hærri skammti af Stocrin.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við sveppasýkingum (sveppalyf):**
 - vorikónazól. Stocrin getur minnkað magn vorikónazóls í blóðinu og vorikónazól getur aukið magn af Stocrin í blóðinu. Ef þú tekur þessi tvö lyf saman þarf að auka skammt vorikónazóls og minnka skammt efavírenz. Þú verður að athuga þetta hjá læknum fyrst.
 - ítrakónazól. Stocrin getur minnkað magn ítrakónazóls í blóði.
 - posakónazól. Stocrin getur minnkað magn posakónazóls í blóði.
- **Lyf við malaríu:**
 - Artemeter/lumefantrín: Stocrin getur minnkað magn artemeters/lumefantríns í blóðinu
 - Atóvakón/prógúaníl: Stocrin getur minnkað magn atóvakóns/prógúaníls í blóðinu.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar á krömpum/flogum (flogaveikilyf):** karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbital. Stocrin getur minnkað eða aukið magn flogaveikilyfja í blóðinu. Karbamazepín getur minnkað líkurnar á að Stocrin virki. Læknirinn þinn getur þurft að íhuga að gefa þér annað flogaveikilyf.
- **Lyf sem eru notuð til að lækka blóðfitu (einnig kölluð statín):** atorvastatín, pravastatín, simvastatín. Stocrin getur minnkað magn statína í blóðinu. Læknirinn fylgist með kólesterólgildum þínum og getur þurft að breyta statín skömmtunum.
- **Metadón** (lyf sem notað er til að meðhöndla ópíatafíkn): læknirinn gæti ráðlagt aðra meðferð.
- **Sertralín** (lyf sem notað er við þunglyndi): læknirinn getur þurft að breyta sertralín skammti þínum.
- **Búprópíón** (lyf sem notað er við þunglyndi eða til að hjálpa einstaklingum að hætta að reykja): læknirinn gæti þurft að breyta búprópíón skammtinum.
- **Diltíazem eða svipuð lyf (kallast kalsíumgangalokar. Það eru lyf sem yfirleitt eru notuð við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum):** þegar þú byrjar að taka Stocrin, getur læknirinn þurft að breyta kalsíumgangaloka skammtinum.
- **Ónæmisbælandi lyf svo sem cíklósporín, sírólímus eða takrólímus** (lyf sem eru notuð til að hindra höfnun á líffæri eftir líffæraígræðslu): þegar þú byrjar að taka Stocrin eða hættir töku þess, mun læknirinn fylgjast vel með plasma gildum ónæmisbælandi lyfjanna og gæti þurft að aðlaga skammtinn.

- **Getnaðarvarnarlyf með hormónum, svo sem getnaðarvarnartöflur, getnaðarvarnarlyf til inndælingar (til dæmis Depo-Provera) eða getnaðarvarnarlyf sem sett er í vef (til dæmis Implanon):** Þú verður einnig að nota örugga hindrandi getnaðarvörn (sjá meðgöngu, brjóstagjöf og frjósemi). Stocrin getur minnkað virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja. Konur hafa orðið þungaðar þegar þær hafa tekið Stocrin og notað getnaðarvarnarlyf sem sett er í vef (vefjalyf), þó ekki hafi verið staðfest að Stocrin meðferðin hafi valdið því að getnaðarvörnin virkaði ekki.
- **Warfarín eða acenokúmaról** (lyf sem eru notuð til að minnka hættu á að blóð kekkist): lækinn getur þurft að breyta warfarín eða acenokúmaról skammtinum þínum.
- **Ginkgo biloba** (jurtablanda).
- **Lyf sem hafa áhrif á hjartsláttartakt**
 - **Lyf til að meðhöndla hjartsláttaróreglu:** eins og flecainid eða metóprólól.
 - **Lyf til að meðhöndla þunglyndi** eins og imipramín, amitriptylín eða clomipramín.
 - **Sýklalyf**, þ.m.t. eftirfarandi tegundir: makrólíðar, flúórókínólónar eða imidazól.
- **Metamizol** (verkjastillandi og hitalækkandi lyf).
- **Praziquantel** (lyf til meðferðar við sýkingum af völdum sníkjuorma).

Notkun Stocrin með mat eða drykk

Notkun Stocrin á tóman maga getur fækkað aukaverkunum. Forðist neyslu greipaldinsafa þegar Stocrin er tekið.

Meðganga og brjóstagjöf

Konur eiga ekki að verða þungaðar meðan á meðferð með Stocrin stendur né í 12 vikur eftir að meðferð er hætt. Hugsanlega fer lækinn fram á að þú takir þungunarpróf til þess að tryggja að ekki sé um þungun að ræða áður en Stocrin meðferð hefst.

