

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

STOCRIN 30 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma satur 30 mg efavirenza (*efavirenzum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml satur 1 mg benzoscābes (E210).

Katrs ml satur līdz 0,816 mg benzilspirta (E1519).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Bezkrāsains vai iedzeltens caurspīdīgs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

STOCRIN ir indicēts kombinētai pretvīrusu ārstēšanai ar cilvēka imūndeficīta vīrusu-1 (HIV-1) inficētiem pieaugušiem, pusaudžiem un bērniem no 3 gadu vecuma, kas nespēj norīt apvalkotās tabletes.

STOCRIN nav pietiekoši pētīts pacientiem ar progresējošu HIV slimību, t.i., pacientiem ar CD4 skaitu < 50 šūnām/mm³, vai pēc proteāzes inhibitoru (PI) saturošu shēmu neveiksmes. Lai gan efavirenza krusteniskā rezistence ar PI nav dokumentēta, pašreiz nav pietiekamas informācijas par turpmākas kombinētas terapijas, kurā ietilpst PI, efektivitāti pēc neveiksmīgas terapijas ar shēmu, kas satur STOCRIN.

Klīniskās un farmakodinamiskās informācijas kopsavilkumu skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam, kam ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Efavirenzu jālieto kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu preparātiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Efavirenza šķīdumu iekšķīgai lietošanai var lietot ar pārtiku vai bez tās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lai uzlabotu nervu sistēmas blakusparādību panesību, pirmās divas līdz četras terapijas nedēļas un pacientiem, kam šie simptomi turpinās, šīs zāles iesaka lietot pirms gulētiešanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pieaugušie

Ieteiktā efavirenza deva kombinācijā ar nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI) ar PI vai bez tā (skatīt 4.5. apakšpunktu) ir 24 ml iekšķīgi vienreiz dienā.

Devas pielāgošana

Ja efavirenu lieto kopā ar vorikonazolu, vorikonazola uzturošā deva jāpalielina līdz 400 mg ik pēc 12 stundām un efavirena deva jāsamazina par 50%, t.i., līdz 300 mg vienu reizi dienā. Ja ārstēšanu ar vorikonazolu pārtrauc, jāatjauno efavirena sākotnējā deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja efavirenu lieto kopā ar rifampicīnu pacientiem ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk, jāapsver iespēja efavirena devu palielināt līdz 800 mg/dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Bērni un pusaudži (no 3 līdz 17 gadu vecumam)

Ieteiktā efavirena šķīduma iekšķīgai lietošanai deva kombinācijā ar PI un/vai NRTI pacientiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem, ir attēlota 1. tabulā. Efavirena apvalkotās tabletes drīkst nozīmēt tikai tiem bērniem, kas noteikti spēj norīt tabletes.

1. tabula: Devas nozīmēšanai bērniem vienreiz dienā.

Ķermeņa masa kg	Efavirena šķīdums iekšķīgai lietošanai (30 mg/ml) Deva (ml)	
	Bērni vecumā 3 – < 5 gadiem	Pieaugušie un bērni vecumā no 5 gadiem
13 līdz < 15	12	9
15 līdz < 20	13	10
20 līdz < 25	15	12
25 līdz < 32,5	17	15
32,5 līdz < 40	–	17
≥ 40	–	24

Īpašās pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Efavirena farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru mazspēju; tomēr mazāk kā 1% no efavirena devas izdalās ar urīnu neizmainītā veidā, tādēļ nieru bojājuma ietekmei uz efavirena elimināciju vajadzētu būt minimālai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientus ar vieglām aknu slimībām drīkst ārstēt ar parasti rekomendētajām efavirena devām. Nepieciešams rūpīgi novērot blakusparādības, kas atkarīgas no zāļu devas, īpaši nervu sistēmas simptomus (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Efavirena drošība un efektivitāte, lietojot bērniem, kuri ir jaunāki par 3 gadiem, vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 13 kg, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar smagu aknu mazspēju (C grupa pēc *Child Pugh*) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga ordinācija ar terfenadīna, astemizola, cisaprīda, midazolama, triazolama, pimozīda, bepridila vai melnā rudzu grauda alkaloīdu preparātu (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīnu) standarta devām, jo efavirena konkurence ar CYP3A4, var inhibēt šo zāļu metabolismu un radīt risku nopietnām un/vai dzīvībai bīstamām nevēlamām blakusparādībām [piemēram, sirds aritmijām, ilgstošai sedācijai vai elpošanas nomākumam] (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zāļu līdzekļi, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), jo vienlaicīga lietošana var samazināt efavirenza koncentrāciju plazmā un samazināt terapeitisko iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar:

- pēkšņu nāvi vai iedzimtu QTc intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā ģimenes anamnēzē vai kādu citu klīnisko stāvokli, kas pagarina QTc intervālu.
- simptomātiskām sirds aritmijām anamnēzē vai klīniski nozīmīgu bradikardiju, vai sastrēguma sirds mazspēju ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju.
- izteiktiem elektrolītu līdzsvara traucējumiem, piemēram, hipokaliēmiju vai hipomagnēmiju.

Pacienti, kas lieto zāles, par kurām zināms, ka tās pagarina QTc intervālu (proaritmīķi).

Šīs zāles ir:

- IA un III klases antiaritmiskie līdzekļi,
- neiroleptiskie līdzekļi, antidepresīvie līdzekļi,
- dažas antibiotikas, ieskaitot dažus medikamentus no šādām klasēm: makrolīdi, fluorhinoloni, imidazols un triazola pretsēnīšu līdzekļi,
- daži antihistamīni bez sedatīva efekta (terfenadīns, astemizols),
- cisaprīds,
- flekainīds,
- atsevišķi pretmalārijas medikamenti,
- metadons.

Vienlaicīga lietošana ar elbasvīru/grazoprevīru, jo sagaidāms, ka būtiski samazināsies elbasvīra un grazoprevīra koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tā cēlonis ir efavirenza izraisīta CYP3A4 vai P-gp indukcija, un sagaidāms, ka rezultāts būs viroloģiskās atbildes reakcijas pret elbasvīru/grazoprevīru zudums.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Efavirenzu nedrīkst lietot kā vienīgo HIV ārstēšanas līdzekli vai tikai vienu pašu pievienot neefektīvai terapijas shēmai. Nozīmējot efavirenzu monoterapijā, strauji attīstās vīrusa rezistence. Izvēloties jauno(s) pretvīrusu līdzekli(-ļus), ko paredzēts lietot kombinācijā ar efavirenzu, jāņem vērā vīrusu krusteniskās rezistences iespējamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Efavirenzu neiesaka lietot vienlaikus ar fiksētu devu kombinācijas tableti, kas satur efavirenzu, emtricitabīnu un tenofovīra dizoproksilu, ja vien nav nepieciešama devas pielāgošana (piemēram, ar rifampicīnu).

Efavirenza lietošana vienlaikus ar glekaprevīru/pibrentasvīru var nozīmīgi samazināt glekaprevīra un pibrentasvīra koncentrāciju plazmā, izraisot terapeitiskā efekta mazināšanos. Efavirenza lietošana vienlaikus ar glekaprevīru/pibrentasvīru nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana kopā ar *Ginkgo biloba* ekstraktu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Izrakstot jebkuras zāles vienlaicīgi ar efavirenzu, ārstam ir jāiepazīstas ar attiecīgo zāļu aprakstu.

Ja tiek pārtraukta kādu no kombinācijas shēmas pretvīrusu zāļu lietošana iespējamās nepanesības dēļ, nopietni jāapsver visu pretvīrusu zāļu lietošanas vienlaicīga pārtraukšana. Pretvīrusu zāļu lietošana jāatsāk vienlaicīgi, kad izzūd nepanesības simptomi. Neregulāra monoterapija un sekojoša pretvīrusu zāļu atkārtota nozīmēšana nav ieteicama, jo palielinās pret zālēm rezistentu vīrusu veidošanās.

Izsitumi

Efavirenza klīniskajos pētījumos ir ziņots par viegli līdz mēreni izteiktiem izsitumiem, tie parasti izzūd, turpinot terapiju. Piemēroti antihistamīnie līdzekļi un/vai kortikosteroīdi var uzlabot panesību un paātrināt izsitumu izzušanu. Nopietni izsitumi, ko pavada tulznu veidošanās, mitra ādas lobīšanās

vai izčūlojumi, ir ziņoti mazāk nekā 1 % ar efavirenu ārstēto pacientu. *Erythema multiforme* vai Stīvensa–Džonsona sindromu novēroja aptuveni 0,1 % pacientu. Efavirena terapija ir jāpārtrauc pacientiem ar nopietniem izsitumiem, ko pavada tūznu veidošanās, ādas lobīšanās, gļotādas iesaistīšanās procesā vai drudzis. Ja efavirena lietošana tiek pārtraukta, jāapsver arī citu pretvīrusu līdzekļu lietošanas pārtraukšana, lai izvairītos no rezistentu vīrusu attīstības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ir ierobežota efavirena lietošanas pieredze pacientiem, kuri pārtraukuši citu NNRTI grupas pretretrovīrusu līdzekļu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Efavirenu neiesaka pacientiem, kuriem bijušas dzīvībai bīstamas ādas reakcijas (piemēram, Stīvensa–Džonsona sindroms) citu NNRTI lietošanas laikā.

Psihiskie simptomi

Pacientiem, kuri ārstēti ar efavirenu, ir novērotas psihiskas nevēlamas blakusparādības. Pacientiem, kam anamnēzē ir psihiskie traucējumi, ir lielāks nopietnu psihisko blakusparādību risks. Tā, piemēram, smagu depresiju biežāk novēroja pacientiem ar depresiju anamnēzē. Pēcregistrācijas periodā ir bijuši arī ziņojumi par smagu depresiju, suicīdu izraisītu nāvi, murgiem, psihozei līdzīgu uzvedību un katatoniju. Pacientiem jāiesaka nekavējoties sazināties ar savu ārstu gadījumā, ja parādās tādi simptomi kā smaga depresija, psihoze vai pašnāvības tieksme, lai izvērtētu iespējamo simptomu saistību ar efavirena lietošanu un terapijas turpināšanas risku un labumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nervu sistēmas simptomi

Pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma 600 mg efavirena dienā, bieži novēroja tādas un ne tikai tādas nelabvēlīgas blakusparādības kā reiboni, bezmiegu, miegainību, traucētas koncentrēšanās spējas un murgainus sapņus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar nervu sistēmu saistītie simptomi parasti sākas ārstēšanas pirmajā vai otrajā dienā un izzūd pēc pirmajām 2–4 nedēļām. Pacienti jāinformē, ka, ja šādi simptomi ir parādījušies, tie ar vislielāko varbūtību izzudīs, turpinot ārstēšanu, un tie neliecina par retāk sastopamu psihisku traucējumu sākumu.

Vēlīna neirotoksicitāte, tai skaitā ataksija un encefalopātija (samaņas traucējumi, apjukums, psihomotorās aktivitātes palēnināšanās, psihoze, delīrijs) var rasties vairākus mēnešus vai gadus pēc efavirena terapijas uzsākšanas. Daži vēlīnas neirotoksicitātes gadījumi ir novēroti pacientiem ar CYP2B6 ģenētiskajiem polimorfismiem, kas ir saistīti ar paaugstinātu efavirena līmeni pat, ja tiek lietota STOCRIN standarta deva. Pacienti ar būtiskām neiroloģiskām nevēlamu blakusparādību pazīmēm un simptomiem ir nekavējoties jāizmeklē, lai novērtētu, vai šie notikumi var būt saistīti ar efavirena lietošanu un vai ir jāpārtrauc STOCRIN lietošana.

Krampji

Pacientiem, kuri lietoja efavirenu, krampjus novēroja galvenokārt gadījumos, kad anamnēzē jau bijušas krampju lēkmes. Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem pretkrampju zāles, kas primāri metabolizējas aknās, kā piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu un fenobarbitālu, nepieciešama periodiska plazmas līmeņa monitorēšana. Zāļu mijiedarbības pētījumā, lietojot karbamazepīnu kopā ar efavirenu (skatīt 4.5. apakšpunktu), karbamazepīna līmenis plazmā samazinājās. Jāievēro piesardzība, ja pacientam anamnēzē ir krampju lēkmes.

Aknu darbības traucējumi

Pēcregistrācijas periodā tika saņemti daži ziņojumi par aknu darbības traucējumiem pacientiem bez iepriekš pastāvošas aknu slimības vai citiem nosakāmiem riska faktoriem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu enzīmu kontrole jāapsver pacientiem bez iepriekš pastāvošiem aknu darbības traucējumiem vai citiem riska faktoriem.

QTc pagarināšanās

Lietojot efavirenu, ir novērota QTc pagarināšanās (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Apsveriet efavirena alternatīvas, ja to lieto kopā ar zālēm ar zināmu *Torsade de Pointes* risku vai arī pacientiem ar augstāku *Torsade de Pointes* risku.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, kuriem uzsāka kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy – CART*), var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātisku vai nenoskaidrotu oportūnistisku infekciju, kura var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un pneimonija, ko izraisa *Pneumocystis jiroveci* (iepriekš zināma kā *Pneumocystis carinii*). Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Kermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV–slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy – CART*), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Īpašās pacientu grupas

Aknu slimības

Efavirens ir kontraindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu) un nav ieteicams pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem, jo nav pietiekamu datu, lai noteiktu vai nepieciešams pielāgot devu. Ņemot vērā citohroma P450 lielo nozīmi efavirena metabolismā un ierobežoto klīnisko pieredzi pacientiem ar hroniskām aknu slimībām, jāievēro piesardzība, nozīmējot efavirenu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem. Rūpīgi jānovēro devas atkarīgās blakusparādības, īpaši nervu sistēmas simptomi. Lai novērtētu aknu slimību, regulāri jāveic laboratoriska izmeklēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar izteikti smagām aknu slimībām efavirena drošība un efektivitāte nav pētīta. Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu, kuri vienlaicīgi saņem pretretrovīrusu terapiju, ir paaugstināts smagu un iespējami fatālu nevēlamo blakusparādību risks aknās. Pacientiem, kam ir iepriekš esoša aknu disfunkcija, ieksitot hronisku aktīvu hepatītu, ir palielināts aknu funkciju patoloģiju biežums kombinētas antiretrovīrusu terapijas laikā, un tie ir jānovēro atbilstoši parastajai praksei. Pacientiem, kam seruma transamināzes ilgstoši pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 5 reizes, jāizvērtē no efavirena terapijas gūtais labums salīdzinājumā ar nezināmo ievērojamo hepatotoksicitātes risku.

Šādiem pacientiem jāapsver iespējas terapiju uz laiku pārtraukt, vai pavisam pārtraukt zāļu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto citas zāles, kas izraisa aknu toksicitāti, rekomendē kontrolēt aknu enzīmus. Vienlaicīgas B un C hepatīta pretvīrusu terapijas laikā, lūdzu, skatīt arī informāciju attiecīgo zāļu aprakstā.

Nieru mazspēja

Efavirensa farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru mazspēju; tomēr, tā kā ar urīnu neizmainītā veidā izdalās mazāk par 1% efavirensa devas, nieru bojājuma ietekmei uz efavirensa elimināciju vajadzētu būt minimālai (skatīt 4.2. apakšpunktu). Nav ārstēšanas pieredzes pacientiem ar smagu nieru mazspēju, tādēļ šiem pacientiem ieteicama rūpīga drošības novērošana.

Gados vecāki pacienti

Klīniskajos pētījumos ir iesaistīts nepietiekami daudz gados vecāku pacientu, tādēļ nav iespējams noteikt, vai to atbildes reakcija uz efavirensa terapiju atšķiras no jaunāku pacientu atbildes reakcijas.

Pediatriskā populācija

Efavirens nav pētīts par 3 gadiem jaunākiem bērniem un bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 13 kg. Pierādījumi liecina, ka lietojot ļoti maziem bērniem, efavirens var mainīt farmakokinētiskās īpašības. Šo apsvērumu dēļ efavirensu nevar ordinēt bērniem, kuri jaunāki par 3 gadiem.

Par izsitumiem bija ziņots 26 no 57 bērniem (46%), kuri 48 nedēļas lietoja efavirensu, un 3 pacientiem tie bija nopietni. Iespējams, ka, pirms efavirensa terapijas uzsākšanas, bērniem ir lietderīgi profilaktiski izmantot piemērotus antihistamīna līdzekļus.

Benzilspirts (E1519)

Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Efavirens *in vivo* inducē CYP3A4 un CYP2B6 un UGT1A1. Vielām, kas ir šo enzīmu substrāti, var būt pazemināta koncentrācija plazmā, ja tās tiek nozīmētas vienlaicīgi ar efavirensu. *In vitro* efavirens ir arī CYP3A4 inhibitors. Tādēļ teorētiski efavirens var vispirms palielināt CYP3A4 substrātu iedarbības intensitāti, un, lietojot CYP3A4 substrātus ar šauru terapeitisko indeksu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.3. apakšpunktu). Efavirens var būt CYP2C19 un CYP2C9 induktors; tomēr *in vitro* tika novērota arī inhibīcija un tāpēc, lietojot vienlaikus ar šo enzīmu substrātiem, kopējā ietekme nav skaidra (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Efavirensa koncentrācija plazmā var palielināties, ja to lieto kopā ar zālēm (piemēram, ritonavīru) vai uzturu (piemēram, greipfrūtu sulu), kas inhibē CYP3A4 vai CYP2B6 aktivitāti.

