

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

STOCRIN 30 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține efavirenz 30 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml conține acid benzoic 1 mg (E210).

Fiecare ml conține alcool benzilic până la 0,816 mg (E1519).

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Lichid limpede, incolor, ușor spre gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

STOCRIN soluție orală este indicat în tratamentul antiviral asociat al adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de cel puțin 3 ani, infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1), care sunt incapabili să înghită comprimate filmate.

STOCRIN nu a fost studiat în mod adecvat la pacienții cu boală HIV avansată și anume la cei cu număr de CD4 <50 celule/mm³ sau după eșecul terapeutic al regimurilor care conțin inhibitori de protează (IP). Cu toate că rezistența încrucișată dintre efavirenz și IP nu a fost dovedită, în prezent sunt date insuficiente asupra eficacității folosirii tratamentului combinat bazat pe IP după eșecul terapeutic al regimurilor conținând STOCRIN.

Pentru rezumatul informațiilor clinice și farmacodinamice, vezi pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început de către un medic cu experiență în terapia infecției cu HIV.

Doze

Efavirenz trebuie administrat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.5).

Efavirenz soluție orală poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

În scopul îmbunătățirii tolerabilității față de reacțiile adverse asupra sistemului nervos, se recomandă administrarea seara la culcare în cursul primelor două până la patru săptămâni de terapie și pacienților care continuă să prezinte aceste simptome (vezi pct. 4.8).

Adulți

Doza de efavirenz recomandată în asociere cu un analog nucleozidic inhibitor de reverstranscriptază (INRT), cu sau fără un IP (vezi pct. 4.5) este de 24 ml o dată pe zi, oral.

Ajustarea dozei

Dacă efavirenz este administrat în asociere cu voriconazol, doza de întreținere a voriconazolului trebuie crescută la 400 mg, la intervale de 12 ore și doza de efavirenz trebuie redusă cu 50%, adică, la 300 mg, o dată pe zi. Când tratamentul cu voriconazol este oprit, se va reveni la doza inițială de efavirenz (vezi pct. 4.5).

Dacă efavirenz este administrat în asociere cu rifampicină la pacienți cu greutate corporală de 50 kg sau mai mare, poate fi luată în considerare o creștere a dozei de efavirenz la 800 mg pe zi (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți (de la 3 până la 17 ani)

Doza de efavirenz soluție orală recomandată în asociere cu un IP și/sau un INRT pentru pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani este prezentată în tabelul 1. Efavirenz comprimate filmate trebuie administrat doar copiilor care în mod cert pot înghiți comprimatele.

Tabel 1
Doza pediatrică pentru administrare o dată pe zi

Greutate corporală kg	Efavirenz soluție orală (30 mg/ml)	
	Doză (ml)	
	Copii 3 - < 5 ani	Adulți și copii cu vârsta minim 5 ani
13 până la < 15	12	9
15 până la < 20	13	10
20 până la < 25	15	12
25 până la < 32.5	17	15
32,50 până la < 40	-	17
≥ 40	-	24

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Farmacocinetica efavirenz nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală; cu toate acestea, mai puțin de 1 % din doza de efavirenz se elimină nemodificată prin urină, ca urmare impactul insuficienței renale asupra eliminării efavirenz ar trebui să fie minim (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu afecțiuni hepatice ușoare pot fi tratați cu dozele obișnuite de efavirenz. Pacienții trebuie urmăriți cu atenție în ceea ce privește reacțiile adverse dependente de doză, mai ales simptomele la nivelul sistemului nervos (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Nu au fost încă stabilite siguranța și eficacitatea administrării efavirenz la copii cu vârsta sub 3 ani sau cu greutate corporală mai mică de 13 kg. Datele disponibile în prezent sunt descrise în secțiunile 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu poate fi făcută nicio recomandare de doză.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child Pugh) (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă cu terfenadină, astemizol, cisapridă, midazolam, triazolam, pimozidă, bepridil sau alcaloizi de ergot (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină și metilergonovină) datorită competiției acestora cu efavirenz pentru CYP3A4 care ar putea duce la

inhibarea metabolizării sale, cu potențial de reacții adverse grave și/sau cu risc letal [de exemplu aritmii cardiace, sedare prelungită sau deprimare respiratorie] (vezi pct. 4.5).

Preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) datorită riscului de scădere a concentrațiilor plasmatice și de diminuare a efectelor clinice ale efavirenz (vezi pct. 4.5).

Pacienți care prezintă:

- antecedente familiale de deces subit sau prelungirea intervalului QTc de cauză congenitală, observată pe electrocardiograme, sau care prezintă orice alte afecțiuni clinice care se cunosc a fi responsabile pentru prelungirea intervalului QTc.
- antecedente de aritmii cardiace simptomatice sau care prezintă bradicardie relevantă clinic sau cu insuficiență cardiacă congestivă însoțită de o fracție de ejeecție redusă la nivelul ventriculului stâng.
- dezechilibre severe ale balanței electrolitice, de exemplu: hipokaliemie sau hipomagneziemie.

Pacienți cărora li se administrează medicamente care se cunosc a fi responsabile pentru prelungirea intervalului QTc (proaritmice).

Aceste medicamente includ:

- antiaritmice din clasele IA și III,
- medicamente neuroleptice, antidepressive,
- anumite antibiotice, inclusiv unele medicamente din următoarele clase: macrolide, fluorochinolone, medicamente antifungice cu structură imidazolică și triazolică,
- anumite antihistaminice fără proprietăți sedative (terfenadină, astemizol),
- cisapridă,
- flecainidă,
- anumite antimalarice,
- metadonă.

Administrarea concomitentă cu elbasvir/grazoprevir este contraindicată din cauza scăderilor semnificative așteptate ale concentrațiilor plasmatice de elbasvir și de grazoprevir (vezi pct. 4.5).

Acest efect este determinat de inducția CYP3A4 sau a P-gp de către efavirenz și este de așteptat să determine pierderea răspunsului virologic la elbasvir/grazoprevir.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efavirenz nu trebuie folosit în monoterapie pentru tratamentul HIV sau adăugat ca singur agent la o schemă terapeutică dovedită ineficace. Atunci când efavirenz este administrat în monoterapie rezistența virală se dezvoltă rapid. Alegerea unui nou agent antiretroviral/agenți antiretrovirali pentru a fi utilizați în asocieră cu efavirenz trebuie să aibă în vedere potențialul de rezistență virală încrucișată (vezi pct. 5.1).

Nu se recomandă administrarea concomitentă de efavirenz și un comprimat conținând o combinație fixă de efavirenz, emtricitabină și tenofovir disoproxil, decât dacă este necesar pentru ajustarea dozei (de exemplu cu rifampicină).

Administrarea concomitentă a glecaprevir/pibrentasvir cu efavirenz poate scădea semnificativ concentrațiile plasmatice de glecaprevir și pibrentasvir, determinând reducerea efectului terapeutic. Administrarea concomitentă a glecaprevir/pibrentasvir cu efavirenz nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de extracte de *Ginkgo biloba* (vezi pct. 4.5).

Când se prescriu medicamente în asocieră cu efavirenz, medicii trebuie să aibă în vedere Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare medicament.

Deși s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

Dacă se întrerupe administrarea unui medicament antiretroviral din cadrul unei asocieri terapeutice datorită suspiciunii de intoleranță, trebuie să se ia în considerare cu seriozitate întreruperea simultană și a celorlalte medicamente antiretrovirale asociate. După dispariția simptomelor de intoleranță, administrarea medicamentelor antiretrovirale se reia simultan. Nu se recomandă monoterapia intermitentă și reintroducerea secvențială a agenților antiretrovirali datorită potențialului crescut de selectare de virusuri rezistente.

Erupții cutanate tranzitorii

În studii clinice cu efavirenz s-au raportat erupții cutanate tranzitorii, de intensitate ușoară până la moderată, care de regulă au dispărut fără întreruperea tratamentului. Antihistaminice adecvate și/sau corticosteroizi pot îmbunătăți tolerabilitatea și grăbi rezoluția erupției cutanate tranzitorii. La mai puțin de 1 % dintre pacienții tratați cu efavirenz s-au raportat erupții cutanate tranzitorii în formă gravă însoțite de vezicule, descumare umedă sau ulceratii. Frecvența eritemului multiform sau a sindromului Stevens-Johnson a fost de aproximativ 0,10 %. Efavirenz trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă erupții cutanate tranzitorii în formă gravă asociate cu vezicule, descumare, afectarea mucoaselor sau febră. Dacă tratamentul cu efavirenz se întrerupe, trebuie, de asemenea, luată în considerare întreruperea celorlalți agenți antiretrovirali pentru a evita dezvoltarea virusurilor rezistente (vezi pct. 4.8).

Experiența cu efavirenz la pacienții care au întrerupt tratamentul cu alți agenți antiretrovirali din clasa INNRT este limitată (vezi pct. 4.8). Efavirenzul nu este recomandat pacienților care au prezentat reacții adverse cutanate potențial letale (de exemplu sindrom Stevens-Johnson) în timpul utilizării altui INNRT.

Simptome psihice

La pacienții tratați cu efavirenz s-au raportat reacții adverse psihice. Se pare că pacienții cu antecedente de boli psihice prezintă risc mai mare pentru aceste reacții adverse psihice severe. În mod special, depresia severă a fost mult mai frecventă la pacienții cu depresie în antecedente. În perioada de după punerea pe piață a medicamentului au existat raportări de depresie severă, deces prin suicid, iluzii, comportament de tip psihotic și stare catatonică. Pacienții trebuie atenționați ca în cazul în care prezintă simptome precum: depresie severă, psihoză sau ideeație suicidară să contacteze imediat medicul, pentru ca acesta să evalueze dacă este posibil ca simptomele să fie legate de utilizarea efavirenz și dacă este așa, să stabilească dacă riscurile continuării tratamentului sunt mai mari decât beneficiile aduse de continuarea lui (vezi pct. 4.8).

Simptome la nivelul sistemului nervos

În studiile clinice, la pacienții care primesc efavirenz 600 mg zilnic au fost raportate frecvent ca reacții adverse simptome incluzând, dar nelimitându-se la: amețeli, insomnie, somnolență, tulburări ale stării de concentrare și vise anormale (vezi pct. 4.8). De regulă, simptomele la nivelul sistemului nervos debutează în primele una sau două zile de tratament și dispar în general după primele 2-4 săptămâni de tratament. Pacienții trebuie informați că, dacă apar, aceste simptome se vor ameliora cel mai probabil odată cu continuarea tratamentului și nu anunță instalarea consecutivă a niciunui dintre simptomele psihice, mai puțin frecvente.

După luni până la ani de la inițierea tratamentului cu efavirenz pot să apară neurotoxicitate cu debut tardiv, incluzând ataxie și encefalopatie (afectarea stării de conștiință, confuzie, încetinire psihomotorie, psihoză, delir). Unele evenimente de neurotoxicitate cu debut tardiv au apărut la pacienți cu polimorfisme genetice CYP2B6, care sunt asociate cu concentrații crescute ale efavirenz, în ciuda administrării dozelor standard de STOCRIN. Pacienții care prezintă semne și simptome ale unor evenimente adverse neurologice grave trebuie să fie evaluați imediat pentru a stabili dacă este posibil ca aceste evenimente să fie legate de utilizarea efavirenz și dacă întreruperea tratamentului cu STOCRIN este justificată.

Convulsii

S-au observat convulsii la pacienții tratați cu efavirenz, în general în prezența unor antecedente medicale cunoscute de convulsii. Pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente anticonvulsivante metabolizate primar la nivelul ficatului, cum ar fi fenitoina, carbamazepina și fenobarbitalul, pot necesita periodic monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale acestora. Într-un studiu de interacțiune a medicamentelor, concentrațiile plasmatice de carbamazepină au scăzut atunci când carbamazepina a fost administrată în asociere cu efavirenz (vezi pct. 4.5). Orice pacient cu antecedente de convulsii trebuie tratat cu precauție.

Reacții adverse hepatice

Câteva dintre raportările de insuficiență hepatică de după punerea pe piață au apărut la pacienți fără nicio afecțiune hepatică preexistentă sau alți factori de risc identificați (vezi pct. 4.8). Monitorizarea enzimelor hepatice trebuie luată în considerare la pacienții fără disfuncții hepatice preexistente sau alți factori de risc.

Prelungirea intervalului QTc

Prelungirea intervalului QTc a fost observată în urma utilizării de efavirenz (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Se recomandă utilizarea unor alternative la efavirenz pentru administrare concomitentă cu un medicament care prezintă un risc cunoscut de apariție a torsadei vârfurilor (Torsade de Pointes) sau în cazul administrării la pacienții cu un risc crescut de apariție a torsadei vârfurilor (Torsade de Pointes).

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate surveni o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportuniști asimptomatici sau reziduali, determinând stări clinice severe sau agravări ale simptomelor preexistente. În mod caracteristic, astfel de reacții au fost observate în decursul primelor săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt reținute cu citomegalovirus, infecții micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonie determinată de *Pneumocystis jiroveci* (cunoscut inițial sub denumirea *Pneumocystis carinii*). Orice manifestări de inflamație trebuie evaluate, iar atunci când este necesar trebuie instituit tratament corespunzător. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatice și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatice și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgie, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Grupe speciale de pacienți

Boală hepatică

Efavirenz este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2) și nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată din cauza datelor insuficiente pentru a determina dacă este necesară ajustarea dozei. Datorită metabolizării intense a efavirenz mediate de citocromul P450 și a experienței clinice limitate la pacienți cu afecțiuni hepatice cronice, administrarea de efavirenz la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară trebuie făcută cu precauție. Pacienții trebuie supravegheați cu atenție în ceea ce privește reacțiile adverse dependente de doză, mai ales simptomele sistemului nervos. Trebuie efectuate periodic investigații de laborator pentru a evalua afecțiunea hepatică (vezi pct. 4.2).

Siguranța și eficacitatea efavirenz la pacienții cu antecedente semnificative de tulburări hepatice nu a fost stabilită. Pacienții cu hepatită cronică B sau C, tratați cu combinații antiretrovirale prezintă un risc crescut pentru reacții adverse hepatice severe sau cu potențial letal. Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv cu hepatită activă cronică prezintă mai frecvent tulburări ale funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat și trebuie monitorizați corespunzător practicii standard. În cazul în care există dovezi pentru agravarea bolii hepatice sau în cazul persistenței valorilor crescute ale transaminazelor serice de mai mult de 5 ori limita superioară a valorii normale, beneficiul continuării tratamentului cu efavirenz trebuie evaluat în funcție de riscurile potențiale de toxicitate hepatică semnificativă. La acești pacienți trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.8).

La pacienții care sunt tratați cu alte medicamente care pot da toxicitate hepatică este recomandată monitorizarea enzimelor hepatice. În cazul în care se administrează concomitent tratament antiviral pentru hepatita B sau C, trebuie luată în considerare informația relevantă referitoare la aceste medicamente.

Insuficiență renală

Farmacocinetica efavirenz nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală; totuși mai puțin de 1 % din doza de efavirenz se elimină nemodificată prin urină, de aceea impactul insuficienței renale asupra eliminării efavirenz ar trebui să fie minim (vezi pct. 4.2). Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă și de aceea, la aceștia, se recomandă monitorizarea siguranței tratamentului.

Pacienți vârstnici

Un număr insuficient de pacienți vârstnici a fost evaluat în studiile clinice pentru a stabili dacă răspunsul terapeutic diferă față de cei mai tineri.

Copii și adolescenți

Efavirenz nu a fost evaluat la copii sub 3 ani sau cu greutate corporală mai mică de 13 kg. Există dovada că efavirenz ar fi putut altera farmacocinetica la copii foarte mici. Din acest motiv, efavirenz soluție orală nu trebuie administrat copiilor cu vârsta mai mică de 3 ani.

Au fost raportate erupții cutanate tranzitorii la 26 din 57 de copii (46 %) tratați cu efavirenz pe o perioadă de 48 săptămâni și au fost severe la trei dintre ei. La copii, poate fi luată în considerare eventualitatea profilaxiei cu antihistaminice adecvate înaintea începerii tratamentului cu efavirenz.

Alcool benzilic (E1519)

Alcool benzilic poate determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efavirenz este un inductor *in vivo* al CYP3A4, CYP2B6 și UGT1A1. Medicamentele care sunt substraturi ale acestor enzime pot avea concentrații plasmatice scăzute când se administrează în asocieră cu efavirenz. De asemenea, *in vitro*, efavirenz este un inhibitor al CYP3A4. Teoretic, efavirenz poate să crească inițial expunerea la substraturile CYP3A4 și se recomandă precauție în

cazul substraturilor CYP3A4 cu indice terapeutic mic (vezi pct. 4.3). Efavirenz poate fi un inductor al CYP2C19 și CYP2C9; cu toate acestea inhibarea a fost observată de asemenea *in vitro* și efectul net al administrării în asociere cu substraturi ale acestor enzime nu este clar (vezi pct. 5.2).

Expunerea la efavirenz poate fi crescută când acesta se administrează împreună cu medicamente (de exemplu ritonavir) sau alimente (de exemplu suc de grepfrut) care inhibă activitatea CYP3A4 sau CYP2B6. Medicamentele sau preparatele din plante (de exemplu extracte de *Ginkgo biloba* și sunătoare) care induc aceste enzime pot produce scăderea concentrațiilor plasmatice de efavirenz. Nu se recomandă utilizarea concomitentă de sunătoare (vezi pct. 4.3). Nu se recomandă utilizarea concomitentă de extracte de *Ginkgo biloba* (vezi pct. 4.4).

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Este contraindicată administrarea concomitentă a efavirenz cu medicamente (care pot determina prelungirea intervalului QTc și apariția torsadei vârfulilor - Torsade de Pointes) cum sunt: antiaritmice din clasele IA și III, medicamente neuroleptice și antidepresive, anumite antibiotice inclusiv unele medicamente din următoarele clase: macrolide, flurochinolone, medicamente antifungice cu structură imidazolică și triazolică, anumite antihistaminice fără proprietăți sedative (terfenadină, astemizol), cisapridă, flecainidă, anumite antimalarice și metadonă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

Contraindicații ale administrării concomitente

Efavirenz nu trebuie administrat împreună cu terfenadină, astemizol, cisapridă, midazolam, triazolam, pimozidă, bepridil sau alcaloizi de ergot (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină și metilergonovină) deoarece inhibarea metabolismului lor poate duce la reacții adverse grave, amenințătoare de viață (vezi pct. 4.3).

Efavirenz nu trebuie administrat în asociere cu elbasvir/grazoprevir din cauza scăderilor semnificative așteptate ale concentrațiilor plasmatice de elbasvir și de grazoprevir produse de inducția enzimelor care metabolizează medicamentul și/sau a proteinelor transportoare și care sunt de așteptat să determine pierderea răspunsului virologic la elbasvir/grazoprevir (vezi pct. 4.5).

Sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Administrarea asociată de efavirenz și sunătoare sau preparate care conțin sunătoare este contraindicată. Concentrațiile plasmatice ale efavirenzului pot fi reduse prin utilizarea concomitentă de sunătoare datorită inducerii de către sunătoare a enzimelor care metabolizează medicamentul și/sau a proteinelor de transport. În cazul în care un pacient folosește deja sunătoare, administrarea acesteia trebuie întreruptă, trebuie verificat nivelul încărcăturii virale și dacă este posibil trebuie verificate concentrațiile plasmatice ale efavirenzului. Concentrațiile plasmatice ale efavirenzului pot crește la întreruperea administrării de sunătoare și poate fi necesară ajustarea dozei de efavirenz. Efectul inductor al sunătoarei poate persista cel puțin 2 săptămâni după încetarea tratamentului (vezi pct. 4.3).

Alte interacțiuni

Interacțiuni între efavirenz și inhibitori de protează, antiretrovirale altele decât inhibitori de protează și alte medicamente non-antiretrovirale sunt enumerate în Tabelul 2 de mai jos (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, nicio modificare prin „↔”, și o dată la fiecare 8 ore sau 12 ore prin „q8h” sau „q12h”). Dacă sunt disponibile, intervalele de încredere 90% sau 95% sunt prezentate în paranteze. Studiile au fost efectuate la subiecți sănătoși dacă nu este altfel indicat.