Séu líkur á að þú verðir þunguð meðan á Stocrin meðferð stendur skal örugg hindrandi getnaðarvörn (t.d. smokkur) ávallt notuð samhliða öðrum getnaðarvörnum s.s. getnaðarvarnartöflum og öðrum hormónagetnaðarvörnum (s.s. ígræddum getnaðarvörnum og getnaðarvarnarsprautum). Efavírenz getur verið áfram í blóðinu í einhvern tíma eftir að meðferð er hætt. Þess vegna er ráðlagt að halda áfram að nota getnaðarvarnir sem lýst er hér að ofan í 12 vikur eftir að meðferð er hætt.

Greindu læknum án tafar frá því ef þú ert þunguð eða ætlar að verða þunguð. Ef þú ert þunguð ættir þú aðeins að nota Stocrin ef þú og lækinn teljið brýna nauðsyn bera til. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Alvarlegir fæðingargallar hafa komið fram hjá ófæddum dýrum og hjá börnum kvenna sem hafa fengið meðferð með efavírenz eða samsettu lyfi sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír, á meðgöngu. Hafir þú tekið Stocrin eða samsetta töflu sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír á meðgöngu getur lækinn óskað eftir reglulegum blóðprufum og öðrum greiningarprófum til að fylgjast með þroska barnsins.

Ekki er mælt með brjóstagjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf átt þú að ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.

Akstur og notkun véla

Stocrin inniheldur efavírenz og getur valdið svima, skertri einbeitingu og syfju.

Ef þú verður fyrir þessum áhrifum, ekki aka eða stjórna vélum.

Stocrin inniheldur laktósa í hverjum 600 mg dagskammti

Ef lækinn hefur sagt að þú sért með óþol gagnvart sumum sykrum, hafðu þá samband við lækinn áður en þú notar þetta lyf. Einstaklingar sem hafa þessi einkenni geta tekið Stocrin mixtúru, mixtúran inniheldur ekki laktósa.

Stocrin inniheldur natríum í 600 mg skammti

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 600 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Stocrin

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Lækinn gefur þér leiðbeiningar um rétta skammtinn.

- Skammturinn fyrir fullorðna er 600 mg einu sinni á dag.
- Vera kann að auka eða minnka þurfi Stocrin skammtinn ef þú ert að taka ákveðin önnur lyf (sjá: notkun annarra lyfja samhliða Stocrin).
- Stocrin er ætlað til inntöku. Mælt er með því að Stocrin sé tekið á tóman maga, og þá helst fyrir svefn. Þetta getur minnkað áhrif sumra aukaverkana (svo sem sundls, sljóleika). Tómur magi er skilgreindur þannig: 1 klukkustund er í næstu máltíð eða 2 klukkustundir eru liðnar eftir síðustu máltíð.
- Ráðlagt er að gleypa töfluna í heilu lagi með vatni.
- Stocrin verður að taka inn daglega.
- Stocrin á aldrei að nota eitt sér til meðferðar við HIV sýkingu. Stocrin verður alltaf að taka inn samhliða öðrum lyfjum gegn HIV veirunni.

Notkun handa börnum og unglingum

- Skammturinn fyrir börn sem vega 40 kg eða meira, er 600 mg einu sinni á dag.
- Skammturinn fyrir börn sem vega minna en 40 kg er reiknaður út frá líkamsþyngd og er tekinn einu sinni á dag, sjá eftirfarandi:

Líkamsþyngd Kg	Stocrin Skammtur (mg)*
13 til < 15	200
15 til < 20	250
20 til < 25	300
25 til < 32,5	350
32,5 til < 40	400

*Stocrin 50 mg, 200 mg, og 600 mg filmhúðaðar töflur eru fáanlegar.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur inn of mikið af Stocrin hafðu samband við lækinn eða næsta sjúkrahús til að fá ráð. Geymdu lyfið í umbúðunum svo þú getur auðveldlega útskýrt hvað þú tókst.

Ef gleymist að taka Stocrin

Reyndu að gleyma ekki skammti. **Ef þú gleymir skammti** skaltu taka næsta skammt svo fljótt sem auðið er. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú þarft á aðstoð að halda við að ákveða heppilegasta tímann til að taka lyfið inn skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota Stocrin

Þegar þú átt orðið lítið magn eftir af Stocrin skaltu útvega þér meira, hjá læknum eða lyfjafræðingi. Þetta er mjög mikilvægt vegna þess að magn veirunnar getur aukist þegar lyfið er ekki tekið inn, jafnvel þó aðeins sé um stuttan tíma að ræða. Veiran getur þá orðið erfiðari viðureignar.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum. Þegar HIV sýking er meðhöndluð þá er ekki alltaf hægt að greina hvort aukaverkanir eru vegna Stocrin eða af völdum annarra lyfja sem þú ert að taka, eða af völdum HIV sjúkdómsins sjálfs.