Vielas vai augu valsts preparāti (piemēram, *Ginkgo biloba* ekstrakti un asinszāle), kuras inducē šos enzīmus, var izraisīt efavirensa koncentrācijas pazemināšanos plazmā. Vienlaicīga lietošana kopā ar asinszāli ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga lietošana kopā ar *Ginkgo biloba* ekstraktiem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Efavirensa lietošana vienlaicīgi ar metamizolu, kas ir metabolizējošo enzīmu, tostarp CYP2B6 un CYP3A4 inducētājs, var samazināt šo zāļu koncentrāciju plazmā un potenciāli mazināt to klīnisko efektivitāti. Tāpēc, lietojot efavirensu vienlaicīgi ar metamizolu, ieteicams ievērot piesardzību; atbilstoši jāuzrauga klīniskā atbildes reakcija un/vai zāļu līmenis.

QT pagarinošas zāles

Efavirens ir kontrindicēts, ja vienlaicīgi tiek lietotas tādas zāles (tās var pagarināt QTc intervālu un izraisīt *Torsade de Pointes*) kā: IA un III klases antiaritmīki, neiroleptiķi un antidepresanti, dažas

antibiotikas, ieskaitot dažus medikamentus no šādām klasēm: makrolīdi, fluorhinoloni, imidazola un triazola pretsēnīšu līdzekļi, daži antihistamīni bez sedatīva efekta (terfenadīns, astemizols), cisaprīds, flekainīds, daži pretmalārijas medikamenti un metadons (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Vienlaikus lietošanas kontraindikācijas

Efavirenu nedrīkst lietot kopā ar terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, midazolāmu, triazolāmu, pimoziīdu, bepridilu vai melnā rudzu grauda alkaloīdu preparātiem (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīnu), jo to metabolisma kavēšana var izraisīt nopietnas, dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Efavirenu nedrīkst lietot kopā ar elbasvīru/grazoprevīru, jo sagaidāms, ka zāles metabolizējošo enzīmu un/vai transporta proteīnu indukcijas dēļ būtiski samazināsies elbasvīra un grazoprevīra koncentrācija plazmā, un sagaidāms, ka tā rezultāts būs viroloģiskās atbildes reakcijas pret elbasvīru/grazoprevīru zudums (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Asinszāle (*Hypericum perforatum*)

Efavirenu nedrīkst lietot kopā ar asinszāli vai augu valsts preparātiem, kas satur asinszāli. Lietojot kopā ar asinszāli, sakarā ar asinszāles izraisīto zāļu metabolizējošo enzīmu un/vai transporta proteīnu aktivāciju var samazināties efavirena līmenis plazmā. Ja pacients jau lieto asinszāli, asinszāles lietošana jāpārtrauc, jāpārbauda vīrusa slodze un efavirena līmenis, ja iespējams. Pārtraucot asinszāles lietošanu, efavirena līmenis var paaugstināties un efavirena devu iespējams vajadzēs pielāgot. Asinszāles stimulējošā iedarbība var turpināties vismaz 2 nedēļas pēc tās lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Prazikvantels

Vienlaicīga lietošana ar prazikvantelu nav ieteicama, jo ievērojami samazinās prazikvantela koncentrācija plazmā un pastāv ārstēšanas neveiksmes risks, ko izraisa efavirena pastiprināta metabolizēšanās aknās. Ja ir nepieciešams lietot šādu zāļu kombināciju, var apsvērt prazikvantela devas palielināšanu.

Cita mijiedarbība

Mijiedarbība starp efavirenu un proteāzes inhibitoriem, pretretrovīrusu līdzekļiem, kas nav proteāzes inhibitori un citām ne–pretretrovīrusu zālēm uzskaitīta zemāk 2. tabulā (darbības pastiprināšanās apzīmēta ar “↑”, samazināšanās ar “↓”, bez izmaiņām ar “↔” un vienu reizi ik pēc 8 vai 12 stundām ar “q8h” vai “q12h”). Iekavās norādīts 90% vai 95% ticamības intervāls, ja piemērojams. Pētījumi tika veikti veseliem indivīdiem, ja vien nav norādīts citādāk.

2. tabula. Efavirensa mijiedarbība ar citām zālēm pieaugušajiem

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams ^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
HIV pretvīrusu līdzekļi		
Proteāzes inhibitori (PI)		
Atazanavīrs/ritonavīrs/efavirens (400 mg vienu reizi dienā/100 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā, viss ēdienreizes laikā)	Atazanavīrs (pm): AUC: ↔* (↓ 9 līdz ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 līdz ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 līdz ↓ 51)	Efavirensu neiesaka lietot kopā ar atazanavīru/ritonavīru. Ja nepieciešama atazanavīra lietošana kopā ar NNRTI, reizē ar rūpīgu klīnisko novērošanu jāapsver iespēja palielināt gan atazanavīra, gan ritonavīra devas attiecīgi līdz 400 mg un 200 mg, tos lietojot kopā ar efavirensu.
Atazanavīrs/ritonavīrs/efavirens (400 mg vienu reizi dienā/200 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā, viss ēdienreizes laikā)	Atazanavīrs (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 līdz ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 līdz ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 līdz ↑ 49) (CYP3A4 indukcija). * Salīdzinot ar atazanavīru 300 mg/ritonavīru 100 mg lietojot vienu reizi dienā, vakarā, bez efavirensa. Šī atazanavīra C _{min} samazināšanās var negatīvi ietekmēt atazanavīra iedarbību. ** pamatojoties uz vēsturisko datu salīdzinājumu	
Darunavīrs/ritonavīrs/efavirens (300 mg divas reizes dienā*/100 mg divas reizes dienā/600 mg vienu reizi dienā) *mazāk par ieteicamām devām, līdzīgi rezultāti ir sagaidāmi lietojot ieteicamās devas	Darunavīrs: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 indukcija) Efavirens: AUC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 inhibīcija)	Efavirensa lietošana kopā ar 800/100 mg darunavīra/ritonavīra vienu reizi dienā var izraisīt suboptimālu darunavīra C _{min} . Ja efavirens ir jālieto kopā ar darunavīru/ritonavīru, jālieto ārstēšanas shēma ar 600/100 mg darunavīra/ritonavīra divas reizes dienā. Šo kombināciju jālieto piesardzīgi. Skatīt arī informāciju par ritonavīru zemāk.
Fosamprenavīrs/ritonavīrs/efavirens (700 mg divas reizes dienā/100 mg divas reizes dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro.	Nevienām no šīm zālēm deva nav jāpielāgo. Par ritonavīru skatīt arī tabulā zemāk.
Fosamprenavīrs/nelfinavīrs/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta.	Nevienām no šīm zālēm deva nav jāpielāgo.
Fosamprenavīrs/sakvinavīrs/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta.	Nav ieteicama, jo paredzama abu PI iedarbības būtiska samazināšanās.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
Indinavīrs/efavirens (800 mg q8h/200 mg vienu reizi dienā)	Indinavīrs: AUC : ↓ 31% (↓ 8 līdz ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Lietojot 1000 mg indinavīra q8h kopā ar 600 mg efavirensa vienu reizi dienā, tika novērota indinavīra iedarbības samazināšanās. (CYP3A4 indukcija) Efavirens: Nav klīniski nozīmīgas farmakokinētiskās mijiedarbības.	Tā kā indinavīra koncentrācijas samazināšanās klīniskā nozīme nav noteikta, jāņem vērā novērotās farmakokinētiskās mijiedarbības nozīme, ja izvēlas terapijas shēmu, kas satur gan efavirensu, gan indinavīru. Lietojot kopā ar indinavīru vai indinavīru/ritonavīru, efavirensa deva nav jāpielāgo. Par ritonavīru skatīt arī zemāk.
Indinavīrs/ritonavīrs/efavirens (800 mg divas reizes dienā/100 mg divas reizes dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Indinavīrs: AUC: ↓ 25% (↓ 16 līdz ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 līdz ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 līdz ↓ 59) ^b Efavirens: Nav klīniski nozīmīgas farmakokinētiskās mijiedarbības. Indinavīra ģeometriski vidējais C _{min} (0,33 mg/l), ja to lieto kopā ar ritonavīru un efavirensu, bija augstāks kā vidējais iepriekš pētījumos noteiktais C _{min} (0,15 mg/l), kur lietoja tikai indinavīru pa 800 mg q8h. Ar HIV-1 inficētiem pacientiem (n = 6) indinavīra un efavirensa farmakokinētika kopumā bija līdzīga tai, ko novēroja neinficētiem brīvprātīgajiem.	
Lopinavīrs/ritonavīra mīkstās kapsulas vai šķīdums iekšķīgai lietošanai/efavirens Lopinavīrs/ritonavīra tabletes/efavirens	Būtiski samazinājās lopinavīra iedarbība.	Jārēķinās, ka, lietojot kopā ar efavirensu, lopinavīra/ritonavīra mīksto kapsulu vai šķīduma iekšķīgai lietošanai devas jāpalielina par 33% (4 kapsulas/~6,5 ml divas reizes dienā 3 kapsulas/5 ml divas reizes dienā vietā). Jāpievērš uzmanība, ka dažiem pacientiem šāda devu pielāgošana var būt par mazu. Lietojot kopā ar 600 mg efavirensa vienu reizi dienā, lopinavīra/ritonavīra tablešu deva jāpalielina līdz 500/125 mg divas reizes dienā.
(400/100 mg divas reizes dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Lopinavīra koncentrācija: ↓ 30–40%	Par ritonavīru skatīt arī tabulā zemāk.
(500/125 mg divas reizes dienā /600 mg vienu reizi dienā)	Lopinavīra koncentrācija: līdzīgi kā lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg divas reizes dienā bez efavirensa	