Tabel 2: Interacțiuni între efavirenz și alte medicamente la adulți

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
ANTIINFECȚIOASE		
Antivirale HIV		
Inhibitori de protează (IP)		
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi; toate administrate cu alimente)	Atazanavir (pm): ASC: ↔* (↓ 9 la ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 la ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 la ↓ 51)	Administrarea efavirenz în asociere cu atazanavir/ritonavir nu este recomandată. Dacă este necesară administrarea atazanavir în asociere cu un INNRT, poate fi luată în considerare o creștere a dozei atât de atazanavir cât și de ritonavir, la 400 mg și respectiv 200 mg, în combinație cu efavirenz, cu monitorizare clinică atentă.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg o dată pe zi/200 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi; toate administrate cu alimente)	Atazanavir (pm): ASC: ↔*/** (↓ 10 la ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 la ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 la ↑ 49) (inducția CYP3A4). * În comparație cu atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi, seara, fără efavirenz. Această scădere a C _{min} a atazanavirului poate avea un efect negativ asupra eficacității atazanavirului. ** bazate pe comparații anamnestice	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg de două ori pe zi*/100 mg de două ori pe zi/600 mg o dată pe zi) *mai puțin decât dozele recomandate, sunt de așteptat rezultate similare în cazul dozei recomandate	Darunavir: ASC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (inducția CYP3A4) Efavirenz: ASC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inhibarea CYP3A4)	Efavirenz în combinație cu darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi poate duce la C _{min} suboptimale de darunavir. Dacă efavirenz este folosit în combinație cu darunavir/ritonavir, trebuie utilizată schema terapeutică cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi. Această asociere trebuie utilizată cu precauție. Vezi și rândul de mai jos referitor la ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg de două ori pe zi/100 mg de două ori pe zi/600 mg o dată pe zi)	Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre aceste medicamente. Vezi și rândul de mai jos referitor la ritonavir.
Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre aceste medicamente.
Fosamprenavir/Saquinavir/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată.	Asocierea nu este recomandată, deoarece este de așteptat ca expunerea la ambii IP să fie semnificativ redusă.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg o dată pe zi)	Indinavir: ASC : ↓ 31% (↓ 8 la ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% O reducere similară a expunerii la indinavir a fost observată la administrarea indinavirului 1000 mg q8h în asociere cu efavirenz 600 mg zilnic. (inducția CYP3A4) Efavirenz: Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic	De vreme ce nu a fost stabilită semnificația clinică a scăderii concentrațiilor de indinavir, la alegerea unui regim terapeutic care conține atât efavirenz cât și indinavir, trebuie luată în considerare magnitudinea interacțiunii farmacocinetice observate. Nu este necesară ajustarea dozei de efavirenz atunci când se administrează împreună cu indinavir sau cu indinavir/ritonavir.
Indinavir/ritonavir/Efavirenz (800 mg de două ori pe zi/100 mg de două ori pe zi/600 mg o dată pe zi)	Indinavir: ASC: ↓ 25% (↓ 16 la ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 la ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 la ↓ 59) ^b Efavirenz: Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic Media geometrică a C _{min} pentru indinavir (0,33 mg/l) administrat cu ritonavir și efavirenz a fost mai mare decât media istorică a C _{min} (0,15 mg/l) pentru indinavir administrat în monoterapie în doză de 800 mg q8h. La pacienți infectați cu HIV-1 (n = 6), farmacocineticele pentru indinavir și efavirenz au fost în general comparabile cu datele acestor voluntari neinfecțati.	Vezi și rândul de mai jos referitor la ritonavir.
Lopinavir/ritonavir capsule moi sau soluție orală/Efavirenz Lopinavir/ritonavir comprimate/Efavirenz	Scăderi substanțiale ale expunerii la lopinavir.	Atunci când se administrează în asociere cu efavirenz, trebuie luată în considerare o creștere a dozelor de lopinavir/ritonavir capsule moi sau soluție orală cu 33 % (4 capsule/~6,50 ml de două ori pe zi în loc de 3 capsule/5 ml de două ori pe zi). Este necesară precauție deoarece această ajustare de doză ar putea să fie insuficientă la unii pacienți. Atunci când se
(400/100 mg de două ori pe zi/600 mg o dată pe zi)	Concentrațiile de lopinavir: ↓ 30-40%	administrează în asociere cu efavirenz 600 mg o dată pe zi, doza de lopinavir/ritonavir comprimate trebuie crescută la 500/125 mg de două ori pe zi.
(500/125 mg de două ori pe zi/600 mg o dată pe zi)	Concentrațiile de lopinavir: similar lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi fără efavirenz	Vezi și rândul de mai jos referitor la ritonavir.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8h/600 mg o dată pe zi)	Nelfinavir: ASC: ↑ 20% (↑ 8 la ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 la ↑ 33) Combi-nația a fost în general bine tolerată.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
Ritonavir/Efavirenz (500 mg de două ori pe zi/600 mg o dată pe zi)	Ritonavir: ASC dimineața: ↑ 18% (↑ 6 la ↑ 33) ASC seara: ↔ C _{max} dimineața: ↑ 24% (↑ 12 la ↑ 38) C _{max} seara: ↔ C _{min} dimineața: ↑ 42% (↑ 9 la ↑ 86) ^b C _{min} seara: ↑ 24% (↑ 3 la ↑ 50) ^b Efavirenz: ASC: ↑ 21% (↑ 10 la ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 la ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 la ↑ 46) ^b (inhibarea metabolismului oxidativ mediat de CYP) Când efavirenz a fost administrat împreună cu ritonavir 500 mg sau 600 mg de două ori pe zi, combinația nu a fost bine tolerată (de exemplu, au apărut amețeli, greață, parestezii și creșteri ale enzimelor hepatice). Nu sunt disponibile date suficiente referitoare la tolerabilitatea asocierii efavirenzului cu o doză mică de ritonavir (100 mg o dată sau de două ori pe zi)	La utilizarea efavirenzului în asociere cu o doză scăzută de ritonavir, trebuie luată în considerare posibilitatea creșterii incidenței reacțiilor adverse legate de efavirenz, datorită unei posibile interacțiuni farmacodinamice.
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu sunt disponibile date pentru a face recomandări privind doza. Vezi și rândul de mai sus referitor la ritonavir. Utilizarea efavirenzului în combinație cu saquinavir ca unic inhibitor de protează nu este recomandată.
Antagonist CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg de două ori pe zi /600 mg o dată pe zi)	Maraviroc: ASC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 la ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 la ↓ 62) Concentrațiile plasmatice ale efavirenzului nu au fost măsurate, nu este de așteptat niciun efect.	Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul ce conține maraviroc.
Inhibitor al transferului catenar al integrezei		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg doză unică/ -)	Raltegravir: ASC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (inducția UGT1A1)	Nu este necesară ajustarea dozei pentru raltegravir.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
INRT și INNRT		
INRT/Efavirenz	Nu au fost efectuate studii cu privire la interacțiunile specifice între efavirenz și INRT, alții decât lamivudină, zidovudină și tenofovir disoproxil. Nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative clinic deoarece INRT sunt metabolizați pe o cale diferită de cea pentru efavirenz și este puțin probabil să intre în competiție pentru aceleași enzime metabolice sau căi de eliminare.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
INNRT/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată.	Deoarece utilizarea a doi INNRT nu a demonstrat beneficii privind eficacitatea și siguranța, administrarea concomitentă de efavirenz și un alt INNRT nu este recomandată.
Antivirale contra hepatitei C		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg de 3 ori pe zi/600 mg o dată pe zi)	Boceprevir: ASC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirenz: ASC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (inducția CYP3A - efect asupra boceprevirului) *0-8 ore Niciun efect (↔) corespunzător cu o scădere a raportului mediu estimat de ≤20% sau o creștere a raportului mediu estimat de ≤25%	Concentrațiile plasmatice minime de boceprevir au scăzut la administrarea în asociere cu efavirenz. Nu a fost direct evaluat rezultatul clinic al acestei reduceri a concentrației minime de boceprevir observate.
Telaprevir/Efavirenz (1125 mg q8h/600 mg o dată pe zi)	Telaprevir (referitor la 750 mg q8h): ASC: ↓ 18% (↓ 8 la ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 la ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 la ↓ 34)% Efavirenz: ASC: ↓ 18% (↓ 10 la ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 la ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 la ↓ 19)% (inducția CYP3A de către efavirenz)	Dacă efavirenz și telaprevir sunt administrate concomitent, trebuie administrat telaprevir 1125 mg la fiecare 8 ore.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
Simeprevir/Efavirenz (150 mg o dată pe zi /600 mg o dată pe zi)	Simeprevir: ASC: ↓ 71% (↓ 67 la ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 la ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 la ↓ 92) Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Absența unui efect (↔) coincide cu o scădere cu ≤20% a raportului mediu estimat sau cu o creștere cu ≤25% a raportului mediu estimat (Inducția enzimei CYP3A4)	Administrarea concomitentă a simeprevir cu efavirenz a determinat o scădere semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale simeprevir ca urmare a inducției CYP3A4 de către efavirenz, care poate duce la pierderea efectului terapeutic a simeprevir. Administrarea în asociere a simeprevir cu efavirenz nu este recomandată.
Elbasvir/grazoprevir	Elbasvir: ASC: ↓54% C _{max} : ↓45% Grazoprevir: ASC: ↓83% C _{max} : ↓87%	Administrarea concomitentă a STOCRIN cu elbasvir/grazoprevir este contraindicată (vezi pct. 4.3) deoarece poate duce la pierderea răspunsului virologic la elbasvir/grazoprevir. Această pierdere este determinată de scăderile semnificative ale concentrațiilor plasmatice de elbasvir și grazoprevir produse de inducția CYP3A4 sau a P-gp (pentru informații suplimentare consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru elbasvir/grazoprevir).
Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Sofosbuvir: C _{max} ↑38% Velpatasvir ASC ↓53% C _{max} ↓47% C _{min} ↓57% Estimat: ↓ Voxilaprevir	S-a demonstrat că administrarea concomitentă a efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil cu sofosbuvir/velpatasvir determină scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de velpatasvir datorită inducției CYP3A4 de către efavirenz, care poate conduce la pierderea efectului terapeutic al velpatasvir. Deși nu a fost studiată, o scădere similară este anticipată la expunerea la voxilaprevir. Nu este recomandată administrarea concomitentă a STOCRIN cu sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pentru informații suplimentare consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru sofosbuvir/velpatasvir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	Administrarea concomitentă a glecaprevir/pibrentasvir cu efavirenz poate scădea semnificativ concentrațiile plasmatiche de glecaprevir și pibrentasvir, determinând reducerea efectului terapeutic. Administrarea concomitentă a glecaprevir/pibrentasvir cu efavirenz nu este recomandată. Consultați informațiile de prescriere ale glecaprevir/pibrentasvir pentru mai multe informații.
Antibiotice		
Azitromicină/Efavirenz (600 mg doză unică/400 mg o dată pe zi)	Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
Claritromicină/Efavirenz (500 mg q12h/400 mg o dată pe zi)	Claritromicină: ASC: ↓ 39% (↓ 30 la ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 la ↓ 35) Metabolit 14-hidroxi claritromicină: ASC: ↑ 34% (↑ 18 la ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 la ↑ 69) Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 la ↑ 19) (inducția CYP3A4) Erupții cutanate tranzitorii au fost prezente la 46% din voluntarii neinfecțați tratați cu efavirenz și claritromicină.	Semnificația clinică a acestor modificări ale concentrațiilor plasmatiche ale claritromicinei nu este cunoscută. Pot fi avute în vedere alternative pentru înlocuirea claritromicinei (de exemplu, azitromicină). Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.
Alte antibiotice macrolide (de exemplu, eritromicină)/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu sunt disponibile date pentru a face recomandări privind doza.
Antimicobacteriene		
Rifabutină/Efavirenz (300 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Rifabutină: ASC: ↓ 38% (↓ 28 la ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 la ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 la ↓ 56) Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 la ↑ 1) (inducția CYP3A4)	Doza zilnică de rifabutină trebuie crescută cu 50% atunci când se administrează în asociere cu efavirenz. Doza de rifabutină poate fi dublată în regimurile în care rifabutina este administrată de 2 sau de 3 ori pe săptămână în combinație cu efavirenz. Efectul clinic al acestei ajustări de doză nu a fost evaluat corespunzător. La ajustarea dozei trebuie luate în considerare tolerabilitatea individuală și răspunsul virologic (vezi pct. 5.2).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
Rifampicină/Efavirenz (600 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Efavirenz: ASC: ↓ 26% (↓ 15 la ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 la ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 la ↓ 46) (inducția CYP3A4 și CYP2B6)	Atunci când se administrează în asociere cu rifampicină la pacienți cu greutate corporală de 50 kg sau mai mare, creșterea dozei zilnice de efavirenz la 800 mg poate asigura o expunere similară celei determinate de o doză zilnică de 600 mg, când se utilizează fără rifampicină. Efectul clinic al acestei ajustări de doză nu a fost evaluat în mod adecvat. La ajustarea dozei trebuie luate în considerare tolerabilitatea individuală și răspunsul virologic (vezi pct. 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei pentru rifampicină, inclusiv 600 mg.
Antifungice		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg q12h/600 mg o dată pe zi)	Itraconazol: ASC: ↓ 39% (↓ 21 la ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 la ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 la ↓ 58) (scăderea concentrațiilor de itraconazol: inducția CYP3A4) Hidroxi-itraconazol: ASC: ↓ 37% (↓ 14 la ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 la ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 la ↓ 60) Efavirenz: Fără modificări farmacocinetice semnificative clinic.	Deoarece nu poate fi făcută nicio recomandare de doză privind administrarea itraconazolului, trebuie luat în considerare un tratament antifungic alternativ.
Posaconazol/Efavirenz --/400 mg o dată pe zi	Posaconazol: ASC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (inducția UDP-G)	Trebuie evitată utilizarea concomitentă de posaconazol și efavirenz cu excepția cazului în care beneficiul pentru pacient depășește riscul.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
<p>Voriconazol/Efavirenz (200 mg de două ori pe zi/400 mg o dată pe zi)</p> <p>Voriconazol/Efavirenz (400 mg de două ori pe zi/300 mg o dată pe zi)</p>	<p>Voriconazol: ASC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61%</p> <p>Efavirenz: ASC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38%</p> <p>Voriconazol: ASC: ↓ 7% (↓ 23 la ↑ 13) * C_{max}: ↑ 23% (↓ 1 la ↑ 53) *</p> <p>Efavirenz: ASC: ↑ 17% (↑ 6 la ↑ 29) ** C_{max}: ↔**</p> <p>*comparativ cu administrarea a 200 mg de două ori pe zi în monoterapie **comparativ cu administrarea a 600 mg o dată pe zi în monoterapie (inhibarea competitivă a metabolismului oxidativ)</p>	<p>Când efavirenz este administrat în asociere cu voriconazol, doza de întreținere a voriconazolului trebuie crescută la 400 mg, de două ori pe zi, iar doza de efavirenz trebuie redusă cu 50 %, adică, la 300 mg, o dată pe zi. Când tratamentul cu voriconazol este oprit, se va reveni la doza inițială de efavirenz.</p>
<p>Fluconazol/Efavirenz (200 mg o dată pe zi/400 mg o dată pe zi)</p>	<p>Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic.</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.</p>
<p>Ketoconazol și alte antifungice cu structură imidazolică</p>	<p>Interacțiunea nu a fost studiată</p>	<p>Nu sunt disponibile date pentru a face recomandări privind doza.</p>
<p>Antimalarice</p>		
<p>Artemeter/lumefantrină/ Efavirenz (20/120 mg comprimat, 6 doze a câte 4 comprimate fiecare, timp de 3 zile/600 mg o dată pe zi)</p>	<p>Artemeter: ASC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21%</p> <p>Dihidroartemisinină: ASC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>Lumefantrină: ASC: ↓ 21% C_{max}: ↔</p> <p>Efavirenz: ASC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (inducția CYP3A4)</p>	<p>Se recomandă precauție atunci când efavirenz se administrează în asociere cu artemeter/lumefantrină comprimate, deoarece scăderea concentrațiilor de artemeter, dihidroartemisinină sau lumefantrină poate avea ca rezultat scăderea eficacității antimalarice.</p>
<p>Atovaquonă și clorhidrat de proguanil/Efavirenz (250/100 mg doză unică/600 mg o dată pe zi)</p>	<p>Atovaquonă: ASC: ↓ 75% (↓ 62 până la ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 până la ↓ 61)</p> <p>Proguanil: ASC: ↓ 43% (↓ 7 până la ↓ 65) C_{max}: ↔</p>	<p>Administrarea concomitentă de atovaquonă/proguanil cu efavirenz trebuie evitată.</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
ANTIACIDE		
Hidroxid de aluminiu-Hidroxid de magneziu-simeticonă antiacid/Efavirenz (30 ml doză unică/400 mg doză unică) Famotidină/Efavirenz (40 mg doză unică/400 mg doză unică)	Nici antiacidele de tip hidroxid de aluminiu/magneziu și nici famotidina nu au afectat absorbția efavirenzului.	Nu este de așteptat ca administrarea efavirenzului în asociere cu medicamente care modifică pH-ul gastric să afecteze absorbția efavirenzului.
ANXIOLITICE		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg doză unică/600 mg o dată pe zi)	Lorazepam: ASC: ↑ 7% (↑ 1 la ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 la ↑ 32) Aceste modificări nu sunt considerate semnificative clinic.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
ANTICOAGULANTE		
Warfarină/Efavirenz Acenocumarol/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrațiile plasmatice și efectele warfarinei sau acenocumarolului pot fi crescute sau scăzute de efavirenz.	Poate fi necesară ajustarea dozei pentru warfarină sau acenocumarol.
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină/Efavirenz (400 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Carbamazepină: ASC: ↓ 27% (↓ 20 la ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 la ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 la ↓ 44) Efavirenz: ASC: ↓ 36% (↓ 32 la ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 la ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 la ↓ 53) (scăderea concentrațiilor de carbamazepină: inducția CYP3A4; scăderea concentrațiilor de efavirenz: inducția CYP3A4 și CYP2B6) ASC, C _{max} și C _{min} ale metabolitului activ al carbamazepinei, epoxid, la starea de echilibru au rămas neschimbate. Administrarea concomitentă a unor doze mai mari, fie de efavirenz, fie de carbamazepină, nu a fost studiată.	Nu se pot face recomandări privind doza. Trebuie luat în considerare un tratament anticonvulsivant alternativ. Concentrațiile plasmatice ale carbamazepinei trebuie monitorizate periodic.
Fenitoină, fenobarbital și alte anticonvulsivante care sunt substraturi ale izoenzimelor CYP450	Interacțiunea nu a fost studiată. La administrarea în asociere cu efavirenz, există un potențial pentru reducerea sau creșterea concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii, fenobarbitalului sau altor anticonvulsivante care sunt substraturi ale izoenzimelor CYP450.	Când efavirenzul este administrat în asociere cu un anticonvulsivant care este substrat al izoenzimelor CYP450, concentrațiile anticonvulsivantului trebuie controlate prin monitorizări periodice.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
Acid valproic/Efavirenz (250 mg de două ori pe zi/600 mg o dată pe zi)	Niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii efavirenzului. Date limitate sugerează că nu există niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii acidului valproic.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz. Pacienții trebuie monitorizați pentru controlul crizelor.
Vigabatrină/Efavirenz Gabapentină/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Nu se așteaptă interacțiuni clinice semnificative deoarece vigabatrina și gabapentina sunt eliminate exclusiv prin urină și este puțin probabil să competiționeze pentru aceleași enzime metabolice și căi de eliminare ca și efavirenzul.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
ANTIDEPRESIVE		
Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)		
Sertralină/Efavirenz (50 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Sertralină: ASC: ↓ 39% (↓ 27 la ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 la ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 la ↓ 58) Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 la ↑ 16) C _{min} : ↔ (inducția CYP3A4)	Creșterile dozei de sertralină trebuie realizate în funcție de răspunsul clinic. Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.
Paroxetină/Efavirenz (20 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
Fluoxetină/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Deoarece fluoxetina prezintă un profil metabolic similar cu paroxetina, adică un efect inhibitor puternic asupra CYP2D6, este de așteptat, de asemenea, o lipsă a interacțiunii în cazul fluoxetinei.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
Inhibitori ai recaptării norepinefrinei și dopaminei		
Bupropionă/Efavirenz [150 mg doză unică (eliberare susținută)/600 mg o dată pe zi]	Bupropionă: ASC: ↓ 55% (↓ 48 până la ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 până la ↓ 47) Hidroxibupropionă: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 până la ↑ 80) (inducția CYP2B6)	Creșterile dozei de bupropionă trebuie făcute în funcție de răspunsul clinic, dar nu trebuie depășită doza maximă recomandată de bupropionă. Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
ANTIISTAMINICE		
Cetirizină/Efavirenz (10 mg doză unică/600 mg o dată pe zi)	Cetirizină: ASC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 la ↓ 30) Aceste modificări nu sunt considerate semnificative clinic. Efavirenz: Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
MEDICAMENTE CARDIOVASCULARE		
Blocante ale canalelor de calciu		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Diltiazem: ASC: ↓ 69% (↓ 55 la ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 la ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 la ↓ 75) Desacetil diltiazem: ASC: ↓ 75% (↓ 59 la ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 la ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 la ↓ 75) N-monodemetil diltiazem: ASC: ↓ 37% (↓ 17 la ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 la ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 la ↓ 52) Efavirenz: ASC: ↑ 11% (↑ 5 la ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 la ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 la ↑ 26) (inducție CYP3A4) Creșterea parametrilor farmacocinetici ai efavirenzului nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.	Ajustarea dozei de diltiazem trebuie realizată în funcție de răspunsul clinic (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru diltiazem). Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.
Verapamil, Felodipină, Nifedipină și Nicardipină	Interacțiunea nu a fost studiată. La administrarea efavirenzului concomitent cu un blocant al canalelor de calciu, care este substrat al enzimei CYP3A4, există un potențial pentru reducerea concentrațiilor plasmatiche ale blocantului canalelor de calciu.	Ajustarea dozei blocantelor canalelor de calciu trebuie realizată în funcție de răspunsul clinic (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru blocantul canalelor de calciu).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
MEDICAMENTE HIPOLIPEMIANTE		
Inhibitori de HMG-CoA reductază		
Atorvastatină/Efavirenz (10 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Atorvastatină: ASC: ↓ 43% (↓ 34 la ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 la ↓ 26) 2-hidroxi atorvastatină: ASC: ↓ 35% (↓ 13 la ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 la ↓ 23) 4-hidroxi atorvastatină: ASC: ↓ 4% (↓ 0 la ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 la ↓ 51) Inhibitori de HMG-CoA reductază cu activitate completă: ASC: ↓ 34% (↓ 21 la ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 la ↓ 26)	Valorile colesterolului trebuie monitorizate periodic. Pot fi necesare ajustări ale dozelor de atorvastatină (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru atorvastatină). Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.
Pravastatină/Efavirenz (40 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Pravastatină: ASC: ↓ 40% (↓ 26 la ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 la ↑ 12)	Valorile colesterolului trebuie monitorizate periodic. Pot fi necesare ajustări ale dozelor de pravastatină (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru pravastatină). Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.
Simvastatină/Efavirenz (40 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Simvastatină: ASC: ↓ 69% (↓ 62 la ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 la ↓ 79) Simvastatină acidă: ASC: ↓ 58% (↓ 39 la ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 la ↓ 58) Inhibitori de HMG-CoA reductază cu activitate completă: ASC: ↓ 60% (↓ 52 la ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 la ↓ 78) (inducție CYP3A4) Administrarea concomitentă de efavirenz cu atorvastatină, pravastatină sau simvastatină nu a afectat valorile ASC sau C _{max} ale efavirenzului.	Valorile colesterolului trebuie monitorizate periodic. Pot fi necesare ajustări ale dozelor de simvastatină (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru simvastatină). Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.
Rosuvastatină/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Rosuvastatina este excretată în mare parte nemetabolizată prin fecale, de aceea interacțiunea cu efavirenz nu este de așteptat.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
CONTRACEPTIVE HORMONALE		
Orale: Etinilestradiol+Norgestimat/Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Etinilestradiol: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 la ↓ 25) Norelgestromin (metabolit activ): ASC: ↓ 64 % (↓ 62 la ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 la ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 la ↓ 85) Levonorgestrel (metabolit activ): ASC: ↓ 83 % (↓ 79 la ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 la ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 la ↓ 90) (inducția metabolismului) Efavirenz: nicio interacțiune semnificativă clinic. Semnificația clinică a acestor efecte nu este cunoscută.	Suplimentar contracepției hormonale, trebuie folosită o metodă contraceptivă mecanică sigură (vezi pct. 4.6).
Injectabile: Depo-medroxiprogesteron acetat (DMPA)/Efavirenz (150 mg i.m. doză unică DMPA)	Într-un studiu de interacțiune a medicamentelor cu durata de 3 luni, nu au fost găsite diferențe semnificative între parametrii farmacocinetici ai MPA la subiecții tratați cu medicație antiretrovirală conținând efavirenz și la subiecții netratați cu medicație antiretrovirală. Rezultate similare au fost găsite de alți investigatori, deși concentrațiile plasmatice ale MPA au fost mai variabile în cel de-al doilea studiu. În ambele studii, concentrațiile plasmatice ale progesteronului la subiecții tratați cu efavirenz și DMPA au rămas scăzute concordant cu inhibarea ovulației.	Datorită informațiilor limitate disponibile, suplimentar contracepției hormonale, trebuie folosită o metodă contraceptivă mecanică sigură (vezi pct. 4.6).
Implant: Etonogestrel/Efavirenz	Este de așteptat o expunere scăzută a etonogestrelului (inducție CYP3A4). După punerea pe piață a medicamentului, absența efectului contraceptiv al etonogestrelului a fost raportată ocazional la pacientele expuse la efavirenz.	Suplimentar contracepției hormonale, trebuie folosită o metodă contraceptivă mecanică sigură (vezi pct. 4.6).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
IMUNOSUPRESOARE		
Imunosupresoare metabolizate de către CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Este de așteptat o expunere scăzută a imunosupresoarelor (inducție CYP3A4). Nu este de așteptat ca aceste imunosupresoare să afecteze expunerea efavirenzului.	Poate fi necesară ajustarea dozelor de imunosupresoare. La inițierea sau oprirea tratamentului cu efavirenz se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale imunosupresoarelor cel puțin 2 săptămâni (până când concentrațiile plasmatice devin stabile)
OPIOIDE		
Metadonă/Efavirenz (menținere constantă, 35-100 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Metadonă: ASC: ↓ 52% (↓ 33 la ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 la ↓ 59) (inducția CYP3A4) Într-un studiu la utilizatori de droguri intravenoase, infecțiați cu HIV, administrarea de efavirenz concomitent cu metadonă a dus la concentrații plasmatice scăzute ale metadonei și semne de abținere la opiaceu. Doza de metadonă a fost crescută în medie cu 22% pentru a atenua simptomele sevrajului.	Administrarea concomitentă cu efavirenz trebuie evitată ca urmare a riscului de prelungire a intervalului QTc (vezi pct. 4.3).
Buprenorfină/naloxonă/Efavirenz	Buprenorfină: ASC: ↓ 50% Norbuprenorfină: ASC: ↓ 71% Efavirenz: Nicio interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic	În ciuda scăderii expunerii la buprenorfină, niciun pacient nu a manifestat simptome de sevraj. La administrarea în asociere, este posibil să nu fie necesară ajustarea dozei de buprenorfină sau efavirenz.

^a 90% intervale de încredere dacă nu este altfel indicat.

^b 95% intervale de încredere.

Alte interacțiuni: efavirenz nu se leagă de receptorii pentru canabinoide. Au fost raportate rezultate fals pozitive la testul urinar pentru canabinoide la subiecți neinfecțiați și infecțiați cu HIV cărora li s-a administrat efavirenz. În astfel de cazuri se recomandă efectuarea de teste de confirmare printr-o metodă mai specifică cum este gaz cromatografia/spectrometria de masă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Metoda contraceptivă de tip barieră trebuie întotdeauna asociată altor metode contraceptive (de exemplu contraceptive orale sau alte contraceptive hormonale, vezi pct. 4.5). Din cauza timpului de înjumătățire lung al efavirenzului, se recomandă utilizarea unor măsuri contraceptive adecvate timp de 12 săptămâni după întreruperea tratamentului cu efavirenz.

Sarcina

Efavirenz nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă starea clinică a pacientei necesită un astfel de tratament. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să efectueze teste de sarcină înainte de inițierea tratamentului cu efavirenz (vezi pct. 5.3).

Au existat șapte raportări retrospective de cazuri confirmate cu defecte de tub neural, incluzând meningomiелocel, toate la mamele expuse în primul trimestru de sarcină la scheme de tratament conținând efavirenz (excluzând orice comprimate conținând efavirenz în combinație cu doză fixă). Două cazuri suplimentare (1 prospectiv și 1 retrospectiv) incluzând evenimente confirmate pentru defectele de tub neural au fost raportate pentru comprimatul conținând efavirenz, emtricitabină și tenofovir disoproxil într-o combinație cu doză fixă. Nu a fost stabilită o relație de cauzalitate între aceste evenimente și utilizarea efavirenz iar numitorul comun este necunoscut. Deoarece defectele de tub neural apar în primele 4 săptămâni de dezvoltare fetală (moment în care tuburile neurale se închid), acest risc potențial ar putea afecta femeile expuse la efavirenz în timpul primului trimestru de sarcină.

Din iulie 2013, Registrul privind sarcinile expuse la antiretrovirale a primit raportări prospective cu privire la 904 sarcini expuse în primul trimestru de sarcină la scheme terapeutice conținând efavirenz, având ca rezultat 766 nou-născuți vii. Un copil a fost raportat ca având defect de tub neural, iar frecvența și tiparul altor defecte congenitale au fost similare celor observate la copiii expuși la scheme de tratament care nu conțin efavirenz precum și celor de la grupurile de control HIV negativ. Incidența defectelor de tub neural în cadrul populației generale variază de la 0,5 la 1 pentru 1000 nou-născuți vii.

Au fost observate malformații la feteșii maimuțelor cărora li s-a administrat efavirenz (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

S-a dovedit că efavirenz se excretă în laptele uman. Există informații insuficiente cu privire la efectele efavirenz asupra nou-născuților/sugarilor. Nu poate fi exclus riscul la sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu efavirenz. Se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu-și alăpteze sugarii în nicio situație pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Efectul efavirenzului asupra fertilității masculilor și femelelor de șobolan a fost evaluat numai la doze care au atins niveluri de expunere sistemică la medicament echivalente sau inferioare celor atinse la oameni cărora li s-au administrat dozele recomandate de efavirenz. În aceste studii, efavirenzul nu a diminuat împerecherea sau fertilitatea șobolanilor masculi sau femele (doze de până la 100 mg/kg de două ori pe zi) și nu au afectat sperma sau puii șobolanilor masculi tratați (doze de până la 200 mg/kg de două ori pe zi). Capacitatea funcției de reproducere a puilor născuți din femelele de șobolani cărora li s-a administrat efavirenz nu a fost afectată.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Efavirenz poate determina amețeli, concentrare deficitară și/sau somnolență. Dacă prezintă aceste simptome, pacienții trebuie instruiți să evite activități potențial riscante precum condusul mașinii sau folosirea de utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Efavirenz a fost studiat la peste 9000 pacienți. În studii clinice controlate, cuprinzând 1008 pacienți tratați cu 600 mg efavirenz zilnic în asociere cu IP și/sau cu INRT, cele mai frecvente reacții adverse de intensitate cel puțin moderată raportate la cel puțin 5 % dintre pacienți au fost erupții cutanate tranzitorii (11,60 %), vertij (8,50 %), greață (8,00 %), cefalee (5,70 %) și astenie (5,50 %). Reacțiile

adverse cele mai notabile legate de efavirenz sunt erupțiile cutanate tranzitorii și simptomele sistemului nervos (vezi pct. 4.4). Simptomele sistemului nervos apar de obicei la puțin timp după inițierea tratamentului și se remit în general după primele 2-4 săptămâni. Reacții cutanate severe cum sunt sindrom Stevens-Johnson și eritem multiform; reacții adverse psihice incluzând depresie severă, deces prin suicid și comportament de tip psihotic și crize convulsive au fost raportate la pacienții tratați cu efavirenz.

Într-un studiu controlat (006) a fost evaluat profilul de siguranță pe termen lung al combinațiilor terapeutice ce au conținut efavirenz la pacienți ce au primit efavirenz + zidovudină + lamivudină (n = 412, durata medie 180 săptămâni), efavirenz + indinavir (n = 415, durata medie 102 săptămâni), sau indinavir + zidovudină + lamivudină (n = 401, durata medie 76 săptămâni). Utilizarea efavirenz pe termen lung în cadrul acestui studiu, nu a adus date noi referitoare la profilul de siguranță.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse de severitate moderată sau mare, cel puțin probabil în relație cu tratamentul (în baza clasificării investigatorului), raportate în studiile clinice cu efavirenz la dozele recomandate în tratament combinat (n=1008) sunt enumerate mai jos. De asemenea, enumerate în caractere italice sunt reacțiile adverse observate după punerea pe piață în asociere cu schemele de tratament antiretrovirale conținând efavirenz. Frecvența lor a fost definită folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); sau cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele existente).

Tulburări ale sistemului imunitar	
mai puțin frecvente	hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	
frecvente	hipertrigliceridemie*
mai puțin frecvente	hipercolesterolemie*
Tulburări psihice	
frecvente	vise anormale, anxietate, depresie, insomnie*
mai puțin frecvente	tulburări de afect, agresivitate, stare confuzională, stare euforică, halucinații, manie, paranoia, <i>psihoză</i> [†] , tentativă de suicid, ideăție suicidală, stare catatonică*
rare	<i>delir</i> ^{**} , <i>nevroză</i> ^{**} , <i>suicid</i> ^{***}
Tulburări ale sistemului nervos	
frecvente	<i>tulburări cerebeloase de coordonare și echilibru</i> [†] , tulburări de atenție (3,6 %), amețeală (8,5 %), cefalee (5,7 %), somnolență (2,0 %)*
mai puțin frecvente	agitație, amnezie, ataxie, tulburări de coordonare, convulsii, tulburări de gândire, <i>tremor</i> [†]
cu frecvență necunoscută	<i>encefalopatie</i>
Tulburări oculare	
mai puțin frecvente	vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	
mai puțin frecvente	<i>tinitus</i> [†] , vertij

Tulburări vasculare	
mai puțin frecvente	<i>hiperemie cutanată tranzitorie[‡]</i>
Tulburări gastro-intestinale	
frecvente	dureri abdominale, diaree, greață, vărsături
mai puțin frecvente	pancreatită
Tulburări hepatobiliare	
frecvente	creșterea aspartat aminotransferazei (AST)*, creșterea alanin aminotransferazei (ALT)*, creșterea gama glutamiltransferazei (GGT)
mai puțin frecvente	hepatită acută
rare	<i>insuficiență hepatică^{‡‡*}</i>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
foarte frecvente	erupție cutanată tranzitorie (11,6 %)*
frecvente	prurit
mai puțin frecvente	eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson*
rare	<i>dermatită fotoalergică[‡]</i>
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
mai puțin frecvente	ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
frecvente	fatigabilitate

*,[‡],^{‡‡} Vezi pct. *Descrierea reacțiilor adverse selectate* pentru mai multe detalii.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Informații cu privire la supravegherea după punerea pe piață

[‡] Aceste reacții adverse au fost identificate prin supraveghere după punerea pe piață; cu toate acestea, frecvențele au fost determinate utilizând date din 16 studii clinice (n=3969).

^{‡‡} Aceste reacții adverse au fost identificate prin supraveghere după punerea pe piață, dar nu au fost raportate ca evenimente având legătură cu medicamentul pentru pacienții tratați cu efavirenz în 16 studii clinice. Categoria de frecvență „rare” a fost definită conform Ghidului cu privire la Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) (revizuirea 2, septembrie 2009) pe baza unei limite superioare estimate a intervalului de încredere 95 % pentru 0 evenimente atribuite numărului de subiecți tratați cu efavirenz în aceste studii clinice (n=3969).

Erupții cutanate tranzitorii

În studiile clinice, 26 % dintre pacienții tratați cu efavirenz 600 mg au prezentat erupții cutanate tranzitorii, comparativ cu 17 % pentru grupurile martor. Erupțiile cutanate tranzitorii au fost considerate ca fiind legate de tratament la 18 % dintre pacienții tratați cu efavirenz. Erupții cutanate tranzitorii severe au apărut la mai puțin de 1 % dintre pacienții tratați cu efavirenz și 1,7 % au întrerupt tratamentul din cauza acestora. Incidența eritemului polimorf sau a sindromului Stevens-Johnson a fost de aproximativ 0,10 %.

Erupțiile cutanate tranzitorii sunt de obicei de tip maculopapular, ușoare până la moderate și apar în primele două săptămâni de la inițierea tratamentului cu efavirenz. La majoritatea pacienților, erupțiile

cutanate tranzitorii se remit în decurs de o lună în condițiile continuării tratamentului cu efavirenz. Tratamentul cu efavirenz poate fi reluat dacă a fost întrerupt datorită erupțiilor cutanate tranzitorii. La reluare, se recomandă utilizarea de antihistaminice adecvate și/sau corticosteroizi.

Experiența cu efavirenz la pacienții care au întrerupt tratamentul cu alți agenți antiretrovirali din clasa INNRT este limitată. Ratele de recurență a erupțiilor cutanate tranzitorii raportate ca urmare a trecerii de la tratamentul cu nevirapină la cel cu efavirenz, bazate în principal pe datele de cohortă retrospective provenite din literatura de specialitate, interval de la 13 până la 18 %, comparabil cu rata observată la pacienții tratați cu efavirenz în studiile clinice. (vezi pct. 4.4)

Simptome psihice

La pacienții tratați cu efavirenz au fost raportate reacții adverse psihice grave. În studii controlate frecvența evenimentelor psihice specifice grave a fost:

	Regim terapeutic cu efavirenz (n=1008)	Regim de control (n=635)
- depresie severă	1,6 %	0,6 %
- ideeație suicidară	0,6 %	0,3 %
- tentative de suicid non-letale	0,4 %	0%
- comportament agresiv	0,4 %	0,3 %
- reacții paranoide	0,4 %	0,3 %
- reacții maniacale	0,1 %	0%

Pacienții cu tulburări psihice în antecedente par să prezinte un risc mai mare de reacții adverse psihice grave cu frecvența fiecăreia dintre reacțiile mai sus enunțate variind între 0,3 % pentru reacții maniacale până la 2,0 % atât pentru depresie severă cât și pentru ideeație suicidară. De asemenea, în perioada de după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate decese prin suicid, iluzii, comportament de tip psihotic și stare catatonică.

Simptome ale sistemului nervos

În studii clinice controlate, reacțiile adverse raportate frecvent au inclus, dar nu s-au rezumat la: amețeli, insomnie, somnolență, tulburări de concentrare și vise anormale. Simptome ale sistemului nervos de intensitate moderată până la severă, au fost prezentate de 19 % (severe 2 %) dintre pacienți față de 9 % (severe 1 %) pentru grupurile terapeutice martor. În studii clinice, 2 % dintre pacienții tratați cu efavirenz au întrerupt tratamentul datorită unor astfel de simptome.

Simptomele sistemului nervos apar de obicei în cursul primei sau celei de-a doua zile de tratament și se remit în general după primele 2-4 săptămâni de tratament. Într-un studiu efectuat la voluntari neinfecțati, un simptom reprezentativ al sistemului nervos a avut un timp mediu de debut de 1 oră după administrarea dozei și o durată medie de 3 ore. Simptomele sistemului nervos pot apărea mai frecvent în cazul în care efavirenz este administrat în timpul meselor, probabil datorită concentrațiilor plasmatiche crescute ale efavirenz (vezi pct. 5.2). Administrarea medicamentului înainte de culcare pare să amelioreze tolerabilitatea față de aceste simptome și poate fi recomandată în primele săptămâni de tratament și la pacienții la care aceste simptome persistă (vezi pct. 4.2). Nu au fost dovedite beneficii la reducerea dozei sau divizarea ei.

Analiza datelor pe termen lung a arătat că, după o perioadă de tratament de 24 săptămâni, incidența de simptome noi apărute ale sistemului nervos la pacienții tratați cu efavirenz a fost în general similară cu cea din brațul de control.

Ataxia și encefalopatia asociate cu concentrații mari de efavirenz, care au apărut după luni până la ani de la inițierea tratamentului cu efavirenz au fost raportate după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Câteva dintre raportările de insuficiență hepatică de după punerea pe piață, incluzând pacienți fără nicio afecțiune hepatică preexistentă sau alți factori de risc identificați, au fost caracterizate printr-o evoluție fulminantă, ducând în unele cazuri la transplant sau deces.

Sindromul de Reactivare Imună

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecții asimptomatice sau reziduale cu germeni oportuniști. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediti, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Modificări ale testelor de laborator

Enzime hepatice: au fost observate creșteri ale AST și ALT de peste cinci ori limita superioară a normalului (LSVN) la 3 % din 1008 pacienți tratați cu 600 mg efavirenz (5-8 % în studiul 006, după tratament pe termen lung). Creșteri similare au fost înregistrate și la pacienții cu regimuri terapeutice martor (5 % după tratament pe termen lung). Creșterile GGT la mai mult de cinci ori LSVN au fost observate la 4 % dintre toți pacienții tratați cu 600 mg efavirenz și la 1,50-2 % dintre pacienții tratați cu schemă terapeutică martor (7 % dintre pacienții tratați cu efavirenz și 3 % dintre pacienții din lotul martor, după tratament pe termen lung). Creșteri izolate ale GGT la pacienți tratați cu efavirenz pot reflecta o inducție enzimatică. În studiul pe termen lung (006), tratamentul a fost întrerupt la 1 % dintre pacienții din fiecare braț, din cauza unor tulburări hepatobiliare.

Amilaze: în subgrupul de 1008 pacienți din cadrul studiului clinic, s-au observat creșteri asimptomatice ale nivelurilor amilazei serice de peste 1,50 ori față de limita superioară normală la 10 % dintre pacienții tratați cu efavirenz și la 6 % dintre pacienții tratați cu regimuri terapeutice de control. Nu se cunoaște semnificația clinică a creșterilor asimptomatice de amilaze serice.

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Efectele nedorite la copii au fost similare cu cele ale pacienților adulți. Erupțiile cutanate tranzitorii au fost raportate mai frecvent la copii (într-un studiu clinic care a inclus 57 copii care au primit efavirenz o perioadă de 48 săptămâni, erupțiile cutanate tranzitorii au fost raportate la 46 % dintre aceștia) și cel mai des a fost de intensitate mai mare decât la adulți (erupții cutanate tranzitorii severe au fost raportate la 5,30 % dintre copii). Se poate lua în considerație profilaxia cu antihistaminice administrată anterior inițierii tratamentului cu efavirenz la copii. Cu toate că este dificilă raportarea simptomelor nervoase la copiii mici, acestea par să fie mai puțin frecvente la copii și au fost în general de intensitate mică. În studiul celor 57 copii 3,50 % au prezentat simptome ale sistemului nervos de intensitate moderată, predominând amețeala. Niciun copil nu a prezentat simptome severe și nu a trebuit să întrerupă tratamentul datorită simptomelor sistemului nervos. Diareea a apărut la șase din nouăsprezece copii (32%), cu vârsta cuprinsă între 3 – 8 ani, care au luat efavirenz soluție orală în combinație cu nelfinavir (20–30 mg/kg, administrat de trei ori pe zi) și unul sau mai mulți INRT.

Alte grupe speciale de pacienți

Enzimele hepatice la pacienți infectați concomitent cu hepatita B sau C

În baza de date pe termen lung a studiului 006, 137 pacienți tratați cu combinații terapeutice conținând efavirenz (durata medie a tratamentului 68 săptămâni) și 84 pacienți tratați cu regimuri terapeutice martor (durata medie a tratamentului 56 săptămâni) au fost seropozitivi la screening-ul pentru hepatita B (antigen de suprafață pozitiv) și/sau C (anticorpi pentru hepatita C pozitivi). Dintre pacienții infectați concomitent din studiul 006, creșteri ale ASAT de peste cinci ori LSN au prezentat 13 %

dintre pacienții tratați cu efavirenz și 7 % dintre cei din brațul de control, iar creșteri ale ALAT de peste cinci ori LSN au prezentat 20 % și respectiv 7 %. Printre pacienții infectați concomitent, 3 % dintre cei tratați cu efavirenz și 2 % dintre cei din brațul de control au întrerupt studiul datorită unor tulburări hepatice (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Unii pacienți care au luat accidental 600 mg de două ori pe zi au raportat accentuarea simptomelor nervoase. Un pacient a prezentat contracții musculare involuntare.