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við Stocrin, í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn HIV veirunni, eru m.a.: Húðútbrot og áhrif á taugakerfi.

Þú ættir að ráðfæra þig við lækinn ef þú færð útbrot þar sem sum útbrot geta verið alvarleg. Engu að síður hverfa útbrotin í flestum tilfellum án þess að Stocrin meðferðinni sé breytt. Útbrot voru algengari hjá börnum en fullorðnum sem fengu Stocrin meðferð.

Einkenni frá taugakerfi koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar og minnka svo á fyrstu vikunum. Í einni rannsókn komu einkenni frá taugakerfi oft fram á fyrstu 1-3 klukkustundunum eftir að skammtur er tekinn. Ef þú færð slík einkenni ráðleggur læknirinn þér e.t.v. að taka Stocrin inn fyrir svefn og á tóman maga. Sumir sjúklingar fá alvarleg einkenni sem hafa áhrif á lundarfar eða getu til að hugsa skýrt. Sumir sjúklingar hafa framið sjálfsmorð. Þessi vandamál eru tíðari hjá sjúklingum sem hafa áður átt við geðræn vandamál að stríða. Auk þess geta einkenni frá taugum (t.d. rugl, hægur hugsanagangur og hreyfingar, og hugvilla [þrálát ímyndun] eða ofskynjanir [sjá og heyra það sem aðrir hvorki sjá né heyra]) komið fram mánuðum eða árum eftir að meðferð með Stocrin hefst. Greindu læknum alltaf frá því án tafar ef þú færð slík einkenni eða einhverjar aukaverkanir á meðan þú ert í Stocrin meðferð.

Segðu læknum frá því ef þú verður var við einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum:

Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum)

- útbrot

Algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 notendum)

- óeðlilegir draumar, erfiðleikar við einbeitingu, sundl, höfuðverkur, erfiðleikar með svefn, sljóleiki, samhæfingar- eða jafnvægistruflanir
- magaverkur, niðurgangur, ógleði, uppköst
- kláði
- þreyta
- kvíði, þunglyndi

Blóðrannsóknir geta sýnt:

- hækkuð gildi lifrarensíma í blóði
- hækkuð gildi þríglýseríða (fitusýra) í blóði

Sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 notendum)

- taugaveiklun, gleymaska, rugl, köst (flog), undarlegar hugsanir
- þokusýn
- finnast allt snúast eða halla (svimi)
- verkur í kvið (maga) vegna bólgu í brisi
- ofnæmisviðbrögð sem geta valdið alvarlegum viðbrögðum í húð (regnbogaroði, Stevens-Johnson heilkenni)
- gul húð eða augu, kláði eða verkur í kvið (maga) vegna bólgu í lifur
- brjóstastækkun hjá körlum

- reiði, skapgerðabreytingar, sjá eða heyra hluti sem eru ekki raunverulegir (ofskynjanir), oflæti (andlegt ástand sem einkennist af köflum með ofvirkni, ofsakæti eða stygglyndi) vænisyki, sjálfsmorðshugleiðingar, geðstjarfi (ástand þar sem sjúklingurinn er hreyfingarlaus og mállaus um tíma)
- flaut, hringitónn eða annar viðvarandi hávaði í eyrum
- skjálfti
- roði

Blóðrannsóknir geta sýnt:

- hækkuð gildi kólesteróls í blóði

Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 notendum)

- kláða útbrot sem stafa af viðbrögðum við sólarljósi
- lifrabilun, sem stundum hefur leitt til dauða eða lifrarígræðslu, hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá efavírenz. Flest tilfelli urðu hjá sjúklingum sem voru með lifrarkvilla fyrir, en tilkynnt hefur verið um nokkur tilfelli hjá sjúklingum sem ekki höfðu neina lifrarkvilla fyrir.
- óútskýrð vanlíðan sem tengist ekki ofskynjunum, en það getur reynst erfitt að hugsa skýrt eða skynsamlega
- sjálfsvíg

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Stocrin

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Stocrin inniheldur

- Hver STOCRIN filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af virka innihaldsefninu efavírenz.
- Önnur innihaldsefni töflukjarna eru: Natríumkroskarmellósi, örkristallaður sellulósi, natríumlárylsúlfat, hýdroxýprópýlsellulósi, laktósaeinhýdrat og magnesíumsterat.
- Filmuhúðin inniheldur: Hýprómellósa (E464), titantvíoxíð (E171), makrógól 400, gult járnnoxíð (E172) og carnauba vax.