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
Nelfinavīrs/efavirens (750 mg q8h/600 mg vienu reizi dienā)	Nelfinavīrs: AUC: ↑ 20% (↑ 8 līdz ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 līdz ↑ 33) Kombinācija bija visumā labi panesama.	Nevienām no zālēm devas nav jāpielāgo.
Ritonavīrs/efavirens (500 mg divas reizes dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Ritonavīrs: AUC no rīta: ↑ 18% (↑ 6 līdz ↑ 33) AUC vakarā: ↔ C _{max} no rīta: ↑ 24% (↑ 12 līdz ↑ 38) C _{max} vakarā: ↔ C _{min} no rīta: ↑ 42% (↑ 9 līdz ↑ 86) ^b C _{min} vakarā: ↑ 24% (↑ 3 līdz ↑ 50) ^b Efavirens: AUC: ↑ 21% (↑ 10 līdz ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 līdz ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 līdz ↑ 46) ^b (CYP–mediētā oksidatīvā metabolisma inhibīcija) Ja efavirensu lietoja kopā ar ritonavīru 500 mg vai 600 mg divas reizes dienā, kombinācija nebija labi panesama (piemēram, novēroja reiboni, sliktu dūšu, parestēziju un aknu enzīmu pieaugumu). Nav pietiekamas informācijas par vienlaikus efavirensa un ritonavīra mazu devu (100 mg vienu vai divas reizes dienā) lietošanas panesību.	Ja efavirensu lieto kopā ar ritonavīra mazām devām, jāreķinās ar iespēju, ka farmakodinamiskās mijiedarbības dēļ pieaugs efavirensa izraisīto blakusparādību biežums.
Sakvinavīrs/ritonavīrs/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta.	Dati devas ieteikšanai nav pieejami. Par ritonavīru skatīt augstāk. Neiesaka lietot efavirensu kombinācijā ar sakvinavīru kā vienīgo proteāzes inhibitoru.
CCR5 antagonisti		
Maraviroks/efavirens (100 mg divas reizes dienā /600 mg vienu reizi dienā)	Maraviroks: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 līdz ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 līdz ↓ 62) Efavirensa koncentrācijas netika noteiktas, nav paredzama ietekme.	Skatīt zāļu aprakstu par maraviroku saturošām zālēm.
Integrāzes ķēdes pārvietošanas inhibitori		
Raltegravīrs/efavirens (400 mg reizes deva/ –)	Raltegravīrs: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (UGT1A1 indukcija)	Raltegravīra deva nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams ^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
NRTI un NNRTI		
NRTI/efavirens	Speciāli zāļu mijiedarbības pētījumi ar efavirensu un citiem NRTI, izņemot lamivudīnu, zidovudīnu un tenofovīra dizoproksilu, nav veikti. Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav sagaidāma, jo NRTI metabolizējas citādi nekā efavirens, un ir maz ticams, ka tie varētu konkurēt par vieniem un tiem pašiem metabolajiem enzīmiem un eliminācijas ceļiem.	Nevienām no zālēm devas nav jāpielāgo.
NNRTI/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā divu NNRTI lietošana nenodrošina papildus efektivitāti vai drošību, efavirensu neiesaka lietot kopā ar vēl kādu citu NNRTI.
C hepatīta pretvīrusu līdzekļi		
Boceprevīrs/Efavirens (800 mg 3 reizes dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Boceprevīrs: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirens: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (CYP3A indukcija – ietekme uz boceprevīru) *0-8 stundas Nav ietekmes (↔) vienāds vidējās aprēķinātās vērtības samazinājumu ≤20% vai vidējās aprēķinātās vērtības palielinājumu ≤25%	Lietojot kopā ar efavirensu, boceprevīra minimālā koncentrācija plazmā samazinās. Novērotās boceprevīra minimālās koncentrācijas samazināšanās plazmā klīniskā nozīme tieši nav vērtēta.
Telaprevīrs/Efavirens (1125 mg q8h/600 mg vienu reizi dienā)	Telaprevīrs (attiecībā pret 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 līdz ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 līdz ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 līdz ↓ 34)% Efavirens: AUC: ↓ 18% (↓ 10 līdz ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 līdz ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 līdz ↓ 19)% (efavirensa izraisīta CYP3A indukcija)	Ja efavirensu un telaprevīru lieto vienlaikus, 1125 mg telaprevīra deva jālieto ik pēc 8 stundām.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenu
Simeprevīrs/Efavirens (150 mg vienu reizi dienā /600 mg vienu reizi dienā)	Simeprevīrs: AUC: ↓ 71% (↓ 67 to ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 to ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 to ↓ 92) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Nav ietekmes (↔) vienāds vidējās aprēķinātās vērtības samazinājumu ≤20% vai vidējās aprēķinātās vērtības palielinājumu ≤25% (CYP3A4 enzīmu indukcija)	Lietojot vienlaicīgi simeprevīru un efavirenu, efavirena izraisītas CYP3A indukcijas rezultātā, nozīmīgi samazinās simeprevīra koncentrācija plazmā un var zust simeprevīra terapeitiskā ietekme. Simeprevīra un efavirena vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Elbasvīrs/grazoprevīrs	Elbasvīrs: AUC: ↓54% C _{max} : ↓45% Grazoprevīrs: AUC: ↓83% C _{max} : ↓87%	STOCRIN un elbasvīra/grazoprevīra vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo rezultāts var būt viroloģiskās atbildes reakcijas pret elbasvīru/grazoprevīru zudums. Tā cēlonis ir būtiska elbasvīra un grazoprevīra koncentrācijas plazmā samazināšanās CYP3A4 vai P-gp indukcijas dēļ (papildu informāciju skatīt elbasvīra/grazoprevīra zāļu aprakstā).
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs sofosbuvīrs/velpatasvīrs/ voksilaprevīrs	Sofosbuvīrs: C _{max} ↑38% Velpatasvīrs AUC ↓53% C _{max} ↓47% C _{min} ↓57% Sagaidāms: ↓Voksilaprevīrs	Ir pierādīts, ka efavirena/emtricitabīna/tenofovirā dizoproksila un sofosbuvīra/velpatasvīra vienlaicīga lietošana būtiski samazina velpatasvīra koncentrāciju plazmā, kā cēlonis ir efavirena izraisīta CYP3A indukcija, un rezultāts var būt velpatasvīra terapeitiskās iedarbības zudums. Lai gan pētījumi nav veikti, sagaidāma līdzīga voksilaprevīra iedarbības samazināšanās. STOCRIN un sofosbuvīra/velpatasvīra vai sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama (papildu informāciju skatīt sofosbuvīra/velpatasvīra un sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra zāļu aprakstos).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenzu
Glekaprevīrs/pibrentasvīrs	↓Glekaprevīrs ↓Pibrentasvīrs	Glekaprevīra/pibrentasvīra lietošana vienlaikus ar efavirenzu var nozīmīgi samazināt glekaprevīra un pibrentasvīra plazmas koncentrāciju, izraisot terapeitiskā efekta samazināšanos. Glekaprevīra/pibrentasvīra lietošana vienlaikus ar efavirenzu nav ieteicama. Sīkāku informāciju skatīt glekaprevīra/pibrentasvīra produkta informācijā.
Antibiotikas		
Azitromicīns/efavirenz (600 mg reizes deva/400 mg vienu reizi dienā)	Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
Klaritromicīns/efavirenz (500 mg q12h/400 mg vienu reizi dienā)	Klaritromicīns: AUC: ↓ 39% (↓ 30 līdz ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 līdz ↓ 35) Klaritromicīna 14–hidroksimetabolīts: AUC: ↑ 34% (↑ 18 līdz ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 līdz ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 līdz ↑ 19) (CYP3A4 indukcija) 46% neinficētu brīvpātīgo parādījās izsitumi, ja viņi lietoja efavirenzu un klaritromicīnu.	Klaritromicīna plazmas līmeņa izmaiņu klīniskā nozīme nav zināma. Vajadzētu apsvērt klaritromicīna aizvietošanas iespējas (piemēram, azitromicīns). Efavirenza deva nav jāpielāgo.
Citas makrolīdu grupas antibiotikas (piemēram, eritromicīns)/efavirenz	Mijiedarbība nav pētīta.	Dati devas ieteikšanai nav pieejami.
Pretmikobaktēriju līdzekļi		
Rifabutināns/efavirenz (300 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Rifabutināns: AUC: ↓ 38% (↓ 28 līdz ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 līdz ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 līdz ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 līdz ↑ 1) (CYP3A4 indukcija)	Rifabutināna dienas deva jāpalielina par 50%, ja to lieto kopā ar efavirenzu. Jāapsver rifabutināna devas dubultošana, ja rifabutinānu lieto 2 vai 3 reizes nedēļā kopā ar efavirenzu. Šīs devas pielāgošanas klīniskā nozīme nav pienācīgi novērtēta. Pielāgojot devu, jāņem vērā individuālā zāļu panesība un virusoloģiskā reakcija (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
Rifampicīns/efavirens (600 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Efavirens: AUC: ↓ 26% (↓ 15 līdz ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 līdz ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 līdz ↓ 46) (CYP3A4 un CYP2B6 indukcija)	Lietojot kopā ar rifampicīnu pacientiem ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk, līdz 800 mg dienā palielinātai efavirensa devai būs līdzīga iedarbība kā 600 mg dienas devai, ja tā lietota bez rifampicīna. Šādas devu pielāgošanas klīniskais efekts nav pilnībā izvērtēts. Veicot devu pielāgošanu, jāņem vērā individuāla panesība un virusoloģiskā atbildes reakcija (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rifampicīna deva nav jāpielāgo, ieskaitot 600 mg.
Pretsēnīšu līdzekļi		
Itrakonazols/efavirens (200 mg q12h/600 mg vienu reizi dienā)	Itrakonazols: AUC: ↓ 39% (↓ 21 līdz ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 līdz ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 līdz ↓ 58) (itakonazola koncentrācijas samazināšanās: CYP3A4 indukcija) Hidroksiittrakonazols: AUC: ↓ 37% (↓ 14 līdz ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 līdz ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 līdz ↓ 60) Efavirens: Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskās izmaiņas nenovēro.	Tā kā itrakonazolam nav dozēšanas ieteikumu, jāapsver cita pretvēža līdzekļa lietošana.
Posakonazols/efavirens —/400 mg vienu reizi dienā	Posakonazols: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G indukcija)	Jāizvairās no posakonazola lietošanas kopā ar efavirensu, ja vien paredzamais ieguvums neatsver iespējamo risku pacientam.
Vorikonazols/efavirens (200 mg divas reizes dienā/400 mg vienu reizi dienā) Vorikonazols/efavirens (400 mg divas reizes dienā/300 mg vienu reizi dienā)	Vorikonazols: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirens: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% Vorikonazols: AUC: ↓ 7% (↓ 23 līdz ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 līdz ↑ 53) * Efavirens: AUC: ↑ 17% (↑ 6 līdz ↑ 29) ** C _{max} : ↔ ** *salīdzinot tikai ar 200 mg divas reizes dienā ** salīdzinot tikai ar 600 mg vienu reizi dienā (oksidatīvā metabolisma konkurējošā inhibīcija)	Ja efavirensu lieto kopā ar vorikonazolu, vorikonazola uzturošā deva jāpalielina līdz 400 mg divas reizes dienā un efavirensa deva jāsamazina par 50%, t.i., līdz 300 mg vienu reizi dienā. Ja vorikonazola lietošana tiek pārtraukta, jāturpina lietot efavirensa sākuma deva.
Flukonazols/efavirens (200 mg vienu reizi dienā/400 mg vienu reizi dienā)	Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro.	Nevienām no zālēm devas nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
Ketokonazols un citi imidazola pretsēnīšu līdzekļi	Mijiedarbība nav pētīta.	Dati devas ieteikšanai nav pieejami.
<i>Pretmalārijas līdzekļi</i>		
Artemeters/ Lumefantrīns/ Efavirens 20/120 mg, 6 devas pa 4 tabletēm katrā 3 dienas/ 600 mg vienu reizi dienā	Artemeters: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihidroartemisinīns: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrīns: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirens: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 aktivizēšanai)	Tā kā artemetera, dihidroartemisinīna vai lumefantrīna koncentrācijas samazināšanās var mazināt pretmalārijas zāļu efektivitāti jāievēro piesardzība efavirensu lietojot kopā ar artemeteru/lumefantrīnu.
Atovakvons un proguanila hidrohlorīds/efavirens (250/100 mg reizes deva/600 mg vienu reizi dienā)	Atovakvons: AUC: ↓ 75% (↓ 62 līdz ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 līdz ↓ 61) Proguanils: AUC: ↓ 43% (↓ 7 līdz ↓ 65) C _{max} : ↔	Jāizvairās no atovakvona/proguanila lietošanas kopā ar efavirensu.
<i>KUNĢA SKĀBES LĪMENI PAZEMINOŠIE LĪDZEKĻI</i>		
Alumīnija hidroksīds–magnija hidroksīds–simetikona antacīdie līdzekļi/efavirens (30 ml reizes deva/400 mg reizes deva) Famotidīns/efavirens (40 mg reizes deva/400 mg reizes deva)	Ne alumīnija/magnija hidroksīda antacīdie līdzekļi, ne famotidīns efavirensa absorbciju neietekmē.	Lietojot efavirensu kopā ar zālēm, kas izmaina kuņģa pH, nav sagaidāms, ka tas ietekmēs efavirensa absorbciju.
<i>PRETTRAUKSMES LĪDZEKĻI</i>		
Lorazepāms/efavirens (2 mg reizes deva/600 mg vienu reizi dienā)	Lorazepāms: AUC: ↑ 7% (↑ 1 līdz ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 līdz ↑ 32) Šīs izmaiņas nav uzskatāmas par klīniski nozīmīgām.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
<i>ANTIKOAGULANTI</i>		
Varfarīns/efavirens Acenokumarols/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Efavirens, iespējams, paaugstina vai pazemina varfarīna vai acenokumarola koncentrāciju plazmā un iedarbību.	Var būt nepieciešama varfarīna vai acenokumarola devas pielāgošana.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams ^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns/efavirens (400 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Karbamazepīns: AUC: ↓ 27% (↓ 20 līdz ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 līdz ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 līdz ↓ 44) Efavirens: AUC: ↓ 36% (↓ 32 līdz ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 līdz ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 līdz ↓ 53) (karbamazepīna koncentrācijas samazināšanās: CYP3A4 indukcija; efavirensa koncentrācijas samazināšanās: CYP3A4 un CYP2B6 indukcija) Aktīvā karbamazepīna epoksīda metabolīta līdzsvara koncentrācijas AUC, C _{max} un C _{min} palika nemainīgs. Lielāku efavirensa vai karbamazepīna devu vienlaikus lietošana nav pēģināta.	Nav dozēšanas ieteikumu. Vajadzētu lietot alternatīvu pretkrampju līdzekli. Periodiski jākontrolē karbamazepīna plazmas līmenis.
Fenitoīns, fenobarbitāls un citi pretkrampju līdzekļi, kas ir CYP450 izoenzīmu substrāti	Mijiedarbība nav pēģināta. Kopā ar efavirensu iespējama fenitoīna, fenobarbitāla un citu pretkrampju līdzekļu, kas ir CYP450 izoenzīmu substrāti, plazmas koncentrācijas samazināšanās vai paaugstināšanās.	Ja efavirensu lieto kopā ar tādu pretkrampju līdzekli, kas ir CYP450 izoenzīma substrāts, periodiski jākontrolē pretkrampju līdzekļa līmenis.
Valproiskābe/efavirens (250 mg divas reizes dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Klīniski nozīmīgas ietekmes uz efavirensa farmakokinētiku nav. Ierobežoti dati liecina, ka klīniski nozīmīgas ietekmes uz valproiskābes farmakokinētiku nav.	Efavirensa deva nav jāpielāgo. Pacienti jānovēro attiecībā uz pretkrampju terapijas efektivitāti.
Vigabatrīns/efavirens Gabapentīns/efavirens	Mijiedarbība nav pēģināta. Nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība, jo vigabatrīns un gabapentīns izdalās neizmainītā veidā tikai ar urīnu, un ir maz ticams, ka tie konkurēs ar tiem pašiem metabolisma enzīmiem un eliminācijas ceļiem kā efavirens.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
ANTIDEPRESANTI		
Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – SSRIs)		
Sertralīns/efavirens (50 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Sertralīns: AUC: ↓ 39% (↓ 27 līdz ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 līdz ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 līdz ↓ 58) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 līdz ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas jāpalielina sertralīna deva. Efavirensa deva nav jāpielāgo.
Paroksetīns/efavirens (20 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
Fluoksetīns/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Tā kā fluoksetīnam un paroksetīnam ir līdzīgs metabolisma profils, t.i., izteikts CYP2D6 inhibīcijas efekts, iespējams, ka arī ar fluoksetīnu mijiedarbību nenovēros.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
Noradrenalīna un dopamīna atpakaļsaistes inhibitori		
Bupropions/efavirens [150 mg reizes deva (ilgstošas darbības)/600 mg vienu reizi dienā]	Bupropions: AUC: ↓ 55% (↓ 48 līdz ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 līdz ↓ 47) Hidroksibupropions: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 līdz ↑ 80) (CYP2B6 indukcija)	Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas jāpalielina bupropiona deva, taču nedrīkst pārsniegt bupropiona maksimālo ieteicamo devu. Efavirensa devas pielāgošana nav nepieciešama.
ANTIISTAMĪNI		
Cetirizīns/efavirens (10 mg reizes deva/600 mg vienu reizi dienā)	Cetirizīns: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 līdz ↓ 30) Šīs izmaiņas nav klīniski nozīmīgas. Efavirens: Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
KARDIOVASKULĀRIE LĪDZEKĻI		
Kalcija kanālu blokatori		
Diltiazēms/efavirens (240 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Diltiazēms: AUC: ↓ 69% (↓ 55 līdz ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 līdz ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 līdz ↓ 75) Dezacetildiltiazēms: AUC: ↓ 75% (↓ 59 līdz ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 līdz ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 līdz ↓ 75) N-monodezmetil diltiazēms: AUC: ↓ 37% (↓ 17 līdz ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 līdz ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 līdz ↓ 52) Efavirens: AUC: ↑ 11% (↑ 5 līdz ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 līdz ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 līdz ↑ 26) (CYP3A4 indukcija) Efavirensa farmakokinētikas rādītāju pieaugums nav klīniski nozīmīgs.	Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas jāpielāgo diltiazēma deva (skatīt diltiazēma zāļu aprakstu). Nav nepieciešama efavirensa devas pielāgošana.
Verapamils, felodipīns, nifedipīns un nikardipīns	Mijiedarbība nav pētīta. Ja efavirensu lieto kopā ar kalcija kanālu blokatoriem, kas ir CYP3A4 enzīmu substrāti, iespējama kalcija kanālu blokatoru plazmas koncentrācijas samazināšanās.	Kalcija kanālu blokatoru deva jāpielāgo atbilstoši klīniskās atbildes reakcijai (skatīt kalcija kanālu blokatoru zāļu aprakstu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams ^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
LIPĪDU LĪMENI PAZEMINOŠĀS ZĀLES		
HMG Co–A reduktāzes inhibitori		
Atorvastatīns/efavirens (10 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Atorvastatīns: AUC: ↓ 43% (↓ 34 līdz ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 līdz ↓ 26) 2–hidroksi atorvastatīns: AUC: ↓ 35% (↓ 13 līdz ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 līdz ↓ 23) 4–hidroksi atorvastatīns: AUC: ↓ 4% (↓ 0 līdz ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 līdz ↓ 51) Aktīvie HMG Co–A reduktāzes inhibitori kopā: AUC: ↓ 34% (↓ 21 līdz ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 līdz ↓ 26)	Periodiski jākontrolē holesterīna līmenis. Varētu būt nepieciešams pielāgot atorvastatīna devu (skatīt atorvastatīna zāļu aprakstus). Efavirensa deva nav jāpielāgo.
Pravastatīns/efavirens (40 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Pravastatīns: AUC: ↓ 40% (↓ 26 līdz ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 līdz ↑ 12)	Periodiski jākontrolē holesterīna līmenis. Varētu būt nepieciešams pielāgot pravastatīna devu (skatīt pravastatīna zāļu aprakstus). Efavirensa deva nav jāpielāgo.
Simvastatīns/efavirens (40 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Simvastatīns: AUC: ↓ 69% (↓ 62 līdz ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 līdz ↓ 79) Simvastatīna skābe: AUC: ↓ 58% (↓ 39 līdz ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 līdz ↓ 58) Aktīvie HMG Co–A reduktāzes inhibitori kopā: AUC: ↓ 60% (↓ 52 līdz ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 līdz ↓ 78) (CYP3A4 indukcija) Efavirensa lietošana kopā ar atorvastatīnu, pravastatīnu vai simvastatīnu neietekmēja efavirensa AUC vai C _{max} lielumus.	Periodiski jākontrolē holesterīna līmenis. Varētu būt nepieciešams pielāgot simvastatīna devu (skatīt simvastatīna zāļu aprakstus). Efavirensa deva nav jāpielāgo.
Rosuvastatīns/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Rosuvastatīns lielā daudzumā tiek izvadīts ar fēcēm, tāpēc nav paredzama mijiedarbība ar efavirensu.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenzu
HORMONĀLĀS KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Iekšķīgai lietošanai: Etinilestradiols+norgestimāts/efavirenz (0,035 mg+0,25 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Etinlestradiols: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 līdz ↓ 25) Norelgestromīns (aktīvais metabolīts): AUC: ↓ 64% (↓ 62 līdz ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 līdz ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 līdz ↓ 85) Levonorgestrels (aktīvais metabolīts): AUC: ↓ 83% (↓ 79 līdz ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 līdz ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 līdz ↓ 90) (metabolisma indukcija) Efavirenz: klīniski nozīmīgu mijiedarbību nenovēro. Šo iedarbību klīniskā nozīme nav zināma.	Papildus hormonālās kontracepcijas līdzekļiem jālieto droša kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
Injeksija: Depo–medroksiprogesterona acetāts (DMPA)/efavirenz (150 mg DMPA reizes deva i.m.)	3 mēnešus ilgā zāļu mijiedarbības pētījumā netika konstatētas būtiskas atšķirības MPA farmakokinētiskajos rādītājos pacientēm, kuras saņēma efavirenz saturušu pretretrovīrusu terapiju un pacientēm, kuras nesaņēma pretretrovīrusu terapiju. Līdzīgus rezultātus ieguva arī citi pētnieki, lai gan otrajā pētījumā MPA līmeņi plazmā atšķīrās vairāk. Abos pētījumos, pacientēm, kas saņēma efavirenz un DMPA, progesterona līmenis plazmā saglabājās zems, atbilstoši saglabājot ovulāciju nomācošo iedarbību.	Sakarā ar ierobežoto pieejamo informāciju, papildus hormonālās kontracepcijas līdzekļiem jālieto droša kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
Implanti: Etonogestrels/efavirenz	Iespējama samazināta etonogestreļa iedarbība (CYP3A4 indukcija). Pēcreģistrācijas periodā saņemti atsevišķi ziņojumi par etonogestreļa kontrceptīvās iedarbības trūkumu pacientēm, kuras lietoja efavirenz.	Papildus hormonālās kontracepcijas līdzekļiem jālieto droša kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
IMŪNSUPRESANTI		
Imūnsupresanti, kurus metabolizē CYP3A4 (piemēram, ciklosporīns, takrolīms, sirolīms)/efavirenz	Mijiedarbība nav pētīta. Iespējama samazināta imūnsupresanta iedarbība (CYP3A4 indukcija). Nav paredzams, ka šie imūnsupresanti ietekmēs efavirenz iedarbību.	Iespējams būs nepieciešams pielāgot imūnsupresantu devu. Uzsākot vai pārtraucot terapiju ar efavirenz, ieteicams vismaz 2 nedēļas rūpīgi kontrolēt imūnsupresanta koncentrāciju (kamēr tiek sasniegta stabila koncentrācija).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams ^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenu
OPIOĪDI		
Metadons/efavirens (stabila uzturošā deva, 35–100 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Metadons: AUC: ↓ 52% (↓ 33 līdz ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 līdz ↓ 59) (CYP3A4 indukcija) Pētījumā HIV inficētiem intravenozo zāļu lietotājiem vienlaikus efavirensa un metadona lietošana izraisīja metadona plazmas līmeņa pazemināšanos un opiātu atcelšanas pazīmes. Lai atvieglotu atcelšanas simptomus, metadona deva tika palielināta par vidēji 22%. Metadona/efavirensa mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 indukcija.	Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar efavirenu QTc pagarināšanās riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Buprenorfīns/naloksons/efavirens	Buprenorfīns: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfīns: AUC: ↓ 71% Efavirens: Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro.	Neskatoties uz buprenorfīnu iedarbības samazināšanos, pacientiem nenovēroja abstinences simptomus. Var nebūt nepieciešama buprenorfīna vai efavirensa devu pielāgošana, tos lietojot kopā.