Tratamentul supradozajului cu efavirenz constă în general în măsuri de susținere a funcțiilor vitale, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Se poate administra cărbune activat pentru a favoriza eliminarea efavirenzului neabsorbit. Nu există un antidot specific pentru tratamentul supradozării cu efavirenz. Deoarece efavirenz este puternic legat de proteine, este puțin probabil ca dializa să îndepărteze cantități semnificative din sânge.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic. Inhibitori non-nucleozidici de revers-transcriptază. Codul ATC: J05A G03

Mecanism de acțiune

Efavirenz este un INNRT al HIV-1. Efavirenz este un inhibitor necompetitiv al reverstranscriptazei (RT) HIV-1 și nu inhibă semnificativ RT HIV-2 sau polimerazele celulare ADN (α , β , γ sau δ).

Electrofiziologia cardiacă

Efectul efavirenzului asupra intervalului QTc a fost evaluat într-un studiu încrucișat cu design deschis, pozitiv și controlat cu placebo, cu 3 brațe de tratament, efectuat într-o singură secvență fixă cu 3 perioade, la 58 subiecți sănătoși care prezentau polimorfisme ale CYP2B6. După administrarea timp de 14 zile a unei doze de 600 mg zilnic, valoarea medie a C_{max} pentru efavirenz la subiecții cu genotip CYP2B6 *6/*6 a fost de 2,25 ori media valorii C_{max} observată la subiecții cu genotip CYP2B6 *1/*1. A fost observată o relație pozitivă între concentrația de efavirenz și prelungirea intervalului QTc. La pacienții cu genotip CYP2B6*6/*6, pe baza relației concentrație-QTc, după administrarea unei doze de 600 mg zilnic timp de 14 zile, valoarea medie a prelungirii intervalului QTc și limita superioară de 90% a intervalului de încredere sunt 8,7 ms și 11,3 ms (vezi pct. 4.5).

Activitate antivirală

Concentrația de efavirenz liber *in vitro* necesară pentru o inhibiție de 90 până la 95 % a tulpinilor izolate sălbatice sau rezistente la zidovudină obținute în laborator sau din clinică a fost între 0,46 și 6,80 nM în liniile de celule limfoblastoide, celule mononucleare din sânge periferic (CMPS) și culturi de macrofage/monocite.

Rezistență

Potența efavirenz în culturi celulare față de tulpini virale cu substituții de aminoacizi în pozițiile 48, 108, 179, 181 sau 236 în RT sau față de tulpini cu substituții de aminoacizi la nivelul proteazei a fost similară cu cea observată față de tulpinile virale sălbatice. Substituțiile unice care determină cea mai mare rezistență față de efavirenz în culturile celulare corespund la o schimbare a leucinei cu izoleucina în poziția 100 (L100I, rezistență de 17-22 ori mai mare) și a lizinei cu asparagina în poziția 103 (K103N, rezistență de 18-33 ori mai mare). O scădere a susceptibilității de peste 100 ori a fost observată la tulpinile HIV care prezentau substituție K103N asociată cu alte substituții de aminoacizi la nivelul RT.

K 103N a fost cea mai frecvent observată substituție în RT în cazul tulpinilor izolate de la pacienți care au prezentat un rebound semnificativ a încărcăturii virale în timpul studiilor clinice cu efavirenz în asocieri cu indinavir sau zidovudină + lamivudină. Această mutație a fost observată la 90 % din pacienții tratați cu efavirenz cu eșec virusologic. De asemenea au fost observate substituții în pozițiile 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 sau 225, dar acestea au o frecvență mai redusă și de cele mai multe ori apar doar în combinație cu K103N. Tipul substituțiilor de aminoacizi la nivelul RT asociate cu rezistența la efavirenz, a fost independent de alte medicamente antiretrovirale folosite în asociație cu efavirenz.

Rezistență încrucișată

Profilurile rezistenței încrucișate la efavirenz, nevirapină și delavirdină, în culturi celulare au demonstrat că substituția K103N conferă pierderea susceptibilității la toți cei trei INNRT. Două dintre cele trei tulpini clinice studiate rezistente la delavirdină au prezentat rezistență încrucișată cu efavirenz și conțineau substituția K103N. O a treia tulpină izolată care prezenta substituție la poziția 236 a RT nu a avut rezistență încrucișată la efavirenz.

Tulpinile virale izolate recoltate din CMPS de la pacienți înrolați în studii clinice cu efavirenz care au prezentat rezistență la tratament (rebound al încărcăturii virale) au fost evaluate în ceea ce privește sensibilitatea la INNRT. Treisprezece tulpini caracterizate ca fiind rezistente la efavirenz, au fost de asemenea rezistente la nevirapină și delavirdină. Cinci dintre aceste tulpini rezistente la INNRT au prezentat substituția K103N sau substituția valinei cu izoleucina în poziția 108 (V108I) a RT. Trei dintre tulpinile obținute de la pacienți cu eșec terapeutic la efavirenz au rămas sensibile la acesta în culturile celulare și, de asemenea, sensibile la nevirapină și delavirdină.

Potențialul de apariție a rezistenței încrucișate între efavirenz și IP este redus datorită faptului că sunt implicate enzime țintă diferite. Potențialul rezistenței încrucișate între efavirenz și INRT este redus datorită locusurilor de legare diferite de la nivelul structurilor țintă și mecanismului de acțiune diferit.

Eficacitate clinică

Efavirenz nu a fost evaluat în studii clinice controlate la pacienți cu boală HIV avansată și anume cu CD4 <50 celule/mm³, sau la pacienți tratați cu IP sau INNRT. Experiența clinică în studii controlate cu asocieri care includ didanozină sau zalcitabină este limitată.

Două studii clinice controlate (006 și ACTG 364) cu durată de aproximativ un an, efectuate cu efavirenz în asocieri cu INRT și/sau IP, au demonstrat reducerea încărcăturii virale sub limita detectabilă și o creștere a limfocitelor CD4 la pacienți infectați cu HIV, naivi la terapie antiretrovirală și la pacienți infectați cu HIV, tratați cu INRT. Studiul 020 a demonstrat o eficacitate similară la pacienți experimentați INRT pe o perioadă peste 24 săptămâni. În aceste studii doza de efavirenz a fost de 600 mg o dată pe zi, zilnic; doza de indinavir a fost de 1000 mg la fiecare 8 ore când a fost administrat cu efavirenz și de 800 mg la fiecare 8 ore când a fost administrat fără efavirenz. Doza de nelfinavir a fost de 750 mg de trei ori pe zi. În fiecare din aceste studii au fost folosite dozele standard de INRT administrate la fiecare 12 ore.

Studiul 006, un studiu deschis, randomizat, a comparat efavirenz + zidovudină + lamivudină sau efavirenz + indinavir cu indinavir + zidovudină + lamivudină la 1266 pacienți al căror criteriu de includere în studiu a fost să nu fi fost expuși la efavirenz, lamivudină, INNRT și IP. Numărul mediu de celule CD4 inițial a fost 341 celule/mm³ și nivelul mediu inițial de ARN HIV a fost 60250 copii/ml. Rezultatele din studiul 006 privind eficacitatea la subgrupul de 614 pacienți care a fost înrolat pentru cel puțin 48 săptămâni sunt redată în Tabelul 3. În analiza ratelor răspunsului terapeutic (neterminarea studiului a fost considerată eșec [NC=F]), la pacienții care au fost eliminați din studiu mai devreme din orice motiv sau la care a fost omisă o determinare a ARN HIV fie precedată, fie urmată de o valoare peste limita de detectare, au fost considerați ca având ARN HIV peste 50 sau peste 400 copii/ml în momentele cu determinări lipsă.

Tabelul 3: Rezultatele privitoare la eficacitate din studiul 006

Scheme terapeutice ^d	n	Ratele de răspuns terapeutic (NC=F ^a) ARN HIV plasmatic		Modificare medie față de numărătoarea inițială a celulelor CD4 celule/mm ³ (S.E.M. ^c) 48 săptămâni
		< 400 copii/ml (95 % I.C. ^b) 48 săptămâni	< 50 copii/ml (95 % I.C. ^b) 48 săptămâni	
EFV + ZDV + 3TC	202	67 % (60 %, 73 %)	62 % (55%, 69%)	187 (11,80)
EFV + IDV	206	54 % (47 %, 61 %)	48 % (41 %, 55 %)	177 (11,30)
IDV + ZDV + 3TC	206	45 % (38 %, 52 %)	40 % (34 %, 47 %)	153 (12,30)

^aNC = F, pacienți eliminați din studiu/noncompleter = eșec/failure.

^bI.C., interval de confidență.

^cS.E.M., eroare standard a mediei.

^dEFV, efavirenz; ZDV, zidovudină; 3TC, lamivudină; IDV, indinavir.

Rezultatele pe termen lung la 168 săptămâni ale studiului 006 (au încheiat studiul 160 pacienți ce au primit tratament cu EFV + IDV, 196 pacienți cu EFV + ZDV + 3TC și respectiv 127 pacienți cu IDV + ZDV + 3TC) sugerează persistența răspunsului prin proporția de pacienți cu ARN HIV < 400 copii/ml, ARN HIV < 50 copii/ml și prin modificarea medie față de numărătoarea inițială a celulelor CD4.

Rezultatele privitoare la eficacitate din studiile ACTG 364 și 020 sunt redată în Tabelul 4. Studiul ACTG 364 a înrolat 196 pacienți care au fost tratați cu INRT, dar nu cu IP sau INNRT. Studiul 020 a înrolat 327 pacienți care au fost tratați cu INRT, dar nu cu IP sau INNRT. Medicilor li s-a permis să schimbe regimul INRT al pacienților la intrarea în studiu. Ratele cele mai mari de răspuns terapeutic au fost la cei cărora li s-au schimbat INRT.

Tabelul 4: Rezultatele privitoare la eficacitate din studiile ACTG 364 și 020

Numărul studiului/ Scheme terapeutice ^b	n	Ratele de răspuns terapeutic(NC=F ^a) ARN HIV plasmatic				Modificare medie față de numărătoarea inițială a celulelor CD4	
		% (95 % I.C. ^c)	% (95 % I.C.)	% (95 % I.C.)	% (95 % I.C.)	celule/mm ³	(S.E.M. ^d)
Studiul ACTG 364 48 săptămâni		< 500 copii/ml		< 50 copii/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,90)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,00)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,60)
Studiul 020 24 săptămâni		< 400 copii/ml		< 50 copii/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,10)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,90)

^aNC = F, pacienți eliminați din studiu/noncompleter = eșec/failure.

^bI.C., interval de confidentă.

^cS.E.M., eroare standard a mediei.

^dEFV, efavirenz; ZDV, zidovudină; 3TC, lamivudină; IDV, indinavir.

---, neefectuat.

Copii și adolescenți: ACTG 382 este un studiu necontrolat, în curs, cu 57 pacienți pediatrici (cu vârste între 3 și 16 ani) tratați INRT, care a urmărit farmacocinetica, activitatea antivirală și siguranța efavirenz în asociere cu nelfinavir (20–30 mg/kg administrat de trei ori pe zi) și unul sau mai mulți INRT. Doza de început de efavirenz a fost echivalentul unei doze de 600 mg (adaptată la suprafața corporală bazată pe greutate). Rata răspunsului terapeutic, bazată pe analiza de tip NC= F, a procentajului de pacienți cu ARN HIV plasmatic <400 copii/ml la 48 săptămâni a fost de 60 % (95 %, I.C. 47, 72) și de 53 % (I.C. 40, 66) și cea bazată pe procentajul de pacienți cu ARN HIV plasmatic <50 copii/ml. Numărul mediu de CD4 a crescut cu $63 \pm 34,50$ celule/mm³ față de valoarea bazală. Durabilitatea răspunsului a fost similară cu cea observată la adulți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime de efavirenz de 1,60 – 9,10 μM au fost atinse la 5 ore după doze unice de 100 mg până la 1600 mg administrate la voluntari neinfecțați. Creșteri ale C_{max} și ASC dependente de doză au fost observate la doze până la 1600 mg; valorile au fost mai mici decât cele calculate în cazul unor eventuale creșteri proporționale, ceea ce sugerează o absorbție diminuată pentru dozele mai mari. Timpul în care se realizează concentrațiile plasmatice de vârf (3 – 5 ore) nu s-a modificat după doze multiple, iar concentrațiile plasmatice de echilibru au fost atinse în 6 – 7 zile.

La pacienți infectați cu HIV, la starea de echilibru, valorile medii ale C_{max}, C_{min} și ASC au fost liniare cu dozele zilnice de 200 mg, 400 mg și 600 mg. La 35 pacienți care au primit efavirenz 600 mg o dată pe zi, C_{max} la starea de echilibru a fost de 12,90±3,70 μM (29 %) [media ± S.D.(% C.V.)], C_{min} la starea de echilibru a fost de 5,6 ±3,20 μM (57 %), iar ASC a fost de 184 ±73 μM h (40 %).

Efectul alimentelor

ASC și C_{max} a unei doze unice de 240 mg soluție orală la adulți voluntari neinfecțați au crescut cu 30 % și respectiv 43 %, atunci când a fost administrat cu o masă cu conținut crescut de grăsimi, administrată pe stomacul gol.

Distribuție

Efavirenz este puternic legat de proteinele plasmatică umane (aproximativ 99,50-99,75 %), mai ales de albumină. La pacienți infectați cu HIV-1 (n = 9) cărora li s-a administrat efavirenz 200 până la 600 mg o dată pe zi, o lună, concentrațiile în lichidul cerebrospinal au variat între 0,26 până la 1,19 % (media 0,69 %) din concentrațiile plasmatică corespunzătoare. Această proporție este de aproximativ 3 ori mai mare decât fracțiunea de efavirenz din plasmă nelegat de proteine (liber).

Metabolizare

Studiile la om și *in vitro* folosind microsomi hepatici umani au demonstrat că efavirenz este metabolizat prin sistemul citocrom P450 rezultând metaboliți hidroxilați care ulterior sunt glucuroconjugăți. Acești metaboliți sunt practic inactivi față de HIV-1. Studiile *in vitro* sugerează că CYP3A4 și CYP2B6 sunt principalele izoenzime responsabile de metabolizarea efavirenz și că acesta inhibă izoenzimele 2C9, 2C19 și 3A4 ale P450. În studiile *in vitro* efavirenz nu a inhibat CYP2E1 și a inhibat CYP2D6 și CYP1A2 numai la concentrații mult peste cele realizate clinic.

Expunerea plasmatică la efavirenz poate fi crescută la pacienții cu varianta genetică homozigotă G516T a izoenzimei CYP2B6. Implicațiile clinice ale unei astfel de asocieri sunt necunoscute; cu toate acestea, nu poate fi exclus potențialul unor incidente și severități crescute ale reacțiilor adverse asociate cu efavirenz.

S-a demonstrat că efavirenz induce enzimele CYP3A4 și CYP2B6 cu stimularea consecutivă a propriei sale metabolizări care poate fi relevantă clinic la unii pacienți. La voluntari neinfecțai, doze multiple de 200–400 mg pe zi administrate pe o perioadă de 10 zile au determinat o acumulare mai mică decât cea așteptată (cu 22–42 %) și un timp de înjumătățire terminal mai scurt comparativ cu administrarea unei doze unice (vezi mai jos). S-a demonstrat că efavirenz induce de asemenea UGT1A1. Expunerile la raltegravir (un substrat UGT1A1) sunt scăzute în prezența efavirenzului (vezi pct. 4.5, tabelul 2).

Deși datele *in vitro* sugerează că efavirenz inhibă CYP2C9 și CYP2C19, au existat raportări contradictorii ale creșterilor și scăderilor expunerilor la substraturile acestor enzime când sunt administrate în asociere cu efavirenz *in vivo*. Efectul net al administrării în asociere nu este clar.

Eliminare

Efavirenz are un timp de înjumătățire prin eliminare relativ lung, de cel puțin 52 ore după doze unice și de 40 la 55 ore după doze multiple. Aproximativ 14 – 34 % din doza marcată radioactiv de efavirenz a fost regăsită în urină și mai puțin de 1 % din doză a fost excretat prin urină, sub formă de efavirenz nemodificat.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu cu doză unică, timpul de înjumătățire a fost dublat la un singur pacient studiat cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child Pugh), ceea ce indică un potențial de acumulare mult mai mare. Un studiu cu doze repetate nu a indicat niciun efect semnificativ asupra farmacocineticii efavirenzului la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A Child Pugh) comparativ cu brațul de control. Datele au fost insuficiente pentru a determina dacă insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa B sau C Child Pugh) afectează farmacocinetica efavirenzului.

Sex, rasă, vârstnici

Cu toate că date limitate sugerează că femeile precum și pacienții asiatici și cei din insulele Pacificului ar putea prezenta expunere mai mare la efavirenz, aceștia nu par să tolereze efavirenzului mai puțin. La vârstnici nu au fost efectuate studii de farmacocinetică a efavirenz.

Copii și adolescenți

La 17 pacienți pediatrici cărora li s-a administrat soluție orală experimentală similară celei comerciale ajustată ca doză pe baza suprafeței corporale astfel încât să echivaleze cu o doză de adult de 600 mg (capsulă), C_{max} la starea de echilibru a fost de 11,80 μM , C_{min} la starea de echilibru a fost de 5,20 μM iar ASC a fost de 188 $\mu\text{M h}$. La subgrupul de 6 copii cu vârsta între 3-5 ani care au fost complianți cu regimul medicamentos, ASC medie a fost de 147 $\mu\text{M h}$, cu 23 % sub așteptări. Acesta este motivul pentru care recomandările de dozare prezentate în tabelul 1 includ doză mai mare de efavirenz soluție orală pentru acești copii mai tineri.

5.3 Date preclinice de siguranță

În testări de genotoxicitate convenționale efavirenz nu s-a dovedit mutagen și clastogen.

Efavirenz a produs resorbții fetale la șobolani. Au fost observate malformații la 3 din 20 feți/nou-născuți la maimuțe cynomolgus tratate cu efavirenz administrat în doze care să ducă la concentrații plasmatiche de efavirenz similare cu cele observate la om. Anencefalia și anoftalmia unilaterală cu mărirea secundară a limbii au fost observate la un făt, microftalmia a fost observată la un altul și palatoschizisul la un al treilea. La feți de șobolani și iepuri tratați cu efavirenz nu au fost observate malformații.

La maimuțe cynomolgus cărora li s-a administrat efavirenz timp de ≥ 1 an în doze care au realizat valori medii ale ASC de aproximativ 2 ori mai mari decât cele observate pentru dozele recomandate la om, a fost observată hiperplazie biliară. Aceasta s-a oprit din evoluție la întreruperea tratamentului. La șobolani s-a observat fibroză biliară. La anumite maimuțe care au primit efavirenz timp de ≥ 1 an, în doze care au generat valori ale ASC de 4 până la 13 ori mai mari decât cele la om la doze recomandate au fost observate convulsii discontinue (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Studiile asupra carcinogenității au demonstrat o incidență crescută a tumorilor hepatice și pulmonare la femelele de șoarece, dar nu și la masculi. Mecanismul formării tumorale și relevanța posibilă pentru om nu sunt cunoscute.

Studiile asupra carcinogenității la masculii de șoarece, masculii și femelele de șobolan au fost negative. Cu toate că nu este cunoscut potențialul carcinogen la om, aceste date sugerează că beneficiul clinic al efavirenz depășește riscul potențial carcinogen la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Trigiceride cu lanț mediu

Acid benzoic (E 210)

Aromă artificială de căpșună/mentă [conțin alcool benzilic (E1519) și propilenglicol (E1520)]

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După prima deschidere: 1 lună.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din PEÎD care conțin 180 ml soluție orală, cu capac din propilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii. În cutie este inclusă o seringă pentru administrare orală prevăzută cu un adaptor pentru gâtul flaconului.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/111/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 mai 1999.
Data ultimei reautorizări: 23 aprilie 2014.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

STOCRIN 600 mg comprimate filmate
STOCRIN 50 mg comprimate filmate
STOCRIN 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

STOCRIN 600 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține efavirenz 600 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 249,6 mg (sub formă de monohidrat).

STOCRIN 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține efavirenz 50 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 20,8 mg (sub formă de monohidrat).

STOCRIN 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține efavirenz 200 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 83,2 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

STOCRIN 600 mg comprimate filmate

Culoare galben închisă, în formă de capsulă și inscripționat cu „225” pe o singură față.

STOCRIN 50 mg comprimate filmate

Culoare galbenă, formă rotundă, inscripționat cu „113” pe o singură față.

STOCRIN 200 mg comprimate filmate

Culoare galbenă, formă rotundă, inscripționat cu „223” pe o singură față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

STOCRIN este indicat în tratamentul antiviral asociat al adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de cel puțin 3 ani, infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1).

STOCRIN nu a fost studiat în mod adecvat la pacienții cu boală HIV avansată și anume la cei cu număr de CD4 <50 celule/mm³ sau după eșecul terapeutic al regimurilor care conțin inhibitori de protează (IP). Cu toate că rezistența încrucișată dintre efavirenz și IP nu a fost dovedită, în prezent sunt date insuficiente asupra eficacității folosirii tratamentului combinat bazat pe IP după eșecul terapeutic al regimurilor conținând STOCRIN.

Pentru rezumatul informațiilor clinice și farmacodinamice, vezi pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început de către un medic cu experiență în terapia infecției cu HIV.

Doze

Efavirenz trebuie administrat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.5).

În scopul îmbunătățirii tolerabilității față de reacțiile adverse asupra sistemului nervos, se recomandă administrarea seara la culcare (vezi pct. 4.8).

Adulți

Doza de efavirenz recomandată în asociere cu un analog nucleozidic inhibitor de reverstranscriptază (INRT), cu sau fără un IP (vezi pct. 4.5) este de 600 mg o dată pe zi, oral.

Ajustarea dozei

Dacă efavirenz este administrat în asociere cu voriconazol, doza de întreținere a voriconazolului trebuie crescută la 400 mg, la intervale de 12 ore și doza de efavirenz trebuie redusă cu 50%, adică, la 300 mg, o dată pe zi. Când tratamentul cu voriconazol este oprit, se va reveni la doza inițială de efavirenz (vezi pct. 4.5).

Dacă efavirenz este administrat în asociere cu rifampicină la pacienți cu greutate corporală de 50 kg sau mai mare, poate fi luată în considerare o creștere a dozei de efavirenz la 800 mg pe zi (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți (de la 3 până la 17 ani)

Doza de efavirenz recomandată în asociere cu un IP și/sau un INRT pentru pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani este prezentată în tabelul 1. Efavirenz comprimate trebuie administrat doar copiilor care în mod cert pot înghiți comprimatele.

Tabel 1
Doza pediatrică pentru administrare o dată pe zi*

Greutate corporală kg	Efavirenz Doza (mg)
13 la < 15	200
15 la < 20	250
20 la < 25	300
25 la < 32,5	350
32,50 la < 40	400
≥ 40	600

* Efavirenz este disponibil sub forma de comprimate filmate a 50 mg, 200 mg și 600 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Farmacocinetica efavirenz nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală; cu toate acestea, mai puțin de 1 % din doza de efavirenz se elimină nemodificată prin urină, ca urmare impactul insuficienței renale asupra eliminării efavirenz ar trebui să fie minim (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu afecțiuni hepatice ușoare pot fi tratați cu dozele obișnuite de efavirenz. Pacienții trebuie urmăriți cu atenție în ceea ce privește reacțiile adverse dependente de doză, mai ales simptomele la nivelul sistemului nervos (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Nu au fost încă stabilite siguranța și eficacitatea administrării efavirenz la copii cu vârsta sub 3 ani sau cu greutate corporală mai mică de 13 kg. Datele disponibile în prezent sunt descrise în secțiunile 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu poate fi făcută nicio recomandare de doză.

Mod de administrare

Se recomandă ca STOCRIN să fie administrat pe stomacul gol. Creșterea concentrațiilor de efavirenz observată în urma administrării STOCRIN concomitent cu alimente poate duce la o creștere a frecvenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4 și 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child Pugh) (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă cu terfenadină, astemizol, cisapridă, midazolam, triazolam, pimozidă, bepridil sau alcaloizi de ergot (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină și metilergonovină) datorită competiției acestora cu efavirenz pentru CYP3A4 care ar putea duce la inhibarea metabolizării sale, cu potențial de reacții adverse grave și/sau cu risc letal [de exemplu aritmii cardiace, sedare prelungită sau deprimare respiratorie] (vezi pct. 4.5).

Preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) datorită riscului de scădere a concentrațiilor plasmatice și de diminuare a efectelor clinice ale efavirenz (vezi pct. 4.5).

Pacienți care prezintă:

- antecedente familiale de deces subit sau prelungirea intervalului QTc de cauză congenitală, observată pe electrocardiograme, sau care prezintă orice alte afecțiuni clinice care se cunosc a fi responsabile pentru prelungirea intervalului QTc.
- antecedente de aritmii cardiace simptomatice sau care prezintă bradicardie relevantă clinic sau cu insuficiență cardiacă congestivă însoțită de o fracție de ejeecție redusă la nivelul ventriculului stâng.
- dezechilibre severe ale balanței electrolitice, de exemplu: hipokaliemie sau hipomagneziemie.

Pacienți cărora li se administrează medicamente care se cunosc a fi responsabile pentru prelungirea intervalului QTc (proaritmice).

Aceste medicamente includ:

- antiaritmice din clasele IA și III,
- medicamente neuroleptice, antidepresive,
- anumite antibiotice, inclusiv unele medicamente din următoarele clase: macrolide, fluorchinolone, medicamente antifungice cu structură imidazolică și triazolică,
- anumite antihistaminice fără proprietăți sedative (terfenadină, astemizol),
- cisapridă,
- flecainidă,
- anumite antimalarice,
- metadonă.

Administrarea concomitentă cu elbasvir/grazoprevir este contraindicată din cauza scăderilor semnificative așteptate ale concentrațiilor plasmatice de elbasvir și de grazoprevir (vezi pct. 4.5).

Acest efect este determinat de inducția CYP3A4 sau a P-gp de către efavirenz și este de așteptat să determine pierderea răspunsului virologic la elbasvir/grazoprevir.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efavirenz nu trebuie folosit în monoterapie pentru tratamentul HIV sau adăugat ca singur agent la o schemă terapeutică dovedită ineficace. Atunci când efavirenz este administrat în monoterapie rezistența virală se dezvoltă rapid. Alegerea unui nou agent antiretroviral/agenți antiretrovirali pentru a

fi utilizați în asociere cu efavirenz trebuie să aibă în vedere potențialul de rezistență virală încrucișată (vezi pct. 5.1).

Nu se recomandă administrarea concomitentă de efavirenz și un comprimat conținând o combinație fixă de efavirenz, emtricitabină și tenofovir disoproxil, decât dacă este necesar pentru ajustarea dozei (de exemplu cu rifampicină).

Administrarea concomitentă a glecaprevir/pibrentasvir cu efavirenz poate scădea semnificativ concentrațiile plasmatiche de glecaprevir și pibrentasvir, determinând reducerea efectului terapeutic. Administrarea concomitentă a glecaprevir/pibrentasvir cu efavirenz nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de extracte de *Ginkgo biloba* (vezi pct. 4.5).

Când se prescriu medicamente în asociere cu efavirenz, medicii trebuie să aibă în vedere Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare medicament.

Deși s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

Dacă se întrerupe administrarea unui medicament antiretroviral din cadrul unei asocieri terapeutice datorită suspiciunii de intoleranță, trebuie să se ia în considerare cu seriozitate întreruperea simultană și a celorlalte medicamente antiretrovirale asociate. După dispariția simptomelor de intoleranță, administrarea medicamentelor antiretrovirale se reia simultan. Nu se recomandă monoterapia intermitentă și reintroducerea secvențială a agenților antiretrovirali datorită potențialului crescut de selectare de virusuri rezistente.

Erupții cutanate tranzitorii

În studii clinice cu efavirenz s-au raportat erupții cutanate tranzitorii, de intensitate ușoară până la moderată, care de regulă au dispărut fără întreruperea tratamentului. Antihistaminice adecvate și/sau corticosteroizi pot îmbunătăți tolerabilitatea și grăbi rezoluția erupției cutanate tranzitorii. La mai puțin de 1 % dintre pacienții tratați cu efavirenz s-au raportat erupții cutanate tranzitorii în formă gravă însoțite de vezicule, descumare umedă sau ulceratii. Frecvența eritemului multiform sau a sindromului Stevens-Johnson a fost de aproximativ 0,10 %. Efavirenz trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă erupții cutanate tranzitorii în formă gravă asociate cu vezicule, descumare, afectarea mucoaselor sau febră. Dacă tratamentul cu efavirenz se întrerupe, trebuie, de asemenea, luată în considerare întreruperea celorlalți agenți antiretrovirali pentru a evita dezvoltarea virusurilor rezistente (vezi pct. 4.8).

Experiența cu efavirenz la pacienții care au întrerupt tratamentul cu alți agenți antiretrovirali din clasa INNRT este limitată (vezi pct. 4.8). Efavirenzul nu este recomandat pacienților care au prezentat reacții adverse cutanate potențial letale (de exemplu sindrom Stevens-Johnson) în timpul utilizării altui INNRT.

Simptome psihice

La pacienții tratați cu efavirenz s-au raportat reacții adverse psihice. Se pare că pacienții cu antecedente de boli psihice prezintă risc mai mare pentru aceste reacții adverse psihice severe. În mod special, depresia severă a fost mult mai frecventă la pacienții cu depresie în antecedente. În perioada de după punerea pe piață a medicamentului au existat raportări de depresie severă, deces prin suicid, iluzii, comportament de tip psihotic și stare catatonică. Pacienții trebuie atenționați ca în cazul în care prezintă simptome precum: depresie severă, psihoză sau ideeație suicidară să contacteze imediat medicul, pentru ca acesta să evalueze dacă este posibil ca simptomele să fie legate de utilizarea efavirenz și dacă este așa, să stabilească dacă riscurile continuării tratamentului sunt mai mari decât beneficiile aduse de continuarea lui (vezi pct. 4.8).

Simptome la nivelul sistemului nervos

În studiile clinice, la pacienții care primesc efavirenz 600 mg zilnic au fost raportate frecvent ca reacții adverse simptome incluzând, dar nelimitându-se la: amețeli, insomnie, somnolență, tulburări ale stării de concentrare și vise anormale (vezi pct. 4.8). De regulă, simptomele la nivelul sistemului nervos debutează în primele una sau două zile de tratament și dispar în general după primele 2-4 săptămâni de tratament. Pacienții trebuie informați că, dacă apar, aceste simptome se vor ameliora cel mai probabil odată cu continuarea tratamentului și nu anunță instalarea consecutivă a niciunui dintre simptomele psihice, mai puțin frecvente.

După luni până la ani de la inițierea tratamentului cu efavirenz pot să apară neurotoxicitate cu debut tardiv, incluzând ataxie și encefalopatie (afectarea stării de conștiență, confuzie, încetinire psihomotorie, psihoză, delir). Unele evenimente de neurotoxicitate cu debut tardiv au apărut la pacienți cu polimorfisme genetice CYP2B6, care sunt asociate cu concentrații crescute ale efavirenz, în ciuda administrării dozelor standard de STOCRIN. Pacienții care prezintă semne și simptome ale unor evenimente adverse neurologice grave trebuie să fie evaluați imediat pentru a stabili dacă este posibil ca aceste evenimente să fie legate de utilizarea efavirenz și dacă întreruperea tratamentului cu STOCRIN este justificată.

Convulsii

S-au observat convulsii la pacienții tratați cu efavirenz, în general în prezența unor antecedente medicale cunoscute de convulsii. Pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente anticonvulsivante metabolizate primar la nivelul ficatului, cum ar fi fenitoina, carbamazepina și fenobarbitalul, pot necesita periodic monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale acestora. Într-un studiu de interacțiune a medicamentelor, concentrațiile plasmatice de carbamazepină au scăzut atunci când carbamazepina a fost administrată în asociere cu efavirenz (vezi pct. 4.5). Orice pacient cu antecedente de convulsii trebuie tratat cu precauție.

Reacții adverse hepatice

Câteva dintre raportările de insuficiență hepatică de după punerea pe piață au apărut la pacienți fără nicio afecțiune hepatică preexistentă sau alți factori de risc identificați (vezi pct. 4.8). Monitorizarea enzimelor hepatice trebuie luată în considerare la pacienții fără disfuncții hepatice preexistente sau alți factori de risc.

Prelungirea intervalului QTc

Prelungirea intervalului QTc a fost observată în urma utilizării de efavirenz (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Se recomandă utilizarea unor alternative la efavirenz pentru administrare concomitentă cu un medicament care prezintă un risc cunoscut de apariție a torsadei vârfurilor (Torsade de Pointes) sau în cazul administrării la pacienții cu un risc crescut de apariție a torsadei vârfurilor (Torsade de Pointes).

Efectul alimentelor

Administrarea efavirenz concomitent cu alimente poate crește expunerea la efavirenz (vezi pct. 5.2) și poate duce la o creștere a frecvenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca efavirenz să fie administrat pe stomacul gol, de preferat seara la culcare.