Lýsing á útliti Stocrin og pakkningastærðir

Stocrin 50 mg filmuhúðaðar töflur eru í 30 stk. glösum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Stocrin 200 mg filmhúðaðar töflur efavírenz

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Stocrin og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að nota Stocrin
3. Hvernig nota á Stocrin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Stocrin
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Stocrin og við hverju það er notað

Stocrin, sem inniheldur virka efnið efavírenz, tilheyrir flokki lyfja gegn retróveirum svokölluðum bakritahemlum, sem ekki eru núkleósíð (NNRTI lyf). Þetta er **lyf gegn retróveirum sem vinnur gegn HIV** sýkingu með því að draga úr magni veirunnar í blóðinu. Það er notað fyrir fullorðna, unglinga og börn 3 ára og eldri.

Læknirinn hefur ávísað Stocrin fyrir þig vegna HIV sýkingar. Þegar Stocrin er tekið inn í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum, dregur það úr magni veirunnar í blóðinu. Þetta styrkir ónæmiskerfið og minnkar hættuna á að fá sjúkdóma tengda HIV sýkingu.

2. Áður en byrjað er að nota Stocrin

Ekki má nota Stocrin

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir efavírenz eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi.
- **ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.**
- **ef þú ert með hjartakvilla, eins og breytingar á taktinum eða hjartláttartíðninni, hægán hjartslátt eða alvarlegan hjartasjúkdóm.**
- ef einhver í fjölskyldu þinni (foreldrar, amma eða afi, bræður eða systur) hefur dáið skyndilega vegna hjartakvilla eða fæðst með hjartakvilla.
- ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir há eða lág gildi blóðsalta eins og kalíums eða magnesíums í blóðinu.
- **ef þú ert að taka eitthvert** eftirfarandi lyfja (sjá einnig „Notkun annarra lyfja samhliða Stocrin“):
 - **astemizól eða terfenadín** (notað til að meðhöndla ofnæmiseinkenni)
 - **bepridíl** (notað til að meðhöndla hjartasjúkdóma)

- **cisapríð** (notað til að meðhöndla brjóstsvíða)
- **ergot alkalóíða** (t.d. ergotamín, díhýdróergotamín, ergonóvín og metýlergonóvín) (notað til að meðhöndla mígreni og höfuðtaugakveisu (cluster headache))
- **mídazólám eða tríazólám** (notað til að hjálpa þér að sofa)
- **pímózíð, imipramín, amitriptylín eða clomipramín** (notað til að meðhöndla ákveðið andlegt ástand)
- **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*) (náttúruufni notað gegn þunglyndi og kvíða)
- **flecainíð, metóprólól** (notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt)
- **ákveðin sýklalyf** (makrólíðar, flúórókínólónar, imidazól)
- **tríazól sveppasýkingalyf,**
- **ákveðin lyf við malaríu**
- **metadón** (notað til að meðhöndla ópíatafíkn)
- **elbasvir/grazoprevir**

Segðu læknum þínum strax frá því ef þú tekur eitthvert þessara lyfja. Séu þessi lyf tekin inn samhliða Stocrin getur það valdið alvarlegum og jafnvel lífshættulegum aukaverkunum eða hindrað Stocrin frá því að verka á tilskilinn hátt.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Stocrin er notað.

- **Stocrin verður að taka inn samhliða öðrum lyfjum sem verka gegn HIV veirunni.** Ef þú byrjar á Stocrin meðferð vegna þess að meðferðin sem þú hefur verið á kemur ekki í veg fyrir fjölgun veirunnar, verður þú að hefja meðferð með öðru lyfi sem þú hefur ekki tekið áður, samtímis Stocrin.
- Þetta lyf lækna ekki HIV sýkingu og þú gætir haldið áfram að fá sýkingar og ýmsa sjúkdóma sem tengjast HIV sýkingu.
- Því átt þú að vera undir eftirliti læknisins á meðan þú ert í Stocrin meðferð.
- **Láttu lækinn vita:**
 - **ef þú hefur sögu um geðræna vanheilsu,** þar með talið þunglyndi eða efna eða áfengis misnotkun. Segðu læknum strax frá því ef þú upplifir þunglyndi, færð sjálfsvígshugsanir eða færð skrítnar hugsanir (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*)
 - **ef þú hefur sögu um krampa (kast eða flog)** eða þú ert á flogaveikilyfjum svo sem karbamazepín, fenóbarbital og fenýtóin. Ef þú tekur eitthvað af þessum lyfjum þá gæti lækinn þurft að athuga styrk flogaveikilyfjanna í blóði til þess að vera viss um að þau verði ekki fyrir áhrifum af Stocrin. Lækinn gæti þurft að gefa þér annað flogaveikilyf
 - **ef þú hefur sögu um lifrarsjúkdóm, þar með talið virka langvinna lifrabólgu.** Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta andretroveirumeðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og jafnvel lífshættulegar aukaverkanir í lifur. Lækinn getur látið athuga lifrarstarfsemi með því að taka blóðprufur eða látið þig fá annað lyf. **Ef þú hefur alvarlegan lifrarsjúkdóm, ekki taka Stocrin** (sjá kafla 2 *Ekki má nota Stocrin*)
 - **ef þú ert með hjartakvilla, svo sem óeðlileg rafræn merki sem kallast lenging á QT bili.**