^a 90% ticamības intervāls, ja vien nav norādīts citādāk.

^b 95% ticamības intervāls.

Citas mijiedarbības: Efavirens nesaistās ar kanabinoīdu receptoriem. Skrīninga pārbaudēs novēroja viltus pozitīvu urīna kanabionīdu testu HIV neinficētiem un HIV inficētiem pacientiem, kuri saņēma efavirenu. Šādos gadījumos ieteicama apstiprinoša pārbaude ar precīzākām metodēm, tādām kā gāzu hromatogrāfija/masas spektrometrija.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Vienmēr vienlaicīgi ar citiem kontracepcijas līdzekļiem (piemēram, perorālajiem vai citiem hormonālās kontracepcijas līdzekļiem, skatīt 4.5. apakšpunktu) jāizmanto kontracepcijas barjermetode. Tā kā efavirensam ir garš eliminācijas pusperiods, 12 nedēļas pēc efavirensa lietošanas pārtraukšanas iesaka lietot atbilstošus kontracepcijas līdzekļus.

Grūtniecība

Efavirensu nedrīkst lietot grūtniecības periodā, ja vien šāda terapija ir nepieciešama pacientes klīniskā stāvokļa dēļ. Sievietēm reproduktīvajā vecumā pirms efavirensa terapijas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Par nervu caurulītes bojājumiem, tai skaitā meningomielocēli, kopumā bijuši septiņi retrospektīvi ziņojumi no kopējā grūtnieču skaita, kuras saņēma efavirensu saturošu terapiju pirmā grūtniecības trimestra laikā (izņemot efavirensu saturošas fiksētas devas kombinācijas tabletes). Divi papildu gadījumi (1 prospektīvs un 1 retrospektīvs) tajā skaitā gadījumi, kas atbilst nervu caurulītes

bojājumiem, ir reģistrēti, saņemot fiksētu devu kombinācijas tabletes, kas satur efavirenu, emtricitabīnu un tenofovīra dizoproksilu. Šo gadījumu cēloņsakarība ar efavirenu lietošanu nav noskaidrota, kopsaucējs nav zināms. Tā kā nervu caurulītes bojājumi parādās pirmajās 4 augļa attīstības nedēļās (laikā, kad noslēdzas neirālais vads), tad būtu jāņem vērā potenciālais risks grūtniecēm, kuras efavirenu saņem pirmā grūtniecības trimestra laikā.

Sākot ar 2013. gada jūliju, pretretrovīrusu grūtniecības reģistrā (Antiretroviral Pregnancy Registry–APR) saņemti prospektīvi ziņojumi par efavirenu saturošu terapiju iedarbību 904 grūtniecēm pirmā trimestra laikā, kur dzimuši 766 dzīvi jaundzimušie. Vienam bērnam tika ziņots par nervu caurulītes bojājumu, un pārējo dzemdību defektu biežums un veids bija līdzīgs tam, ko novēroja bērniem, kuriem bijusi efavirenu nesaturošu terapiju shēmu iedarbība, kā arī HIV negatīvo bērnu kontroles grupā. Nervu caurulītes bojājumu sastopamība vispārējā populācijā ir no 0,5 līdz 1 gadījumam uz katriem 1000 dzīvi dzimušajiem.

Tika novērotas malformācijas ar efavirenu ārstētu pērtiķu embrijiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Efavirens izdalās mātes pienā cilvēkam. Ir nepietiekama informācija par efavirenu ietekmi uz jaundzimušo/ mazuli. Nevar izslēgt risku mazulim. Ārstēšanas laikā ar efavirenu jāpārtrauc barot bērnu ar krūti. Lai izvairītos no HIV pārnesšanas zīdāinim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Efavirenu ietekme uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti tika novērtēta tikai lietojot devas, ar kurām tika sasniegta sistēmiskā zāļu iedarbība, kas līdzvērtīga vai zemāka nekā cilvēkiem, kuri lietoja ieteiktās efavirenu devas. Šajos pētījumos efavirens nepasliktināja pārošanos vai fertilitāti žurku tēviņiem un mātītēm (lietojot devas līdz 100 mg/kg/divreiz dienā) un neietekmēja ārstēto žurku tēviņu spermu vai pēcnācējus (lietojot devas līdz 200 mg/divreiz dienā). Žurku mātītēm, kurām tika dots efavirens, piedzimušo pēcnācēju reproduktīvā funkcija netika ietekmēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Efavirens var izraisīt reiboni un/vai miegainību, pazemināt koncentrēšanās spējas. Pacienti ir jānorāda, ka gadījumā, ja parādās šie simptomi, viņiem vajadzētu izvairīties no iespējami bīstamiem uzdevumiem, piemēram, autovadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošuma profilu

Efavirens ir pētīts vairāk nekā 9000 pacientu. 1008 pieaugušu pacientu apakšgrupā, kas kontrolētos klīniskajos pētījumos saņēma 600 mg efavirenu dienā kombinācijā ar PI un/vai NRTI, visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ar vismaz mērenu intensitāti un vismaz 5% pacientu, bija izsitumi (11,6%), reibonis (8,5%), slikta dūša (8,0%), galvassāpes (5,7%) un nogurums (5,5%). Visnopietnākās ar efavirenu lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ir izsitumi un nervu sistēmas simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nervu sistēmas simptomi parasti parādās drīz pēc terapijas uzsākšanas un izzūd pēc pirmajām 2–4 nedēļām. Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma efavirenu, ziņots par smagas pakāpes ādas blakusparādībām, tādām kā Stīvensa–Džonsona sindromu un *erythema multiforme*; psihiskām blakusparādībām, ieskaitot smagu depresiju, nāvi pašnāvības gadījumā un psihozei līdzīgu uzvedību; un krampjiem.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos (006) tika novērtēta efavirenu saturošu terapijas shēmu ilgstošas lietošanas drošības profils, kur pacienti saņēma efavirenu + zidovudīnu + lamivudīnu (n = 412, vidējais ilgums 180 nedēļas), efavirenu + indinavīru (n = 415, vidējais ilgums 102 nedēļas), vai

indinavīru + zidovudīnu + lamivudīnu (n = 401, vidējais ilgums 76 nedēļas). Ilgstoša efavirenza lietošana šo pētījumu ietvaros neliecināja par jauniem, ar lietošanas drošību saistītiem gadījumiem.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Zemāk uzskaitītas vidēji smagas vai smagākas nevēlamās blakusparādības, par ko ziņots klīniskajos pētījumos ar efavirenza rekomendētajām devām kombinētajā terapijā (n = 1008), un par kurām ir maz ticams, ka tās ir saistītas ar terapiju (pamatojoties uz pētnieku ziņām). Slīprakstā uzskaitītas arī tās nevēlamās blakusparādības, kuras novērotas pēcreģistrācijas periodā un saistītas ar efavirenzu saturošu antiretrovirālo terapiju shēmu lietošanas. Blakusparādību biežuma iedalījums: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Imūnās sistēmas traucējumi	
retāk	paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
bieži	hipertrigliceridēmija*
retāk	hiperholesterolēmija*
Psihiskie traucējumi	
bieži	patoloģiski sapņi, trauksme, depresija, bezmiegs*
retāk	nenosvērtība, agresija, apjukuma stāvoklis, eiforisks garastāvoklis, halucinācijas, mānija, paranoja, <i>psihoze</i> [‡] , pašnāvības mēģinājumi, domas par pašnāvību, katatonija*
reti	<i>murgi</i> ^{††} , <i>neiroze</i> ^{††} , <i>pašnāvība</i> ^{†††}
Nervu sistēmas traucējumi	
bieži	<i>koordinācijas un līdzsvara traucējumi</i> [‡] , uzmanības traucējumi (3,6%), reibonis (8,5%), galvassāpes (5,7%), miegainība (2,0%)*
retāk	ažītācija, amnēzija, ataksija, koordinācijas traucējumi, konvulsijas, domāšanas traucējumi, <i>trīce</i> [‡]
nav zināmi	<i>encefalopātija</i>
Acu bojājumi	
retāk	redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	
retāk	<i>troksnis ausīs</i> [‡] , reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
retāk	<i>pietvīkums</i> [‡]
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
bieži	sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, vemšana
retāk	pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
bieži	aspartāta aminotransferāzes (AsAT) paaugstināšanās*, alanīna aminotransferāzes (AlAT) paaugstināšanās*, gamma-glutamilttransferāzes (GGT) paaugstināšanās*

retāk	akūts hepatīts
reti	<i>aknu mazspēja^{††*}</i>
Ādas un zemādas audu bojājumi	
ļoti bieži	izsitumi (11,6%)*
bieži	nieze
retāk	<i>erythema multiforme</i> , Stīvensa–Džonsona sindroms*
reti	<i>fotosensibilizācija un ar to saistītais dermatīts[‡]</i>
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
retāk	ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
bieži	nogurums

^{*}, [‡], ^{††} sīkāku informāciju skatīt sadaļā *Atsevišķu blakusparādību apraksts*.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Informācija par pēcreģistrācijas laika novērojumiem

[‡]Šīs blakusparādības tika novērotas pēcreģistrācijas laikā; tomēr biežums noteikts, izmantojot datus no 16 klīniskajiem pētījumiem (n=3969).

^{††} Šīs blakusparādības tika novērotas pēcreģistrācijas periodā, bet par tām nav ziņots kā ar zāļu lietošanu saistītām blakusparādībām 16 klīniskajos pētījumos ar efavirenu ārstētiem pacientiem. Biežuma kategorija "reti" definēta atbilstoši vadlīnijai A par vadlīnijām zāļu aprakstiem (SmPC) (rev. 2, Sept 2009), ko pamato aprēķinātā 95% ticamības intervāla augšējā robeža 0 gadījumiem, novērtējot ar efavirenu ārstēto indivīdu skaitu šajos klīniskajos pētījumos (n=3969).

Izsitumi

Klīniskajos pētījumos pētījumos ādas izsitumi parādījās 26% pacientu, kuri bija ārstēti ar 600 mg efavirena, salīdzinot ar 17% kontroles grupā. 18% pacientu ādas izsitumu izcelsmi saistīja ar efavirena terapiju. Nopietni izsitumi parādījās mazāk nekā 1% ar efavirenu ārstēto pacientu, un 1,7% pārtrauca terapiju izsitumu dēļ. *Erythema multiforme* vai Stīvensa–Džonsona sindroma gadījumu biežums bija apmēram 0,1%.

Izsitumi parasti ir viegli līdz mēreni izteikti makulopapulozī ādas bojājumi, kas parādās pirmo divu efavirena terapijas nedēļu laikā. Lielākajai daļai pacientu izsitumi izzūd viena mēneša laikā, turpinot terapiju ar efavirenu. Efavirenu var atkārtoti uzsākt pacientiem, kuriem terapija pārtraukta izsitumu dēļ. Atsākot efavirenu, iesaka lietot piemērotus antihistamīnus un/vai kortikosteroīdus.

Pieredze efavirena lietošanā pacientiem, kas bija pārtraukuši citu NNRTI klases pretvīrusu līdzekļu lietošanu, ir ierobežota. Ziņojumu biežumu par atkārtotiem izsitumiem pēc nevirapīna nomaiņas uz efavirena terapiju pamato retrospektīvie kohorta dati no publikācijām, un tas ir amplitūdā no 13 līdz 18%, salīdzinot ar ziņojumu skaitu, ko novēroja ar efavirenu ārstētajiem pacientiem klīniskajos pētījumos. (Skatīt 4.4. apakšpunktu).

Psihiskie simptomi

Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēmuši efavirenu, novēroja nopietnas psihiskas nevēlamas blakusparādības. Specifisko smago psihisko blakusparādību biežums kontrolētajos pētījumos bija:

	Pacientiem, kas saņēma efavirenu (n=1008):	Pacientiem, kas saņēma kontroles zāles (n=635):
– smaga depresija	1,6%	0,6%
– pašnāvības tieksme	0,6%	0,3%
– neveiksmīgi pašnāvības mēģinājumi	0,4%	0%
– agresīva uzvedība	0,4%	0,3%
– paranoidālas reakcijas	0,4%	0,3%
– maniakālas reakcijas	0,1%	0%

Pacientiem ar psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir lielāks šo nopietno psihisko blakusparādību risks. Katras augstākminētās blakusparādības biežums ir diapazonā no 0,3% maniakālām reakcijām līdz 2,0% gan smagai depresijai, gan suicīdām domām. Arī pēcreģistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par suicīdu izraisītu nāvi, murgiem, psihozei līdzīgu uzvedību un katatoniju.

Nervu sistēmas simptomi

Kontrolētos klīniskajos pētījumos ir bieži aprakstītas blakusparādības, pie kurām pieder (bet ne tikai): reibonis, bezmiegs, miegainība, traucētas koncentrēšanās spējas un sapņu traucējumi. Šajā terapijas grupā 19% (2,0% smagus) pacientu izjuta vidēji stiprus un stipri izteiktus nervu sistēmas darbības traucējumus, salīdzinājumā–kontroles grupā šādas blakusparādības izjuta 9,0% (smagus 1%) pacientu. Klīniskajos pētījumos 2% pacientu, kuri saņēma efavirenu, pārtrauca ārstēšanos šādu simptomu dēļ.

Nervu sistēmas simptomi parasti parādās pirmajā vai otrajā terapijas dienā, un parasti izzūd pēc pirmajām 2–4 nedēļām. Pētījumā ar neinficētiem brīvprātīgajiem raksturīgo nervu sistēmas simptomu parādīšanās laiks bija vidēji 1 stunda pēc devas un vidējais ilgums bija 3 stundas. Nervu sistēmas simptomi var parādīties biežāk, ja efavirenu lieto kopā ar ēdienu, to var izskaidrot ar paaugstinātu efavirena līmeni plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietojot pirms gulētiešanas, šķiet, uzlabojas zāļu panesamība, un to ieteic pirmo terapijas nedēļu laikā, kā arī pacientiem, kam šie simptomi nepāriet (skatīt 4.2. apakšpunktu). Devas samazināšanai vai dienas devas sadalīšanai nav pierādīta labvēlīga iedarbība.

Ilgtermiņa dati liecināja, ka pēc 24 nedēļu terapijas jauna veida nervu sistēmas simptomu biežums ar efavirenu ārstētiem pacientiem bija līdzīgs kā pacientiem kontroles grupā.

Pēcreģistrācijas periodā saistībā ar augstu efavirena līmeni ir ziņots par ataksiju un encefalopātiju, kas radās vairākus mēnešus vai gadus pēc efavirena terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Dažos aknu darbības traucējumu gadījumos, par kuriem ziņots pēcreģistrācijas periodā, ieskaitot gadījumus pacientiem bez iepriekš pastāvošas aknu slimības vai citiem nosakāmiem riska faktoriem, bija raksturīga zibensveida norise un dažos gadījumos progresēšana līdz transplantācijai vai nāvei.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, kuriem uzsāka kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy – CART*), var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātisku vai nenoskaidrotu oportūnistisku infekciju. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Osteonekroze

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV–slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (*CART*). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Novirzes no normas laboratorijas izmeklējumu rādītājos

Aknu enzīmi: AsAT un AlAT paaugstināšanos, kas vairāk nekā piecas reizes pārsniedza normas augšējo robežu (NAR), konstatēja 3% no 1008 pacientu, kas saņēma 600 mg efavirensa dienā (5–8% pēc ilgtermiņa terapijas klīniskajos pētījumos 006). Līdzīga paaugstināšanās novērota arī pacientiem kontroles grupā (5% pēc ilgtermiņa terapijas). Gamma-glutamilttransferāzes GGT paaugstināšanās vairāk kā piecas reizes virs normas augšējās robežas (NAR) tika novērota 4% visu pacientu, kas saņēma 600 mg efavirensa dienā, un 1,5–2% kontroles grupas pacientu (7% ar efavirensu ārstētiem pacientiem un 3% pacientu kontroles grupā pēc ilgtermiņa ārstēšanas). Izolēta GGT paaugstināšanās pacientiem, kas saņem efavirensu, var liecināt par enzīmu indukciju. Ilgtermiņa klīniskajos pētījumos (006) 1% pacientu katrā terapijas grupā ārstēšana tika pārtraukta aknu vai žults sistēmas slimību dēļ.