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate surveni o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportuniști asimptomatici sau reziduali, determinând stări clinice severe sau agravări ale simptomelor preexistente. În mod caracteristic, astfel de reacții au fost observate în decursul primelor săptămâni sau luni de la inițierea

TARC. Exemple relevante sunt retinită cu citomegalovirus, infecții micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonie determinată de *Pneumocystis jiroveci* (cunoscut inițial sub denumirea *Pneumocystis carinii*). Orice manifestări de inflamație trebuie evaluate, iar atunci când este necesar trebuie instituit tratament corespunzător. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Grupe speciale de pacienți

Boală hepatică

Efavirenzul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2) și nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată din cauza datelor insuficiente pentru a determina dacă este necesară ajustarea dozei. Datorită metabolizării intense a efavirenz mediate de citocromul P450 și a experienței clinice limitate la pacienți cu afecțiuni hepatice cronice, administrarea de efavirenz la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară trebuie făcută cu precauție. Pacienții trebuie supravegheați cu atenție în ceea ce privește reacțiile adverse dependente de doză, mai ales simptomele sistemului nervos. Trebuie efectuate periodic investigații de laborator pentru a evalua afecțiunea hepatică (vezi pct. 4.2).

Siguranța și eficacitatea efavirenz la pacienții cu antecedente semnificative de tulburări hepatice nu a fost stabilită. Pacienții cu hepatită cronică B sau C, tratați cu combinații antiretrovirale prezintă un risc crescut pentru reacții adverse hepatice severe sau cu potențial letal. Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv cu hepatită activă cronică prezintă mai frecvent tulburări ale funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat și trebuie monitorizați corespunzător practicii standard. În cazul în care există dovezi pentru agravarea bolii hepatice sau în cazul persistenței valorilor crescute ale transaminazelor serice de mai mult de 5 ori limita superioară a valorii normale, beneficiul continuării tratamentului cu efavirenz trebuie evaluat în funcție de riscurile potențiale de toxicitate hepatică semnificativă. La acești pacienți trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.8).

La pacienții care sunt tratați cu alte medicamente care pot da toxicitate hepatică este recomandată monitorizarea enzimelor hepatice. În cazul în care se administrează concomitent tratament antiviral pentru hepatita B sau C, trebuie luată în considerare informația relevantă referitoare la aceste medicamente.

Insuficiență renală

Farmacocinetica efavirenz nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală; totuși mai puțin de 1 % din doza de efavirenz se elimină nemodificată prin urină, de aceea impactul insuficienței renale asupra

eliminării efavirenz ar trebui să fie minim (vezi pct. 4.2). Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă și de aceea, la aceștia, se recomandă monitorizarea siguranței tratamentului.

Pacienți vârstnici

Un număr insuficient de pacienți vârstnici a fost evaluat în studiile clinice pentru a stabili dacă răspunsul terapeutic diferă față de cei mai tineri.

Copii și adolescenți

Efavirenz nu a fost evaluat la copii sub 3 ani sau cu greutate corporală mai mică de 13 kg. De aceea, efavirenz nu trebuie administrat copiilor cu vârsta mai mică de 3 ani.

Au fost raportate erupții cutanate tranzitorii la 26 din 57 de copii (46 %) tratați cu efavirenz pe o perioadă de 48 săptămâni și au fost severe la trei dintre ei. La copii, poate fi luată în considerare eventualitatea profilaxiei cu antihistaminice adecvate înaintea începerii tratamentului cu efavirenz.

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Subiecții cu aceste afecțiuni pot utiliza efavirenz soluție orală, care nu conține lactoză.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efavirenz este un inductor *in vivo* al CYP3A4, CYP2B6 și UGT1A1. Medicamentele care sunt substraturi ale acestor enzime pot avea concentrații plasmatice scăzute când se administrează în asociere cu efavirenz. De asemenea, *in vitro*, efavirenz este un inhibitor al CYP3A4. Teoretic, efavirenz poate să crească inițial expunerea la substraturile CYP3A4 și se recomandă precauție în cazul substraturilor CYP3A4 cu indice terapeutic mic (vezi pct. 4.3). Efavirenz poate fi un inductor al CYP2C19 și CYP2C9; cu toate acestea inhibarea a fost observată de asemenea *in vitro* și efectul net al administrării în asociere cu substraturi ale acestor enzime nu este clar (vezi pct. 5.2).

Expunerea la efavirenz poate fi crescută când acesta se administrează împreună cu medicamente (de exemplu ritonavir) sau alimente (de exemplu suc de grepfrut) care inhibă activitatea CYP3A4 sau CYP2B6. Medicamentele sau preparatele din plante (de exemplu extracte de *Ginkgo biloba* și sunătoare) care induc aceste enzime pot produce scăderea concentrațiilor plasmatice de efavirenz. Nu se recomandă utilizarea concomitentă de sunătoare (vezi pct. 4.3). Nu se recomandă utilizarea concomitentă de extracte de *Ginkgo biloba* (vezi pct. 4.4).

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Este contraindicată administrarea concomitentă a efavirenz cu medicamente (care pot determina prelungirea intervalului QTc și apariția torsadei vârfurilor - Torsade de Pointes) cum sunt: antiaritmice din clasele IA și III, medicamente neuroleptice și antidepresive, anumite antibiotice inclusiv unele medicamente din următoarele clase: macrolide, flurochinolone, medicamente antifungice cu structură imidazolică și triazolică, anumite antihistaminice fără proprietăți sedative (terfenadină, astemizol), cisapridă, flecainidă, anumite antimalarice și metadonă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

Contraindicații ale administrării concomitente

Efavirenz nu trebuie administrat împreună cu terfenadină, astemizol, cisapridă, midazolam, triazolam, pimozidă, bepridil sau alcaloizi de ergot (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină și metilergonovină) deoarece inhibarea metabolismului lor poate duce la reacții adverse grave, amenințătoare de viață (vezi pct. 4.3).

Efavirenz nu trebuie administrat în asociere cu elbasvir/grazoprevir din cauza scăderilor semnificative așteptate ale concentrațiilor plasmatice de elbasvir și de grazoprevir produse de inducția enzimelor care metabolizează medicamentul și/sau a proteinelor transportoare și care sunt de așteptat să determine pierderea răspunsului virologic la elbasvir/grazoprevir (vezi pct. 4.5).

Sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Administrarea asociată de efavirenz și sunătoare sau preparate care conțin sunătoare este contraindicată. Concentrațiile plasmatice ale efavirenzului pot fi reduse prin utilizarea concomitentă de sunătoare datorită inducerii de către sunătoare a enzimelor care metabolizează medicamentul și/sau a proteinelor de transport. În cazul în care un pacient folosește deja sunătoare, administrarea acesteia trebuie întreruptă, trebuie verificat nivelul încărcăturii virale și dacă este posibil trebuie verificate concentrațiile plasmatice ale efavirenzului. Concentrațiile plasmatice ale efavirenzului pot crește la întreruperea administrării de sunătoare și poate fi necesară ajustarea dozei de efavirenz. Efectul inductor al sunătoarei poate persista cel puțin 2 săptămâni după încetarea tratamentului (vezi pct. 4.3).

Alte interacțiuni

Interacțiuni între efavirenz și inhibitori de protează, antiretrovirale altele decât inhibitori de protează și alte medicamente non-antiretrovirale sunt enumerate în Tabelul 2 de mai jos (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, nicio modificare prin „↔”, și o dată la fiecare 8 ore sau 12 ore prin „q8h” sau „q12h”). Dacă sunt disponibile, intervalele de încredere 90% sau 95% sunt prezentate în paranteze. Studiile au fost efectuate la subiecți sănătoși dacă nu este altfel indicat.

Tabel 2: Interacțiuni între efavirenz și alte medicamente la adulți

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
ANTIINFECȚIOASE		
Antivirale HIV		
Inhibitori de protează (IP)		
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi; toate administrate cu alimente)	Atazanavir (pm): ASC: ↔* (↓ 9 la ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 la ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 la ↓ 51)	Administrarea efavirenz în asociere cu atazanavir/ritonavir nu este recomandată. Dacă este necesară administrarea atazanavir în asociere cu un INNRT, poate fi luată în

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg o dată pe zi/200 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi; toate administrate cu alimente)	Atazanavir (pm): ASC: ↔*/** (↓ 10 la ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 la ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 la ↑ 49) (inducția CYP3A4). * În comparație cu atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi, seara, fără efavirenz. Această scădere a C _{min} a atazanavirului poate avea un efect negativ asupra eficacității atazanavirului. ** bazate pe comparații anamnestice	considerare o creștere a dozei atât de atazanavir cât și de ritonavir, la 400 mg și respectiv 200 mg, în combinație cu efavirenz, cu monitorizare clinică atentă.
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg de două ori pe zi*/100 mg de două ori pe zi/600 mg o dată pe zi) *mai puțin decât dozele recomandate, sunt de așteptat rezultate similare în cazul dozei recomandate	Darunavir: ASC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (inducția CYP3A4) Efavirenz: ASC : ↑21% C _{min} : ↑17% C _{max} : ↑ 15% (inhibarea CYP3A4)	Efavirenz în combinație cu darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi poate duce la C _{min} suboptimale de darunavir. Dacă efavirenz este folosit în combinație cu darunavir/ritonavir, trebuie utilizată schema terapeutică cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi. Această asociere trebuie utilizată cu precauție. Vezi și rândul de mai jos referitor la ritonavir.
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg de două ori pe zi/100 mg de două ori pe zi/600 mg o dată pe zi)	Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre aceste medicamente. Vezi și rândul de mai jos referitor la ritonavir.
Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre aceste medicamente.
Fosamprenavir/Saquinavir/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată.	Asocierea nu este recomandată, deoarece este de așteptat ca expunerea la ambii IP să fie semnificativ redusă.
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg o dată pe zi)	Indinavir: ASC : ↓ 31% (↓ 8 la ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% O reducere similară a expunerii la indinavir a fost observată la administrarea indinavirului 1000 mg q8h în asociere cu efavirenz 600 mg zilnic. (inducția CYP3A4) Efavirenz: Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic	De vreme ce nu a fost stabilită semnificația clinică a scăderii concentrațiilor de indinavir, la alegerea unui regim terapeutic care conține atât efavirenz cât și indinavir, trebuie luată în considerare magnitudinea interacțiunii farmacocinetice observate. Nu este necesară ajustarea dozei de efavirenz atunci când se administrează împreună cu indinavir sau cu indinavir/ritonavir.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
Indinavir/ritonavir/Efavirenz (800 mg de două ori pe zi/100 mg de două ori pe zi/600 mg o dată pe zi)	Indinavir: ASC: ↓ 25% (↓ 16 la ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 la ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 la ↓ 59) ^b Efavirenz: Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic Media geometrică a C _{min} pentru indinavir (0,33 mg/l) administrat cu ritonavir și efavirenz a fost mai mare decât media istorică a C _{min} (0,15 mg/l) pentru indinavir administrat în monoterapie în doză de 800 mg q8h. La pacienți infectați cu HIV-1 (n = 6), farmacocineticele pentru indinavir și efavirenz au fost în general comparabile cu datele acestor voluntari neinfecțiați.	Vezi și rândul de mai jos referitor la ritonavir.
Lopinavir/ritonavir capsule moi sau soluție orală/Efavirenz Lopinavir/ritonavir comprimate/Efavirenz	Scăderi substanțiale ale expunerii la lopinavir.	Atunci când se administrează în asociere cu efavirenz, trebuie luată în considerare o creștere a dozelor de lopinavir/ritonavir capsule moi sau soluție orală cu 33 % (4 capsule/~6,50 ml de două ori pe zi în loc de 3 capsule/5 ml de două ori pe zi). Este necesară precauție deoarece această ajustare de doză ar putea să fie insuficientă la unii pacienți. Atunci când se administrează în asociere cu efavirenz 600 mg o dată pe zi, doza de lopinavir/ritonavir comprimate trebuie crescută la 500/125 mg de două ori pe zi. Vezi și rândul de mai jos referitor la ritonavir.
(400/100 mg de două ori pe zi/600 mg o dată pe zi)	Concentrațiile de lopinavir: ↓ 30-40%	
(500/125 mg de două ori pe zi/600 mg o dată pe zi)	Concentrațiile de lopinavir: similar lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi fără efavirenz	
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8h/600 mg o dată pe zi)	Nelfinavir: ASC: ↑ 20% (↑ 8 la ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 la ↑ 33) Combi-nația a fost în general bine tolerată.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
Ritonavir/Efavirenz (500 mg de două ori pe zi/600 mg o dată pe zi)	<p>Ritonavir: ASC dimineața: ↑ 18% (↑ 6 la ↑ 33) ASC seara: ↔ C_{max} dimineața: ↑ 24% (↑ 12 la ↑ 38) C_{max} seara: ↔ C_{min} dimineața: ↑ 42% (↑ 9 la ↑ 86)^b C_{min} seara: ↑ 24% (↑ 3 la ↑ 50)^b</p> <p>Efavirenz: ASC: ↑ 21% (↑ 10 la ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 la ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 la ↑ 46)^b (inhibarea metabolismului oxidativ mediat de CYP)</p> <p>Când efavirenz a fost administrat împreună cu ritonavir 500 mg sau 600 mg de două ori pe zi, combinația nu a fost bine tolerată (de exemplu, au apărut amețeli, greață, parestezii și creșteri ale enzimelor hepatice). Nu sunt disponibile date suficiente referitoare la tolerabilitatea asocierii efavirenzului cu o doză mică de ritonavir (100 mg o dată sau de două ori pe zi)</p>	La utilizarea efavirenzului în asociere cu o doză scăzută de ritonavir, trebuie luată în considerare posibilitatea creșterii incidenței reacțiilor adverse legate de efavirenz, datorită unei posibile interacțiuni farmacodinamice.
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu sunt disponibile date pentru a face recomandări privind doza. Vezi și rândul de mai sus referitor la ritonavir. Utilizarea efavirenzului în combinație cu saquinavir ca unic inhibitor de protează nu este recomandată.
Antagonist CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg de două ori pe zi /600 mg o dată pe zi)	<p>Maraviroc: ASC₁₂: ↓ 45% (↓ 38 la ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 la ↓ 62) Concentrațiile plasmatice ale efavirenzului nu au fost măsurate, nu este de așteptat niciun efect.</p>	Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul ce conține maraviroc.
Inhibitor al transferului catenar al integraziei		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg doză unică/ -)	<p>Raltegravir: ASC: ↓ 36% C₁₂: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (inducția UGT1A1)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei pentru raltegravir.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
INRT și INNRT		
INRT/Efavirenz	Nu au fost efectuate studii cu privire la interacțiunile specifice între efavirenz și INRT, alții decât lamivudină, zidovudină și tenofovir disoproxil. Nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative clinic deoarece INRT sunt metabolizați pe o cale diferită de cea pentru efavirenz și este puțin probabil să intre în competiție pentru aceleași enzime metabolice sau căi de eliminare.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
INNRT/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată.	Deoarece utilizarea a doi INNRT nu a demonstrat beneficii privind eficacitatea și siguranța, administrarea concomitentă de efavirenz și un alt INNRT nu este recomandată.
Antivirale contra hepatitei C		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg de 3 ori pe zi/600 mg o dată pe zi)	Boceprevir: ASC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirenz: ASC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (inducția CYP3A - efect asupra boceprevirului) *0-8 ore Niciun efect (↔) corespunzător cu o scădere a raportului mediu estimat de ≤20% sau o creștere a raportului mediu estimat de ≤25%	Concentrațiile plasmatice minime de boceprevir au scăzut la administrarea în asociere cu efavirenz. Nu a fost direct evaluat rezultatul clinic al acestei reduceri a concentrației minime de boceprevir observate.
Telaprevir/Efavirenz (1125 mg q8h/600 mg o dată pe zi)	Telaprevir (referitor la 750 mg q8h): ASC: ↓ 18% (↓ 8 la ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 la ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 la ↓ 34)% Efavirenz: ASC: ↓ 18% (↓ 10 la ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 la ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 la ↓ 19)% (inducția CYP3A de către efavirenz)	Dacă efavirenz și telaprevir sunt administrate concomitent, trebuie administrat telaprevir 1125 mg la fiecare 8 ore.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
Simeprevir/Efavirenz (150 mg o dată pe zi /600 mg o dată pe zi)	Simeprevir: ASC: ↓ 71% (↓ 67 la ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 la ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 la ↓ 92) Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Absența unui efect (↔) coincide cu o scădere cu ≤20% a raportului mediu estimat sau cu o creștere cu ≤25% a raportului mediu estimat (Inducția enzimei CYP3A4)	Administrarea concomitentă a simeprevir cu efavirenz a determinat o scădere semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale simeprevir ca urmare a inducției CYP3A4 de către efavirenz, care poate duce la pierderea efectului terapeutic a simeprevir. Administrarea în asociere a simeprevir cu efavirenz nu este recomandată.)
Elbasvir/grazoprevir	Elbasvir: ASC: ↓54% C _{max} : ↓45% Grazoprevir: ASC: ↓83% C _{max} : ↓87%	Administrarea concomitentă a STOCRIN cu elbasvir/grazoprevir este contraindicată (vezi pct. 4.3) deoarece poate duce la pierderea răspunsului virologic la elbasvir/grazoprevir. Această pierdere este determinată de scăderile semnificative ale concentrațiilor plasmatice de elbasvir și grazoprevir produse de inducția CYP3A4 sau a P-gp (pentru informații suplimentare consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru elbasvir/grazoprevir).
Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Sofosbuvir: C _{max} ↑38% Velpatasvir ASC ↓53% C _{max} ↓47% C _{min} ↓57% Estimat: ↓ Voxilaprevir	S-a demonstrat că administrarea concomitentă a efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil cu sofosbuvir/velpatasvir determină scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de velpatasvir datorită inducției CYP3A4 de către efavirenz, care poate conduce la pierderea efectului terapeutic al velpatasvir. Deși nu a fost studiată, o scădere similară este anticipată la expunerea la voxilaprevir. Nu este recomandată administrarea concomitentă a STOCRIN cu sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pentru informații suplimentare consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru sofosbuvir/velpatasvir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	Administrarea concomitentă a glecaprevir/pibrentasvir cu efavirenz poate scădea semnificativ concentrațiile plasmatice de glecaprevir și pibrentasvir, determinând reducerea efectului terapeutic. Administrarea concomitentă a glecaprevir/pibrentasvir cu efavirenz nu este recomandată. Consultați informațiile de prescriere ale glecaprevir/pibrentasvir pentru mai multe informații.
Antibiotice		
Azitromicină/Efavirenz (600 mg doză unică/400 mg o dată pe zi)	Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
Claritromicină/Efavirenz (500 mg q12h/400 mg o dată pe zi)	Claritromicină: ASC: ↓ 39% (↓ 30 la ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 la ↓ 35) Metabolit 14-hidroxi claritromicină: ASC: ↑ 34% (↑ 18 la ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 la ↑ 69) Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 la ↑ 19) (inducția CYP3A4) Erupții cutanate tranzitorii au fost prezente la 46% din voluntarii neinfecțați tratați cu efavirenz și claritromicină.	Semnificația clinică a acestor modificări ale concentrațiilor plasmatice ale claritromicinei nu este cunoscută. Pot fi avute în vedere alternative pentru înlocuirea claritromicinei (de exemplu, azitromicină). Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.
Alte antibiotice macrolide (de exemplu, eritromicină)/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu sunt disponibile date pentru a face recomandări privind doza.
Antimicobacteriene		
Rifabutină/Efavirenz (300 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Rifabutină: ASC: ↓ 38% (↓ 28 la ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 la ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 la ↓ 56) Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 la ↑ 1) (inducția CYP3A4)	Doza zilnică de rifabutină trebuie crescută cu 50% atunci când se administrează în asociere cu efavirenz. Doza de rifabutină poate fi dublată în regimurile în care rifabutina este administrată de 2 sau de 3 ori pe săptămână în combinație cu efavirenz. Efectul clinic al acestei ajustări de doză nu a fost evaluat corespunzător. La ajustarea dozei trebuie luate în considerare tolerabilitatea individuală și răspunsul virologic (vezi pct. 5.2).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
Rifampicină/Efavirenz (600 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Efavirenz: ASC: ↓ 26% (↓ 15 la ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 la ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 la ↓ 46) (inducția CYP3A4 și CYP2B6)	Atunci când se administrează în asociere cu rifampicină la pacienți cu greutate corporală de 50 kg sau mai mare, creșterea dozei zilnice de efavirenz la 800 mg poate asigura o expunere similară celei determinate de o doză zilnică de 600 mg, când se utilizează fără rifampicină. Efectul clinic al acestei ajustări de doză nu a fost evaluat în mod adecvat. La ajustarea dozei trebuie luate în considerare tolerabilitatea individuală și răspunsul virologic (vezi pct. 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei pentru rifampicină, inclusiv 600 mg.
Antifungice		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg q12h/600 mg o dată pe zi)	Itraconazol: ASC: ↓ 39% (↓ 21 la ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 la ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 la ↓ 58) (scăderea concentrațiilor de itraconazol: inducția CYP3A4) Hidroxi-itraconazol: ASC: ↓ 37% (↓ 14 la ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 la ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 la ↓ 60) Efavirenz: Fără modificări farmacocinetice semnificative clinic.	Deoarece nu poate fi făcută nicio recomandare de doză privind administrarea itraconazolului, trebuie luat în considerare un tratament antifungic alternativ.
Posaconazol/Efavirenz --/400 mg o dată pe zi	Posaconazol: ASC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (inducția UDP-G)	Trebuie evitată utilizarea concomitentă de posaconazol și efavirenz cu excepția cazului în care beneficiul pentru pacient depășește riscul.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
<p>Voriconazol/Efavirenz (200 mg de două ori pe zi/400 mg o dată pe zi)</p> <p>Voriconazol/Efavirenz (400 mg de două ori pe zi/300 mg o dată pe zi)</p>	<p>Voriconazol: ASC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61%</p> <p>Efavirenz: ASC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38%</p> <p>Voriconazol: ASC: ↓ 7% (↓ 23 la ↑ 13) * C_{max}: ↑ 23% (↓ 1 la ↑ 53) *</p> <p>Efavirenz: ASC: ↑ 17% (↑ 6 la ↑ 29) ** C_{max}: ↔ **</p> <p>*comparativ cu administrarea a 200 mg de două ori pe zi în monoterapie **comparativ cu administrarea a 600 mg o dată pe zi în monoterapie (inhibarea competitivă a metabolismului oxidativ)</p>	<p>Când efavirenz este administrat în asociere cu voriconazol, doza de întreținere a voriconazolului trebuie crescută la 400 mg, de două ori pe zi, iar doza de efavirenz trebuie redusă cu 50 %, adică, la 300 mg, o dată pe zi. Când tratamentul cu voriconazol este oprit, se va reveni la doza inițială de efavirenz.</p>
<p>Fluconazol/Efavirenz (200 mg o dată pe zi/400 mg o dată pe zi)</p>	<p>Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic.</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.</p>
<p>Ketoconazol și alte antifungice cu structură imidazolică</p>	<p>Interacțiunea nu a fost studiată</p>	<p>Nu sunt disponibile date pentru a face recomandări privind doza.</p>
<p>Antimalarice</p>		
<p>Artemeter/lumefantrină/ Efavirenz (20/120 mg comprimat, 6 doze a câte 4 comprimate fiecare, timp de 3 zile/600 mg o dată pe zi)</p>	<p>Artemeter: ASC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21%</p> <p>Dihidroartemisinină: ASC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>Lumefantrină: ASC: ↓ 21% C_{max}: ↔</p> <p>Efavirenz: ASC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (inducția CYP3A4)</p>	<p>Se recomandă precauție atunci când efavirenz se administrează în asociere cu artemeter/lumefantrină comprimate, deoarece scăderea concentrațiilor de artemeter, dihidroartemisinină sau lumefantrină poate avea ca rezultat scăderea eficacității antimalarice.</p>
<p>Atovaquonă și clorhidrat de proguanil/Efavirenz (250/100 mg doză unică/600 mg o dată pe zi)</p>	<p>Atovaquonă: ASC: ↓ 75% (↓ 62 până la ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 până la ↓ 61)</p> <p>Proguanil: ASC: ↓ 43% (↓ 7 până la ↓ 65) C_{max}: ↔</p>	<p>Administrarea concomitentă de atovaquonă/proguanil cu efavirenz trebuie evitată.</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
ANTIACIDE		
Hidroxid de aluminiu-Hidroxid de magneziu-simeticonă antiacid/Efavirenz (30 ml doză unică/400 mg doză unică) Famotidină/Efavirenz (40 mg doză unică/400 mg doză unică)	Nici antiacidele de tip hidroxid de aluminiu/magneziu și nici famotidina nu au afectat absorbția efavirenzului.	Nu este de așteptat ca administrarea efavirenzului în asociere cu medicamente care modifică pH-ul gastric să afecteze absorbția efavirenzului.
ANXIOLITICE		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg doză unică/600 mg o dată pe zi)	Lorazepam: ASC: ↑ 7% (↑ 1 la ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 la ↑ 32) Aceste modificări nu sunt considerate semnificative clinic.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
ANTICOAGULANTE		
Warfarină/Efavirenz Acenocumarol/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Concentrațiile plasmatice și efectele warfarinei sau acenocumarolului pot fi crescute sau scăzute de efavirenz.	Poate fi necesară ajustarea dozei pentru warfarină sau acenocumarol.
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină/Efavirenz (400 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Carbamazepină: ASC: ↓ 27% (↓ 20 la ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 la ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 la ↓ 44) Efavirenz: ASC: ↓ 36% (↓ 32 la ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 la ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 la ↓ 53) (scăderea concentrațiilor de carbamazepină: inducția CYP3A4; scăderea concentrațiilor de efavirenz: inducția CYP3A4 și CYP2B6) ASC, C _{max} și C _{min} ale metabolitului activ al carbamazepinei, epoxid, la starea de echilibru au rămas neschimbate. Administrarea concomitentă a unor doze mai mari, fie de efavirenz, fie de carbamazepină, nu a fost studiată.	Nu se pot face recomandări privind doza. Trebuie luat în considerare un tratament anticonvulsivant alternativ. Concentrațiile plasmatice ale carbamazepinei trebuie monitorizate periodic.
Fenitoină, fenobarbital și alte anticonvulsivante care sunt substraturi ale izoenzimelor CYP450	Interacțiunea nu a fost studiată. La administrarea în asociere cu efavirenz, există un potențial pentru reducerea sau creșterea concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii, fenobarbitalului sau altor anticonvulsivante care sunt substraturi ale izoenzimelor CYP450.	Când efavirenzul este administrat în asociere cu un anticonvulsivant care este substrat al izoenzimelor CYP450, concentrațiile anticonvulsivantului trebuie controlate prin monitorizări periodice.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
Acid valproic/Efavirenz (250 mg de două ori pe zi/600 mg o dată pe zi)	Niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii efavirenzului. Date limitate sugerează că nu există niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii acidului valproic.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz. Pacienții trebuie monitorizați pentru controlul crizelor.
Vigabatrină/Efavirenz Gabapentină/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Nu se așteaptă interacțiuni clinice semnificative deoarece vigabatrina și gabapentina sunt eliminate exclusiv prin urină și este puțin probabil să competiționeze pentru aceleași enzime metabolice și căi de eliminare ca și efavirenzul.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
ANTIDEPRESIVE		
Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)		
Sertralină/Efavirenz (50 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Sertralină: ASC: ↓ 39% (↓ 27 la ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 la ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 la ↓ 58) Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 la ↑ 16) C _{min} : ↔ (inducția CYP3A4)	Creșterile dozei de sertralină trebuie realizate în funcție de răspunsul clinic. Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.
Paroxetină/Efavirenz (20 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
Fluoxetină/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Deoarece fluoxetina prezintă un profil metabolic similar cu paroxetina, adică un efect inhibitor puternic asupra CYP2D6, este de așteptat, de asemenea, o lipsă a interacțiunii în cazul fluoxetinei.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
Inhibitori ai recaptării norepinefrinei și dopaminei		
Bupropionă/Efavirenz [150 mg doză unică (eliberare susținută)/600 mg o dată pe zi]	Bupropionă: ASC: ↓ 55% (↓ 48 până la ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 până la ↓ 47) Hidroxibupropionă: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 până la ↑ 80) (inducția CYP2B6)	Creșterile dozei de bupropionă trebuie făcute în funcție de răspunsul clinic, dar nu trebuie depășită doza maximă recomandată de bupropionă. Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
ANTIISTAMINICE		
Cetirizină/Efavirenz (10 mg doză unică/600 mg o dată pe zi)	Cetirizină: ASC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 la ↓ 30) Aceste modificări nu sunt considerate semnificative clinic. Efavirenz: Fără interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.
MEDICAMENTE CARDIOVASCULARE		
Blocante ale canalelor de calciu		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Diltiazem: ASC: ↓ 69% (↓ 55 la ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 la ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 la ↓ 75) Desacetil diltiazem: ASC: ↓ 75% (↓ 59 la ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 la ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 la ↓ 75) N-monodemetil diltiazem: ASC: ↓ 37% (↓ 17 la ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 la ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 la ↓ 52) Efavirenz: ASC: ↑ 11% (↑ 5 la ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 la ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 la ↑ 26) (inducție CYP3A4) Creșterea parametrilor farmacocinetici ai efavirenzului nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.	Ajustarea dozei de diltiazem trebuie realizată în funcție de răspunsul clinic (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru diltiazem). Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.
Verapamil, Felodipină, Nifedipină și Nicardipină	Interacțiunea nu a fost studiată. La administrarea efavirenzului concomitent cu un blocant al canalelor de calciu, care este substrat al enzimei CYP3A4, există un potențial pentru reducerea concentrațiilor plasmatiche ale blocantului canalelor de calciu.	Ajustarea dozei blocantelor canalelor de calciu trebuie realizată în funcție de răspunsul clinic (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru blocantul canalelor de calciu).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
MEDICAMENTE HIPOLIPEMIANTE		
Inhibitori de HMG-CoA reductază		
Atorvastatină/Efavirenz (10 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Atorvastatină: ASC: ↓ 43% (↓ 34 la ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 la ↓ 26) 2-hidroxi atorvastatină: ASC: ↓ 35% (↓ 13 la ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 la ↓ 23) 4-hidroxi atorvastatină: ASC: ↓ 4% (↓ 0 la ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 la ↓ 51) Inhibitori de HMG-CoA reductază cu activitate completă: ASC: ↓ 34% (↓ 21 la ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 la ↓ 26)	Valorile colesterolului trebuie monitorizate periodic. Pot fi necesare ajustări ale dozelor de atorvastatină (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru atorvastatină). Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.
Pravastatină/Efavirenz (40 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Pravastatină: ASC: ↓ 40% (↓ 26 la ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 la ↑ 12)	Valorile colesterolului trebuie monitorizate periodic. Pot fi necesare ajustări ale dozelor de pravastatină (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru pravastatină). Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.
Simvastatină/Efavirenz (40 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Simvastatină: ASC: ↓ 69% (↓ 62 la ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 la ↓ 79) Simvastatină acidă: ASC: ↓ 58% (↓ 39 la ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 la ↓ 58) Inhibitori de HMG-CoA reductază cu activitate completă: ASC: ↓ 60% (↓ 52 la ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 la ↓ 78) (inducție CYP3A4) Administrarea concomitentă de efavirenz cu atorvastatină, pravastatină sau simvastatină nu a afectat valorile ASC sau C _{max} ale efavirenzului.	Valorile colesterolului trebuie monitorizate periodic. Pot fi necesare ajustări ale dozelor de simvastatină (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru simvastatină). Nu este necesară ajustarea dozei pentru efavirenz.
Rosuvastatină/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Rosuvastatina este excretată în mare parte nemetabolizată prin fecale, de aceea interacțiunea cu efavirenz nu este de așteptat.	Nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
CONTRACEPTIVE HORMONALE		
Orale: Etinilestradiol+Norgestimat/Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Etinilestradiol: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 la ↓ 25) Norelgestromin (metabolit activ): ASC: ↓ 64 % (↓ 62 la ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 la ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 la ↓ 85) Levonorgestrel (metabolit activ): ASC: ↓ 83 % (↓ 79 la ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 la ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 la ↓ 90) (inducția metabolismului) Efavirenz: nicio interacțiune semnificativă clinic. Semnificația clinică a acestor efecte nu este cunoscută.	Suplimentar contracepției hormonale, trebuie folosită o metodă contraceptivă mecanică sigură (vezi pct. 4.6).
Injectabile: Depo-medroxiprogesteron acetat (DMPA)/Efavirenz (150 mg i.m. doză unică DMPA)	Într-un studiu de interacțiune a medicamentelor cu durata de 3 luni, nu au fost găsite diferențe semnificative între parametrii farmacocinetici ai MPA la subiecții tratați cu medicație antiretrovirală conținând efavirenz și la subiecții netratați cu medicație antiretrovirală. Rezultate similare au fost găsite de alți investitori, deși concentrațiile plasmatice ale MPA au fost mai variabile în cel de-al doilea studiu. În ambele studii, concentrațiile plasmatice ale progesteronului la subiecții tratați cu efavirenz și DMPA au rămas scăzute concordant cu inhibarea ovulației.	Datorită informațiilor limitate disponibile, suplimentar contracepției hormonale, trebuie folosită o metodă contraceptivă mecanică sigură (vezi pct. 4.6).
Implant: Etonogestrel/Efavirenz	Este de așteptat o expunere scăzută a etonogestrelului (inducție CYP3A4). După punerea pe piață a medicamentului, absența efectului contraceptiv al etonogestrelului a fost raportată ocazional la pacientele expuse la efavirenz.	Suplimentar contracepției hormonale, trebuie folosită o metodă contraceptivă mecanică sigură (vezi pct. 4.6).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică (doză)	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere, dacă acestea sunt disponibile ^a (mecanism)	Recomandări privind administrarea asociată cu efavirenz
IMUNOSUPRESOARE		
Imunosupresoare metabolizate de către CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interacțiunea nu a fost studiată. Este de așteptat o expunere scăzută a imunosupresoarelor (inducție CYP3A4). Nu este de așteptat ca aceste imunosupresoare să afecteze expunerea efavirenzului.	Poate fi necesară ajustarea dozelor de imunosupresoare. La inițierea sau oprirea tratamentului cu efavirenz se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale imunosupresoarelor cel puțin 2 săptămâni (până când concentrațiile plasmatice devin stabile)
OPIOIDE		
Metadonă/Efavirenz (menținere constantă, 35-100 mg o dată pe zi/600 mg o dată pe zi)	Metadonă: ASC: ↓ 52% (↓ 33 la ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 la ↓ 59) (inducția CYP3A4) Într-un studiu la utilizatori de droguri intravenoase, infecțai cu HIV, administrarea de efavirenz concomitent cu metadonă a dus la concentrații plasmatice scăzute ale metadonei și semne de abțință la opiaceu. Doza de metadonă a fost crescută în medie cu 22% pentru a atenua simptomele sevrajului.	Administrarea concomitentă cu efavirenz trebuie evitată ca urmare a riscului de prelungire a intervalului QTc (vezi pct. 4.3).
Buprenorfină/naloxonă/Efavirenz	Buprenorfină: ASC: ↓ 50% Norbuprenorfină: ASC: ↓ 71% Efavirenz: Nicio interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic	În ciuda scăderii expunerii la buprenorfină, niciun pacient nu a manifestat simptome de sevraj. La administrarea în asociere, este posibil să nu fie necesară ajustarea dozei de buprenorfină sau efavirenz.