- Þegar þú hefur hafið Stocrin meðferð, skaltu vera á varðbergi gagnvart eftirfarandi:
 - **merki um sundl, erfiðleikar með svefn, svefnhöfgi, erfiðleikar með einbeitingu eða óeðlilegir draumar.** Þessar aukaverkanir geta byrjað á fyrsta eða öðrum degi meðferðar og ganga oftast til baka á fyrstu 2 til 4 vikunum.
 - **merki um rugl, hægur hugsanagangur og hreyfingar, og hugvilla (þrálát ímyndun) eða ofskynjanir (sjá og heyra það sem aðrir hvorki sjá né heyra).** Þessar aukaverkanir geta komið fram mánuðum eða árum eftir að meðferð með Stocrin hefst. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum skaltu segja læknum frá því.
 - **öll merki um útbrot.** Ef þú sérð einhver merki um alvarleg útbrot með blöðrum eða hita, hættu að taka Stocrin og láttu læknum þinn vita strax. Ef þú hefur fengið útbrot af öðrum bakritahemlum (NNRTI-lyf) þá getur þú verið í meiri áhættu að fá útbrot af Stocrin.
 - **öll merki um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu læknum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu. Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsofnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsofnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.
 - **beinvandamál.** Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja læknum frá því.

Börn og unglíngar

Ekki er ráðlagt að nota Stocrin hjá börnum sem eru yngri en 3 ára eða vega minna en 13 kg því að það hefur ekki verið nægjanlega rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Stocrin

Þú mátt ekki nota Stocrin með ákveðnum lyfjum. Þau eru talin upp í undirkaflanum Ekki má nota Stocrin, í byrjun kafla 2. Þetta eru nokkur almenn lyf og náttúruefni (jóhannesarjurt) sem geta valdið alvarlegum milliverkunum.

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Stocrin getur milliverkað við önnur lyf, þ.á m. jurtablöndur eins og *ginkgo biloba*. Það getur haft áhrif á magn Stocrin eða annarra lyfja í blóði. Þetta getur varnað því að lyfin verki á réttan hátt eða getur valdið því að aukaverkanir versni. Í sumum tilfellum getur lækurinn þinn þurft að aðlagja skammtinn

þinn eða athuga blóðgildi þín. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum þínum eða lyfjafræðingi frá því ef þú tekur eitthvað af eftirtöldum lyfjum:

- **Önnur lyf notuð við HIV sýkingum**
 - próteasahemlar: darunavír, indinavír, lópinavír/ritonavír, ritonavír, ritonavír aukið atazanavír, saquinavír eða fosamprenavír/saquinavír. Læknirinn getur íhugað að gefa þér annað lyf eða breytt skammti próteasahemilsins.
 - maravíroc
 - samsett tafla sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenofóvír á ekki að taka með Stocrin nema læknirinn ráðleggi það þar sem það inniheldur efavírenz sem er virka innihaldsefnið í Stocrin.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við sýkingum af lifrabólgu C veiru:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvír, glecaprevir/pibrentasvír og sofosbuvir/velpatasvír/voxilaprevir.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við bakteríusýkingum, að meðtöldum berklum og alnæmistengdum mycobacterium avium complex:** klarítrómýcín, rifabútín, rifampicín. Læknirinn getur íhugað að breyta skammtinum þínum eða gefið þér annað sýklalyf. Að auki getur verið að læknirinn ávísi hærri skammti af Stocrin.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar við sveppasýkingum (sveppalyf):**
 - vorikónazól. Stocrin getur minnkað magn vorikónazóls í blóðinu og vorikónazól getur aukið magn af Stocrin í blóðinu. Ef þú tekur þessi tvö lyf saman þarf að auka skammt vorikónazóls og minnka skammt efavírenz. Þú verður að athuga þetta hjá læknum fyrst.
 - ítrakónazól. Stocrin getur minnkað magn ítrakónazóls í blóði.
 - posakónazól. Stocrin getur minnkað magn posakónazóls í blóði.
- **Lyf við malaríu:**
 - Artemeter/lumefantrín: Stocrin getur minnkað magn artemeters/lumefantríns í blóðinu
 - Atóvakón/prógúaníl: Stocrin getur minnkað magn atóvakóns/prógúaníls í blóðinu.
- **Lyf notuð til meðhöndlunar á krömpum/flogum (flogaveikilyf):** karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbital. Stocrin getur minnkað eða aukið magn flogaveikilyfja í blóðinu. Karbamazepín getur minnkað líkurnar á að Stocrin virki. Læknirinn þinn getur þurft að íhuga að gefa þér annað flogaveikilyf.
- **Lyf sem eru notuð til að lækka blóðfitu (einnig kölluð statín):** atorvastatín, pravastatín, simvastatín. Stocrin getur minnkað magn statína í blóðinu. Læknirinn fylgist með kólesterólgildum þínum og getur þurft að breyta statín skömmtunum.
- **Metadón** (lyf sem notað er til að meðhöndla ópíatafíkn): læknirinn gæti ráðlagt aðra meðferð.
- **Sertralín** (lyf sem notað er við þunglyndi): læknirinn getur þurft að breyta sertralín skammti þínum.
- **Búprópíón** (lyf sem notað er við þunglyndi eða til að hjálpa einstaklingum að hætta að reykja): læknirinn gæti þurft að breyta búprópíón skammtinum.
- **Diltíazem eða svipuð lyf (kallast kalsíumgangalokar. Það eru lyf sem yfirleitt eru notuð við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum):** þegar þú byrjar að taka Stocrin getur læknirinn þurft að breyta kalsíumgangaloka skammtinum.
- **Ónæmisbælandi lyf svo sem cíklósporín, sírólímus eða takrólímus** (lyf sem eru notuð til að hindra höfnun á líffæri eftir líffæraígræðslu): þegar þú byrjar að taka Stocrin eða hættir töku þess, mun læknirinn fylgjast vel með plasma gildum ónæmisbælandi lyfjanna og gæti þurft að aðlaga skammtinn.

- **Getnaðarvarnarlyf með hormónum, svo sem getnaðarvarnartöflur, getnaðarvarnarlyf til inndælingar (til dæmis Depo-Provera) eða getnaðarvarnarlyf sem sett er í vef (til dæmis Implanon):** Þú verður einnig að nota örugga hindrandi getnaðarvörn (sjá meðgöngu, brjóstagjöf og frjósemi). Stocrin getur minnkað virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja. Konur hafa orðið þungaðar þegar þær hafa tekið Stocrin og notað getnaðarvarnarlyf sem sett er í vef (vefjalyf), þó ekki hafi verið staðfest að Stocrin meðferðin hafi valdið því að getnaðarvörnin virkaði ekki.
- **Warfarín eða acenokúmaról** (lyf sem eru notuð til að minnka hættu á að blóð kekkist): lækinn getur þurft að breyta warfarín eða acenokúmaról skammtinum þínum.
- **Ginkgo biloba** (jurtablanda).
- **Lyf sem hafa áhrif á hjartsláttartakt**
 - **Lyf til að meðhöndla hjartsláttaróreglu:** eins og flecainid eða metóprólól.
 - **Lyf til að meðhöndla þunglyndi** eins og imipramín, amitriptylín eða clomipramín.
 - **Sýklalyf**, þ.m.t. eftirfarandi tegundir: makrólíðar, flúórókínólónar eða imidazól.
- **Metamizol** (verkjastillandi og hitalækkandi lyf).
- **Praziquantel** (lyf til meðferðar við sýkingum af völdum sníkjuorma).

Notkun Stocrin með mat eða drykk

Notkun Stocrin á tóman maga getur fækkað aukaverkunum. Forðist neyslu greipaldinsafa þegar Stocrin er tekið.

Meðganga og brjóstagjöf

Konur eiga ekki að verða þungaðar meðan á meðferð með Stocrin stendur né í 12 vikur eftir að meðferð er hætt. Hugsanlega fer lækinn fram á að þú takir þungunarpróf til þess að tryggja að ekki sé um þungun að ræða áður en Stocrin meðferð hefst.