Amilāze: 10% pacientu, kuri lietoja efavirensu, un 6% pacientu kontroles grupā no 1008 pacientiem klīnisko pētījumu apakšgrupā tika novērota asimptomātiska seruma amilāzes līmeņa paaugstināšanās vairāk kā 1,5 reizes virs normas robežas. Asimptomātiskā seruma amilāzes pieauguma klīniskā nozīme nav zināma.

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretrretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatrikā populācija

Nevēlamās blakusparādības bērniem visumā ir tādas pašas kā pieaugušajiem. Izsitumus bērniem novēro biežāk nekā pieaugušajiem, un tie biežāk ir smagi (57 bērni 48 nedēļu ilgā klīniskā pētījuma ietvaros lietoja efavirensu, izsitumus novēroja 46% bērnu, smagi izsitumi bija 5,3% bērnu). Iespējams, ka pirms efavirensa terapijas, ir lietderīgi uzsākt piemērotu antihistamīna līdzekļu lietošanu. Kaut gan maziem bērniem ir grūti izvērtēt neiroloģiskos simptomus, šķiet, ka bērniem tos novēro retāk un tie kopumā ir vieglāki. Pētījumā, kurā iesaistīja 57 bērnus, 3,5% pacientu novēroja vidēji smagas pakāpes nervu sistēmas blakusparādības, galvenokārt – reiboni. Nevienam bērnam nebija smagu simptomu un nebija jāpārtrauc daļība pētījumā nervu sistēmas blakusparādību dēļ. Sešiem no deviņpadsmit bērniem vecumā no 3 līdz 8 gadiem (32%) novēroja caureju, ja efavirens tika lietots vienlaicīgi ar nelfinavīru (pa 20–30 mg/kg trīs reizes dienā) un vienu vai vairākiem nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI).

Citas īpašās pacientu grupas

Aknu enzīmi pacientiem ar B vai C hepatīta blakus infekciju

Ilgtermiņa pētījuma 006 datos konstatēts, ka 137 pacienti, kuri saņēma efavirensu saturošas terapijas kursus (vidējais ilgums 68 nedēļas), un 84 pacienti kontroles grupā (vidējais ārstēšanas ilgums 56 nedēļas) bija seropozitīvi pret B (virsmas antigēna pozitīvi) un/vai C hepatītu (C hepatīta antivielu pozitīvi). AsAT paaugstināšanos piecas reizes virs NAR pacientiem ar kombinētu infekciju pētījumā 006 novēroja 13% ar efavirensu ārstēto pacientu un 7% kontroles grupā, un AlAT paaugstināšanos piecas reizes virs NAR novēroja attiecīgi 20% un 7%. 3% no kombinētās infekcijas pacientiem, kuri lietoja efavirensu, un 2% kontroles grupas kombinētās infekcijas pacientu pārtrauca zāļu lietošanu aknu slimību dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dažiem pacientiem, kas nejausi ir lietojuši 600 mg efavirensa divas reizes dienā, ir aprakstīta nervu sistēmas traucējumu simptomu palielināšanās. Vienam pacientam attīstījās patvaļīgas muskuļu kontrakcijas.

Efavirensa pārdozēšanas terapijai jāizmanto vispārējie pasākumi, ieskaitot dzīvībai svarīgo pazīmju monitorēšanu un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu. Lai palīdzētu izvadīt neabsorbētās zāles, var izmantot aktīvo ogli. Nav specifisku antidotu pret efavirensa pārdozēšanu. Tā kā efavirens sevišķi aktīvi saistās ar proteīniem, nav sagaidāms, ka ar dialīzi var izvadīt no organisma nozīmīgu zāļu daudzumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai. Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori. ATĶ kods: J05A G03

Darbības mehānisms

Efavirens ir HIV-1 NNRTI. Efavirens ir nekonkurējošs HIV-1 reversās transkriptāzes (RT) inhibitors, un tas nozīmīgi neinhibē HIV-2 RT vai šūnu DNS polimerāzes (α , β , γ vai δ).

Sirds elektrofizioloģija

Efavirensa ietekme uz QTc intervālu tika vērtēta atklātā, pozitīvās un placebo kontroles, fiksētas vienas secības 3 periodu, 3-krusteniskās ārstēšanas QT pētījumā 58 veseliem dalībniekiem ar augstāku CYP2B6 polimorfismu. Vidējais efavirensa C_{max} indivīdiem ar CYP2B6 *6/*6 genotipu pēc 600 mg dienas devas lietošanas 14 dienas bija 2,25 reizes augstāks par vidējo C_{max} , ko novēroja pacientiem ar CYP2B6 *1/*1 genotipu. Tika novērota pozitīva saistība starp efavirensa koncentrāciju un QTc intervāla pagarināšanos. Pamatojoties uz koncentrācijas-QTc saistību, vidējais QTc pagarinājums un tā augšējās robežas 90% ticamības intervāls ir 8,7 ms un 11,3 ms indivīdiem ar CYP2B6*6/*6 genotipu pēc 600 mg dienas devas lietošanas 14 dienas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pretvīrusu iedarbība

Brīvā efavirensa koncentrācija, kas nepieciešama, lai sasniegtu 90 līdz 95% savvaļas tipa vai zidovudīna-rezistentu laboratorijas un klīnisko izolātu inhibīciju *in vitro*, svārstījās no 0,46 līdz 6,8 nM limfoblastu šūnu rindā, perifēro asiņu mononukleāro šūnu (PAMŠ) un monocītu/makrofāgu kultūrās.

Rezistence

Efavirensa iedarbīgums šūnu kultūrās pret vīrusu variantiem ar aizvietotām aminoskābēm RT 48., 108., 179., 181. vai 236. pozīcijā vai pret variantiem ar aizvietotām aminoskābēm proteāzē bija līdzīgs tam, ko novēro pret savvaļas tipa celmiem. Vienīgie aizvietoējumi, kas radīja augstāko rezistenci pret efavirensu šūnu kultūrās, atbilst leicīna nomainībai uz izoleicīnu 100. pozīcijā (L100I, 17 līdz 22 reizes lielāka rezistence) un lizīna nomainībai uz asparagīnu 103. pozīcijā (K103N, 18 līdz 33 reizes lielāka rezistence). Vairāk kā simtkārtīgu jutīguma zudumu novēroja HIV variantiem, kam papildus citām aminoskābju substitūcijām RT bija K103N.

K103N bija visbiežāk novērotā RT substitūcija vīrusu izolātos tiem pacientiem, kam bija nozīmīgs vīrusu slodzes rikošets klīniskos pētījumos ar efavirensu kombinācijā ar indinavīru vai zidovudīnu + lamivudīnu. Šo mutāciju novēroja 90% pacientu, kam efavirens nebija efektīvs uz vīrusu slodzi. Tika novērotas arī RT substitūcijas 98., 100., 101., 108., 138., 188., 190. vai 225. pozīcijās, tomēr tās bija retākas un bieži tikai kombinācijā ar K103N. RT aminoskābju substitūcijas veids, kas bija saistīts ar rezistenci pret efavirensu, bija neatkarīgs no citām pretvīrusu zālēm, ko izmantoja kombinācijā ar efavirensu.

Krusteniskā rezistence

Krusteniskās rezistences profili šūnu kultūrā efavirensam, nevirapīnam un delavirdīnam pierādīja, ka K103N substitūcija izraisa jutīguma zudumu pret visiem trim NNRTI. Divi no trim pret delavirdīnu rezistentiem klīniskiem izolātiem bija krusteniski rezistenti pret efavirensu, un tiem novēroja K103N substitūciju. Trešais izolāts, kam bija aizvietota RT 236. pozīcija, nebija krusteniski rezistents pret efavirensu.

Vīrusu izolātiem, ko ieguva no to pacientu PAMŠ, kuri bija iekļauti efavirensa klīniskajos pētījumos un kuriem terapija nebija efektīva (vīrusu slodzes rikošets), noteica jutīgumu pret NNRTI. Trīspadsmit izolāti, kas iepriekš tika raksturoti kā pret efavirensu rezistenti, bija rezistenti arī pret nevirapīnu un delavirdīnu. Pieciem no šiem pret NNRTI rezistentiem izolātiem tika konstatēta K103N vai RT substitūcija 108. pozīcijā no valīna uz izoleicīnu (V108I). Trīs no pārbaudītajiem efavirensa terapijas rezistentajiem izolātiem saglabāja jutīgumu pret efavirensu šūnu kultūrā un bija jutīgi arī pret nevirapīnu un delavirdīnu.

Krusteniskās rezistences iespējamība starp efavirensu un PI ir maza, jo ir atšķirīgi mērķa enzīmi. Krusteniskās rezistences iespējamība starp efavirensu un NRTI ir maza, jo ir atšķirīgas saistīšanās vietas pie mērķa un atšķirīgi darbības mehānismi.

Klīniskā efektivitāte

Efavirens nav pētīts kontrolētos pētījumos pacientiem ar progresējošu HIV slimību, t.i., ar CD4 skaitu < 50 šūnām/mm³, vai pacientiem, kas iepriekš saņēmuši PI vai NNRTI. Klīniskā pieredze kontrolētos pētījumos ar kombinācijām, ieskaitot didanozīnu vai zalcitabīnu, ir ierobežota.

Divos kontrolētos apmēram gadu ilgos pētījumos (006 un ACTG 364) ar efavirensu kombinācijas ar NRTI un/vai PI, uzrādīja vīrusu slodzes samazināšanos zem raudzes kvantifikācijas robežas un CD4 limfocītu skaita palielināšanos antiretrovirālo terapiju iepriekš nesaņēmušajiem un NRTI saņēmušajiem HIV inficētajiem pacientiem. Pētījums 020 uzrādīja līdzīgus rezultātus NRTI saņēmušajiem pacientiem pēc 24 nedēļām. Šajos pētījumos efavirensa deva bija 600 mg dienā; indinavīra deva bija 1000 mg ik pēc 8 stundām kopā ar efavirensu un 800 mg ik pēc 8 stundām bez efavirensa. Nelfinavīra deva bija 750 mg trīs reizes dienā. Katrā no šiem pētījumiem tika izmantotas NRTI standarta devas, nozīmējot ik pēc 12 stundām.

Klīniskajā pētījumā 006, randomizētā, atklātā pētījumā, 1266 pacientiem, kuriem, uzsākot pētījumus, bija nepieciešama efavirensa-, lamivudīna-, NNRTI-, un PI terapija, tika salīdzināti efavirens + zidovudīns + lamivudīns vai efavirens + indinavīrs ar

indinavīru + zidovudīnu + lamivudīnu. Vidējais izejas CD4 šūnu skaits bija 341 šūna/mm³ un vidējais izejas HIV-RNS līmenis bija 60250 kopijas/ml. To 614 pacientu, kuri tika iesaistīti klīniskajā pētījumā 006 vismaz 48 nedēļas, pētījuma efektivitātes rezultāti apkopoti 3. tabulā. Reaģējušo skaita analīzē (nepabeigušie pielīdzināti neveiksmes analīzei [NC = F]) pacientiem, kas jebkāda iemesla dēļ pāragri izstājās no pētījuma, vai kam iztrūka HIV-RNS mērījuma, pirms vai pēc kura sekoja mērījums virs analīzes kvantifikācijas robežas, tika uzskatīti par tādiem, kam trūkstošos laika posmos HIV-RNS bija virs 50 vai virs 400 kopijām/ml.

3. tabula. Klīniskā pētījuma 006 efektivitātes rezultāti

Terapijas shēma ^d	n	Reaģējušo pacientu skaits (NC = F ^a) HIV RNS plazmā		CD4 šūnu skaita vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākumu šūnas/mm ³ SEM ^c
		< 400 kopijām/ml (95% TI ^b) 48 nedēļas	< 50 kopijām/ml (95% TI ^b) 48 nedēļas	
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

^a NC = F, neveiksme, izstājās no pētījuma.

^b TI, ticamības intervāls.

^c SEM, vidējā standartklūda.

^d EFV, efavirenzs; ZDV, zidovudīns; 3TC, lamivudīns; IDV, indinavīrs.

Ilgtermiņa pētījuma 006 rezultāti pēc 168 nedēļām (kur attiecīgi 160 pacienti pabeidza pētījumu, lietojot EFV + IDV, 196 pacienti, lietojot EFV + ZDV + 3TC, un 127 pacienti, lietojot IDV + ZDV + 3TC) liek domāt par atbildes reakcijas noturību, attiecīgi salīdzinot atbildes reakcijas rādītājus pacientiem ar HIV RNS < 400 kopijām/ml, HIV RNS < 50 kopijām/ml un CD4 šūnu skaita izmaiņas, salīdzinot ar sākumu.

Pētījumu ACTG 364 un 020 efektivitātes rezultāti ir atspoguļoti 4. tabulā. Pētījuma ACTG 364 196 pacienti tika ārstēti ar NRTI, bet nesaņēma PI un NNRTI. Pētījuma 020 327 pacienti tika ārstēti ar NRTI, bet nesaņēma PI vai NNRTI. Pēc iesaistīšanās pētījumos ārsts varēja mainīt pacientu NRTI lietošanas shēmu. Augstāki atbildes reakcijas rādītāji bija pacientiem, kuri mainīja NRTI.

4. tabula. Klīnisko pētījumu ACTG 364 un 020 efektivitātes rezultāti

Pētījuma numurs/ Terapijas shēmas ^b	Reaģējušo pacientu skaits (NC = F ^a) HIV RNS plazmā					CD4 šūnu skaita vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākumu	
	n	%	(95% TI) ^c	%	(95% TI)	šūnas /mm ³	(SEM) ^d
Pētījums ACTG 364 48 nedēļas			< 500 kopijām/ml		< 50 kopijām/ml		
EFV + NFV + NRTI	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTI	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTI	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Pētījums 020 24 nedēļas			< 400 kopijām/ml		< 50 kopijām/ml		
EFV + IDV + NRTI	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC = F, neveiksme, izstājas no pētījuma.

^b EFV, efavirenzs; ZDV, zidovudīns; 3TC, lamivudīns; IDV, indinavīrs; NRTI, nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori, NFV, nelfinavīrs.

^c V, ticamības intervāls proporcionāli pacientu atbildes reakcijai.

^d SEM, vidējā standartklūda.

—, nav veikts.

Pediātriskā populācija: pašlaik turpinās nekontrolēta pētījuma ACTG 382 norise. Tajā ir iekļauti 57 pediātriskie pacienti (vecumā no 3 līdz 16 gadiem), kas iepriekš lietojuši NRTI. Pētījuma mērķis ir raksturot efavirenza farmakokinētiku, pretvīrusu aktivitāti un drošību kombinācijā ar nelfinavīru (20–30 mg/kg, trīs reizes dienā) un vienu vai vairākiem NRTI. Efavirenza sākuma deva bija 600 mg vienreiz dienā (piemērojot pēc aprēķinātā ķermeņa lieluma, kas izriet no svara). Atbildes rādītājs pēc 48 nedēļām, vērtējot pēc NC = F analīzes pacientiem ar plazmas HIV–RNS < 400 kopijām/ml, bija 60% (95%, TI 47, 72), un, vērtējot pēc pacientiem ar plazmas HIV–RNS < 50 kopijām/ml, tas bija 53% (TI 40, 66). Vidējais CD4 šūnu skaits paaugstinājās par $63 \pm 34,5$ šūnām/mm³, salīdzinot ar izejas līmeni. Atbildes reakcijas ilgums ir līdzīgs tam, ko novēro pieaugušajiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Neinficētiem brīvprātīgajiem maksimālās efavirenza koncentrācijas plazmā 1,6–9,1 μM tika sasniegtas 5 stundu laikā pēc vienreizējas iekšķīgas 100 mg līdz 1600 mg devas nozīmēšanas. Ar devu saistītas C_{max} un AUC palielināšanās tika novērotas devām līdz 1600 mg; pieaugums bija mazāk kā proporcionāls, kas liecina par absorbcijas samazināšanos, palielinoties devām. Laiks līdz maksimālai koncentrācijai plazmā (3–5 stundas) nemainījās pēc vairākkārtīgām devām, un stabila koncentrācija plazmā tika sasniegta sešās septiņās dienās.

Ar HIV inficētiem pacientiem līdzsvara stāvokļa vidējais C_{max}, vidējais C_{min} un vidējais AUC bija lineāri 200 mg, 400 mg un 600 mg dienas devām. 35 pacientiem, kas lietoja 600 mg efavirenza vienreiz dienā, vidējais līdzsvara stāvokļa C_{max} bija $12,9 \pm 3,7$ μM (29%) [vidējais ± S.D. (% C.V.)], līdzsvara stāvokļa C_{min} bija $5,6 \pm 3,2$ μM (57%) un AUC bija 184 ± 73 μM·h (40%).