^a 90% intervale de încredere dacă nu este altfel indicat.

^b 95% intervale de încredere.

Alte interacțiuni: efavirenz nu se leagă de receptorii pentru canabinoide. Au fost raportate rezultate fals pozitive la testul urinar pentru canabinoide la subiecți neinfecțai și infecțai cu HIV cărora li s-a administrat efavirenz. În astfel de cazuri se recomandă efectuarea de teste de confirmare printr-o metodă mai specifică cum este gaz cromatografia/spectrometria de masă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Metoda contraceptivă de tip barieră trebuie întotdeauna asociată altor metode contraceptive (de exemplu contraceptive orale sau alte contraceptive hormonale, vezi pct. 4.5). Din cauza timpului de înjumătățire lung al efavirenzului, se recomandă utilizarea unor măsuri contraceptive adecvate timp de 12 săptămâni după întreruperea tratamentului cu efavirenz.

Sarcina

Efavirenz nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă starea clinică a pacientei necesită un astfel de tratament. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să efectueze teste de sarcină înainte de inițierea tratamentului cu efavirenz (vezi pct. 5.3).

Au existat șapte raportări retrospective de cazuri confirmate cu defecte de tub neural, incluzând meningomiелocel, toate la mamele expuse în primul trimestru de sarcină la scheme de tratament conținând efavirenz (excluzând orice comprimate conținând efavirenz în combinație cu doză fixă). Două cazuri suplimentare (1 prospectiv și 1 retrospectiv) incluzând evenimente confirmate pentru defectele de tub neural au fost raportate pentru comprimatul conținând efavirenz, emtricitabină și tenofovir disoproxil într-o combinație cu doză fixă. Nu a fost stabilită o relație de cauzalitate între aceste evenimente și utilizarea efavirenz iar numitorul comun este necunoscut. Deoarece defectele de tub neural apar în primele 4 săptămâni de dezvoltare fetală (moment în care tuburile neurale se închid), acest risc potențial ar putea afecta femeile expuse la efavirenz în timpul primului trimestru de sarcină.

Din iulie 2013, Registrul privind sarcinile expuse la antiretrovirale a primit raportări prospective cu privire la 904 sarcini expuse în primul trimestru de sarcină la scheme terapeutice conținând efavirenz, având ca rezultat 766 nou-născuți vii. Un copil a fost raportat ca având defect de tub neural, iar frecvența și tiparul altor defecte congenitale au fost similare celor observate la copiii expuși la scheme de tratament care nu conțin efavirenz precum și celor de la grupurile de control HIV negativ. Incidența defectelor de tub neural în cadrul populației generale variază de la 0,5 la 1 pentru 1000 nou-născuți vii.

Au fost observate malformații la feteșii maimuțelor cărora li s-a administrat efavirenz (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

S-a dovedit că efavirenz se excretă în laptele uman. Există informații insuficiente cu privire la efectele efavirenz asupra nou-născuților/sugarilor. Nu poate fi exclus riscul la sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu efavirenz. Se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu-și alăpteze sugarii în nicio situație pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Efectul efavirenzului asupra fertilității masculilor și femelelor de șobolan a fost evaluat numai la doze care au atins niveluri de expunere sistemică la medicament echivalente sau inferioare celor atinse la oameni cărora li s-au administrat dozele recomandate de efavirenz. În aceste studii, efavirenzul nu a diminuat împerecherea sau fertilitatea șobolanilor masculi sau femele (doze de până la 100 mg/kg de două ori pe zi) și nu au afectat sperma sau puii șobolanilor masculi tratați (doze de până la 200 mg/kg de două ori pe zi). Capacitatea funcției de reproducere a puilor născuți din femelele de șobolani cărora li s-a administrat efavirenz nu a fost afectată.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Efavirenz poate determina amețeli, concentrare deficitară și/sau somnolență. Dacă prezintă aceste simptome, pacienții trebuie instruiți să evite activități potențial riscante precum condusul mașinii sau folosirea de utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Efavirenz a fost studiat la peste 9000 pacienți. În studii clinice controlate, cuprinzând 1008 pacienți tratați cu 600 mg efavirenz zilnic în asociere cu IP și/sau cu INRT, cele mai frecvente reacții adverse de intensitate cel puțin moderată raportate la cel puțin 5 % dintre pacienți au fost erupții cutanate tranzitorii (11,60 %), vertij (8,50 %), greață (8,00 %), cefalee (5,70 %) și astenie (5,50 %). Reacțiile

adverse cele mai notabile legate de efavirenz sunt erupțiile cutanate tranzitorii și simptomele sistemului nervos. Simptomele sistemului nervos apar de obicei la puțin timp după inițierea tratamentului și se remit în general după primele 2-4 săptămâni. Reacții cutanate severe cum sunt sindrom Stevens-Johnson și eritem multiform; reacții adverse psihice incluzând depresie severă, deces prin suicid și comportament de tip psihotic și crize convulsive au fost raportate la pacienții tratați cu efavirenz. Administrarea efavirenz concomitent cu alimente poate crește expunerea la efavirenz și poate duce la o creștere a frecvenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu controlat (006) a fost evaluat profilul de siguranță pe termen lung al combinațiilor terapeutice ce au conținut efavirenz la pacienți ce au primit efavirenz + zidovudină + lamivudină (n = 412, durata medie 180 săptămâni), efavirenz + indinavir (n = 415, durata medie 102 săptămâni), sau indinavir + zidovudină + lamivudină (n = 401, durata medie 76 săptămâni). Utilizarea efavirenz pe termen lung în cadrul acestui studiu, nu a adus date noi referitoare la profilul de siguranță.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse de severitate moderată sau mare, cel puțin probabil în relație cu tratamentul (în baza clasificării investigatorului), raportate în studiile clinice cu efavirenz la dozele recomandate în tratament combinat (n=1008) sunt enumerate mai jos. De asemenea, enumerate în caractere italice sunt reacțiile adverse observate după punerea pe piață în asociere cu schemele de tratament antiretrovirale conținând efavirenz. Frecvența lor a fost definită folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); sau cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele existente).

Tulburări ale sistemului imunitar	
mai puțin frecvente	hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	
frecvente	hipertrigliceridemie*
mai puțin frecvente	hipercolesterolemie*
Tulburări psihice	
frecvente	vise anormale, anxietate, depresie, insomnie*
mai puțin frecvente	tulburări de afect, agresivitate, stare confuzională, stare euforică, halucinații, manie, paranoia, <i>psihoză</i> [‡] , tentativă de suicid, ideatie suicidară, stare catatonică*
rare	<i>delir</i> ^{**} , <i>nevroză</i> ^{**} , <i>suicid</i> ^{***}
Tulburări ale sistemului nervos	
frecvente	<i>tulburări cerebeloase de coordonare și echilibru</i> [‡] , tulburări de atenție (3,6 %), amețeală (8,5 %), cefalee (5,7 %), somnolență (2,0 %)*
mai puțin frecvente	agitație, amnezie, ataxie, tulburări de coordonare, convulsii, tulburări de gândire, <i>tremor</i> [‡]
cu frecvență necunoscută	<i>encefalopatie</i>
Tulburări oculare	
mai puțin frecvente	vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	
mai puțin frecvente	<i>tinitus</i> [‡] , vertij

Tulburări vasculare	
mai puțin frecvente	<i>hiperemie cutanată tranzitorie[‡]</i>
Tulburări gastro-intestinale	
frecvente	dureri abdominale, diaree, greață, vărsături
mai puțin frecvente	pancreatită
Tulburări hepatobiliare	
frecvente	creșterea aspartat aminotransferazei (AST)*, creșterea alanin aminotransferazei (ALT)*, creșterea gama glutamiltransferazei (GGT)
mai puțin frecvente	hepatită acută
rare	<i>insuficiență hepatică^{‡‡*}</i>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
foarte frecvente	erupție cutanată tranzitorie (11,6%)*
frecvente	prurit
mai puțin frecvente	eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson*
rare	<i>dermatită fotoalergică[‡]</i>
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
mai puțin frecvente	ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
frecvente	fatigabilitate

^{*}, [‡], ^{‡‡} Vezi pct. *Descrierea reacțiilor adverse selectate* pentru mai multe detalii.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Informații cu privire la supravegherea după punerea pe piață

[‡] Aceste reacții adverse au fost identificate prin supraveghere după punerea pe piață; cu toate acestea, frecvențele au fost determinate utilizând date din 16 studii clinice (n=3969).

^{‡‡} Aceste reacții adverse au fost identificate prin supraveghere după punerea pe piață, dar nu au fost raportate ca evenimente având legătură cu medicamentul pentru pacienții tratați cu efavirenz în 16 studii clinice. Categoria de frecvență „rare” a fost definită conform Ghidului cu privire la Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) (revizuirea 2, septembrie 2009) pe baza unei limite superioare estimate a intervalului de încredere 95 % pentru 0 evenimente atribuite numărului de subiecți tratați cu efavirenz în aceste studii clinice (n=3969).

Erupții cutanate tranzitorii

În studiile clinice, 26 % dintre pacienții tratați cu efavirenz 600 mg au prezentat erupții cutanate tranzitorii, comparativ cu 17 % pentru grupurile martor. Erupțiile cutanate tranzitorii au fost considerate ca fiind legate de tratament la 18 % dintre pacienții tratați cu efavirenz. Erupții cutanate tranzitorii severe au apărut la mai puțin de 1 % dintre pacienții tratați cu efavirenz și 1,7 % au întrerupt tratamentul din cauza acestora. Incidența eritemului polimorf sau a sindromului Stevens-Johnson a fost de aproximativ 0,10 %.

Erupțiile cutanate tranzitorii sunt de obicei de tip maculopapular, ușoare până la moderate și apar în primele două săptămâni de la inițierea tratamentului cu efavirenz. La majoritatea pacienților, erupțiile

cutanate tranzitorii se remit în decurs de o lună în condițiile continuării tratamentului cu efavirenz. Tratamentul cu efavirenz poate fi reluat dacă a fost întrerupt datorită erupțiilor cutanate tranzitorii. La reluare, se recomandă utilizarea de antihistaminice adecvate și/sau corticosteroizi.

Experiența cu efavirenz la pacienții care au întrerupt tratamentul cu alți agenți antiretrovirali din clasa INNRT este limitată. Ratele de recurență a erupțiilor cutanate tranzitorii raportate ca urmare a trecerii de la tratamentul cu nevirapină la cel cu efavirenz, bazate în principal pe datele de cohortă retrospective provenite din literatura de specialitate, interval de la 13 până la 18 %, comparabil cu rata observată la pacienții tratați cu efavirenz în studiile clinice. (vezi pct. 4.4)

Simptome psihice

La pacienții tratați cu efavirenz au fost raportate reacții adverse psihice grave. În studii controlate frecvența evenimentelor psihice specifice grave a fost:

	Regim terapeutic cu efavirenz (n=1008)	Regim de control (n=635)
- depresie severă	1,6 %	0,6 %
- ideeație suicidară	0,6 %	0,3 %
- tentative de suicid non-letale	0,4 %	0%
- comportament agresiv	0,4 %	0,3 %
- reacții paranoide	0,4 %	0,3 %
- reacții maniacale	0,1 %	0%

Pacienții cu tulburări psihice în antecedente par să prezinte un risc mai mare de reacții adverse psihice grave cu frecvența fiecăreia dintre reacțiile mai sus enunțate variind între 0,3 % pentru reacții maniacale până la 2,0 % atât pentru depresie severă cât și pentru ideeație suicidară. De asemenea, în perioada de după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate decese prin suicid, iluzii, comportament de tip psihotic și stare catatonică.

Simptome ale sistemului nervos

În studii clinice controlate, reacțiile adverse raportate frecvent au inclus, dar nu s-au rezumat la: amețeli, insomnie, somnolență, tulburări de concentrare și vise anormale. Simptome ale sistemului nervos de intensitate moderată până la severă, au fost prezentate de 19 % (severe 2 %) dintre pacienți față de 9 % (severe 1 %) pentru grupurile terapeutice martor. În studii clinice, 2 % dintre pacienții tratați cu efavirenz au întrerupt tratamentul datorită unor astfel de simptome.

Simptomele sistemului nervos apar de obicei în cursul primei sau celei de-a doua zile de tratament și se remit în general după primele 2-4 săptămâni de tratament. Într-un studiu efectuat la voluntari neinfecțiați, un simptom reprezentativ al sistemului nervos a avut un timp mediu de debut de 1 oră după administrarea dozei și o durată medie de 3 ore. Simptomele sistemului nervos pot apărea mai frecvent în cazul în care efavirenz este administrat în timpul meselor, probabil datorită concentrațiilor plasmatice crescute ale efavirenz (vezi pct. 5.2). Administrarea medicamentului înainte de culcare pare să amelioreze tolerabilitatea față de aceste simptome și poate fi recomandată în primele săptămâni de tratament și la pacienții la care aceste simptome persistă (vezi pct. 4.2). Nu au fost dovedite beneficii la reducerea dozei sau divizarea ei.

Analiza datelor pe termen lung a arătat că, după o perioadă de tratament de 24 săptămâni, incidența de simptome noi apărute ale sistemului nervos la pacienții tratați cu efavirenz a fost în general similară cu cea din brațul de control.

Ataxia și encefalopatia asociate cu concentrații mari de efavirenz, care au apărut după luni până la ani de la inițierea tratamentului cu efavirenz au fost raportate după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Câteva dintre raportările de insuficiență hepatică de după punerea pe piață, incluzând pacienți fără nicio afecțiune hepatică preexistentă sau alți factori de risc identificați, au fost caracterizate printr-o evoluție fulminantă, ducând în unele cazuri la transplant sau deces.

Sindromul de Reactivare Imună

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecții asimptomatice sau reziduale cu germeni oportuniști. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Modificări ale testelor de laborator

Enzime hepatice: au fost observate creșteri ale AST și ALT de peste cinci ori limita superioară a normalului (LSVN) la 3 % din 1008 pacienți tratați cu 600 mg efavirenz (5-8 % în studiul 006, după tratament pe termen lung). Creșteri similare au fost înregistrate și la pacienții cu regimuri terapeutice martor (5 % după tratament pe termen lung). Creșterile GGT la mai mult de cinci ori LSVN au fost observate la 4 % dintre toți pacienții tratați cu 600 mg efavirenz și la 1,50-2 % dintre pacienții tratați cu schemă terapeutică martor (7 % dintre pacienții tratați cu efavirenz și 3 % dintre pacienții din lotul martor, după tratament pe termen lung). Creșteri izolate ale GGT la pacienți tratați cu efavirenz pot reflecta o inducție enzimatică. În studiul pe termen lung (006), tratamentul a fost întrerupt la 1 % dintre pacienții din fiecare braț, din cauza unor tulburări hepatobiliare.

Amilaze: în subgrupul de 1008 pacienți din cadrul studiului clinic, s-au observat creșteri asimptomatice ale nivelurilor amilazei serice de peste 1,50 ori față de limita superioară normală la 10 % dintre pacienții tratați cu efavirenz și la 6 % dintre pacienții tratați cu regimuri terapeutice de control. Nu se cunoaște semnificația clinică a creșterilor asimptomatice de amilaze serice.

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Efectele nedorite la copii au fost similare cu cele ale pacienților adulți. Eruptiile cutanate tranzitorii au fost raportate mai frecvent la copii (într-un studiu clinic care a inclus 57 copii care au primit efavirenz o perioadă de 48 săptămâni, erupțiile cutanate tranzitorii au fost raportate la 46 % dintre aceștia) și cel mai des a fost de intensitate mai mare decât la adulți (erupții cutanate tranzitorii severe au fost raportate la 5,30 % dintre copii). Se poate lua în considerație profilaxia cu antihistaminice administrată anterior inițierii tratamentului cu efavirenz la copii. Cu toate că este dificilă raportarea simptomelor nervoase la copiii mici, acestea par să fie mai puțin frecvente la copii și au fost în general de intensitate mică. În studiul celor 57 copii 3,50 % au prezentat simptome ale sistemului nervos de intensitate moderată, predominând amețeala. Niciun copil nu a prezentat simptome severe și nu a trebuit să întrerupă tratamentul datorită simptomelor sistemului nervos.

Alte grupe speciale de pacienți

Enzimele hepatice la pacienți infectați concomitent cu hepatita B sau C

În baza de date pe termen lung a studiului 006, 137 pacienți tratați cu combinații terapeutice conținând efavirenz (durata medie a tratamentului 68 săptămâni) și 84 pacienți tratați cu regimuri terapeutice martor (durata medie a tratamentului 56 săptămâni) au fost seropozitivi la screening-ul pentru hepatita B (antigen de suprafață pozitiv) și/sau C (anticorpi pentru hepatita C pozitivi). Dintre pacienții infectați concomitent din studiul 006, creșteri ale ASAT de peste cinci ori LSN au prezentat 13 % dintre pacienții tratați cu efavirenz și 7 % dintre cei din brațul de control, iar creșteri ale ALAT de peste cinci ori LSN au prezentat 20 % și respectiv 7 %. Printre pacienții infectați concomitent, 3 %

dintre cei tratați cu efavirenz și 2 % dintre cei din brațul de control au întrerupt studiul datorită unor tulburări hepatice (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Unii pacienți care au luat accidental 600 mg de două ori pe zi au raportat accentuarea simptomelor nervoase. Un pacient a prezentat contracții musculare involuntare.

Tratamentul supradozajului cu efavirenz constă în general în măsuri de susținere a funcțiilor vitale, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Se poate administra cărbune activat pentru a favoriza eliminarea efavirenzului neabsorbit. Nu există un antidot specific pentru tratamentul supradozării cu efavirenz. Deoarece efavirenz este puternic legat de proteine, este puțin probabil ca dializa să îndepărteze cantități semnificative din sânge.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic. Inhibitori non-nucleozidici de revers-transcriptază. Codul ATC: J05A G03

Mecanism de acțiune

Efavirenz este un INNRT al HIV-1. Efavirenz este un inhibitor necompetitiv al reverstranscriptazei (RT) HIV-1 și nu inhibă semnificativ RT HIV-2 sau polimerazele celulare ADN (α , β , γ sau δ).

Electrofiziologia cardiacă

Efectul efavirenzului asupra intervalului QTc a fost evaluat într-un studiu încrucișat cu design deschis, pozitiv și controlat cu placebo, cu 3 brațe de tratament, efectuat într-o singură secvență fixă cu 3 perioade, la 58 subiecți sănătoși care prezentau polimorfisme ale CYP2B6. După administrarea timp de 14 zile a unei doze de 600 mg zilnic, valoarea medie a C_{max} pentru efavirenz la subiecții cu genotip CYP2B6 *6/*6 a fost de 2,25 ori media valorii C_{max} observată la subiecții cu genotip CYP2B6 *1/*1. A fost observată o relație pozitivă între concentrația de efavirenz și prelungirea intervalului QTc. La pacienții cu genotip CYP2B6*6/*6, pe baza relației concentrație-QTc, după administrarea unei doze de 600 mg zilnic timp de 14 zile, valoarea medie a prelungirii intervalului QTc și limita superioară de 90% a intervalului de încredere sunt 8,7 ms și 11,3 ms (vezi pct. 4.5).

Activitate antivirală

Concentrația de efavirenz liber *in vitro* necesară pentru o inhibiție de 90 până la 95 % a tulpinilor izolate sălbatice sau rezistente la zidovudină obținute în laborator sau din clinică a fost între 0,46 și 6,80 nM în liniile de celule limfoblastoide, celule mononucleare din sânge periferic (CMPS) și culturi de macrofage/monocite.

Rezistență

Potența efavirenz în culturi celulare față de tulpini virale cu substituții de aminoacizi în pozițiile 48, 108, 179, 181 sau 236 în RT sau față de tulpini cu substituții de aminoacizi la nivelul proteazei a fost

similară cu cea observată față de tulpinile virale sălbatice. Substituțiile unice care determină cea mai mare rezistență față de efavirenz în culturile celulare corespund la o schimbare a leucinei cu izoleucină în poziția 100 (L100I, rezistență de 17-22 ori mai mare) și a lizinei cu asparagina în poziția 103 (K103N, rezistență de 18-33 ori mai mare). O scădere a susceptibilității de peste 100 ori a fost observată la tulpinile HIV care prezentau substituție K103N asociată cu alte substituții de aminoacizi la nivelul RT.

K 103N a fost cea mai frecvent observată substituție în RT în cazul tulpinilor izolate de la pacienți care au prezentat un rebound semnificativ a încărcăturii virale în timpul studiilor clinice cu efavirenz în asociere cu indinavir sau zidovudină + lamivudină. Această mutație a fost observată la 90 % din pacienții tratați cu efavirenz cu eșec virusologic. De asemenea au fost observate substituții în pozițiile 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 sau 225, dar acestea au o frecvență mai redusă și de cele mai multe ori apar doar în combinație cu K103N. Tipul substituțiilor de aminoacizi la nivelul RT asociate cu rezistența la efavirenz, a fost independent de alte medicamente antiretrovirale folosite în asociație cu efavirenz.

Rezistență încrucișată

Profilurile rezistenței încrucișate la efavirenz, nevirapină și delavirdină, în culturi celulare au demonstrat că substituția K103N conferă pierderea susceptibilității la toți cei trei INNRT. Două dintre cele trei tulpini clinice studiate rezistente la delavirdină au prezentat rezistență încrucișată cu efavirenz și conțineau substituția K103N. O a treia tulpină izolată care prezenta substituție la poziția 236 a RT nu a avut rezistență încrucișată la efavirenz.

Tulpinile virale izolate recoltate din CMPS de la pacienți înrolați în studii clinice cu efavirenz care au prezentat rezistență la tratament (rebound al încărcăturii virale) au fost evaluate în ceea ce privește sensibilitatea la INNRT. Treisprezece tulpini caracterizate ca fiind rezistente la efavirenz, au fost de asemenea rezistente la nevirapină și delavirdină. Cinci dintre aceste tulpini rezistente la INNRT au prezentat substituția K103N sau substituția valinei cu izoleucina în poziția 108 (V108I) a RT. Trei dintre tulpinile obținute de la pacienți cu eșec terapeutic la efavirenz au rămas sensibile la acesta în culturile celulare și, de asemenea, sensibile la nevirapină și delavirdină.

Potențialul de apariție a rezistenței încrucișate între efavirenz și IP este redus datorită faptului că sunt implicate enzime țintă diferite. Potențialul rezistenței încrucișate între efavirenz și INNRT este redus datorită locusurilor de legare diferite de la nivelul structurilor țintă și mecanismului de acțiune diferit.

Eficacitate clinică

Efavirenz nu a fost evaluat în studii clinice controlate la pacienți cu boală HIV avansată și anume cu $CD4 < 50$ celule/mm³, sau la pacienți tratați cu IP sau INNRT. Experiența clinică în studii controlate cu asocieri care includ didanozină sau zalcitabină este limitată.

Două studii clinice controlate (006 și ACTG 364) cu durată de aproximativ un an, efectuate cu efavirenz în asociere cu INRT și/sau IP, au demonstrat reducerea încărcăturii virale sub limita detectabilă și o creștere a limfocitelor CD4 la pacienți infectați cu HIV, naivi la terapie antiretrovirală și la pacienți infectați cu HIV, tratați cu INRT. Studiul 020 a demonstrat o eficacitate similară la pacienți experimentați INRT pe o perioadă peste 24 săptămâni. În aceste studii doza de efavirenz a fost de 600 mg o dată pe zi, zilnic; doza de indinavir a fost de 1000 mg la fiecare 8 ore când a fost administrat cu efavirenz și de 800 mg la fiecare 8 ore când a fost administrat fără efavirenz. Doza de nelfinavir a fost de 750 mg de trei ori pe zi. În fiecare din aceste studii au fost folosite dozele standard de INRT administrate la fiecare 12 ore.

Studiul 006, un studiu deschis, randomizat, a comparat efavirenz + zidovudină + lamivudină sau efavirenz + indinavir cu indinavir + zidovudină + lamivudină la 1266 pacienți al căror criteriu de includere în studiu a fost să nu fi fost expuși la efavirenz, lamivudină, INNRT și IP. Numărul mediu de celule CD4 inițial a fost 341 celule/mm³ și nivelul mediu inițial de ARN HIV a fost 60250 copii/ml. Rezultatele din studiul 006 privind eficacitatea la subgrupul de 614 pacienți care a fost înrolat pentru

cel puțin 48 săptămâni sunt redată în Tabelul 3. În analiza ratelor răspunsului terapeutic (neterminarea studiului a fost considerată eșec [NC=F], la pacienții care au fost eliminați din studiu mai devreme din orice motiv sau la care a fost omisă o determinare a ARN HIV fie precedată, fie urmată de o valoare peste limita de detectare, au fost considerați ca având ARN HIV peste 50 sau peste 400 copii/ml în momentele cu determinări lipsă.

Tabelul 3: Rezultatele privitoare la eficacitate din studiul 006

Scheme terapeutice ^d	n	Ratele de răspuns terapeutic (NC=F ^a) ARN HIV plasmatic		Modificare medie față de număratoarea inițială a celulelor CD4 celule/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 copii/ml (95 % I.C. ^b) 48 săptămâni	< 50 copii/ml (95 % I.C. ^b) 48 săptămâni	
EFV + ZDV + 3TC	202	67 % (60 %, 73 %)	62 % (55%, 69%)	187 (11,80)
EFV + IDV	206	54 % (47 %, 61 %)	48 % (41 %, 55 %)	177 (11,30)
IDV + ZDV + 3TC	206	45 % (38 %, 52 %)	40 % (34 %, 47 %)	153 (12,30)

^aNC = F, pacienți eliminați din studiu/noncompleter = eșec/failure.

^bI.C., interval de confidență.

^cS.E.M., eroare standard a mediei.

^dEFV, efavirenz; ZDV, zidovudină; 3TC, lamivudină; IDV, indinavir.

Rezultatele pe termen lung la 168 săptămâni ale studiului 006 (au încheiat studiul 160 pacienți ce au primit tratament cu EFV + IDV, 196 pacienți cu EFV + ZDV + 3TC și respectiv 127 pacienți cu IDV + ZDV + 3TC) sugerează persistența răspunsului prin proporția de pacienți cu ARN HIV < 400 copii/ml, ARN HIV < 50 copii/ml și prin modificarea medie față de număratoarea inițială a celulelor CD4.

Rezultatele privitoare la eficacitate din studiile ACTG 364 și 020 sunt redată în Tabelul 4. Studiul ACTG 364 a înrolat 196 pacienți care au fost tratați cu INRT, dar nu cu IP sau INNRT. Studiul 020 a înrolat 327 pacienți care au fost tratați cu INRT, dar nu cu IP sau INNRT. Medicilor li s-a permis să schimbe regimul INRT al pacienților la intrarea în studiu. Ratele cele mai mari de răspuns terapeutic au fost la cei cărora li s-au schimbat INRT.

Tabelul 4: Rezultatele privitoare la eficacitate din studiile ACTG 364 și 020

Numărul studiului/ Scheme terapeutice ^b	n	Ratele de răspuns terapeutic(NC=F ^a) ARN HIV plasmatic				Modificare medie față de număratoarea inițială a celulelor CD4	
		%	(95 % I.C. ^c)	%	(95 % I.C.)	celule/mm ³	(S.E.M. ^d)
Studiul ACTG 364 48 săptămâni		< 500 copii/ml		< 50 copii/ml			
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,90)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,00)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,60)
Studiul 020 24 săptămâni		< 400 copii/ml		< 50 copii/ml			
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,10)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,90)

^aNC = F, pacienți eliminați din studiu/noncompleter = eșec/failure.

^bI.C., interval de confidență.

^cS.E.M., eroare standard a mediei.

^dEFV, efavirenz; ZDV, zidovudină; 3TC, lamivudină; IDV, indinavir.

---, neefectuat.

Copii și adolescenți: ACTG 382 este un studiu necontrolat, în curs, cu 57 pacienți pediatrici (cu vârste între 3 și 16 ani) tratați INRT, care a urmărit farmacocinetica, activitatea antivirală și siguranța efavirenz în asociere cu nelfinavir (20–30 mg/kg administrat de trei ori pe zi) și unul sau mai mulți INRT. Doza de început de efavirenz a fost echivalentul unei doze de 600 mg (adaptată la suprafața corporală bazată pe greutate). Rata răspunsului terapeutic, bazată pe analiza de tip NC= F, a procentajului de pacienți cu ARN HIV plasmatic <400 copii/ml la 48 săptămâni a fost de 60 % (95 %, I.C. 47, 72) și de 53 % (I.C. 40, 66) și cea bazată pe procentajul de pacienți cu ARN HIV plasmatic <50 copii/ml. Numărul mediu de CD4 a crescut cu $63 \pm 34,50$ celule/mm³ față de valoarea bazală. Durabilitatea răspunsului a fost similară cu cea observată la adulți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime de efavirenz de 1,60 – 9,10 μM au fost atinse la 5 ore după doze unice de 100 mg până la 1600 mg administrate la voluntari neinfecțați. Creșteri ale C_{max} și ASC dependente de doză au fost observate la doze până la 1600 mg; valorile au fost mai mici decât cele calculate în cazul unor eventuale creșteri proporționale, ceea ce sugerează o absorbție diminuată pentru dozele mai mari. Timpul în care se realizează concentrațiile plasmatice de vârf (3 – 5 ore) nu s-a modificat după doze multiple, iar concentrațiile plasmatice de echilibru au fost atinse în 6 – 7 zile.

La pacienți infectați cu HIV, la starea de echilibru, valorile medii ale C_{max}, C_{min} și ASC au fost liniare cu dozele zilnice de 200 mg, 400 mg și 600 mg. La 35 pacienți care au primit efavirenz 600 mg o dată pe zi, C_{max} la starea de echilibru a fost de 12,90±3,70 μM (29 %) [media ± S.D.(% C.V.)], C_{min} la starea de echilibru a fost de 5,6 ±3,20 μM (57 %), iar ASC a fost de 184 ±73 μM h (40 %).