Séu líkur á að þú verðir þunguð meðan á Stocrin meðferð stendur skal örugg hindrandi getnaðarvörn (t.d. smokkur) ávallt notuð samhliða öðrum getnaðarvörnum s.s. getnaðarvarnartöflum og öðrum hormónagetnaðarvörnum (s.s. ígræddum getnaðarvörnum og getnaðarvarnarsprautum). Efavírenz getur verið áfram í blóðinu í einhvern tíma eftir að meðferð er hætt. Þess vegna er ráðlagt að halda áfram að nota getnaðarvarnir sem lýst er hér að ofan í 12 vikur eftir að meðferð er hætt.

Greindu læknum án tafar frá því ef þú ert þunguð eða ætlar að verða þunguð. Ef þú ert þunguð ættir þú aðeins að nota Stocrin ef þú og lækinn teljið brýna nauðsyn bera til. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Alvarlegir fæðingargallar hafa komið fram hjá ófæddum dýrum og hjá börnum kvenna sem hafa fengið meðferð með efavírenz eða samsettu lyfi sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír, á meðgöngu. Hafir þú tekið Stocrin eða samsetta töflu sem inniheldur efavírenz, emtrícítabín og tenófóvír á meðgöngu getur lækinn óskað eftir reglulegum blóðprufum og öðrum greiningarprófum til að fylgjast með þroska barnsins.

Ekki er mælt með brjóstagjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf átt þú að ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.

Akstur og notkun véla

Stocrin inniheldur efavírenz og getur valdið svima, skertri einbeitingu og syfju.

Ef þú verður fyrir þessum áhrifum, ekki aka eða stjórna vélum.

Stocrin inniheldur laktósa í hverjum 600 mg dagskammti

Ef lækinn hefur sagt að þú sért með óþol gagnvart sumum sykrum, hafðu þá samband við lækinn áður en þú notar þetta lyf. Einstaklingar sem hafa þessi einkenni geta tekið Stocrin mixtúru, mixtúran inniheldur ekki laktósa.

Stocrin inniheldur natríum í 600 mg skammti

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 600 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Stocrin

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Lækinn gefur þér leiðbeiningar um rétta skammtinn.

- Skammturinn fyrir fullorðna er 600 mg einu sinni á dag.
- Vera kann að auka eða minnka þurfi Stocrin skammtinn ef þú ert að taka ákveðin önnur lyf (sjá: notkun annarra lyfja samhliða Stocrin).
- Stocrin er ætlað til inntöku. Mælt er með því að Stocrin sé tekið á tóman maga, og þá helst fyrir svefn. Þetta getur minnkað áhrif sumra aukaverkana (svo sem sundls, sljóleika). Tómur magi er skilgreindur þannig: 1 klukkustund er í næstu máltíð eða 2 klukkustundir eru liðnar eftir síðustu máltíð.
- Ráðlagt er að gleypa töfluna í heilu lagi með vatni.
- Stocrin verður að taka inn daglega.
- Stocrin á aldrei að nota eitt sér til meðferðar við HIV sýkingu. Stocrin verður alltaf að taka inn samhliða öðrum lyfjum gegn HIV veirunni.

Notkun handa börnum og unglingum

- Skammturinn fyrir börn sem vega 40 kg eða meira, er 600 mg einu sinni á dag.
- Skammturinn fyrir börn sem vega minna en 40 kg er reiknaður út frá líkamsþyngd og er tekinn einu sinni á dag, sjá eftirfarandi:

Líkamsþyngd Kg	Stocrin Skammtur (mg)*
13 til < 15	200
15 til < 20	250
20 til < 25	300
25 til < 32,5	350
32,5 til < 40	400

*Stocrin 50 mg, 200 mg, og 600 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur inn of mikið af Stocrin hafðu samband við lækinn eða næsta sjúkrahús til að fá ráð. Geymdu lyfið í umbúðunum svo þú getur auðveldlega útskýrt hvað þú tókst.

Ef gleymist að taka Stocrin

Reyndu að gleyma ekki skammti. **Ef þú gleymir skammti** skaltu taka næsta skammt svo fljótt sem auðið er. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú þarft á aðstoð að halda við að ákveða heppilegasta tímann til að taka lyfið inn skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota Stocrin

Þegar þú átt orðið lítið magn eftir af Stocrin skaltu útvega þér meira, hjá læknum eða lyfjafræðingi. Þetta er mjög mikilvægt vegna þess að magn veirunnar getur aukist þegar lyfið er ekki tekið inn, jafnvel þó aðeins sé um stuttan tíma að ræða. Veiran getur þá orðið erfiðari viðureignar.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum. Þegar HIV sýking er meðhöndluð þá er ekki alltaf hægt að greina hvort aukaverkanir eru vegna Stocrin eða af völdum annarra lyfja sem þú ert að taka, eða af völdum HIV sjúkdómsins sjálfs.