Pārtikas ietekme

Neinficētiem brīvprātīgajiem ievadot 240 mg efavirenza šķīduma iekšķīgai lietošanai kopā ar augsta tauku satura vai parastu pārtiku, šīs devas ZZL un C_{max} paaugstinājās attiecīgi par 30% un 43%, salīdzinot, ja to lietoja tukšā dūšā.

Izkliede

Efavirens izteikti saistās (aptuveni 99,5–99,75%) ar cilvēku plazmas olbaltumvielām, galvenokārt ar albumīniem. HIV–1 inficētiem pacientiem (n = 9), kas vismaz vienu mēnesi saņēma efavirensu devā 200 līdz 600 mg vienreiz dienā, cerebrospinālā likvorā koncentrācija bija 0,26–1,19% (vidēji 0,69%) no attiecīgās koncentrācijas plazmā. Šī proporcija ir aptuveni 3 reizes augstāka nekā ar proteīniem nesaistītā (brīvā) efavirensa frakcija plazmā.

Biotransformācija

Pētījumi ar cilvēkiem un *in vitro* pētījumi, izmantojot aknu mikrosomas, ir pierādījuši, ka efavirensu galvenokārt metabolizē citohroma P450 sistēma līdz hidroksilētiem metabolītiem ar sekojošu šo metabolītu glikuronēšanu. Šie metabolīti ir neaktīvi pret HIV–1. *In vitro* pētījumi liecina, ka CYP3A4 un CYP2B6 ir galvenie izoenzīmi, kas metabolizē efavirensu, un tas inhibē P450 izoenzīmus 2C9, 2C19 un 3A4. *In vitro* pētījumos efavirens neinhibēja CYP2E1 un inhibēja CYP2D6 un CYP1A2 tikai koncentrācijās, kas krietni pārsniedza klīniski sasniegtās.

Pacientiem ar homozigotisku G516T CYP2B6 izoenzīma ģenētisko variantu varētu palielināties efavirensa aktivitāte plazmā. Šīs saistības klīniskā nozīme nav zināma, tomēr nevar izslēgt iespēju, ka varētu pieaugt ar efavirensa lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību biežums un smaguma pakāpe.

Ir pierādīts, ka efavirens inducē CYP3A4 un CYP2B6, izraisot pats sava metabolisma indukciju, kas dažiem pacientiem var būt klīniski būtiska. Neinficētiem brīvprātīgajiem vairākkārtīgas 200–400 mg devas dienā, lietojot 10 dienas, uzkrājās mazāk, nekā paredzēts (mazāk par 22–42%) un terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar reizes devu, bija īsāks (skatīt zemāk). Ir pierādīts arī, ka efavirens inducē UGT1A1. Raltegravīra (UGT1A1 substrāts) iedarbība efavirensa klātbūtnē samazinās (skatīt 4.5. apakšpunktu, 1. tabulu).

Kaut gan *in vitro* dati liecina, ka efavirens inhibē CYP2C9 un CYP2C19, lietojot vienlaikus ar efavirensu *in vivo*, ir saņemti pretrunīgi ziņojumi par šo enzīmu substrātu palielinātu un samazinātu koncentrāciju plazmā. Kopējā ietekme vienlaikus lietošanas gadījumā nav skaidra.

Eliminācija

Efavirensam ir relatīvi garš terminālais eliminācijas pusperiods, vismaz 52 stundas pēc vienreizējas devas ievadīšanas un 40 līdz 55 stundas pēc vairākkārtīgām devām. Aptuveni 14–34% no radioaktīvi iezīmētas efavirensa devas izdalījās ar urīnu un mazāk nekā 1% no devas izdalījās ar urīnu neizmēnīta veidā.

Aknu darbības traucējumi

Vienas devas pētījumā, vienīgajam pacientam, kam bija smags aknu bojājums (C pakāpe pēc *Child Pugh*), eliminācijas pusperiods dubultojās, liecinot par daudz lielākas uzkrāšanās iespējamību. Vairāku devu pētījumā nekonstatēja būtisku ietekmi uz efavirensa farmakokinētiku pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child Pugh*), salīdzinot ar kontroles grupu. Nebija pietiekami daudz datu, lai noteiktu, vai vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi (B vai C pakāpes pēc *Child Pugh*) ietekmē efavirensa farmakokinētiku.

Dzimums, rase, gados vecāki pacienti

Lai gan ierobežoti dati liecina, ka sievietēm, kā arī Āzijas un Klusā okeāna salu pacientiem var būt lielāka efavirensa koncentrācija plazmā, no tā neizriet, ka viņi sliktāk panestu efavirensu. Gados vecākiem pacientiem farmakokinētiski pētījumi nav veikti.

Pediatriskā populācija

17 bērniem, kuri saņēma pētījumu šķīdumu perorālai lietošanai, līdzīgu tirdzniecībai paredzētajam, devā, kas ekvivalenta pieaugušo 600 mg kapsulas devai, un tika piemērota pēc aprēķinātā ķermeņa lieluma, līdzsvara stāvokļa C_{max} bija 11,8 μM , līdzsvara stāvokļa C_{min} bija 5,2 μM , un AUC bija 188 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$. 6 bērniem vecumā no 3–5 gadiem, kuriem nebija tik stingrs dozēšanas režīms, vidējais AUC bija 147 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, par 23% zemāks kā paredzētais. Tādēļ šīs vecuma grupas bērniem 1. tabulā iekļautās efavirensa šķīduma iekšķīgai lietošanai devas ir lielāks, paredzētas tieši mazākiem bērniem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Efavirens nav mutagēns vai klastogēns parastos genotoksicitātes pētījumos.

Efavirens izraisīja augļu uzsūkšanos žurkām. Malformācijas novēroja 3 no 20 *cynomolgus* pērtiķu augļiem/mazuļiem, kas saņēma efavirensu devās, ar kurām sasniegtā efavirensa koncentrācija plazmā bija līdzīga kā cilvēkiem. Anencefāliju un vienpusēju anoftalmiju ar sekundāru mēles palielināšanos novēroja vienam auglim, mikroftalmiju novēroja citam auglim un šķeltas aukslējas novēroja trešajam auglim. Ar efavirensu ārstēto žurku un trušu augļiem nenovēroja nekādas malformācijas.

Cynomolgus sugas pērtiķu aknās, kas saņēma efavirensu gadu vai ilgāk devās, kuru vidējais AUC apmēram 2 reizes pārsniedza to AUC, ko sasniedz cilvēkiem, lietojot ieteiktās devās, novēroja biliāro hiperplāziju. Pārtraucot zāļu lietošanu, biliārā hiperplāzija regresēja. Žurkām ir novērota biliāra fibroze. Dažiem pērtiķiem, kuri saņēma efavirensu vismaz vienu gadu un ilgāk devās, kuru AUC 4–13 reizes pārsniedza vidējo AUC cilvēkiem, lietojot ieteiktajās devās, novēroja nepastāvīgus krampjus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Kancerogenitātes pētījumi ir uzrādījuši paaugstinātu aknu un plaušu audzēju sastopamības biežumu sieviešu dzimuma pelēm, bet ne vīriešu dzimuma pelēm. Nav zināms audzēja veidošanās mehānisms un iespējamā saistība ar cilvēka veselību.

Kancerogenitātes pētījumi vīriešu dzimuma pelēm un abu dzimumu žurkām bija negatīvi. Kaut arī nav zināms efavirensa kancerogēnais potenciāls cilvēkiem, šie dati liek domāt, ka efavirensa lietošanas klīniskie ieguvumi ir nozīmīgāki par tā iespējamo kancerogenitātes risku.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Triglicerīdi, vidējas virknes,
Benzoskābe (E210),
Zemeņu/piparmētru aromatizētājs [satur benzilspirtu (E1519) un propilēnglikolu (E1520)].

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas: 1 mēnesis.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna pudeles ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari. Katra pudele satur 180 ml šķīduma. Iepakojumam ir pievienota arī šļirce iekšķīgai lietošanai ar pudeles kakliņā ievietojamu pielāgotāju.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/111/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1999. gada 28. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 23. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

STOCRIN 600 mg apvalkotās tabletes
STOCRIN 50 mg apvalkotās tabletes
STOCRIN 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

STOCRIN 600 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg efavirenza (*efavirenzum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 249,6 mg laktozes (monohidrāta veidā).

STOCRIN 50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg efavirenza (*efavirenzum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 20,8 mg laktozes (monohidrāta veidā).

STOCRIN 200 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg efavirenza (*efavirenzum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 83,2 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

STOCRIN 600 mg apvalkotās tabletes

Tumši dzeltena, kapsulas formas, ar iespiestu uzrakstu "225" vienā pusē.

STOCRIN 50 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena, apaļa, ar iespiestu uzrakstu "113" vienā pusē.

STOCRIN 200 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena, apaļa, ar iespiestu uzrakstu "223" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

STOCRIN ir indicēts kombinētai pretvīrusu ārstēšanai ar cilvēka imūndeficīta vīrusu-1 (HIV-1) inficētiem pieaugušiem, pusaudžiem un bērniem no 3 gadu vecuma.

STOCRIN nav pietiekoši pētīts pacientiem ar progresējošu HIV slimību, t.i., pacientiem ar CD4 skaitu < 50 šūnām/mm³, vai pēc proteāzes inhibitoru (PI) saturošu shēmu neveiksmes. Lai gan efavirenza krusteniskā rezistence ar PI nav dokumentēta, pašreiz nav pietiekamas informācijas par turpmākas kombinētas terapijas, kurā ietilpst PI, efektivitāti pēc neveiksmīgas terapijas ar shēmu, kas satur STOCRIN.

Klīniskās un farmakodinamiskās informācijas kopsavilkumu skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam, kam ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Efavirens jālieto kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu preparātiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lai uzlabotu nervu sistēmas blakusparādību panesību, šīs zāles iesaka lietot pirms gulētiešanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pieaugušie

Ieteiktā efavirensa deva kombinācijā ar nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI) ar PI vai bez tā (skatīt 4.5. apakšpunktu) ir 600 mg iekšķīgi vienreiz dienā.

Devas pielāgošana

Ja efavirensu lieto kopā ar vorikonazolu, vorikonazola uzturošā deva jāpalielina līdz 400 mg ik pēc 12 stundām un efavirensa deva jāsamazina par 50%, t.i., līdz 300 mg vienu reizi dienā. Ja ārstēšanu ar vorikonazolu pārtrauc, jāatjauno efavirensa sākotnējā deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja efavirensu lieto kopā ar rifampicīnu pacientiem ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk, jāapsver iespēja efavirensa devu palielināt līdz 800 mg/dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Bērni un pusaudži (no 3 līdz 17 gadu vecumam)

Ieteiktā efavirensa deva kombinācijā ar PI un/vai NRTI pacientiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem, ir attēlota 1. tabulā. Efavirensa tabletes drīkst nozīmēt tikai tiem bērniem, kas noteikti spēj norīt tabletes.

1. tabula: Devas nozīmēšanai bērniem vienreiz dienā*.

Ķermeņa masa kg	Efavirensa deva (mg)*
13 līdz < 15	200
15 līdz < 20	250
20 līdz < 25	300
25 līdz < 32,5	350
32,5 līdz < 40	400
≥ 40	600

* Ir pieejamas efavirensa 50 mg, 200 mg un 600 mg apvalkotās tabletes.

Īpašās pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Efavirensa farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru mazspēju; tomēr mazāk kā 1% no efavirensa devas izdalās ar urīnu neizmainītā veidā, tādēļ nieru bojājuma ietekmei uz efavirensa elimināciju vajadzētu būt minimālai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientus ar vieglām aknu slimībām drīkst ārstēt ar parasti rekomendētajām efavirensa devām. Nepieciešams rūpīgi novērot blakusparādības, kas atkarīgas no zāļu devas, īpaši nervu sistēmas simptomus (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Efavirena drošība un efektivitāte, lietojot bērniem, kuri ir jaunāki par 3 gadiem, vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 13 kg, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Tiek ieteikts lietot STOCRIN tukšā dūšā. Palielinātas efavirena koncentrācijas novērotas pēc STOCRIN lietošanas kopā ar pārtiku, kas var palielināt nevēlamo reakciju sastopamību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar smagu aknu mazspēju (C grupa pēc *Child Pugh*) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga ordinēšana ar terfenadīna, astemizola, cisaprīda, midazolama, triazolama, pimozīda, bepridila vai melnā rudzu grauda alkaloīdu preparātu (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīnu) standarta devām, jo efavirena konkurence ar CYP3A4, var inhibēt šo zāļu metabolismu un radīt risku nopietnām un/vai dzīvībai bīstamām nevēlamām blakusparādībām [piemēram, sirds aritmijām, ilgstošai sedācijai vai elpošanas nomākumam] (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zāļu līdzekļi, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), jo vienlaicīga lietošana var samazināt efavirena koncentrāciju plazmā un samazināt terapeitisko iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar:

- pēkšņu nāvi vai iedzimtu QTc intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā ģimenes anamnēzē vai kādu citu klīnisko stāvokli, kas pagarina QTc intervālu.
- simptomātiskām sirds aritmijām anamnēzē vai klīniski nozīmīgu bradikardiju, vai sastrēguma sirds mazspēju ar samazinātu kreisā kambara izviedes frakciju.
- izteiktiem elektrolītu līdzsvara traucējumiem, piemēram, hipokaliēmiju vai hipomagnēmiju.

Pacienti, kas lieto zāles, par kurām zināms, ka tās pagarina QTc intervālu (proaritmīki).

Šīs zāles ir:

- IA un III klases antiaritmiskie līdzekļi,
- neiroleptiskie līdzekļi, antidepressīvie līdzekļi,
- dažas antibiotikas, ieskaitot dažus medikamentus no šādām klasēm: makrolīdi, fluorhinoloni, imidazols un triazola pretsēnīšu līdzekļi,
- daži antihistamīni bez sedatīva efekta (terfenadīns, astemizols),
- cisaprīds,
- flekainīds,
- atsevišķi pretmalārijas medikamenti,
- metadons.

Vienlaicīga lietošana ar elbasvīru/grazoprevīru, jo sagaidāms, ka būtiski samazināsies elbasvīra un grazoprevīra koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tā cēlonis ir efavirena izraisīta CYP3A4 vai P-gp indukcija, un sagaidāms, ka rezultāts būs viroloģiskās atbildes reakcijas pret elbasvīru/grazoprevīru zudums.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Efavirenu nedrīkst lietot kā vienīgo HIV ārstēšanas līdzekli vai tikai vienu pašu pievienot neefektīvai terapijas shēmai. Nozīmējot efavirenu monoterapijā, strauji attīstās vīrusa rezistence. Izvēloties jauno(s) pretvīrusu līdzekli(-ļus), ko paredzēts lietot kombinācijā ar efavirenu, jāņem vērā vīrusu krusteniskās rezistences iespējamība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Efavirenu neiesaka lietot vienlaikus ar fiksētu devu kombinācijas tableti, kas satur efavirenu, emtricitabīnu un tenofovīra dizoproksilu, ja vien nav nepieciešama devas pielāgošana (piemēram, ar rifampicīnu).

Efavirena lietošana vienlaikus ar glekaprevīru/pibrentasvīru var nozīmīgi samazināt glekaprevīra un pibrentasvīra koncentrāciju plazmā, izraisot terapeitiskā efekta mazināšanos. Efavirena lietošana vienlaikus ar glekaprevīru/pibrentasvīru nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana kopā ar *Ginkgo biloba* ekstraktu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Izrakstot jebkuras zāles vienlaicīgi ar efavirenu, ārstam ir jāiepazīstas ar attiecīgo zāļu aprakstu.

Ja tiek pārtraukta kādu no kombinācijas shēmas pretvīrusu zāļu lietošana iespējamās nepanesības dēļ, nopietni jāapsver visu pretvīrusu zāļu vienlaicīga pārtraukšana. Pretvīrusu zāļu lietošana jāatsāk vienlaicīgi, kad izzūd nepanesības simptomi. Neregulāra monoterapija un sekojoša pretvīrusu zāļu atkārtota nozīmēšana nav ieteicama, jo palielinās pret zālēm rezistentu vīrusu veidošanās.

Izsitumi

Efavirena klīniskajos pētījumos ir ziņots par viegli līdz mēreni izteiktiem izsitumiem, tie parasti izzūd, turpinot terapiju. Piemēroti antihistamīnie līdzekļi un/vai kortikosteroīdi var uzlabot panesību un paātrināt izsitumu izzušanu. Nopietni izsitumi, ko pavada tūznu veidošanās, mitra ādas lobīšanās vai izčūlojumi, ir ziņoti mazāk nekā 1% ar efavirenu ārstēto pacientu. *Erythema multiforme* vai Stīvensa–Džonsona sindromu novēroja aptuveni 0,1% pacientu. Efavirena terapija ir jāpārtrauc pacientiem ar nopietniem izsitumiem, ko pavada tūznu veidošanās, ādas lobīšanās, gļotādas iesaistīšanās procesā vai drudzis. Ja efavirena lietošana tiek pārtraukta, jāapsver arī citu pretvīrusu līdzekļu lietošanas pārtraukšana, lai izvairītos no rezistentu vīrusu attīstības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ir ierobežota efavirena lietošanas pieredze pacientiem, kuri pārtraukuši citu NNRTI grupas pretretrovīrusu līdzekļu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Efavirenu neiesaka pacientiem, kuriem bijušas dzīvībai bīstamas ādas reakcijas (piemēram, Stīvensa–Džonsona sindroms) citu NNRTI lietošanas laikā.