Efectul alimentelor

ASC și C_{max} a unei doze unice de 600 mg de efavirenz comprimate filmate la voluntari neinfecțați au crescut cu 28 % (90 % IC: 22 – 33 %) și respectiv cu 79 % (90 % IC: 58 – 102 %) când a fost administrată cu o masă cu conținut crescut de grăsimi, comparativ cu cele ale unei doze de 600 mg administrată pe stomacul gol (vezi pct. 4.4).

Distribuție

Efavirenz este puternic legat de proteinele plasmatiche umane (aproximativ 99,50-99,75 %), mai ales de albumină. La pacienți infectați cu HIV-1 (n = 9) cărora li s-a administrat efavirenz 200 până la 600 mg o dată pe zi, o lună, concentrațiile în lichidul cerebrospinal au variat între 0,26 până la 1,19 % (media 0,69 %) din concentrațiile plasmatiche corespunzătoare. Această proporție este de aproximativ 3 ori mai mare decât fracțiunea de efavirenz din plasmă nelegat de proteine (liber).

Metabolizare

Studiile la om și *in vitro* folosind microsomi hepatici umani au demonstrat că efavirenz este metabolizat prin sistemul citocrom P450 rezultând metaboliți hidroxilați care ulterior sunt glucuroconjugăți. Acești metaboliți sunt practic inactivi față de HIV-1. Studiile *in vitro* sugerează că CYP3A4 și CYP2B6 sunt principalele izoenzime responsabile de metabolizarea efavirenz și că acesta inhibă izoenzimele 2C9, 2C19 și 3A4 ale P450. În studiile *in vitro* efavirenz nu a inhibat CYP2E1 și a inhibat CYP2D6 și CYP1A2 numai la concentrații mult peste cele realizate clinic.

Expunerea plasmatică la efavirenz poate fi crescută la pacienții cu varianta genetică homozigotă G516T a izoenzimei CYP2B6. Implicațiile clinice ale unei astfel de asocieri sunt necunoscute; cu toate acestea, nu poate fi exclus potențialul unor incidente și severități crescute ale reacțiilor adverse asociate cu efavirenz.

S-a demonstrat că efavirenz induce enzimele CYP3A4 și CYP2B6 cu stimularea consecutivă a propriei sale metabolizări care poate fi relevantă clinic la unii pacienți. La voluntari neinfecțai, doze multiple de 200–400 mg pe zi administrate pe o perioadă de 10 zile au determinat o acumulare mai mică decât cea așteptată (cu 22–42 %) și un timp de înjumătățire terminal mai scurt comparativ cu administrarea unei doze unice (vezi mai jos). S-a demonstrat că efavirenz induce de asemenea UGT1A1. Expunerile la raltegravir (un substrat UGT1A1) sunt scăzute în prezența efavirenzului (vezi pct. 4.5, tabelul 2).

Deși datele *in vitro* sugerează că efavirenzului inhibă CYP2C9 și CYP2C19, au existat raportări contradictorii ale creșterilor și scăderilor expunerilor la substraturile acestor enzime când sunt administrate în asociere cu efavirenz *in vivo*. Efectul net al administrării în asociere nu este clar.

Eliminare

Efavirenz are un timp de înjumătățire prin eliminare relativ lung, de cel puțin 52 ore după doze unice și de 40 la 55 ore după doze multiple. Aproximativ 14 – 34 % din doza marcată radioactiv de efavirenz a fost regăsită în urină și mai puțin de 1 % din doză a fost excretat prin urină, sub formă de efavirenz nemodificat.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu cu doză unică, timpul de înjumătățire a fost dublat la un singur pacient studiat cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child Pugh), ceea ce indică un potențial de acumulare mult mai mare. Un studiu cu doze repetate nu a indicat niciun efect semnificativ asupra farmacocineticii efavirenzului la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A Child Pugh) comparativ cu brațul de control. Datele au fost insuficiente pentru a determina dacă insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa B sau C Child Pugh) afectează farmacocinetica efavirenzului.

Sex, rasă, vârstnici

Cu toate că date limitate sugerează că femeile precum și pacienții asiatici și cei din insulele Pacificului ar putea prezenta expunere mai mare la efavirenz, aceștia nu par să tolereze efavirenzul mai puțin. La vârstnici nu au fost efectuate studii de farmacocinetică a efavirenz.

Copii și adolescenți

La 49 pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat echivalentul dozei de 600 mg efavirenz (doza ajustată la suprafața corporală calculată în funcție de greutate), C_{max} la starea de echilibru a fost de 14,1 μM , C_{min} la starea de echilibru a fost de 5,6 μM iar ASC a fost de 216 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$. Farmacocinetica efavirenzului la copii și adolescenți a fost similară cu cea de la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În testări de genotoxicitate convenționale efavirenz nu s-a dovedit mutagen și clastogen.

Efavirenz a produs resorbții fetale la șobolani. Au fost observate malformații la 3 din 20 feți/nou-născuți la maimuțe cynomolgus tratate cu efavirenz administrat în doze care să ducă la concentrații plasmatiche de efavirenz similare cu cele observate la om. Anencefalia și anoftalmia unilaterală cu mărirea secundară a limbii au fost observate la un făt, microftalmia a fost observată la un altul și palatoschizisul la un al treilea. La feți de șobolani și iepuri tratați cu efavirenz nu au fost observate malformații.

La maimuțe cynomolgus cărora li s-a administrat efavirenz timp de ≥ 1 an în doze care au realizat valori medii ale ASC de aproximativ 2 ori mai mari decât cele observate pentru dozele recomandate la om, a fost observată hiperplazie biliară. Aceasta s-a oprit din evoluție la întreruperea tratamentului. La șobolani s-a observat fibroză biliară. La anumite maimuțe care au primit efavirenz timp de ≥ 1 an, în doze care au generat valori ale ASC de 4 până la 13 ori mai mari decât cele la om la doze recomandate au fost observate convulsii discontinue (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Studiile asupra carcinogenității au demonstrat o incidență crescută a tumorilor hepatice și pulmonare la femelele de șoarece, dar nu și la masculi. Mecanismul formării tumorale și relevanța posibilă pentru om nu sunt cunoscute.

Studiile asupra carcinogenității la masculii de șoarece, masculii și femelele de șobolan au fost negative. Cu toate că nu este cunoscut potențialul carcinogen la om, aceste date sugerează că beneficiul clinic al efavirenz depășește riscul potențial carcinogen la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

STOCRIN 600 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului: Croscarmeloză sodică, celuloză microcristalină, laurilsulfat de sodiu, hidroxipropil celuloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu

Filmul: Hipromeloză (E 464), Dioxid de titan (E 171), macrogol 400, oxid galben de fer (E 172), ceară Carnauba

STOCRIN 50 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului: Croscarmeloză sodică, celuloză microcristalină, laurilsulfat de sodiu, hidroxipropil celuloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu

Filmul: Hipromeloză (E 464), Dioxid de titan (E 171), macrogol 400, oxid galben de fer (E 172), ceară Carnauba

STOCRIN 200 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului: Croscarmeloză sodică, celuloză microcristalină, laurilsulfat de sodiu, hidroxipropil celuloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu

Filmul: Hipromeloză (E 464), Dioxid de titan (E 171), Macrogol 400, Oxid galben de fer (E 172), Ceară Carnauba

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Pentru flacoane: 3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

STOCRIN 600 mg comprimate filmate

Flacoane din PEÎD cu capac din polipropilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare cutie conține un flacon cu 30 comprimate filmate.

STOCRIN 50 mg comprimate filmate

Flacoane din PEÎD cu capac din polipropilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare cutie conține un flacon cu 30 comprimate filmate.

STOCRIN 200 mg comprimate filmate

Flacoane din PEÎD cu capac din polipropilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare cutie conține un flacon cu 90 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 mai 1999
Data ultimei reautorizări: 23 aprilie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
P.O. Box 581
2003 PC Haarlem
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

STOCRIN 30 mg/ml soluție orală
efavirenz

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml conține: efavirenz 30 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține acid benzoic (E210) și alcool benzilic (E1519).
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

180 ml soluție orală
Siringă pentru administrare orală prevăzută cu un adaptor pentru gâtul flaconului.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMNISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A se utiliza soluția orală în decurs de 1 lună după prima deschidere a flaconului.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/111/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

STOCRIN 30 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ PENTRU FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

STOCRIN 30 mg/ml soluție orală
efavirenz

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml conține: efavirenz 30 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține acid benzoic (E210) și alcool benzilic (E1519).
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

180 ml soluție orală
Siringă pentru administrare orală prevăzută cu un adaptor pentru gâtul flaconului.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMNISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza soluția orală în decurs de 1 lună după prima deschidere a flaconului.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/111/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

STOCRIN 600 mg comprimate filmate
efavirenz

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține: efavirenz 600 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINSTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/111/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

STOCRIN 600 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ PENTRU FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

STOCRIN 600 mg comprimate filmate
efavirenz

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține: efavirenz 600 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINSTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/111/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

STOCRIN 50 mg comprimate filmate
efavirenz

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține: efavirenz 50 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINSTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/111/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

STOCRIN 50 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ PENTRU FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

STOCRIN 50 mg comprimate filmate
efavirenz

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține: efavirenz 50 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINSTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/111/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

STOCRIN 200 mg comprimate filmate
efavirenz

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține: efavirenz 200 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINSTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/111/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

STOCRIN 200 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ PENTRU FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

STOCRIN 200 mg comprimate filmate
efavirenz

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține: efavirenz 200 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMNISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/111/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Stocrin 30 mg/ml soluție orală efavirenz

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Stocrin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Stocrin
3. Cum să luați Stocrin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Stocrin
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Stocrin și pentru ce se utilizează

Stocrin, care conține substanța activă efavirenz, aparține unei clase de medicamente antiretrovirale denumite inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT). El este **un medicament antiretroviral care acționează împotriva infecției virusului imunodeficienței umane (HIV)** prin reducerea cantității de virus din sânge. Este utilizat de adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani sau mai mari.

Medicul dumneavoastră v-a prescris Stocrin pentru că aveți infecție cu HIV. Stocrin administrat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale reduce cantitatea de virus din sânge. Acest lucru vă va întări sistemul imunitar și va reduce riscul de a dezvolta boli asociate infecției cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Stocrin

Nu luați Stocrin

- **dacă sunteți alergic** la efavirenz sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6). Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.
- **dacă aveți o afecțiune severă a ficatului.**
- **dacă aveți o afecțiune cardiacă, cum sunt schimbări ale ritmului sau a frecvenței bătăilor inimii, un ritm lent al bătăilor inimii sau o afecțiune cardiacă severă.**
- dacă oricare dintre membrii familiei dumneavoastră (părinți, bunici, frați sau surori) a decedat brusc ca urmare a unor afecțiuni cardiace sau s-a născut cu afecțiuni cardiace.
- dacă doctorul dumneavoastră v-a informat că aveți valori crescute sau scăzute ale electroliților din sânge, cum sunt potasiu sau magneziu.

- **dacă sunteți în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente** (vezi de asemenea „Stocrin împreună cu alte medicamente”):
 - **astemizol sau terfenadină** (utilizate în tratamentul simptomelor alergiei)
 - **bepiridil** (utilizat în tratamentul bolii de inimă)
 - **cisapridă** (utilizată în tratamentul arsurilor în capul pieptului)
 - **alcaloizi de ergot** (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină și metilergonovină) (utilizate în tratamentul migrenei și al durerii de cap pulsante (de tip cluster))
 - **midazolam sau triazolam** (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți)
 - **pimozidă, imipramină, amitriprilină sau clomipramină** (utilizată în tratamentul anumitor tulburări mentale)
 - **sunătoare** (*Hypericum perforatum*) (remediu din plante medicinale utilizat pentru tratamentul depresiei și anxietății)
 - **flecainidă, metoprolol** (utilizate pentru a trata bătăile neregulate ale inimii)
 - **anumite antibiotice** (macrolide, fluorochinolone, derivați de imidazol)
 - **medicamente antifungice cu structură triazolică**
 - anumite **tratamente cu medicamente antimalarice**
 - **metadonă** (utilizată pentru a trata dependența de produse obținute din opiu)
 - **elbasvir/grazoprevir**

Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Luând aceste medicamente împreună cu Stocrin puteți crea un potențial pentru reacții adverse grave și/sau care pun în pericol viața sau puteți împiedica acțiunea eficientă a Stocrin.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Stocrin adresați-vă medicului dumneavoastră

- **Stocrin trebuie administrat împreună cu alte medicamente care acționează împotriva HIV.** Dacă s-a început folosirea Stocrin deoarece tratamentul dumneavoastră uzual nu a împiedicat înmulțirea virusului, trebuie început în același timp tratamentul cu alt medicament pe care nu l-ați luat înainte.
- **Puteți transmite în continuare virusul HIV** în timpul tratamentului cu acest medicament, totuși riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient. Este important să luați măsuri de precauție pentru a evita infectarea altor persoane prin contact sexual sau transfuzie de sânge. Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane. Acest medicament nu vindecă infecția cu HIV și puteți continua să faceți infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV.
- În timpul tratamentului cu Stocrin trebuie să rămâneți în grija medicului dumneavoastră.
- **Spuneți medicului dumneavoastră:**
 - **dacă aveți istoric de boli mentale**, inclusiv depresie, sau abuz de substanțe sau alcool. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vă simțiți deprimat, dacă aveți gânduri de sinucidere sau dacă aveți gânduri ciudate (vezi pct. 4, *Reacții adverse posibile*).
 - **dacă aveți istoric de convulsii (atacuri sau crize)** sau dacă vi se administrează un tratament anticonvulsivant cum ar fi carbamazepină, fenobarbital și fenitoină. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice concentrațiile de medicament anticonvulsivant din sânge pentru a se asigura că nu sunt afectate pe parcursul administrării de Stocrin. Medicul dumneavoastră vă poate da un alt anticonvulsivant.
 - **dacă aveți istoric de afecțiuni ale ficatului, inclusiv hepatită cronică activă.** Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu medicamente antiretrovirale

combinate, prezintă un risc crescut pentru probleme severe ale ficatului și care pot pune viața în pericol. Medicul dumneavoastră poate efectua teste de sânge pentru a vă verifica buna funcționare a ficatului sau vă poate prescrie alt medicament. **Dacă aveți o afecțiune severă a ficatului, nu luați Stocrin** (vezi pct. 2, *Nu luați Stocrin*).

- **dacă aveți o afecțiune cardiacă, cum este semnalul electric anormal numit și prelungirea intervalului QT.**
- **Imediat ce începeți să luați Stocrin, aveți grijă la:**
 - **semne de amețală, dificultăți legate de somn, somnolență, dificultăți de concentrare sau vise anormale.** Aceste reacții adverse pot apărea în prima sau a doua zi de tratament și, de regulă, dispar după primele 2 până la 4 săptămâni.
 - **semne de confuzie, gândire și mișcări lente și idei delirante (convingeri eronate) sau halucinații (vederea sau auzirea unor lucruri pe care ceilalți nu le văd sau aud).** Aceste reacții adverse pot să apară după luni până la ani de la inițierea tratamentului cu Stocrin. Dacă observați orice simptome, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră.
 - **orice semn de erupție pe piele.** Dacă observați orice semn a unei erupții severe pe piele însoțită de formare de vezicule sau febră, opriți administrarea Stocrin și spuneți imediat medicului dumneavoastră. Dacă ați prezentat o erupție trecătoare pe piele în timpul administrării unui alt INNRT, prezentați un risc crescut de apariție a unei erupții trecătoare pe piele la administrarea Stocrin.
 - **orice semn de inflamație sau infecție.** La unii pacienți cu infecție HIV avansată (SIDA) și istoric de infecție oportunistă, la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV pot apărea semne și simptome de inflamație din infecții anterioare. Se presupune că aceste simptome apar ca urmare a unei îmbunătățiri a răspunsului imun al corpului, ce permite organismului să lupte împotriva infecțiilor ce puteau fi prezente fără simptome evidente. Dacă observați orice simptome de infecție, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră.
În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.
 - **afecțiuni ale oaselor.** Unii dintre pacienții cărora li s-a administrat terapie antiretrovirală combinată pot prezenta o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei antiretrovirale combinate, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îi spuneți medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu este recomandată administrarea Stocrin la copii cu vârsta sub 3 ani sau cu greutate corporală mai mică de 13 kg deoarece nu a fost studiată corespunzător administrarea la acești pacienți.

Stocrin împreună cu alte medicamente

Stocrin nu trebuie asociat cu anumite medicamente. Acestea sunt enumerate la Nu luați Stocrin, la începutul pct. 2. Sunt incluse medicamente obișnuite și un remediu din plante medicinale (sunătoare) care pot determina interacțiuni grave.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Stocrin poate interacționa cu alte medicamente, inclusiv cu preparate din plante cum sunt extractele de *Ginkgo biloba*. Ca urmare, concentrațiile de Stocrin sau alte medicamente din sângele dumneavoastră pot fi afectate. Acest lucru poate împiedica acțiunea eficientă a medicamentelor sau pot agrava oricare dintre reacțiile adverse. În unele cazuri, medicul dumneavoastră va trebui să vă modifice doza sau să vă verifice concentrațiile din sânge. **Este important să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:**

- **Alte medicamente utilizate în tratamentul infecției cu HIV:**
 - inhibitori de protează: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavir-atazanavir potențat, saquinavir sau fosamprenavir/saquinavir. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare administrarea unui tratament alternativ sau modificarea dozei de inhibitori de protează.
 - maraviroc
 - comprimatul conținând combinația efavirenz, emtricitabină și tenofovir nu trebuie asociat cu Stocrin decât dacă vă recomandă medicul dumneavoastră, deoarece acesta conține efavirenz, substanța activă din Stocrin.
- **Medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor cu virus hepatic C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene**, inclusiv tuberculoză și infecții cu complexul *mycobacterium avium* corelate cu SIDA: claritromicină, rifabutină, rifampicină. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare modificarea dozei sau administrarea unui antibiotic alternativ. În plus, medicul dumneavoastră poate prescrie o doză mai mare de Stocrin.
- **Medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor fungice (antifungice):**
 - voriconazol: Stocrin vă poate scădea concentrația de voriconazol din sânge și voriconazolul vă poate crește concentrația de Stocrin din sânge. Dacă luați aceste două medicamente împreună, doza de voriconazol trebuie crescută și doza de efavirenz trebuie scăzută. Mai întâi trebuie să îl întrebați pe medicul dumneavoastră.
 - itraconazol: Stocrin vă poate scădea concentrația de itraconazol din sânge.
 - posaconazol: Stocrin vă poate scădea concentrația de posaconazol din sânge.
- **Medicamente utilizate în tratamentul malariei:**
 - artemeter/lumefantrină: Stocrin vă poate scădea concentrația de artemeter/lumefantrină din sânge.
 - atovaquonă/proguanil: Stocrin vă poate scădea concentrația de atovaquonă/proguanil din sânge.
- **Medicamente utilizate în tratamentul convulsiilor/crizelor (anticonvulsivante):** carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, Stocrin vă poate scădea sau crește concentrația de anticonvulsivant din sânge. Carbamazepina poate împiedica acțiunea eficientă a Stocrin. Medicul dumneavoastră poate fi nevoit să ia în considerare administrarea unui alt anticonvulsivant.
- **Medicamente utilizate pentru a scădea concentrația lipidelor în sânge (numite și statine):** atorvastatină, pravastatină, simvastatină. Stocrin vă poate scădea concentrația de statine din

sânge. Medicul dumneavoastră vă va verifica concentrațiile de colesterol din sânge și, dacă este necesar, va lua în considerare modificarea dozei de statină.

- **Metadonă** (medicament utilizat în tratamentul dependenței de produse obținute din opiu): medicul dumneavoastră vă poate recomanda un tratament alternativ.
- **Sertralină** (medicament utilizat în tratamentul depresiei): medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de sertralină.
- **Bupropionă** (medicament utilizat în tratamentul depresiei sau pentru a vă ajuta să vă lăsați de fumat): medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de bupropionă.
- **Diltiazem sau alte medicamente similare (numite blocante ale canalelor de calciu care sunt medicamente utilizate de obicei pentru hipertensiune arterială sau boli de inimă):** când începeți administrarea Stocrin, medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de blocante ale canalelor de calciu.
- **Imunosupresoare precum ciclosporină, sirolimus sau tacrolimus** (medicamente utilizate pentru a preveni respingerea organului transplantat): când începeți sau opriți administrarea Stocrin, medicul dumneavoastră va urmări cu atenție concentrațiile plasmatice de imunosupresor din sânge și poate fi nevoit să îi modifice doza.
- **Contraceptive hormonale, cum sunt anticoncepționalele orale, un contraceptiv injectabil (de exemplu Depo-Provera) sau un implant contraceptiv (de exemplu Implanon):** trebuie să folosiți și o metodă contraceptivă de tip barieră sigură (vezi Fertilitatea, sarcina și alăptarea). Stocrin poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale. Au apărut sarcini la femei care luau Stocrin în timp ce utilizau un implant contraceptiv, deși nu a fost stabilit faptul că tratamentul cu Stocrin a determinat ineficiența contraceptivelor.
- **Warfarină sau acenocumarol** (medicamente utilizate pentru a reduce coagularea sângelui): medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de warfarină sau acenocumarol.
- **extracte de *Ginkgo biloba*** (un preparat din plante)
- **Medicamente care afectează ritmul inimii:**
 - **Medicamente utilizate pentru a trata tulburările de ritm ale inimii:** cum sunt flecainidă sau metoprolol.
 - **Medicamente utilizate pentru a trata depresia** cum sunt imipramina, amitriptilina sau clomipramina.
 - **Antibiotice**, inclusiv următoarele tipuri: macrolide, fluorochinolone sau derivați de imidazol.

Sarcina și alăptarea

Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu Stocrin și **timp de 12 săptămâni după tratament**. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda efectuarea unui test de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă înainte de începerea tratamentului cu Stocrin.

Dacă puteți rămâne gravidă în timpul administrării Stocrin, trebuie să folosiți o metodă contraceptivă de tip barieră sigură (de exemplu un prezervativ) împreună cu alte metode contraceptive incluzând contracepția orală (comprimat contraceptiv) sau alte contraceptive hormonale (de exemplu implanturi, injecții). Efavirenz poate să rămână în sângele dumneavoastră pentru o perioadă de timp după ce tratamentul este oprit. De aceea, trebuie să continuați să folosiți măsuri contraceptive, ca cele de mai sus, pentru 12 săptămâni după încetarea utilizării Stocrin.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Dacă sunteți gravidă trebuie să luați Stocrin doar dacă dumneavoastră și medicul

dumneavoastră decideți că este absolut necesar. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

La fetușii animalelor și la nou-născuții femeilor tratate cu efavirenz sau un medicament ce conține o combinație de efavirenz, emtricitabină și tenofovir în timpul sarcinii s-au observat defecte congenitale grave. Dacă ați luat Stocrin sau comprimatul conținând combinația efavirenz, emtricitabină și tenofovir în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră.

Dacă luați Stocrin **nu trebuie să alăptați**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Stocrin conține efavirenz și poate determina amețeli, dificultăți ale capacității de concentrare și somnolență.

Dacă sunteți afectat, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Stocrin 30 mg/ml soluție orală conține acid benzoic

Acest medicament conține 1 mg acid benzoic (E210) per ml.

Stocrin 30 mg/ml soluție orală conține alcool benzilic

Acest medicament conține până la 0,816 mg alcool benzilic (E1519) per ml.

Alcool benzilic poate determina reacții alergice.

3. Cum să luați Stocrin

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Medicul dumneavoastră vă va instrui cu privire la dozarea corectă.

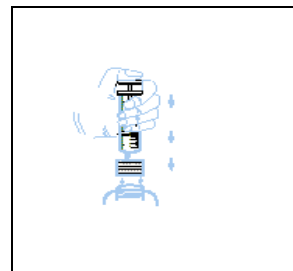
- Doza pentru adulții este de 24 ml o dată pe zi, zilnic.
- Doza de Stocrin poate necesita să fie crescută sau scăzută dacă utilizați, de asemenea, anumite medicamente (vezi Stocrin împreună cu alte medicamente).
- Stocrin soluție orală poate fi administrat cu sau fără alimente.

Doza de Stocrin soluție orală în mg nu este aceeași ca pentru Stocrin comprimate filmate.

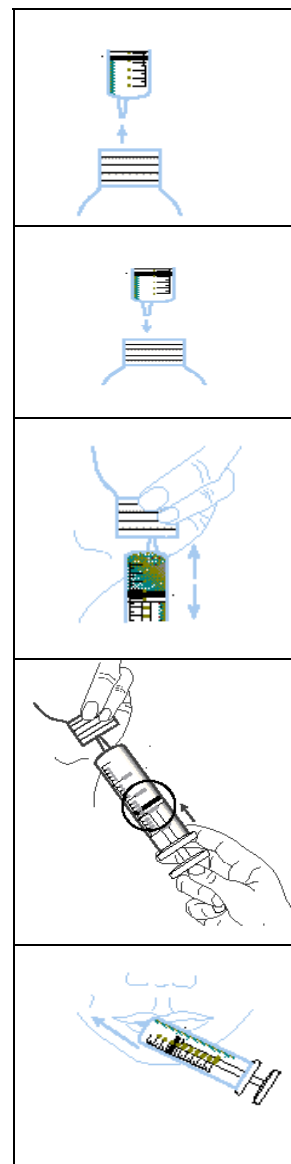
- Stocrin trebuie administrat zilnic.
- Stocrin nu trebuie folosit niciodată singur pentru tratamentul infecției cu HIV. Stocrin trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente anti-HIV.

Doza de Stocrin soluție orală trebuie măsurată utilizând seringă pentru administrare orală livrată în ambalaj.

- La prima utilizare adaptorul trebuie montat la gâtul flaconului. Pentru aceasta îndepărtați capacul de protecție pentru copii și folia protectoare. Adaptorul flaconului care este deja fixat la vârful seringii poate fi acum potrivit pe gâtul flaconului și apăsat cu putere în jos.



- Separați seringă de adaptor. Acum, adaptorul trebuie să se potrivească perfect la gâtul flaconului astfel încât capacul să poată fi pus și scos fără îndepărtarea acestuia.
- Ținând flaconul în poziție verticală introduceți vârful seringii în adaptor.
- Răsturnați flaconul cu capul în jos fără să desprindeți seringă. Țineți ferm flaconul și seringă într-o mână, iar cu cealaltă trageți pistonul ușor până sub semnul care indică doza necesară. Dacă apar bule de aer în seringă, țineți flaconul în continuare răsturnat și împingeți pistonul înapoi, după care trageți din nou de el. Repetați până nu mai există bule de aer în seringă.
- Pentru a măsura cu exactitate doza, țineți flaconul cu capul în jos și împingeți pistonul încet până când limita superioară a inelului negru (marginea apropiată de vârful seringii) se aliniază cu marcajul pentru doză. Răsturnați flaconul și îndepărtați seringă. Ștergeți adaptorul și puneți la loc cu grijă capacul.
- Înainte de a administra doza de soluție orală asigurați-vă că pacientul este în poziție șezândă sau stă în picioare. Introduceți vârful seringii în gură orientat spre obraz. Apăsăți încet pistonul pentru a permite înghițirea medicamentului. Prin golirea rapidă în cavitatea bucală pacientul s-ar putea îneca.



După utilizare, înmuiăți seringă în apă caldă cu săpun timp de cel puțin un minut. Trageți apă caldă cu săpun în seringă până se umple, apoi goliți-o complet. Repetați această manevră de cel puțin trei ori. Scoateți tija pistonului din seringă și clătiți cu grijă ambele componente sub jet de apă caldă. Dacă părți ale seringii nu sunt curate, repetați curățarea conform instrucțiunilor. Lăsați părțile componente să se usuce complet înainte de reasamblare. Nu curățați seringă în mașina de spălat vase.

Utilizarea la copii și adolescenți

- Doza pentru copiii și adolescenții care cântăresc 40 kg sau mai mult este de 24 ml o dată pe zi, zilnic.
- Doza pentru copiii și adolescenții care cântăresc mai puțin de 40 kg este calculată în raport cu greutatea corporală și se administrează o dată pe zi, zilnic, cum se arată mai jos:

Greutate corporală kg	Stocrin soluție orală (30 mg/ml) Doza (ml)	
	Copii 3-<5 ani	Adulți și copii de minim 5 ani
13 până la <15	12	9
15 până la <20	13	10
20 până la <25	15	12
25 până la <32,50	17	15
32,50 până la <40	-	17
≥40	-	24

Dacă luați mai mult Stocrin decât trebuie

Dacă ați luat prea mult Stocrin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau celui mai apropiat serviciu de urgență pentru recomandări. Păstrați la dumneavoastră ambalajul medicamentului pentru a putea descrie cu ușurință ce ați luat.

Dacă uitați să luați Stocrin

Încercați să nu omiteți nicio doză. **Dacă ați uitat să luați o doză**, luați-o pe următoarea cât mai curând posibil, dar nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă aveți nevoie de ajutor pentru a planifica orarul optim de administrare a medicamentului dumneavoastră, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Dacă încetați să luați Stocrin

Când Stocrin este pe terminate, prezentați-vă la medicul dumneavoastră sau la farmacist pentru o nouă prescripție. Acest lucru este foarte important pentru că, în cazul întreruperii tratamentului chiar și pentru scurt timp, cantitatea de virus poate să înceapă să crească. Virusul ar putea să devină mai dificil de tratat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. La tratarea infecției cu HIV, nu este întotdeauna posibil să spunem dacă unele dintre reacțiile adverse sunt determinate de Stocrin sau de alte medicamente pe care le utilizați în același timp sau de însăși infecția cu HIV.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale și a concentrației lipidelor plasmatiche și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatiche, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Cele mai notabile reacții adverse raportate ale tratamentului cu Stocrin în asociere cu alte medicamente anti-HIV sunt erupții pe piele și simptome la nivelul sistemului nervos.

Trebuie să consultați medicul dumneavoastră dacă prezentați o erupție trecătoare pe piele, deoarece unele erupții pot fi grave; cu toate acestea, majoritatea erupțiilor dispar fără nicio modificare a tratamentului dumneavoastră cu Stocrin. Erupțiile trecătoare pe piele au fost mai frecvente la copii și adolescenți decât la adulții tratați cu Stocrin.

Simptomele la nivelul sistemului nervos tind să apară la începerea tratamentului, dar, în general, scad ca intensitate în primele câteva săptămâni. Într-un studiu simptomele la nivelul sistemului nervos au apărut frecvent în primele 1-3 ore după administrare. Dacă acestea devin supărătoare, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați Stocrin seara la culcare, pe stomacul gol. Unii pacienți au simptome mai grave care pot interesa starea de dispoziție și capacitatea de a gândi clar. Unii pacienți chiar s-au sinucis. Aceste probleme tind să apară mai frecvent la pacienții cu istoric de boli psihice. În plus, unele simptome de la nivelul sistemului nervos (de exemplu confuzie, gândire și mișcări lente și idei delirante [convingeri eronate] sau halucinații [vederea sau auzirea unor lucruri pe care ceilalți nu le văd sau aud]) pot să apară după luni până la ani de la inițierea tratamentului cu Stocrin. Întotdeauna anunțați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți asemenea simptome sau orice altă reacție adversă apărută în timpul tratamentului cu Stocrin.

La copiii cărora li s-a administrat Stocrin soluție orală și nelfinavir în combinație cu alte medicamente antiretrovirale a apărut diaree.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10)

- erupție pe piele

Frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)

- vise anormale, dificultăți de concentrare, amețeli, durere de cap, tulburări de somn, somnolență, probleme de coordonare sau echilibru
- dureri de stomac, diaree, senzație de rău (greață), vărsături
- mâncărimi
- oboseală
- stare de anxietate, stare de depresie

Testele pot arăta:

- creșterea enzimelor ficatului în sânge
- creșterea trigliceridelor (acizi grași) în sânge

Mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)

- nervozitate, uitare, confuzie, crize (convulsii), gânduri anormale
- vedere încețoșată
- senzație de învârtire sau răsturnare (vertij)
- dureri în abdomen (burtă) determinate de inflamația pancreasului
- reacții alergice (hipersensibilitate) care pot determina reacții severe la nivelul pielii (eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson)
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, mâncărimi, sau dureri în abdomen (burtă) determinate de inflamația ficatului
- mărirea sânilor la bărbați
- comportament agresiv, modificarea stării de dispoziție, vederea sau auzirea unor lucruri care nu sunt de fapt acolo (halucinații), manie (boală mintală caracterizată prin episoade de hiperactivitate, euforie sau iritabilitate), paranoia, gânduri de sinucidere, stare catatonică (afecțiune în care pacientul rămâne imobilizat și tăcut pentru o perioadă de timp)
- șuierat, țuit sau alte zgomote persistente în urechi
- tremor (tremurături)
- înroșirea trecătoare a pielii

Testele pot arăta:

- creșterea colesterolului în sânge

Rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000)

- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime cauzată de o reacție la lumina soarelui
- insuficiența hepatică a apărut la administrarea efavirenz, în unele cazuri ducând la deces sau transplant hepatic. Majoritatea cazurilor au apărut la pacienți care aveau deja o afecțiune a ficatului, dar au existat câteva raportări la pacienți fără vreo boală hepatică preexistentă.
- sentimente inexplicabile de primejdie neasociate cu halucinații, dar care pot face dificilă gândirea în mod clar sau rațional
- sinucidere

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Stocrin

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flaconul de Stocrin soluție orală trebuie utilizat în decurs de o lună de la prima deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Stocrin

- Fiecare ml de Stocrin soluție orală conține 30 mg efavirenz ca substanță activă.
- Celelalte componente sunt: trigliceride cu lanț mediu, acid benzoic (E210) și aromă de căpșuni/mentă [conțin alcool benzilic (E1519) și propilenglicol (E1520)].