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við Stocrin, í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn HIV veirunni, eru m.a.: Húðútbrot og áhrif á taugakerfi.

Þú ættir að ráðfæra þig við lækinn ef þú færð útbrot þar sem sum útbrot geta verið alvarleg. Engu að síður hverfa útbrotin í flestum tilfellum án þess að Stocrin meðferðinni sé breytt. Útbrot voru algengari hjá börnum en fullorðnum sem fengu Stocrin meðferð.

Einkenni frá taugakerfi koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar og minnka svo á fyrstu vikunum. Í einni rannsókn komu einkenni frá taugakerfi oft fram á fyrstu 1-3 klukkustundunum eftir að skammtur er tekinn. Ef þú færð slík einkenni ráðleggur læknirinn þér e.t.v. að taka Stocrin inn fyrir svefn og á tóman maga. Sumir sjúklingar fá alvarleg einkenni sem hafa áhrif á lundarfar eða getu til að hugsa skýrt. Sumir sjúklingar hafa framið sjálfsmorð. Þessi vandamál eru tíðari hjá sjúklingum sem hafa áður átt við geðræn vandamál að stríða. Auk þess geta einkenni frá taugum (t.d. rugl, hægur hugsanagangur og hreyfingar, og hugvilla [þrálát ímyndun] eða ofskynjanir [sjá og heyra það sem aðrir hvorki sjá né heyra]) komið fram mánuðum eða árum eftir að meðferð með Stocrin hefst. Greindu læknum alltaf frá því án tafar ef þú færð slík einkenni eða einhverjar aukaverkanir á meðan þú ert í Stocrin meðferð.

Segðu læknum frá því ef þú verður var við einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum:

Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum)

- útbrot

Algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 notendum)

- óeðlilegir draumar, erfiðleikar við einbeitingu, sundl, höfuðverkur, erfiðleikar með svefn, sljóleiki, samhæfingar- eða jafnvægistruflanir
- magaverkur, niðurgangur, ógleði, uppköst
- kláði
- þreyta
- kvíði, þunglyndi

Blóðrannsóknir geta sýnt:

- hækkuð gildi lifrarensíma í blóði
- hækkuð gildi þríglýseríða (fitusýra) í blóði

Sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 notendum)

- taugaveiklun, gleymaska, rugl, köst (flog), undarlegar hugsanir
- þokusýn
- finnast allt snúast eða halla (svimi)
- verkur í kvið (maga) vegna bólgu í brisi
- ofnæmisviðbrögð sem geta valdið alvarlegum viðbrögðum í húð (regnbogaroði, Stevens-Johnson heilkenni)
- gul húð eða augu, kláði eða verkur í kvið (maga) vegna bólgu í lifur
- brjóstastækkun hjá körlum

- reiði, skapgerðabreytingar, sjá eða heyra hluti sem eru ekki raunverulegir (ofskynjanir), oflæti (andlegt ástand sem einkennist af köflum með ofvirkni, ofsakæti eða stygglyndi) vænisyki, sjálfsmorðshugleiðingar, geðstjarfi (ástand þar sem sjúklingurinn er hreyfingarlaus og mállaus um tíma)
- flaut, hringitónn eða annar viðvarandi hávaði í eyrum
- skjálfti
- roði

Blóðrannsóknir geta sýnt:

- hækkuð gildi kólesteróls í blóði

Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 notendum)

- kláða útbrot sem stafa af viðbrögðum við sólarljósi
- lifrabilun, sem stundum hefur leitt til dauða eða lifrarígræðslu, hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá efavírenz. Flest tilfelli urðu hjá sjúklingum sem voru með lifrarkvilla fyrir, en tilkynnt hefur verið um nokkur tilfelli hjá sjúklingum sem ekki höfðu neina lifrarkvilla fyrir.
- óútskýrð vanlíðan sem tengist ekki ofskynjunum, en það getur reynst erfitt að hugsa skýrt eða skynsamlega
- sjálfsvíg

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Stocrin

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Stocrin inniheldur

- Hver Stocrin filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af virka innihaldsefninu efavírenz.
- Önnur innihaldsefni töflukjarna eru: Natríumkroskarmellósi, örkristallaður sellulósi, natríumlárylsúlfat, hýdroxýprópýlsellulósi, laktósaeinhýdrat og magnesíumsterat.
- Filmuhúðin inniheldur: Hýprómellósa (E464), titantvíoxíð (E171), makrógól 400, gult járnnoxíð (E172) og carnauba vax.

Lýsing á útliti Stocrin og pakkningastærðir

STOCRIN 200 mg filmuhúðaðar töflur fást í 90 stk. glösum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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 Α.Φ.Β.Ε.Ε
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.