Psihiskie simptomi

Pacientiem, kuri ārstēti ar efavirenu, ir novērotas psihiskas nevēlamas blakusparādības. Pacientiem, kam anamnēzē ir psihiskie traucējumi, ir lielāks nopietnu psihisko blakusparādību risks. Tā, piemēram, smagu depresiju biežāk novēroja pacientiem ar depresiju anamnēzē. Pēcregistrācijas periodā ir bijuši arī ziņojumi par smagu depresiju, suicīdu izraisītu nāvi, murgiem, psihozei līdzīgu uzvedību un katatoniju. Pacientiem jāiesaka nekavējoties sazināties ar savu ārstu gadījumā, ja parādās tādi simptomi kā smaga depresija, psihoze vai pašnāvības tieksme, lai izvērtētu iespējamo simptomu saistību ar efavirena lietošanu un terapijas turpināšanas risku un labumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nervu sistēmas simptomi

Pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma 600 mg efavirena dienā, bieži novēroja tādas un ne tikai tādas nelabvēlīgas blakusparādības kā reiboni, bezmiegu, miegainību, traucētas koncentrēšanās spējas un murgainus sapņus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar nervu sistēmu saistītie simptomi parasti sākas ārstēšanas pirmajā vai otrajā dienā un izzūd pēc pirmajām 2–4 nedēļām. Pacienti jāinformē, ka, ja šādi simptomi ir parādījušies, tie ar vislielāko varbūtību izzudīs, turpinot ārstēšanu, un tie neliecina par retāk sastopamu psihisku traucējumu sākumu.

Vēlīna neirotoksicitāte, tai skaitā ataksija un encefalopātija (samaņas traucējumi, apjukums, psihomotorās aktivitātes palēnināšanās, psihoze, delīrijs) var rasties vairākus mēnešus vai gadus pēc efavirenza terapijas uzsākšanas. Daži vēlīnas neirotoksicitātes gadījumi ir novēroti pacientiem ar CYP2B6 ģenētiskajiem polimorfismiem, kas ir saistīti ar paaugstinātu efavirenza līmeni pat, ja tiek lietota STOCRIN standarta deva. Pacienti ar būtiskām neiroloģiskām nevēlamu blakusparādību pazīmēm un simptomiem ir nekavējoties jāizmeklē, lai novērtētu, vai šie notikumi var būt saistīti ar efavirenza lietošanu un vai ir jāpārtrauc STOCRIN lietošana.

Krampji

Pacientiem, kuri lietoja efavirenzu, krampjus novēroja galvenokārt gadījumos, kad anamnēzē jau bijušas krampju lēkmes. Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem pretkrampju zāles, kas primāri metabolizējas aknās, kā piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu un fenobarbitālu, nepieciešama periodiska plazmas līmeņa monitorēšana. Zāļu mijiedarbības pētījumā, lietojot karbamazepīnu kopā ar efavirenzu (skatīt 4.5. apakšpunktu), karbamazepīna līmenis plazmā samazinājās. Jāievēro piesardzība, ja pacientam anamnēzē ir krampju lēkmes.

Aknu darbības traucējumi

Pēcreģistrācijas periodā tika saņemti daži ziņojumi par aknu darbības traucējumiem pacientiem bez iepriekš pastāvošas aknu slimības vai citiem nosakāmiem riska faktoriem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu enzīmu kontrole jāapsver pacientiem bez iepriekš pastāvošiem aknu darbības traucējumiem vai citiem riska faktoriem.

QTc pagarināšanās

Lietojo efavirenzu, ir novērota QTc pagarināšanās (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Apsveriet efavirenza alternatīvas, ja to lieto kopā ar zālēm ar zināmu *Torsade de Pointes* risku vai arī pacientiem ar augstāku *Torsade de Pointes* risku.

Pārtikas ietekme

Ordinējot efavirenzu vienlaicīgi ar pārtiku, var pastiprināties efavirenza iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu) un var pieaugt nevēlamo blakusparādību biežums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Efavirenzu iesaka lietot tukšā dūšā, vislabāk pirms gulētiešanas.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, kuriem uzsāka kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy – CART*), var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātisku vai nenoskaidrotu oportūnistisku infekciju, kura var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un pneimonija, ko izraisa *Pneumocystis jiroveci* (iepriekš zināma kā *Pneumocystis carinii*). Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu,

kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsaucē uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV–slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy – CART*), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst aprūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Īpašās pacientu grupas

Aknu slimības

Efavirens ir kontraindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu) un nav ieteicams pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem, jo nav pietiekamu datu, lai noteiktu vai nepieciešams pielāgot devu. Ņemot vērā citohroma P450 lielo nozīmi efavirensa metabolismā un ierobežoto klīnisko pieredzi pacientiem ar hroniskām aknu slimībām, jāievēro piesardzība, nozīmējot efavirensu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem. Rūpīgi jānovēro devas atkarīgās blakusparādības, īpaši nervu sistēmas simptomi. Lai novērtētu aknu slimību, regulāri jāveic laboratoriska izmeklēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar izteikti smagām aknu slimībām efavirensa drošība un efektivitāte nav pētīta. Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu, kuri vienlaicīgi saņem pretretrovīrusu terapiju, ir paaugstināts smagu un iespējami fatālu nevēlamo blakusparādību risks aknās. Pacientiem, kam ir iepriekš esoša aknu disfunkcija, iekšot hronisku aktīvu hepatītu, ir palielināts aknu funkciju patoloģiju biežums kombinētas antiretrovīrusu terapijas laikā, un tie ir jānovēro atbilstoši parastajai praksei. Pacientiem, kam seruma transamināzes ilgstoši pārsniedz normas augšējo robežu vairāk nekā 5 reizes, jāizvērtē no efavirensa terapijas gūtais labums salīdzinājumā ar nezināmo ievērojamo hepatotoksicitātes risku. Šādiem pacientiem jāapsver iespēja terapiju uz laiku pārtraukt, vai pavisam pārtraukt zāļu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto citas zāles, kas izraisa aknu toksicitāti, rekomendē kontrolēt aknu enzīmus. Vienlaicīgas B un C hepatīta pretvīrusu terapijas laikā, lūdzu, skatīt arī informāciju attiecīgo zāļu aprakstā.

Nieru mazspēja

Efavirensa farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru mazspēju; tomēr, tā kā ar urīnu neizmainītā veidā izdalās mazāk par 1% efavirensa devas, nieru bojājuma ietekmei uz efavirensa elimināciju vajadzētu būt minimālai (skatīt 4.2. apakšpunktu). Nav ārstēšanas pieredzes pacientiem ar smagu nieru mazspēju, tādēļ šiem pacientiem ieteicama rūpīga drošības novērošana.

Gados vecāki pacienti

Klīniskajos pētījumos ir iesaistīts nepietiekami daudz gados vecāku pacientu, tādēļ nav iespējams noteikt, vai to atbildes reakcija uz efavirensa terapiju atšķiras no jaunāku pacientu atbildes reakcijas.

Pediātriskā populācija

Efavirens nav pētīts par 3 gadiem jaunākiem bērniem un bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 13 kg. Tādēļ efavirensu nedrīkst ordinēt bērniem, kuri jaunāki par 3 gadiem.

Par izsitumiem bija ziņots 26 no 57 bērniem (46%), kuri 48 nedēļas lietoja efavirensu, un 3 pacientiem tie bija nopietni. Iespējams, ka, pirms efavirensa terapijas uzsākšanas, bērniem ir lietderīgi profilaktiski izmantot piemērotus antihistamīna līdzekļus.

Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes–galaktozes malabsorbciju. Pacienti, kuriem ir šādas slimības, var lietot efavirenza perorāli lietojamo šķīdumu, kas nesatur laktozi.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Efavirenzis *in vivo* inducē CYP3A4 un CYP2B6 un UGT1A1. Vielām, kas ir šo enzīmu substrāti, var būt pazemināta koncentrācija plazmā, ja tās tiek nozīmētas vienlaicīgi ar efavirenzu. *In vitro* efavirenzis ir arī CYP3A4 inhibitors. Tādēļ teorētiski efavirenzis var vispirms palielināt CYP3A4 substrātu iedarbības intensitāti, un, lietojot CYP3A4 substrātus ar šauru terapeitisko indeksu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.3. apakšpunktu). Efavirenzis var būt CYP2C19 un CYP2C9 induktors; tomēr *in vitro* tika novērota arī inhibīcija un tāpēc, lietojot vienlaikus ar šo enzīmu substrātiem, kopējā ietekme nav skaidra (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Efavirenza koncentrācija plazmā var palielināties, ja to lieto kopā ar zālēm (piemēram, ritonavīru) vai uzturu (piemēram, greipfrūtu sulu), kas inhibē CYP3A4 vai CYP2B6 aktivitāti.

Vielas vai augu valsts preparāti (piemēram, *Ginkgo biloba* ekstrakti un asinszāle), kuras inducē šos enzīmus, var izraisīt efavirenza koncentrācijas pazemināšanos plazmā. Vienlaicīga lietošana kopā ar asinszāli ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga lietošana kopā ar *Ginkgo biloba* ekstraktiem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Efavirenza lietošana vienlaicīgi ar metamizolu, kas ir metabolizējošo enzīmu, tostarp CYP2B6 un CYP3A4 inducētājs, var samazināt šo zāļu koncentrāciju plazmā un potenciāli mazināt to klīnisko efektivitāti. Tāpēc, lietojot efavirenzu vienlaicīgi ar metamizolu, ieteicams ievērot piesardzību; atbilstoši jāuzrauga klīniskā atbildes reakcija un/vai zāļu līmenis.

QT pagarinošas zāles

Efavirenzis ir kontrindicēts, ja vienlaicīgi tiek lietotas tādas zāles (tās var pagarināt QTc intervālu un izraisīt *Torsade de Pointes*) kā: IA un III klases antiaritmīki, neiroleptiķi un antidepresanti, dažas antibiotikas, ieskaitot dažus medikamentus no šādām klasēm: makrolīdi, fluorhinoloni, imidazola un triazola pretsēnīšu līdzekļi, daži antihistamīni bez sedatīva efekta (terfenadīns, astemizols), cisaprīds, flekainīds, daži pretmalārijas medikamenti un metadons (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Vienlaikus lietošanas kontrindikācijas

Efavirenzu nedrīkst lietot kopā ar terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, midazolāmu, triazolāmu, pimoziņu, bepridīlu vai melnā rudzu grauda alkaloīdu preparātiem (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīnu), jo to metabolisma kavēšana var izraisīt nopietnas, dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Efavirenzu nedrīkst lietot kopā ar elbasvīru/grazoprevīru, jo sagaidāms, ka zāles metabolizējošo enzīmu un/vai transporta proteīnu indukcijas dēļ būtiski samazināsies elbasvīra un grazoprevīra koncentrācija plazmā, un sagaidāms, ka tā rezultāts būs viroloģiskās atbildes reakcijas pret elbasvīru/grazoprevīru zudums (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Asinszāle (*Hypericum perforatum*)

Efavirenu nedrīkst lietot kopā ar asinszāli vai augu valsts preparātiem, kas satur asinszāli. Lietojot kopā ar asinszāli, sakarā ar asinszāles izraisīto zāļu metabolizējošo enzīmu un/vai transporta proteīnu aktivāciju var samazināties efavirena līmenis plazmā. Ja pacients jau lieto asinszāli, asinszāles lietošana jāpārtrauc, jāpārbauda vīrusa slodze un efavirena līmenis, ja iespējams. Pārtraucot asinszāles lietošanu, efavirena līmenis var paaugstināties un efavirena devu iespējams vajadzēs pielāgot. Asinszāles stimulējošā iedarbība var turpināties vismaz 2 nedēļas pēc tās lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Prazikvantels

Vienlaicīga lietošana ar prazikvantelu nav ieteicama, jo ievērojami samazinās prazikvantela koncentrācija plazmā un pastāv ārstēšanas neveiksmes risks, ko izraisa efavirena pastiprināta metabolizēšanās aknās. Ja ir nepieciešams lietot šādu zāļu kombināciju, var apsvērt prazikvantela devas palielināšanu.

Cita mijiedarbība

Mijiedarbība starp efavirenu un proteāzes inhibitoriem, pretretrovīrusu līdzekļiem, kas nav proteāzes inhibitori, un citām ne–pretretrovīrusu zālēm uzskaitīta zemāk 2. tabulā (darbības pastiprināšanās apzīmēta ar “↑”, samazināšanās ar “↓”, bez izmaiņām ar “↔” un vienu reizi ik pēc 8 vai 12 stundām ar “q8h” vai “q12h”). Iekavās norādīts 90% vai 95% ticamības intervāls, ja piemērojams. Pētījumi tika veikti veseliem indivīdiem, ja vien nav norādīts citādāk.

2. tabula. Efavirena mijiedarbība ar citām zālēm pieaugušajiem

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenu
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
HIV pretvīrusu līdzekļi		
Proteāzes inhibitori (PI)		
Atazanavīrs/ritonavīrs/efavirens (400 mg vienu reizi dienā/100 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā, viss ēdienreizes laikā)	Atazanavīrs (pm): AUC: ↔* (↓ 9 līdz ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 līdz ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 līdz ↓ 51)	Efavirenu neiesaka lietot kopā ar atazanavīru/ritonavīru. Ja nepieciešama atazanavīra lietošana kopā ar NNRTI, reizē ar rūpīgu