Cum arată Stocrin și conținutul ambalajului

Stocrin 30 mg/ml soluție orală este furnizat în flacoane de 180 ml. În cutie este inclusă o seringă pentru administrare orală prevăzută cu un adaptor pentru gâtul flaconului.

Deținător al autorizației de punere pe piață:

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

Fabricant:

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Stocrin 600 mg comprimate filmate efavirenz

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Stocrin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Stocrin
3. Cum să luați Stocrin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Stocrin
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Stocrin și pentru ce se utilizează

Stocrin, care conține substanța activă efavirenz, aparține unei clase de medicamente antiretrovirale denumite inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT). El este **un medicament antiretroviral care acționează împotriva infecției virusului imunodeficienței umane (HIV)** prin reducerea cantității de virus din sânge. Este utilizat de adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani sau mai mari.

Medicul dumneavoastră v-a prescris Stocrin pentru că aveți infecție cu HIV. Stocrin administrat în asocieră cu alte medicamente antiretrovirale reduce cantitatea de virus din sânge. Acest lucru vă va întări sistemul imunitar și va reduce riscul de a dezvolta boli asociate infecției cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Stocrin

Nu luați Stocrin

- **dacă sunteți alergic** la efavirenz sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6). Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.
- **dacă aveți o afecțiune severă a ficatului.**
- **dacă aveți o afecțiune cardiacă, cum sunt schimbări ale ritmului sau a frecvenței bătăilor inimii, un ritm lent al bătăilor inimii sau o afecțiune cardiacă severă.**
- dacă oricare dintre membrii familiei dumneavoastră (părinți, bunici, frați sau surori) a decedat brusc ca urmare a unor afecțiuni cardiace sau s-a născut cu afecțiuni cardiace.
- dacă doctorul dumneavoastră v-a informat că aveți valori crescute sau scăzute ale electroliților din sânge, cum sunt potasiu sau magneziu.

- **dacă sunteți în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente (vezi de asemenea „Stocrin împreună cu alte medicamente”):**
 - **astemizol sau terfenadină** (utilizate în tratamentul simptomelor alergiei)
 - **beprihidil** (utilizat în tratamentul bolii de inimă)
 - **cisapridă** (utilizată în tratamentul arsurilor în capul pieptului)
 - **alcaloizi de ergot** (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină și metilergonovină) (utilizate în tratamentul migrenei și al durerii de cap pulsante (de tip cluster))
 - **midazolam sau triazolam** (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți)
 - **pimozidă, imipramină, amitriprilină sau clomipramină** (utilizată în tratamentul anumitor tulburări mentale)
 - **sunătoare** (*Hypericum perforatum*) (remediu din plante medicinale utilizat pentru tratamentul depresiei și anxietății)
 - **flecainidă, metoprolol** (utilizate pentru a trata bătăile neregulate ale inimii)
 - **anumite antibiotice** (macrolide, fluorochinolone, derivați de imidazol)
 - **medicamente antifungice cu structură triazolică**
 - anumite **tratamente cu medicamente antimalarice**
 - **metadonă** (utilizată pentru a trata dependența de produse obținute din opiu)
 - **elbasvir/grazoprevir**

Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Luând aceste medicamente împreună cu Stocrin puteți crea un potențial pentru reacții adverse grave și/sau care pun în pericol viața sau puteți împiedica acțiunea eficientă a Stocrin.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Stocrin adresați-vă medicului dumneavoastră

- **Stocrin trebuie administrat împreună cu alte medicamente care acționează împotriva HIV.** Dacă s-a început folosirea Stocrin deoarece tratamentul dumneavoastră uzual nu a împiedicat înmulțirea virusului, trebuie început în același timp tratamentul cu alt medicament pe care nu l-ați luat înainte.
- **Puteți transmite în continuare virusul HIV** în timpul tratamentului cu acest medicament, totuși riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient. Este important să luați măsuri de precauție pentru a evita infectarea altor persoane prin contact sexual sau transfuzie de sânge. Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane. Acest medicament nu vindecă infecția cu HIV și puteți continua să faceți infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV.
- În timpul tratamentului cu Stocrin trebuie să rămâneți în grija medicului dumneavoastră.
- **Spuneți medicului dumneavoastră:**
 - **dacă aveți istoric de boli mentale**, inclusiv depresie, sau abuz de substanțe sau alcool. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vă simțiți deprimat, dacă aveți gânduri de sinucidere sau dacă aveți gânduri ciudate (vezi pct. 4, *Reacții adverse posibile*).
 - **dacă aveți istoric de convulsii (atacuri sau crize)** sau dacă vi se administrează un tratament anticonvulsivant cum ar fi carbamazepină, fenobarbital și fenitoină. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice concentrațiile de medicament anticonvulsivant din sânge pentru a se asigura că nu sunt afectate pe parcursul administrării de Stocrin. Medicul dumneavoastră vă poate da un alt anticonvulsivant.

- **dacă aveți istoric de afecțiuni ale ficatului, inclusiv hepatită cronică activă.** Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu medicamente antiretrovirale combinate, prezintă un risc crescut pentru probleme severe ale ficatului și care pot pune viața în pericol. Medicul dumneavoastră poate efectua teste de sânge pentru a vă verifica buna funcționare a ficatului sau vă poate prescrie alt medicament. **Dacă aveți o afecțiune severă a ficatului, nu luați Stocrin** (vezi pct. 2, *Nu luați Stocrin*).
- **dacă aveți o afecțiune cardiacă, cum este semnalul electric anormal numit și prelungirea intervalului QT.**
- **Imediat ce începeți să luați Stocrin, aveți grijă la:**
 - **semne de amețală, dificultăți legate de somn, somnolență, dificultăți de concentrare sau vise anormale.** Aceste reacții adverse pot apărea în prima sau a doua zi de tratament și, de regulă, dispar după primele 2 până la 4 săptămâni.
 - **semne de confuzie, gândire și mișcări lente și idei delirante (convingeri eronate) sau halucinații (vederea sau auzirea unor lucruri pe care ceilalți nu le văd sau aud).** Aceste reacții adverse pot să apară după luni până la ani de la inițierea tratamentului cu Stocrin. Dacă observați orice simptome, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră.
 - **orice semn de erupție pe piele.** Dacă observați orice semn a unei erupții severe pe piele însoțită de formare de vezicule sau febră, opriți administrarea Stocrin și spuneți imediat medicului dumneavoastră. Dacă ați prezentat o erupție trecătoare pe piele în timpul administrării unui alt INNRT, prezentați un risc crescut de apariție a unei erupții trecătoare pe piele la administrarea Stocrin.
 - **orice semn de inflamație sau infecție.** La unii pacienți cu infecție HIV avansată (SIDA) și istoric de infecție oportunistă, la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV pot apărea semne și simptome de inflamație din infecții anterioare. Se presupune că aceste simptome apar ca urmare a unei îmbunătățiri a răspunsului imun al corpului, ce permite organismului să lupte împotriva infecțiilor ce puteau fi prezente fără simptome evidente. Dacă observați orice simptome de infecție, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră.
În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.
 - **afecțiuni ale oaselor.** Unii dintre pacienții cărora li s-a administrat terapie antiretrovirală combinată pot prezenta o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei antiretrovirale combinate, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îi spuneți medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu este recomandată administrarea Stocrin la copiii cu vârsta sub 3 ani sau cu greutate corporală mai mică de 13 kg deoarece nu a fost studiată corespunzător administrarea la acești pacienți.

Stocrin împreună cu alte medicamente

Stocrin nu trebuie asociat cu anumite medicamente. Acestea sunt enumerate la Nu luați Stocrin, la începutul pct. 2. Sunt incluse medicamente obișnuite și un remediu din plante medicinale (sunătoare) care pot determina interacțiuni grave.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Stocrin poate interacționa cu alte medicamente, inclusiv cu preparate din plante cum sunt extractele de *Ginkgo biloba*. Ca urmare, concentrațiile de Stocrin sau alte medicamente din sângele dumneavoastră pot fi afectate. Acest lucru poate împiedica acțiunea eficientă a medicamentelor sau pot agrava oricare dintre reacțiile adverse. În unele cazuri, medicul dumneavoastră va trebui să vă modifice doza sau să vă verifice concentrațiile din sânge. **Este important să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:**

- **Alte medicamente utilizate în tratamentul infecției cu HIV:**
 - inhibitori de protează: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavir-atazanavir potențat, saquinavir sau fosamprenavir/saquinavir. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare administrarea unui tratament alternativ sau modificarea dozei de inhibitori de protează.
 - maraviroc
 - comprimatul conținând combinația efavirenz, emtricitabină și tenofovir nu trebuie asociat cu Stocrin decât dacă vă recomandă medicul dumneavoastră, deoarece acesta conține efavirenz, substanța activă din Stocrin.
- **Medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor cu virus hepatic C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene**, inclusiv tuberculoză și infecții cu complexul *mycobacterium avium* corelate cu SIDA: claritromicină, rifabutină, rifampicină. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare modificarea dozei sau administrarea unui antibiotic alternativ. În plus, medicul dumneavoastră poate prescrie o doză mai mare de Stocrin.
- **Medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor fungice (antifungice):**
 - voriconazol: Stocrin vă poate scădea concentrația de voriconazol din sânge și voriconazolul vă poate crește concentrația de Stocrin din sânge. Dacă luați aceste două medicamente împreună, doza de voriconazol trebuie crescută și doza de efavirenz trebuie scăzută. Mai întâi trebuie să îl întrebați pe medicul dumneavoastră.
 - itraconazol: Stocrin vă poate scădea concentrația de itraconazol din sânge.
 - posaconazol: Stocrin vă poate scădea concentrația de posaconazol din sânge.
- **Medicamente utilizate în tratamentul malariei:**
 - artemeter/lumefantrină: Stocrin vă poate scădea concentrația de artemeter/lumefantrină din sânge.
 - atovaquonă/proguanil: Stocrin vă poate scădea concentrația de atovaquonă/proguanil din sânge.
- **Medicamente utilizate în tratamentul convulsiilor/crizelor (anticonvulsivante):** carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, Stocrin vă poate scădea sau crește concentrația de anticonvulsivant din sânge. Carbamazepina poate împiedica acțiunea eficientă a Stocrin. Medicul dumneavoastră poate fi nevoit să ia în considerare administrarea unui alt anticonvulsivant.

- **Medicamente utilizate pentru a scădea concentrația lipidelor în sânge (numite și statine):** atorvastatină, pravastatină, simvastatină. Stocrin vă poate scădea concentrația de statine din sânge. Medicul dumneavoastră vă va verifica concentrațiile de colesterol din sânge și, dacă este necesar, va lua în considerare modificarea dozei de statină.
- **Metadonă** (medicament utilizat în tratamentul dependenței de produse obținute din opiu): medicul dumneavoastră vă poate recomanda un tratament alternativ.
- **Sertralină** (medicament utilizat în tratamentul depresiei): medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de sertralină.
- **Bupropionă** (medicament utilizat în tratamentul depresiei sau pentru a vă ajuta să vă lăsați de fumat): medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de bupropionă.
- **Diltiazem sau alte medicamente similare (numite blocante ale canalelor de calciu care sunt medicamente utilizate de obicei pentru hipertensiune arterială sau boli de inimă):** când începeți administrarea Stocrin, medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de blocante ale canalelor de calciu.
- **Imunosupresoare precum ciclosporină, sirolimus sau tacrolimus** (medicamente utilizate pentru a preveni respingerea organului transplantat): când începeți sau opriți administrarea Stocrin, medicul dumneavoastră va urmări cu atenție concentrațiile plasmatiche de imunosupresor din sânge și poate fi nevoit să îi modifice doza.
- **Contraceptive hormonale, cum sunt anticoncepționalele orale, un contraceptiv injectabil (de exemplu Depo-Provera) sau un implant contraceptiv (de exemplu Implanon):** trebuie să folosiți și o metodă contraceptivă de tip barieră sigură (vezi Fertilitatea, sarcina și alăptarea). Stocrin poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale. Au apărut sarcini la femei care luau Stocrin în timp ce utilizau un implant contraceptiv, deși nu a fost stabilit faptul că tratamentul cu Stocrin a determinat ineficiența contraceptivelor.
- **Warfarină sau acenocumarol** (medicamente utilizate pentru a reduce coagularea sângelui): medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de warfarină sau acenocumarol.
- **extracte de *Ginkgo biloba*** (un preparat din plante)
- **Medicamente care afectează ritmul inimii:**
 - **Medicamente utilizate pentru a trata tulburările de ritm ale inimii:** cum sunt flecainidă sau metoprolol.
 - **Medicamente utilizate pentru a trata depresia** cum sunt imipramina, amitriptilina sau clomipramina.
 - **Antibiotice**, inclusiv următoarele tipuri: macrolide, fluorochinolone sau derivați de imidazol.

Stocrin împreună cu alimente și băuturi

Utilizarea Stocrin pe stomacul gol poate diminua reacțiile adverse. Trebuie evitat suc de grepfrut când se utilizează Stocrin.

Sarcina și alăptarea

Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu Stocrin și **timp de 12 săptămâni după tratament**. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda efectuarea unui test de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă înainte de începerea tratamentului cu Stocrin.

Dacă puteți rămâne gravidă în timpul administrării Stocrin, trebuie să folosiți o metodă contraceptivă de tip barieră sigură (de exemplu un prezervativ) împreună cu alte metode contraceptive incluzând contracepția orală (comprimat contraceptiv) sau alte contraceptive hormonale (de exemplu

implanturi, injecții). Efavirenz poate să rămână în sângele dumneavoastră pentru o perioadă de timp după ce tratamentul este oprit. De aceea, trebuie să continuați să folosiți măsuri contraceptive, ca cele de mai sus, pentru 12 săptămâni după încetarea utilizării Stocrin.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Dacă sunteți gravidă trebuie să luați Stocrin doar dacă dumneavoastră și medicul dumneavoastră decideți că este absolut necesar. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

La fetele animalelor și la nou-născuții femeilor tratate cu efavirenz sau un medicament ce conține o combinație de efavirenz, emtricitabină și tenofovir în timpul sarcinii s-au observat defecte congenitale grave. Dacă ați luat Stocrin sau comprimatul conținând combinația efavirenz, emtricitabină și tenofovir în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră.

Dacă luați Stocrin **nu trebuie să alăptați.**

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Stocrin conține efavirenz și poate determina amețeli, dificultăți ale capacității de concentrare și somnolență.

Dacă sunteți afectat, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Stocrin conține lactoză în fiecare doză zilnică de 600 mg

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la anumite categorii de glucide, vă rugăm să îl întrebați înainte de a utiliza acest medicament. Aceste persoane pot să fie tratate cu Stocrin soluție orală care nu conține lactoză.

Stocrin conține sodiu în doza de 600 mg

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doza de 600 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Stocrin

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Medicul dumneavoastră vă va instrui cu privire la dozarea corectă.

- Doza pentru adulții este de 600 mg o dată pe zi, zilnic.
- Doza de Stocrin poate necesita să fie crescută sau scăzută dacă utilizați, de asemenea, anumite medicamente (vezi Stocrin împreună cu alte medicamente).
- Stocrin se administrează pe cale orală. Este recomandat să utilizați Stocrin pe stomacul gol, de preferat seara la culcare. Acest lucru poate face anumite reacții adverse (de exemplu amețeli, somnolență) mai puțin supărătoare. Stomacul este considerat gol cu 1 oră înainte de masă sau la 2 ore după.
- Este recomandată înghițirea comprimatului întreg cu apă.
- Stocrin trebuie administrat zilnic.
- Stocrin nu trebuie folosit niciodată singur pentru tratamentul infecției cu HIV. Stocrin trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente anti-HIV.

Utilizarea la copii și adolescenți

- Doza pentru copiii și adolescenții care cântăresc 40 kg sau mai mult este de 600 mg o dată pe zi, zilnic.

- Doza pentru copiii și adolescenții care cântăresc mai puțin de 40 kg este calculată în raport cu greutatea corporală și se administrează o dată pe zi, zilnic, cum se arată mai jos:

Greutate corporală kg	Stocrin doza (mg)*
13 până la <15	200
15 până la <20	250
20 până la <25	300
25 până la <32,5	350
32,5 până la <40	400

* Stocrin este disponibil sub formă de comprimate filmate de 50 mg, 200 mg și 600 mg.

Dacă luați mai mult Stocrin decât trebuie

Dacă ați luat prea mult Stocrin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau celui mai apropiat serviciu de urgență pentru recomandări. Păstrați la dumneavoastră ambalajul medicamentului pentru a putea descrie cu ușurință ce ați luat.

Dacă uitați să luați Stocrin

Încercați să nu omiteți nicio doză. **Dacă ați uitat să luați o doză**, luați-o pe următoarea cât mai curând posibil, dar nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă aveți nevoie de ajutor pentru a planifica orarul optim de administrare a medicamentului dumneavoastră, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Dacă încetați să luați Stocrin

Când Stocrin este pe terminate, prezentați-vă la medicul dumneavoastră sau la farmacist pentru o nouă prescripție. Acest lucru este foarte important pentru că, în cazul întreruperii tratamentului chiar și pentru scurt timp, cantitatea de virus poate să înceapă să crească. Virusul ar putea să devină mai dificil de tratat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. La tratarea infecției cu HIV, nu este întotdeauna posibil să spunem dacă unele dintre reacțiile adverse sunt determinate de Stocrin sau de alte medicamente pe care le utilizați în același timp sau de însăși infecția cu HIV.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale și a concentrației lipidelor plasmaticice și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmaticice, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Cele mai notabile reacții adverse raportate ale tratamentului cu Stocrin în asociere cu alte medicamente anti-HIV sunt erupții pe piele și simptome la nivelul sistemului nervos.

Trebuie să consultați medicul dumneavoastră dacă prezentați o erupție trecătoare pe piele, deoarece unele erupții pot fi grave; cu toate acestea, majoritatea erupțiilor dispar fără nicio modificare a tratamentului dumneavoastră cu Stocrin. Erupțiile trecătoare pe piele au fost mai frecvente la copii și adolescenți decât la adulții tratați cu Stocrin.

Simptomele la nivelul sistemului nervos tind să apară la începerea tratamentului, dar, în general, scad ca intensitate în primele câteva săptămâni. Într-un studiu simptomele la nivelul sistemului nervos au

apărut frecvent în primele 1-3 ore după administrare. Dacă acestea devin supărătoare, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați Stocrin seara la culcare, pe stomacul gol. Unii pacienți au simptome mai grave care pot interesa starea de dispoziție și capacitatea de a gândi clar. Unii pacienți chiar s-au sinucis. Aceste probleme tind să apară mai frecvent la pacienții cu istoric de boli psihice. În plus, unele simptome de la nivelul sistemului nervos (de exemplu confuzie, gândire și mișcări lente și idei delirante [convingeri eronate] sau halucinații [vederea sau auzirea unor lucruri pe care ceilalți nu le văd sau aud]) pot să apară după luni până la ani de la inițierea tratamentului cu Stocrin. Întotdeauna anunțați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți asemenea simptome sau orice altă reacție adversă apărută în timpul tratamentului cu Stocrin.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10)

- erupție pe piele

Frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)

- vise anormale, dificultăți de concentrare, amețeli, durere de cap, tulburări de somn, somnolență, probleme de coordonare sau echilibru
- dureri de stomac, diaree, senzație de rău (greață), vărsături
- mâncărimi
- oboseală
- stare de anxietate, stare de depresie

Testele pot arăta:

- creșterea enzimelor ficatului în sânge
- creșterea trigliceridelor (acizi grași) în sânge

Mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)

- nervozitate, uitare, confuzie, crize (convulsii), gânduri anormale
- vedere încețoșată
- senzație de învârtire sau răsturnare (vertij)
- dureri în abdomen (burtă) determinate de inflamația pancreasului
- reacții alergice (hipersensibilitate) care pot determina reacții severe la nivelul pielii (eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson)
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, mâncărimi, sau dureri în abdomen (burtă) determinate de inflamația ficatului
- mărirea sânilor la bărbați
- comportament agresiv, modificarea stării de dispoziție, vederea sau auzirea unor lucruri care nu sunt de fapt acolo (halucinații), manie (boală mintală caracterizată prin episoade de hiperactivitate, euforie sau iritabilitate), paranoia, gânduri de sinucidere, stare catatonică (afecțiune în care pacientul rămâne imobilizat și tăcut pentru o perioadă de timp)
- suierat, țuiit sau alte zgomote persistente în urechi
- tremor (tremurături)
- înroșirea trecătoare a pielii

Testele pot arăta:

- creșterea colesterolului în sânge

Rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000)

- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime cauzată de o reacție la lumina soarelui
- insuficiența hepatică a apărut la administrarea efavirenz, în unele cazuri ducând la deces sau transplant hepatic. Majoritatea cazurilor au apărut la pacienți care aveau deja o afecțiune a ficatului, dar au existat câteva raportări la pacienți fără vreo boală hepatică preexistentă.
- sentimente inexplicabile de primejdie neasociate cu halucinații, dar care pot face dificilă gândirea în mod clar sau rațional
- sinucidere

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Stocrin

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Stocrin

- Fiecare comprimat filmat de Stocrin conține 600 mg efavirenz ca substanță activă.
- Celelalte componente din nucleul comprimatului sunt: croscarmeloză sodică, celuloză microcristalină, laurilsulfat de sodiu, hidroxipropil celuloză, lactoză monohidrat și stearat de magneziu.
- Filmul conține: hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), macrogol 400, oxid galben de fer (E172) și ceară Carnauba.

Cum arată Stocrin și conținutul ambalajului

Stocrin 600 mg comprimate filmate este furnizat în flacoane care conțin 30 comprimate.

Deținător al autorizației de punere pe piață: Fabricant:

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Stocrin 50 mg comprimate filmate efavirenz

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Stocrin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Stocrin
3. Cum să luați Stocrin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Stocrin
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Stocrin și pentru ce se utilizează

Stocrin, care conține substanța activă efavirenz, aparține unei clase de medicamente antiretrovirale denumite inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT). El este **un medicament antiretroviral care acționează împotriva infecției virusului imunodeficienței umane (HIV)** prin reducerea cantității de virus din sânge. Este utilizat de adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani sau mai mari.

Medicul dumneavoastră v-a prescris Stocrin pentru că aveți infecție cu HIV. Stocrin administrat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale reduce cantitatea de virus din sânge. Acest lucru vă va întări sistemul imunitar și va reduce riscul de a dezvolta boli asociate infecției cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Stocrin

Nu luați Stocrin

- **dacă sunteți alergic** la efavirenz sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6). Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.
- **dacă aveți o afecțiune severă a ficatului.**
- **dacă aveți o afecțiune cardiacă, cum sunt schimbări ale ritmului sau a frecvenței bătăilor inimii, un ritm lent al bătăilor inimii sau o afecțiune cardiacă severă.**
- dacă oricare dintre membrii familiei dumneavoastră (părinți, bunici, frați sau surori) a decedat brusc ca urmare a unor afecțiuni cardiace sau s-a născut cu afecțiuni cardiace.
- dacă doctorul dumneavoastră v-a informat că aveți valori crescute sau scăzute ale electroliților din sânge, cum sunt potasiu sau magneziu.

- **dacă sunteți în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente (vezi de asemenea „Stocrin împreună cu alte medicamente”):**
 - **astemizol sau terfenadină** (utilizate în tratamentul simptomelor alergiei)
 - **beprihidil** (utilizat în tratamentul bolii de inimă)
 - **cisapridă** (utilizată în tratamentul arsurilor în capul pieptului)
 - **alcaloizi de ergot** (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină și metilergonovină) (utilizate în tratamentul migrenei și al durerii de cap pulsante (de tip cluster))
 - **midazolam sau triazolam** (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți)
 - **pimozidă, imipramină, amitriprilină sau clomipramină** (utilizată în tratamentul anumitor tulburări mentale)
 - **sunătoare** (*Hypericum perforatum*) (remediu din plante medicinale utilizat pentru tratamentul depresiei și anxietății)
 - **flecainidă, metoprolol** (utilizate pentru a trata bătăile neregulate ale inimii)
 - **anumite antibiotice** (macrolide, fluorochinolone, derivați de imidazol)
 - **medicamente antifungice cu structură triazolică**
 - anumite **tratamente cu medicamente antimalarice**
 - **metadonă** (utilizată pentru a trata dependența de produse obținute din opiu)
 - **elbasvir/grazoprevir**

Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Luând aceste medicamente împreună cu Stocrin puteți crea un potențial pentru reacții adverse grave și/sau care pun în pericol viața sau puteți împiedica acțiunea eficientă a Stocrin.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Stocrin adresați-vă medicului dumneavoastră

- **Stocrin trebuie administrat împreună cu alte medicamente care acționează împotriva HIV.** Dacă s-a început folosirea Stocrin deoarece tratamentul dumneavoastră uzual nu a împiedicat înmulțirea virusului, trebuie început în același timp tratamentul cu alt medicament pe care nu l-ați luat înainte.
- **Puteți transmite în continuare virusul HIV** în timpul tratamentului cu acest medicament, totuși riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient. Este important să luați măsuri de precauție pentru a evita infectarea altor persoane prin contact sexual sau transfuzie de sânge. Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane. Acest medicament nu vindecă infecția cu HIV și puteți continua să faceți infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV.
- În timpul tratamentului cu Stocrin trebuie să rămâneți în grija medicului dumneavoastră.
- **Spuneți medicului dumneavoastră:**
 - **dacă aveți istoric de boli mentale**, inclusiv depresie, sau abuz de substanțe sau alcool. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vă simțiți deprimat, dacă aveți gânduri de sinucidere sau dacă aveți gânduri ciudate (vezi pct. 4, *Reacții adverse posibile*).
 - **dacă aveți istoric de convulsii (atacuri sau crize)** sau dacă vi se administrează un tratament anticonvulsivant cum ar fi carbamazepină, fenobarbital și fenitoină. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice concentrațiile de medicament anticonvulsivant din sânge pentru a se asigura că nu sunt afectate pe parcursul administrării de Stocrin. Medicul dumneavoastră vă poate da un alt anticonvulsivant.
 - **dacă aveți istoric de afecțiuni ale ficatului, inclusiv hepatită cronică activă.** Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu medicamente antiretrovirale

combinate, prezintă un risc crescut pentru probleme severe ale ficatului și care pot pune viața în pericol. Medicul dumneavoastră poate efectua teste de sânge pentru a vă verifica buna funcționare a ficatului sau vă poate prescrie alt medicament. **Dacă aveți o afecțiune severă a ficatului, nu luați Stocrin** (vezi pct. 2, *Nu luați Stocrin*).

- **dacă aveți o afecțiune cardiacă, cum este semnalul electric anormal numit și prelungirea intervalului QT.**
- **Imediat ce începeți să luați Stocrin, aveți grijă la:**
 - **semne de amețală, dificultăți legate de somn, somnolență, dificultăți de concentrare sau vise anormale.** Aceste reacții adverse pot apărea în prima sau a doua zi de tratament și, de regulă, dispar după primele 2 până la 4 săptămâni.
 - **semne de confuzie, gândire și mișcări lente și idei delirante (convingeri eronate) sau halucinații (vederea sau auzirea unor lucruri pe care ceilalți nu le văd sau aud).** Aceste reacții adverse pot să apară după luni până la ani de la inițierea tratamentului cu Stocrin. Dacă observați orice simptome, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră.
 - **orice semn de erupție pe piele.** Dacă observați orice semn a unei erupții severe pe piele însoțită de formare de vezicule sau febră, opriți administrarea Stocrin și spuneți imediat medicului dumneavoastră. Dacă ați prezentat o erupție trecătoare pe piele în timpul administrării unui alt INNRT, prezentați un risc crescut de apariție a unei erupții trecătoare pe piele la administrarea Stocrin.
 - **orice semn de inflamație sau infecție.** La unii pacienți cu infecție HIV avansată (SIDA) și istoric de infecție oportunistă, la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV pot apărea semne și simptome de inflamație din infecții anterioare. Se presupune că aceste simptome apar ca urmare a unei îmbunătățiri a răspunsului imun al corpului, ce permite organismului să lupte împotriva infecțiilor ce puteau fi prezente fără simptome evidente. Dacă observați orice simptome de infecție, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră.
În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.
 - **afecțiuni ale oaselor.** Unii dintre pacienții cărora li s-a administrat terapie antiretrovirală combinată pot prezenta o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei antiretrovirale combinate, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îi spuneți medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu este recomandată administrarea Stocrin la copii cu vârsta sub 3 ani sau cu greutate corporală mai mică de 13 kg deoarece nu a fost studiată corespunzător administrarea la acești pacienți.

Stocrin împreună cu alte medicamente

Stocrin nu trebuie asociat cu anumite medicamente. Acestea sunt enumerate la Nu luați Stocrin, la începutul pct. 2. Sunt incluse medicamente obișnuite și un remediu din plante medicinale (sunătoare) care pot determina interacțiuni grave.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Stocrin poate interacționa cu alte medicamente, inclusiv cu preparate din plante cum sunt extractele de *Ginkgo biloba*. Ca urmare, concentrațiile de Stocrin sau alte medicamente din sângele dumneavoastră pot fi afectate. Acest lucru poate împiedica acțiunea eficientă a medicamentelor sau pot agrava oricare dintre reacțiile adverse. În unele cazuri, medicul dumneavoastră va trebui să vă modifice doza sau să vă verifice concentrațiile din sânge. **Este important să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:**

- **Alte medicamente utilizate în tratamentul infecției cu HIV:**
 - inhibitori de protează: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavir-atazanavir potențat, saquinavir sau fosamprenavir/saquinavir. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare administrarea unui tratament alternativ sau modificarea dozei de inhibitori de protează.
 - maraviroc
 - comprimatul conținând combinația efavirenz, emtricitabină și tenofovir nu trebuie asociat cu Stocrin decât dacă vă recomandă medicul dumneavoastră, deoarece acesta conține efavirenz, substanța activă din Stocrin.
- **Medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor cu virus hepatic C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene**, inclusiv tuberculoză și infecții cu complexul *mycobacterium avium* corelate cu SIDA: claritromicină, rifabutină, rifampicină. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare modificarea dozei sau administrarea unui antibiotic alternativ. În plus, medicul dumneavoastră poate prescrie o doză mai mare de Stocrin.
- **Medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor fungice (antifungice):**
 - voriconazol: Stocrin vă poate scădea concentrația de voriconazol din sânge și voriconazolul vă poate crește concentrația de Stocrin din sânge. Dacă luați aceste două medicamente împreună, doza de voriconazol trebuie crescută și doza de efavirenz trebuie scăzută. Mai întâi trebuie să îl întrebați pe medicul dumneavoastră.
 - itraconazol: Stocrin vă poate scădea concentrația de itraconazol din sânge.
 - posaconazol: Stocrin vă poate scădea concentrația de posaconazol din sânge.
- **Medicamente utilizate în tratamentul malariei:**
 - artemeter/lumefantrină: Stocrin vă poate scădea concentrația de artemeter/lumefantrină din sânge.
 - atovaquonă/proguanil: Stocrin vă poate scădea concentrația de atovaquonă/proguanil din sânge.
- **Medicamente utilizate în tratamentul convulsiilor/crizelor (anticonvulsivante):** carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, Stocrin vă poate scădea sau crește concentrația de anticonvulsivant din sânge. Carbamazepina poate împiedica acțiunea eficientă a Stocrin. Medicul dumneavoastră poate fi nevoit să ia în considerare administrarea unui alt anticonvulsivant.
- **Medicamente utilizate pentru a scădea concentrația lipidelor în sânge (numite și statine):** atorvastatină, pravastatină, simvastatină. Stocrin vă poate scădea concentrația de statine din

sânge. Medicul dumneavoastră vă va verifica concentrațiile de colesterol din sânge și, dacă este necesar, va lua în considerare modificarea dozei de statină.

- **Metadonă** (medicament utilizat în tratamentul dependenței de produse obținute din opiu): medicul dumneavoastră vă poate recomanda un tratament alternativ.
- **Sertralină** (medicament utilizat în tratamentul depresiei): medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de sertralină.
- **Bupropionă** (medicament utilizat în tratamentul depresiei sau pentru a vă ajuta să vă lăsați de fumat): medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de bupropionă.
- **Diltiazem sau alte medicamente similare (numite blocante ale canalelor de calciu care sunt medicamente utilizate de obicei pentru hipertensiune arterială sau boli de inimă):** când începeți administrarea Stocrin, medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de blocante ale canalelor de calciu.
- **Imunosupresoare precum ciclosporină, sirolimus sau tacrolimus** (medicamente utilizate pentru a preveni respingerea organului transplantat): când începeți sau opriți administrarea Stocrin, medicul dumneavoastră va urmări cu atenție concentrațiile plasmatice de imunosupresor din sânge și poate fi nevoit să îi modifice doza.
- **Contraceptive hormonale, cum sunt anticoncepționalele orale, un contraceptiv injectabil (de exemplu Depo-Provera) sau un implant contraceptiv (de exemplu Implanon):** trebuie să folosiți și o metodă contraceptivă de tip barieră sigură (vezi Fertilitatea, sarcina și alăptarea). Stocrin poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale. Au apărut sarcini la femei care luau Stocrin în timp ce utilizau un implant contraceptiv, deși nu a fost stabilit faptul că tratamentul cu Stocrin a determinat ineficiența contraceptivelor.
- **Warfarină sau acenocumarol** (medicamente utilizate pentru a reduce coagularea sângelui): medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de warfarină sau acenocumarol.
- **extracte de *Ginkgo biloba*** (un preparat din plante)
- **Medicamente care afectează ritmul inimii:**
 - **Medicamente utilizate pentru a trata tulburările de ritm ale inimii:** cum sunt flecainidă sau metoprolol.
 - **Medicamente utilizate pentru a trata depresia** cum sunt imipramina, amitriptilina sau clomipramina.
 - **Antibiotice**, inclusiv următoarele tipuri: macrolide, fluorochinolone sau derivați de imidazol.

Stocrin împreună cu alimente și băuturi

Utilizarea Stocrin pe stomacul gol poate diminua reacțiile adverse. Trebuie evitat sucul de grepfrut când se utilizează Stocrin.

Sarcina și alăptarea

Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu Stocrin și timp de 12 săptămâni după tratament. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda efectuarea unui test de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă înainte de începerea tratamentului cu Stocrin.

Dacă puteți rămâne gravidă în timpul administrării Stocrin, trebuie să folosiți o metodă contraceptivă de tip barieră sigură (de exemplu un prezervativ) împreună cu alte metode contraceptive incluzând contracepția orală (comprimat contraceptiv) sau alte contraceptive hormonale (de exemplu implanturi, injecții). Efavirenz poate să rămână în sângele dumneavoastră pentru o perioadă de timp după ce tratamentul este oprit. De aceea, trebuie să continuați să folosiți măsuri contraceptive, ca cele de mai sus, pentru 12 săptămâni după încetarea utilizării Stocrin.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Dacă sunteți gravidă trebuie să luați Stocrin doar dacă dumneavoastră și medicul dumneavoastră decideți că este absolut necesar. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

La fetele și la nou-născuții femeilor tratate cu efavirenz sau un medicament ce conține o combinație de efavirenz, emtricitabină și tenofovir în timpul sarcinii s-au observat defecte congenitale grave. Dacă ați luat Stocrin sau comprimatul conținând combinația efavirenz, emtricitabină și tenofovir în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră.

Dacă luați Stocrin **nu trebuie să alăptați.**

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Stocrin conține efavirenz și poate determina amețeli, dificultăți ale capacității de concentrare și somnolență.

Dacă sunteți afectat, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Stocrin conține lactoză în fiecare doză zilnică de 600 mg

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la anumite categorii de glucide, vă rugăm să îl întrebați înainte de a utiliza acest medicament. Aceste persoane pot să fie tratate cu Stocrin soluție orală care nu conține lactoză.

Stocrin conține sodiu în doza de 600 mg

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doza de 600 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Stocrin

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Medicul dumneavoastră vă va instrui cu privire la dozarea corectă.

- Doza pentru adulții este de 600 mg o dată pe zi, zilnic.
- Doza de Stocrin poate necesita să fie crescută sau scăzută dacă utilizați, de asemenea, anumite medicamente (vezi Stocrin împreună cu alte medicamente).
- Stocrin se administrează pe cale orală. Este recomandat să utilizați Stocrin pe stomacul gol, de preferat seara la culcare. Acest lucru poate face anumite reacții adverse (de exemplu amețeli, somnolență) mai puțin supărătoare. Stomacul este considerat gol cu 1 oră înainte de masă sau la 2 ore după.
- Este recomandată înghițirea comprimatului întreg cu apă.
- Stocrin trebuie administrat zilnic.
- Stocrin nu trebuie folosit niciodată singur pentru tratamentul infecției cu HIV. Stocrin trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente anti-HIV.

Utilizarea la copii și adolescenți

- Doza pentru copiii și adolescenții care cântăresc 40 kg sau mai mult este de 600 mg o dată pe zi, zilnic.

- Doza pentru copiii și adolescenții care cântăresc mai puțin de 40 kg este calculată în raport cu greutatea corporală și se administrează o dată pe zi, zilnic, cum se arată mai jos:

Greutate corporală kg	Stocrin doza (mg)*
13 până la <15	200
15 până la <20	250
20 până la <25	300
25 până la <32,5	350
32,5 până la <40	400

*Stocrin este disponibil sub formă de comprimate filmate de 50 mg, 200 mg și 600 mg.

Dacă luați mai mult Stocrin decât trebuie

Dacă ați luat prea mult Stocrin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau celui mai apropiat serviciu de urgență pentru recomandări. Păstrați la dumneavoastră ambalajul medicamentului pentru a putea descrie cu ușurință ce ați luat.

Dacă uitați să luați Stocrin

Încercați să nu omiteți nicio doză. **Dacă ați uitat să luați o doză**, luați-o pe următoarea cât mai curând posibil, dar nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă aveți nevoie de ajutor pentru a planifica orarul optim de administrare a medicamentului dumneavoastră, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Dacă încetați să luați Stocrin

Când Stocrin este pe terminate, prezentați-vă la medicul dumneavoastră sau la farmacist pentru o nouă prescripție. Acest lucru este foarte important pentru că, în cazul întreruperii tratamentului chiar și pentru scurt timp, cantitatea de virus poate să înceapă să crească. Virusul ar putea să devină mai dificil de tratat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. La tratarea infecției cu HIV, nu este întotdeauna posibil să spunem dacă unele dintre reacțiile adverse sunt determinate de Stocrin sau de alte medicamente pe care le utilizați în același timp sau de însăși infecția cu HIV.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Cele mai notabile reacții adverse raportate ale tratamentului cu Stocrin în asociere cu alte medicamente anti-HIV sunt erupții pe piele și simptome la nivelul sistemului nervos.

Trebuie să consultați medicul dumneavoastră dacă prezentați o erupție trecătoare pe piele, deoarece unele erupții pot fi grave; cu toate acestea, majoritatea erupțiilor dispar fără nicio modificare a tratamentului dumneavoastră cu Stocrin. Erupțiile trecătoare pe piele au fost mai frecvente la copii și adolescenți decât la adulții tratați cu Stocrin.

Simptomele la nivelul sistemului nervos tind să apară la începerea tratamentului, dar, în general, scad ca intensitate în primele câteva săptămâni. Într-un studiu simptomele la nivelul sistemului nervos au

apărut frecvent în primele 1-3 ore după administrare. Dacă acestea devin supărătoare, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați Stocrin seara la culcare, pe stomacul gol. Unii pacienți au simptome mai grave care pot interesa starea de dispoziție și capacitatea de a gândi clar. Unii pacienți chiar s-au sinucis. Aceste probleme tind să apară mai frecvent la pacienții cu istoric de boli psihice. În plus, unele simptome de la nivelul sistemului nervos (de exemplu confuzie, gândire și mișcări lente și idei delirante [convingeri eronate] sau halucinații [vederea sau auzirea unor lucruri pe care ceilalți nu le văd sau aud]) pot să apară după luni până la ani de la inițierea tratamentului cu Stocrin. Întotdeauna anunțați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți asemenea simptome sau orice altă reacție adversă apărută în timpul tratamentului cu Stocrin.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10)

- erupție pe piele

Frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)

- vise anormale, dificultăți de concentrare, amețeli, durere de cap, tulburări de somn, somnolență, probleme de coordonare sau echilibru
- dureri de stomac, diaree, senzație de rău (greață), vărsături
- mâncărimi
- oboseală
- stare de anxietate, stare de depresie

Testele pot arăta:

- creșterea enzimelor ficatului în sânge
- creșterea trigliceridelor (acizi grași) în sânge

Mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)

- nervozitate, uitare, confuzie, crize (convulsii), gânduri anormale
- vedere încețoșată
- senzație de învârtire sau răsturnare (vertij)
- dureri în abdomen (burtă) determinate de inflamația pancreasului
- reacții alergice (hipersensibilitate) care pot determina reacții severe la nivelul pielii (eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson)
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, mâncărimi, sau dureri în abdomen (burtă) determinate de inflamația ficatului
- mărirea sânilor la bărbați
- comportament agresiv, modificarea stării de dispoziție, vederea sau auzirea unor lucruri care nu sunt de fapt acolo (halucinații), manie (boală mintală caracterizată prin episoade de hiperactivitate, euforie sau iritabilitate), paranoia, gânduri de sinucidere, stare catatonică (afecțiune în care pacientul rămâne imobilizat și tăcut pentru o perioadă de timp)
- suierat, țiuit sau alte zgomote persistente în urechi
- tremor (tremurături)
- înroșirea trecătoare a pielii

Testele pot arăta:

- creșterea colesterolului în sânge

Rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000)

- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime cauzată de o reacție la lumina soarelui
- insuficiența hepatică a apărut la administrarea efavirenz, în unele cazuri ducând la deces sau transplant hepatic. Majoritatea cazurilor au apărut la pacienți care aveau deja o afecțiune a ficatului, dar au existat câteva raportări la pacienți fără vreo boală hepatică preexistentă.
- sentimente inexplicabile de primejdie neasociate cu halucinații, dar care pot face dificilă gândirea în mod clar sau rațional
- sinucidere

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Stocrin

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Stocrin

- Fiecare comprimat filmat de Stocrin conține 50 mg efavirenz ca substanță activă.
- Celelalte componente din nucleul comprimatului sunt: croscarmeloză sodică, celuloză microcristalină, laurilsulfat de sodiu, hidroxipropil celuloză, lactoză monohidrat și stearat de magneziu.
- Filmul conține: hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), macrogol 400, oxid galben de fer (E172) și ceară Carnauba.

Cum arată Stocrin și conținutul ambalajului

Stocrin 50 mg comprimate filmate este furnizat în flacoane care conțin 30 comprimate.

Deținător al autorizației de punere pe piață:

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

Fabricant:

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Stocrin 200 mg comprimate filmate efavirenz

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Stocrin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Stocrin
3. Cum să luați Stocrin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Stocrin
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Stocrin și pentru ce se utilizează

Stocrin, care conține substanța activă efavirenz, aparține unei clase de medicamente antiretrovirale denumite inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT). El este **un medicament antiretroviral care acționează împotriva infecției virusului imunodeficienței umane (HIV)** prin reducerea cantității de virus din sânge. Este utilizat de adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani sau mai mari.

Medicul dumneavoastră v-a prescris Stocrin pentru că aveți infecție cu HIV. Stocrin administrat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale reduce cantitatea de virus din sânge. Acest lucru vă va întări sistemul imunitar și va reduce riscul de a dezvolta boli asociate infecției cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Stocrin

Nu luați Stocrin

- **dacă sunteți alergic** la efavirenz sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6). Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.
- **dacă aveți o afecțiune severă a ficatului.**
- **dacă aveți o afecțiune cardiacă, cum sunt schimbări ale ritmului sau a frecvenței bătăilor inimii, un ritm lent al bătăilor inimii sau o afecțiune cardiacă severă.**
- dacă oricare dintre membrii familiei dumneavoastră (părinți, bunici, frați sau surori) a decedat brusc ca urmare a unor afecțiuni cardiace sau s-a născut cu afecțiuni cardiace.
- dacă doctorul dumneavoastră v-a informat că aveți valori crescute sau scăzute ale electroliților din sânge, cum sunt potasiu sau magneziu.

- **dacă sunteți în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente (vezi de asemenea „Stocrin împreună cu alte medicamente”):**
 - **astemizol sau terfenadină** (utilizate în tratamentul simptomelor alergiei)
 - **bepiridil** (utilizat în tratamentul bolii de inimă)
 - **cisapridă** (utilizată în tratamentul arsurilor în capul pieptului)
 - **alcaloizi de ergot** (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină și metilergonovină) (utilizate în tratamentul migrenei și al durerii de cap pulsante (de tip cluster))
 - **midazolam sau triazolam** (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți)
 - **pimozidă, imipramină, amitriprilină sau clomipramină** (utilizată în tratamentul anumitor tulburări mentale)
 - **sunătoare** (*Hypericum perforatum*) (remediu din plante medicinale utilizat pentru tratamentul depresiei și anxietății)
 - **flecainidă, metoprolol** (utilizate pentru a trata bătăile neregulate ale inimii)
 - **anumite antibiotice** (macrolide, fluorochinolone, derivați de imidazol)
 - **medicamente antifungice cu structură triazolică**
 - anumite **tratamente cu medicamente antimalarice**
 - **metadonă** (utilizată pentru a trata dependența de produse obținute din opiu)
 - **elbasvir/grazoprevir**

Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Luând aceste medicamente împreună cu Stocrin puteți crea un potențial pentru reacții adverse grave și/sau care pun în pericol viața sau puteți împiedica acțiunea eficientă a Stocrin.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Stocrin adresați-vă medicului dumneavoastră

- **Stocrin trebuie administrat împreună cu alte medicamente care acționează împotriva HIV.** Dacă s-a început folosirea Stocrin deoarece tratamentul dumneavoastră uzual nu a împiedicat înmulțirea virusului, trebuie început în același timp tratamentul cu alt medicament pe care nu l-ați luat înainte.
- **Puteți transmite în continuare virusul HIV** în timpul tratamentului cu acest medicament, totuși riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient. Este important să luați măsuri de precauție pentru a evita infectarea altor persoane prin contact sexual sau transfuzie de sânge. Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane. Acest medicament nu vindecă infecția cu HIV și puteți continua să faceți infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV.
- În timpul tratamentului cu Stocrin trebuie să rămâneți în grija medicului dumneavoastră.
- **Spuneți medicului dumneavoastră:**
 - **dacă aveți istoric de boli mentale**, inclusiv depresie, sau abuz de substanțe sau alcool. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vă simțiți deprimat, dacă aveți gânduri de sinucidere sau dacă aveți gânduri ciudate (vezi pct. 4, *Reacții adverse posibile*).
 - **dacă aveți istoric de convulsii (atacuri sau crize)** sau dacă vi se administrează un tratament anticonvulsivant cum ar fi carbamazepină, fenobarbital și fenitoină. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice concentrațiile de medicament anticonvulsivant din sânge pentru a se asigura că nu sunt afectate pe parcursul administrării de Stocrin. Medicul dumneavoastră vă poate da un alt anticonvulsivant.
 - **dacă aveți istoric de afecțiuni ale ficatului, inclusiv hepatită cronică activă.** Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu medicamente antiretrovirale

combinate, prezintă un risc crescut pentru probleme severe ale ficatului și care pot pune viața în pericol. Medicul dumneavoastră poate efectua teste de sânge pentru a vă verifica buna funcționare a ficatului sau vă poate prescrie alt medicament. **Dacă aveți o afecțiune severă a ficatului, nu luați Stocrin** (vezi pct. 2, *Nu luați Stocrin*).

- **dacă aveți o afecțiune cardiacă, cum este semnalul electric anormal numit și prelungirea intervalului QT.**
- **Imediat ce începeți să luați Stocrin, aveți grijă la:**
 - **semne de amețală, dificultăți legate de somn, somnolență, dificultăți de concentrare sau vise anormale.** Aceste reacții adverse pot apărea în prima sau a doua zi de tratament și, de regulă, dispar după primele 2 până la 4 săptămâni.
 - **semne de confuzie, gândire și mișcări lente și idei delirante (convingeri eronate) sau halucinații (vederea sau auzirea unor lucruri pe care ceilalți nu le văd sau aud).** Aceste reacții adverse pot să apară după luni până la ani de la inițierea tratamentului cu Stocrin. Dacă observați orice simptome, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră.
 - **orice semn de erupție pe piele.** Dacă observați orice semn a unei erupții severe pe piele însoțită de formare de vezicule sau febră, opriți administrarea Stocrin și spuneți imediat medicului dumneavoastră. Dacă ați prezentat o erupție trecătoare pe piele în timpul administrării unui alt INNRT, prezentați un risc crescut de apariție a unei erupții trecătoare pe piele la administrarea Stocrin.
 - **orice semn de inflamație sau infecție.** La unii pacienți cu infecție HIV avansată (SIDA) și istoric de infecție oportunistă, la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV pot apărea semne și simptome de inflamație din infecții anterioare. Se presupune că aceste simptome apar ca urmare a unei îmbunătățiri a răspunsului imun al corpului, ce permite organismului să lupte împotriva infecțiilor ce puteau fi prezente fără simptome evidente. Dacă observați orice simptome de infecție, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră.
În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.
 - **afecțiuni ale oaselor.** Unii dintre pacienții cărora li s-a administrat terapie antiretrovirală combinată pot prezenta o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei antiretrovirale combinate, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îi spuneți medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu este recomandată administrarea Stocrin la copii cu vârsta sub 3 ani sau cu greutate corporală mai mică de 13 kg deoarece nu a fost studiată corespunzător administrarea la acești pacienți.

Stocrin împreună cu alte medicamente

Stocrin nu trebuie asociat cu anumite medicamente. Acestea sunt enumerate la Nu luați Stocrin, la începutul pct. 2. Sunt incluse medicamente obișnuite și un remediu din plante medicinale (sunătoare) care pot determina interacțiuni grave.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Stocrin poate interacționa cu alte medicamente, inclusiv cu preparate din plante cum sunt extractele de *Ginkgo biloba*. Ca urmare, concentrațiile de Stocrin sau alte medicamente din sângele dumneavoastră pot fi afectate. Acest lucru poate împiedica acțiunea eficientă a medicamentelor sau pot agrava oricare dintre reacțiile adverse. În unele cazuri, medicul dumneavoastră va trebui să vă modifice doza sau să vă verifice concentrațiile din sânge. **Este important să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:**

- **Alte medicamente utilizate în tratamentul infecției cu HIV:**
 - inhibitori de protează: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, ritonavir-atazanavir potențat, saquinavir sau fosamprenavir/saquinavir. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare administrarea unui tratament alternativ sau modificarea dozei de inhibitori de protează.
 - maraviroc
 - comprimatul conținând combinația efavirenz, emtricitabină și tenofovir nu trebuie asociat cu Stocrin decât dacă vă recomandă medicul dumneavoastră, deoarece acesta conține efavirenz, substanța activă din Stocrin.
- **Medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor cu virus hepatic C:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene**, inclusiv tuberculoză și infecții cu complexul *mycobacterium avium* corelate cu SIDA: claritromicină, rifabutină, rifampicină. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare modificarea dozei sau administrarea unui antibiotic alternativ. În plus, medicul dumneavoastră poate prescrie o doză mai mare de Stocrin.
- **Medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor fungice (antifungice):**
 - voriconazol: Stocrin vă poate scădea concentrația de voriconazol din sânge și voriconazolul vă poate crește concentrația de Stocrin din sânge. Dacă luați aceste două medicamente împreună, doza de voriconazol trebuie crescută și doza de efavirenz trebuie scăzută. Mai întâi trebuie să îl întrebați pe medicul dumneavoastră.
 - itraconazol: Stocrin vă poate scădea concentrația de itraconazol din sânge.
 - posaconazol: Stocrin vă poate scădea concentrația de posaconazol din sânge.
- **Medicamente utilizate în tratamentul malariei:**
 - artemeter/lumefantrină: Stocrin vă poate scădea concentrația de artemeter/lumefantrină din sânge.
 - atovaquonă/proguanil: Stocrin vă poate scădea concentrația de atovaquonă/proguanil din sânge.
- **Medicamente utilizate în tratamentul convulsiilor/crizelor (anticonvulsivante):** carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, Stocrin vă poate scădea sau crește concentrația de anticonvulsivant din sânge. Carbamazepina poate împiedica acțiunea eficientă a Stocrin. Medicul dumneavoastră poate fi nevoit să ia în considerare administrarea unui alt anticonvulsivant.
- **Medicamente utilizate pentru a scădea concentrația lipidelor în sânge (numite și statine):** atorvastatină, pravastatină, simvastatină. Stocrin vă poate scădea concentrația de statine din

sânge. Medicul dumneavoastră vă va verifica concentrațiile de colesterol din sânge și, dacă este necesar, va lua în considerare modificarea dozei de statină.

- **Metadonă** (medicament utilizat în tratamentul dependenței de produse obținute din opiu): medicul dumneavoastră vă poate recomanda un tratament alternativ.
- **Sertralină** (medicament utilizat în tratamentul depresiei): medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de sertralină.
- **Bupropionă** (medicament utilizat în tratamentul depresiei sau pentru a vă ajuta să vă lăsați de fumat): medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de bupropionă.
- **Diltiazem sau alte medicamente similare (numite blocante ale canalelor de calciu care sunt medicamente utilizate de obicei pentru hipertensiune arterială sau boli de inimă):** când începeți administrarea Stocrin, medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de blocante ale canalelor de calciu.
- **Imunosupresoare precum ciclosporină, sirolimus sau tacrolimus** (medicamente utilizate pentru a preveni respingerea organului transplantat): când începeți sau opriți administrarea Stocrin, medicul dumneavoastră va urmări cu atenție concentrațiile plasmatice de imunosupresor din sânge și poate fi nevoit să îi modifice doza.
- **Contraceptive hormonale, cum sunt anticoncepționalele orale, un contraceptiv injectabil (de exemplu Depo-Provera) sau un implant contraceptiv (de exemplu Implanon):** trebuie să folosiți și o metodă contraceptivă de tip barieră sigură (vezi Fertilitatea, sarcina și alăptarea). Stocrin poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale. Au apărut sarcini la femei care luau Stocrin în timp ce utilizau un implant contraceptiv, deși nu a fost stabilit faptul că tratamentul cu Stocrin a determinat ineficiența contraceptivelor.
- **Warfarină sau acenocumarol** (medicamente utilizate pentru a reduce coagularea sângelui): medicul dumneavoastră poate fi nevoit să modifice doza de warfarină sau acenocumarol.
- **extracte de *Ginkgo biloba*** (un preparat din plante)
- **Medicamente care afectează ritmul inimii:**
 - **Medicamente utilizate pentru a trata tulburările de ritm ale inimii:** cum sunt flecainidă sau metoprolol.
 - **Medicamente utilizate pentru a trata depresia** cum sunt imipramina, amitriptilina sau clomipramina.
 - **Antibiotice**, inclusiv următoarele tipuri: macrolide, fluorochinolone sau derivați de imidazol.

Stocrin împreună cu alimente și băuturi

Utilizarea Stocrin pe stomacul gol poate diminua reacțiile adverse. Trebuie evitat sucul de grepfrut când se utilizează Stocrin.

Sarcina și alăptarea

Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu Stocrin și timp de 12 săptămâni după tratament. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda efectuarea unui test de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă înainte de începerea tratamentului cu Stocrin.

Dacă puteți rămâne gravidă în timpul administrării Stocrin, trebuie să folosiți o metodă contraceptivă de tip barieră sigură (de exemplu un prezervativ) împreună cu alte metode contraceptive incluzând contracepția orală (comprimat contraceptiv) sau alte contraceptive hormonale (de exemplu implanturi, injecții). Efavirenz poate să rămână în sângele dumneavoastră pentru o perioadă de timp după ce tratamentul este oprit. De aceea, trebuie să continuați să folosiți măsuri contraceptive, ca cele de mai sus, pentru 12 săptămâni după încetarea utilizării Stocrin.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Dacă sunteți gravidă trebuie să luați Stocrin doar dacă dumneavoastră și medicul dumneavoastră decideți că este absolut necesar. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

La fetele și la nou-născuții femeilor tratate cu efavirenz sau un medicament ce conține o combinație de efavirenz, emtricitabină și tenofovir în timpul sarcinii s-au observat defecte congenitale grave. Dacă ați luat Stocrin sau comprimatul conținând combinația efavirenz, emtricitabină și tenofovir în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră.

Dacă luați Stocrin **nu trebuie să alăptați.**

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Stocrin conține efavirenz și poate determina amețeli, dificultăți ale capacității de concentrare și somnolență.

Dacă sunteți afectat, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Stocrin conține lactoză în fiecare doză zilnică de 600 mg

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la anumite categorii de glucide, vă rugăm să îl întrebați înainte de a utiliza acest medicament. Aceste persoane pot să fie tratate cu Stocrin soluție orală care nu conține lactoză.

Stocrin conține sodiu în doza de 600 mg

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doza de 600 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Stocrin

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Medicul dumneavoastră vă va instrui cu privire la dozarea corectă.

- Doza pentru adulții este de 600 mg o dată pe zi, zilnic.
- Doza de Stocrin poate necesita să fie crescută sau scăzută dacă utilizați, de asemenea, anumite medicamente (vezi Stocrin împreună cu alte medicamente).
- Stocrin se administrează pe cale orală. Este recomandat să utilizați Stocrin pe stomacul gol, de preferat seara la culcare. Acest lucru poate face anumite reacții adverse (de exemplu amețeli, somnolență) mai puțin supărătoare. Stomacul este considerat gol cu 1 oră înainte de masă sau la 2 ore după.
- Este recomandată înghițirea comprimatului întreg cu apă.
- Stocrin trebuie administrat zilnic.
- Stocrin nu trebuie folosit niciodată singur pentru tratamentul infecției cu HIV. Stocrin trebuie luat întotdeauna împreună cu alte medicamente anti-HIV.

Utilizarea la copii și adolescenți

- Doza pentru copiii și adolescenții care cântăresc 40 kg sau mai mult este de 600 mg o dată pe zi, zilnic.

- Doza pentru copiii și adolescenții care cântăresc mai puțin de 40 kg este calculată în raport cu greutatea corporală și se administrează o dată pe zi, zilnic, cum se arată mai jos:

Greutate corporală kg	Stocrin doza (mg)*
13 până la <15	200
15 până la <20	250
20 până la <25	300
25 până la <32,5	350
32,5 până la <40	400

* Stocrin este disponibil sub formă de comprimate filmate de 50 mg, 200 mg și 600 mg.

Dacă luați mai mult Stocrin decât trebuie

Dacă ați luat prea mult Stocrin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau celui mai apropiat serviciu de urgență pentru recomandări. Păstrați la dumneavoastră ambalajul medicamentului pentru a putea descrie cu ușurință ce ați luat.

Dacă uitați să luați Stocrin

Încercați să nu omiteți nicio doză. **Dacă ați uitat să luați o doză**, luați-o pe următoarea cât mai curând posibil, dar nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă aveți nevoie de ajutor pentru a planifica orarul optim de administrare a medicamentului dumneavoastră, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Dacă încetați să luați Stocrin

Când Stocrin este pe terminate, prezentați-vă la medicul dumneavoastră sau la farmacist pentru o nouă prescripție. Acest lucru este foarte important pentru că, în cazul întreruperii tratamentului chiar și pentru scurt timp, cantitatea de virus poate să înceapă să crească. Virusul ar putea să devină mai dificil de tratat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. La tratarea infecției cu HIV, nu este întotdeauna posibil să spunem dacă unele dintre reacțiile adverse sunt determinate de Stocrin sau de alte medicamente pe care le utilizați în același timp sau de însăși infecția cu HIV.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Cele mai notabile reacții adverse raportate ale tratamentului cu Stocrin în asociere cu alte medicamente anti-HIV sunt erupții pe piele și simptome la nivelul sistemului nervos.

Trebuie să consultați medicul dumneavoastră dacă prezentați o erupție trecătoare pe piele, deoarece unele erupții pot fi grave; cu toate acestea, majoritatea erupțiilor dispar fără nicio modificare a tratamentului dumneavoastră cu Stocrin. Erupțiile trecătoare pe piele au fost mai frecvente la copii și adolescenți decât la adulții tratați cu Stocrin.

Simptomele la nivelul sistemului nervos tind să apară la începerea tratamentului, dar, în general, scad ca intensitate în primele câteva săptămâni. Într-un studiu simptomele la nivelul sistemului nervos au

apărut frecvent în primele 1-3 ore după administrare. Dacă acestea devin supărătoare, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați Stocrin seara la culcare, pe stomacul gol. Unii pacienți au simptome mai grave care pot interesa starea de dispoziție și capacitatea de a gândi clar. Unii pacienți chiar s-au sinucis. Aceste probleme tind să apară mai frecvent la pacienții cu istoric de boli psihice. În plus, unele simptome de la nivelul sistemului nervos (de exemplu confuzie, gândire și mișcări lente și idei delirante [convingeri eronate] sau halucinații [vederea sau auzirea unor lucruri pe care ceilalți nu le văd sau aud]) pot să apară după luni până la ani de la inițierea tratamentului cu Stocrin. Întotdeauna anunțați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți asemenea simptome sau orice altă reacție adversă apărută în timpul tratamentului cu Stocrin.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10)

- erupție pe piele

Frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)

- vise anormale, dificultăți de concentrare, amețeli, durere de cap, tulburări de somn, somnolență, probleme de coordonare sau echilibru
- dureri de stomac, diaree, senzație de rău (greață), vărsături
- mâncărimi
- oboseală
- stare de anxietate, stare de depresie

Testele pot arăta:

- creșterea enzimelor ficatului în sânge
- creșterea trigliceridelor (acizi grași) în sânge

Mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)

- nervozitate, uitare, confuzie, crize (convulsii), gânduri anormale
- vedere încețoșată
- senzație de învârtire sau răsturnare (vertij)
- dureri în abdomen (burtă) determinate de inflamația pancreasului
- reacții alergice (hipersensibilitate) care pot determina reacții severe la nivelul pielii (eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson)
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, mâncărimi, sau dureri în abdomen (burtă) determinate de inflamația ficatului
- mărirea sânilor la bărbați
- comportament agresiv, modificarea stării de dispoziție, vederea sau auzirea unor lucruri care nu sunt de fapt acolo (halucinații), manie (boală mintală caracterizată prin episoade de hiperactivitate, euforie sau iritabilitate), paranoia, gânduri de sinucidere, stare catatonică (afecțiune în care pacientul rămâne imobilizat și tăcut pentru o perioadă de timp)
- suierat, țuiit sau alte zgomote persistente în urechi
- tremor (tremurături)
- înroșirea trecătoare a pielii

Testele pot arăta:

- creșterea colesterolului în sânge

Rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000)

- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime cauzată de o reacție la lumina soarelui
- insuficiența hepatică a apărut la administrarea efavirenz, în unele cazuri ducând la deces sau transplant hepatic. Majoritatea cazurilor au apărut la pacienți care aveau deja o afecțiune a ficatului, dar au existat câteva raportări la pacienți fără vreo boală hepatică preexistentă.
- sentimente inexplicabile de primejdie neasociate cu halucinații, dar care pot face dificilă gândirea în mod clar sau rațional
- sinucidere

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Stocrin

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Stocrin

- Fiecare comprimat filmat de Stocrin conține 200 mg efavirenz ca substanță activă.
- Celelalte componente din nucleul comprimatului sunt: croscarmeloză sodică, celuloză microcristalină, laurilsulfat de sodiu, hidroxipropil celuloză, lactoză monohidrat și stearat de magneziu.
- Filmul conține: hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), macrogol 400, oxid galben de fer (E172) și ceară Carnauba.

Cum arată Stocrin și conținutul ambalajului

Stocrin 200 mg comprimate filmate este furnizat în flacoane care conțin 90 comprimate filmate.

Deținător al autorizației de punere pe piață:

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

Fabricant:

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.