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenzu
Atazanavīrs/ ritonavīrs /efavirenz (400 mg vienu reizi dienā/200 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā, viss ēdienreizes laikā)	Atazanavīrs (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 līdz ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 līdz ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 līdz ↑ 49) (CYP3A4 indukcija). * Salīdzinot ar atazanavīru 300 mg/ritonavīru 100 mg lietojot vienu reizi dienā, vakarā, bez efavirenza. Šī atazanavīra C _{min} samazināšanās var negatīvi ietekmēt atazanavīra iedarbību. ** pamatojoties uz vēsturisko datu salīdzinājumu	klīnisko novērošanu jāapsver iespēja palielināt gan atazanavīra, gan ritonavīra devas attiecīgi līdz 400 mg un 200 mg, tos lietojot kopā ar efavirenzu.
Darunavīrs/ritonavīrs/efavirenz (300 mg divas reizes dienā*/100 mg divas reizes dienā/600 mg vienu reizi dienā) *mazāk par ieteicamām devām, līdzīgi rezultāti ir sagaidāmi lietojot ieteicamās devas	Darunavīrs: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (CYP3A4 indukcija) Efavirenz: AUC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (CYP3A4 inhibīcija)	Efavirenza lietošana kopā ar 800/100 mg darunavīra/ritonavīra vienu reizi dienā var izraisīt suboptimālu darunavīra C _{min} . Ja efavirenz ir jālieto kopā ar darunavīru/ritonavīru, jālieto ārstēšanas shēma ar 600/100 mg darunavīra/ritonavīra divas reizes dienā. Šo kombināciju jālieto piesardzīgi. Skatīt arī informāciju par ritonavīru zemāk.
Fosamprenavīrs/ritonavīrs/efavirenz (700 mg divas reizes dienā/100 mg divas reizes dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro.	Nevienām no šīm zālēm deva nav jāpielāgo. Par ritonavīru skatīt arī tabulā zemāk.
Fosamprenavīrs/nelfinavīrs/efavirenz	Mijiedarbība nav pētīta.	Nevienām no šīm zālēm deva nav jāpielāgo.
Fosamprenavīrs/sakvinavīrs/efavirenz	Mijiedarbība nav pētīta.	Nav ieteicama, jo paredzama abu PI iedarbības būtiska samazināšanās.
Indinavīrs/efavirenz (800 mg q8h/200 mg vienu reizi dienā)	Indinavīrs: AUC : ↓ 31% (↓ 8 līdz ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Lietojojot 1000 mg indinavīra q8h kopā ar 600 mg efavirenza vienu reizi dienā, tika novērota indinavīra iedarbības samazināšanās. (CYP3A4 indukcija) Efavirenz: Nav klīniski nozīmīgas farmakokinētiskās mijiedarbības.	Tā kā indinavīra koncentrācijas samazināšanās klīniskā nozīme nav noteikta, jāņem vērā novērotās farmakokinētiskās mijiedarbības nozīme, ja izvēlas terapijas shēmu, kas satur gan efavirenz, gan indinavīru. Lietojojot kopā ar indinavīru vai indinavīru/ritonavīru, efavirenza deva nav jāpielāgo. Par ritonavīru skatīt arī zemāk.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
Indinavīrs/ritonavīrs/efavirens (800 mg divas reizes dienā/100 mg divas reizes dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Indinavīrs: AUC: ↓ 25% (↓ 16 līdz ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 līdz ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 līdz ↓ 59) ^b Efavirens: Nav klīniski nozīmīgas farmakokinētiskās mijiedarbības. Indinavīra ģeometriski vidējais C _{min} (0,33 mg/l), ja to lieto kopā ar ritonavīru un efavirensu, bija augstāks kā vidējais iepriekš pētījumos noteiktais C _{min} (0,15 mg/l), kur lietoja tikai indinavīru pa 800 mg q8h. Ar HIV-1 inficētiem pacientiem (n = 6) indinavīra un efavirensa farmakokinētika kopumā bija līdzīga tai, ko novēroja neinficētiem brīvprātīgajiem.	
Lopinavīrs/ritonavīra mīkstās kapsulas vai šķīdums iekšķīgai lietošanai/efavirens Lopinavīrs/ritonavīra tabletes/efavirens	Būtiski samazinājās lopinavīra iedarbība.	Jārēķinās, ka, lietojot kopā ar efavirensu, lopinavīra/ritonavīra mīksto kapsulu vai šķīduma iekšķīgai lietošanai devas jāpalielina par 33% (4 kapsulas/~6,5 ml divas reizes dienā 3 kapsulas/5 ml divas reizes dienā vietā). Jāpievērš uzmanība, ka dažiem pacientiem šāda devu pielāgošana var būt par mazu. Lietojot kopā ar 600 mg efavirensa vienu reizi dienā,
(400/100 mg divas reizes dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Lopinavīra koncentrācija: ↓ 30–40%	lopinavīra/ritonavīra tablešu deva jāpalielina līdz 500/125 mg divas reizes dienā.
(500/125 mg divas reizes dienā /600 mg vienu reizi dienā)	Lopinavīra koncentrācija: līdzīgi kā lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg divas reizes dienā bez efavirensa	Par ritonavīru skatīt arī tabulā zemāk.
Nelfinavīrs/efavirens (750 mg q8h/600 mg vienu reizi dienā)	Nelfinavīrs: AUC: ↑ 20% (↑ 8 līdz ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 līdz ↑ 33) Kombinācija bija visumā labi panesama.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenzu
Ritonavīrs/efavirenz (500 mg divas reizes dienā/600 mg vienu reizi dienā)	<p>Ritonavīrs: AUC no rīta: ↑ 18% (↑ 6 līdz ↑ 33) AUC vakarā: ↔ C_{max} no rīta: ↑ 24% (↑ 12 līdz ↑ 38) C_{max} vakarā: ↔ C_{min} no rīta: ↑ 42% (↑ 9 līdz ↑ 86)^b C_{min} vakarā: ↑ 24% (↑ 3 līdz ↑ 50)^b</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 līdz ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 līdz ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 līdz ↑ 46)^b (CYP–mediētā oksidatīvā metabolisma inhibīcija)</p> <p>Ja efavirenzu lietoja kopā ar ritonavīru 500 mg vai 600 mg divas reizes dienā, kombinācija nebija labi panesama (piemēram, novēroja reiboni, sliktu dūšu, parestēziju un aknu enzīmu pieaugumu). Nav pietiekamas informācijas par vienlaikus efavirenza un ritonavīra mazu devu (100 mg vienu vai divas reizes dienā) lietošanas panesību.</p>	Ja efavirenzu lieto kopā ar ritonavīra mazām devām, jāreķinās ar iespēju, ka farmakodinamiskās mijiedarbības dēļ pieaugs efavirenza izraisīto blakusparādību biežums.
Sakvinavīrs/ritonavīrs/efavirenz	Mijiedarbība nav pētīta.	Dati devas ieteikšanai nav pieejami. Par ritonavīru skatīt augstāk. Neiesaka lietot efavirenzu kombinācijā ar sakvinavīru kā vienīgo proteāzes inhibitoru.
CCR5 antagonisti		
Maraviroks/efavirenz (100 mg divas reizes dienā /600 mg vienu reizi dienā)	<p>Maraviroks: AUC₁₂: ↓ 45% (↓ 38 līdz ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 līdz ↓ 62)</p> <p>Efavirenza koncentrācijas netika noteiktas, nav paredzama ietekme.</p>	Skatīt zāļu aprakstu par maraviroku saturošām zālēm.
Integrāzes ķēdes pārvietošanas inhibitori		
Raltegravīrs/efavirenz (400 mg reizes deva/ –)	<p>Raltegravīrs: AUC: ↓ 36% C₁₂: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (UGT1A1 indukcija)</p>	Raltegravīra deva nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams ^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
NRTI un NNRTI		
NRTI/efavirens	Speciāli zāļu mijiedarbības pētījumi ar efavirensu un citiem NRTI, izņemot lamivudīnu, zidovudīnu un tenofovīra dizoproksilu, nav veikti. Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav sagaidāma, jo NRTI metabolizējas citādi nekā efavirens, un ir maz ticams, ka tie varētu konkurēt par vieniem un tiem pašiem metabolajiem enzīmiem un eliminācijas ceļiem.	Nevienām no zālēm devas nav jāpielāgo.
NNRTI/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta.	Tā kā divu NNRTI lietošana nenodrošina papildus efektivitāti vai drošību, efavirensu neiesaka lietot kopā ar vēl kādu citu NNRTI.
C hepatīta pretvīrusu līdzekļi		
Boceprevīrs/Efavirens (800 mg 3 reizes dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Boceprevīrs: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirens: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (CYP3A indukcija – ietekme uz boceprevīru) *0-8 stundas Nav ietekmes (↔) vienāds vidējās aprēķinātās vērtības samazinājumu ≤20% vai vidējās aprēķinātās vērtības palielinājumu ≤25%	Lietojot kopā ar efavirensu, boceprevīra minimālā koncentrācija plazmā samazinājās. Novērotās boceprevīra minimālās koncentrācijas samazināšanās plazmā klīniskā nozīme tieši nav vērtēta.
Telaprevīrs/Efavirens (1125 mg q8h/600 mg vienu reizi dienā)	Telaprevīrs (attiecībā pret 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 līdz ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 līdz ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 līdz ↓ 34)% Efavirens: AUC: ↓ 18% (↓ 10 līdz ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 līdz ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 līdz ↓ 19)% (efavirensa izraisīta CYP3A indukcija)	Ja efavirensu un telaprevīru lieto vienlaikus, 1125 mg telaprevīra deva jālieto ik pēc 8 stundām.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenzu
Simeprevīrs/Efavirenzis (150 mg vienu reizi dienā /600 mg vienu reizi dienā)	Simeprevīrs: AUC: ↓ 71% (↓ 67 to ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 to ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 to ↓ 92) Efavirenzis: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Nav ietekmes (↔) vienāds vidējās aprēķinātās vērtības samazinājumu ≤20% vai vidējās aprēķinātās vērtības palielinājumu ≤25% (CYP3A4 enzīmu indukcija)	Lietojot vienlaicīgi simeprevīru un efavirenzu, efavirenza izraisītas CYP3A indukcijas rezultātā, nozīmīgi samazinās simeprevīra koncentrācija plazmā un var zust simeprevīra terapeitiskā ietekme. Simeprevīra un efavirenza vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Elbasvīrs/grazoprevīrs	Elbasvīrs: AUC: ↓54% C _{max} : ↓45% Grazoprevīrs: AUC: ↓83% C _{max} : ↓87%	STOCRIN un elbasvīra/grazoprevīra vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo rezultāts var būt viroloģiskās atbildes reakcijas pret elbasvīru/grazoprevīru zudums. Tā cēlonis ir būtiska elbasvīra un grazoprevīra koncentrācijas plazmā samazināšanās CYP3A4 vai P-gp indukcijas dēļ (papildu informāciju skatīt elbasvīra/grazoprevīra zāļu aprakstā).
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs sofosbuvīrs/velpatasvīrs/ voksilaprevīrs	Sofosbuvīrs: C _{max} ↑38% Velpatasvīrs AUC ↓53% C _{max} ↓47% C _{min} ↓57% Sagaidāms: ↓Voksilaprevīrs	Ir pierādīts, ka efavirenza/emtricitabīna/tenofovīra dizoproksila un sofosbuvīra/velpatasvīra vienlaicīga lietošana būtiski samazina velpatasvīra koncentrāciju plazmā, kā cēlonis ir efavirenza izraisīta CYP3A indukcija, un rezultāts var būt velpatasvīra terapeitiskās iedarbības zudums. Lai gan pētījumi nav veikti, sagaidāma līdzīga voksilaprevīra iedarbības samazināšanās. STOCRIN un sofosbuvīra/velpatasvīra vai sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama (papildu informāciju skatīt sofosbuvīra/velpatasvīra un sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra zāļu aprakstos).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenzu
Glekaprevīrs/pibrentasvīrs	↓Glekaprevīrs ↓Pibrentasvīrs	Glekaprevīra/pibrentasvīra lietošana vienlaikus ar efavirenzu var nozīmīgi samazināt glekaprevīra un pibrentasvīra plazmas koncentrāciju, izraisot terapeitiskā efekta samazināšanos. Glekaprevīra/pibrentasvīra lietošana vienlaikus ar efavirenzu nav ieteicama. Sīkāku informāciju skatīt glekaprevīra/pibrentasvīra produkta informācijā.
Antibiotikas		
Azitromicīns/efavirenzis (600 mg reizes deva/400 mg vienu reizi dienā)	Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
Klaritromicīns/efavirenzis (500 mg q12h/400 mg vienu reizi dienā)	Klaritromicīns: AUC: ↓ 39% (↓ 30 līdz ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 līdz ↓ 35) Klaritromicīna 14-hidroksimetabolīts: AUC: ↑ 34% (↑ 18 līdz ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 līdz ↑ 69) Efavirenzis: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 līdz ↑ 19) (CYP3A4 indukcija) 46% neinficētu brīvprātīgo parādījās izsitumi, ja viņi lietoja efavirenzu un klaritromicīnu.	Klaritromicīna plazmas līmeņa izmaiņu klīniskā nozīme nav zināma. Vajadzētu apsvērt klaritromicīna aizvietošanas iespējas (piemēram, azitromicīns). Efavirenza deva nav jāpielāgo.
Citas makrolīdu grupas antibiotikas (piemēram, eritromicīns)/efavirenzis	Mijiedarbība nav pētīta.	Nav pieejami dati devu ieteikšanai.
Pretmikobaktēriju līdzekļi		
Rifabutīns/efavirenzis (300 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Rifabutīns: AUC: ↓ 38% (↓ 28 līdz ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 līdz ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 līdz ↓ 56) Efavirenzis: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 līdz ↑ 1) (CYP3A4 indukcija)	Rifabutīna dienas deva jāpalielina par 50%, ja to lieto kopā ar efavirenzu. Jāapsver rifabutīna devas dubultošana, ja rifabutīnu lieto 2 vai 3 reizes nedēļā kopā ar efavirenzu. Šīs devas pielāgošanas klīniskā nozīme nav pienācīgi novērtēta. Pielāgojot devu, jāņem vērā individuālā zāļu panesība un virusoloģiskā reakcija (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
Rifampicīns/efavirens (600 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Efavirens: AUC: ↓ 26% (↓ 15 līdz ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 līdz ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 līdz ↓ 46) (CYP3A4 un CYP2B6 indukcija)	Lietojot kopā ar rifampicīnu pacientiem ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk, līdz 800 mg dienā palielinātai efavirensa devai būs līdzīga iedarbība kā 600 mg dienas devai, ja tā lietota bez rifampicīna. Šādas devu pielāgošanas klīniskais efekts nav pilnībā izvērtēts. Veicot devu pielāgošanu, jāņem vērā individuāla panesība un virusoloģiskā atbildes reakcija (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rifampicīna deva nav jāpielāgo, ieskaitot 600 mg.
Pretsēnīšu līdzekļi		
Itrakonazols/efavirens (200 mg q12h/600 mg vienu reizi dienā)	Itrakonazols: AUC: ↓ 39% (↓ 21 līdz ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 līdz ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 līdz ↓ 58) (ittrakonazola koncentrācijas samazināšanās: CYP3A4 indukcija) Hidroksiittrakonazols: AUC: ↓ 37% (↓ 14 līdz ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 līdz ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 līdz ↓ 60) Efavirens: Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskās izmaiņas nenovēro.	Tā kā itrakonazolam nav dozēšanas ieteikumu, jāapsver cita pretvēnīšu līdzekļa lietošana.
Posakonazols/efavirens —/400 mg vienu reizi dienā	Posakonazols: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (UDP-G indukcija)	Jāizvairās no posakonazola lietošanas kopā ar efavirensu, ja vien paredzamais ieguvums neatsver iespējamo risku pacientam.
Vorikonazols/efavirens (200 mg divas reizes dienā/400 mg vienu reizi dienā) Vorikonazols/efavirens (400 mg divas reizes dienā/300 mg vienu reizi dienā)	Vorikonazols: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirens: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% Vorikonazols: AUC: ↓ 7% (↓ 23 līdz ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 līdz ↑ 53) * Efavirens: AUC: ↑ 17% (↑ 6 līdz ↑ 29) ** C _{max} : ↔** *salīdzinot tikai ar 200 mg divas reizes dienā ** salīdzinot tikai ar 600 mg vienu reizi dienā (oksidatīvā metabolisma konkurējošā inhibīcija)	Ja efavirensu lieto kopā ar vorikonazolu, vorikonazola uzturošā deva jāpalielina līdz 400 mg divas reizes dienā un efavirensa deva jāsamazina par 50%, t.i. līdz 300 mg vienu reizi dienā. Ja vorikonazola lietošana tiek pārtraukta, jāturpina lietot efavirensa sākuma deva.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenu
Flukonazols/efavirens (200 mg vienu reizi dienā/400 mg vienu reizi dienā)	Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro.	Nevienām no zālēm devas nav jāpielāgo.
Ketokonazols un citi imidazola pretēnīšu līdzekļi	Mijiedarbība nav pētīta.	Nav pieejami dati devas ieteikšanai.
<i>Pretmalārijas līdzekļi</i>		
Artemeters/ Lumefantrīns/ Efavirens 20/120 mg, 6 devas pa 4 tableti katrā 3 dienas/ 600 mg vienu reizi dienā	Artemeters: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihidroartemisinīns: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrīns: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirens: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (CYP3A4 aktivizēšanai)	Tā kā artemetera, dihidroartemisinīna vai lumefantrīna koncentrācijas samazināšanās var mazināt pretmalārijas zāļu efektivitāti jāievēro piesardzība efavirenu lietojot kopā ar artemeteru/lumefantrīnu..
Atovakvons un proguanila hidrochlorīds/efavirens (250/100 mg reizes deva/600 mg vienu reizi dienā)	Atovakvons: AUC: ↓ 75% (↓ 62 līdz ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 līdz ↓ 61) Proguanils: AUC: ↓ 43% (↓ 7 līdz ↓ 65) C _{max} : ↔	Jāizvairās no atovakvona/proguanila lietošanas kopā ar efavirenu.
<i>KUŅA SKĀBES LĪMENI PAZEMINOŠIE LĪDZEKĻI</i>		
Alumīnija hidroksīds–magnija hidroksīds–simetikona antacīdie līdzekļi/efavirens (30 ml reizes deva/400 mg reizes deva) Famotidīns/efavirens (40 mg reizes deva/400 mg reizes deva)	Ne alumīnija/magnija hidroksīda antacīdie līdzekļi, ne famotidīns efavirensa absorbciju neietekmē.	Lietojot efavirenu kopā ar zālēm, kas izmaina kuņģa pH, nav sagaidāms, ka tas ietekmēs efavirensa absorbciju.
<i>LĪDZEKĻI PRET TRAUKSMI</i>		
Lorazepāms/efavirens (2 mg reizes deva/600 mg vienu reizi dienā)	Lorazepāms: AUC: ↑ 7% (↑ 1 līdz ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 līdz ↑ 32) Šīs izmaiņas nav uzskatāmas par klīniski nozīmīgām.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
<i>ANTIKOAGULANTI</i>		
Varfarīns/efavirens Acenokumarols/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Efavirens, iespējams, paaugstina vai pazemina varfarīna vai acenokumarola koncentrāciju plazmā un iedarbību.	Var būt iespējams nepieciešama varfarīna vai acenokumarola devas pielāgošana.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams ^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns/efavirens (400 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Karbamazepīns: AUC: ↓ 27% (↓ 20 līdz ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 līdz ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 līdz ↓ 44) Efavirens: AUC: ↓ 36% (↓ 32 līdz ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 līdz ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 līdz ↓ 53) (karbamazepīna koncentrācijas samazināšanās: CYP3A4 indukcija; efavirensa koncentrācijas samazināšanās: CYP3A4 un CYP2B6 indukcija) Aktīvā karbamazepīna epoksīda metabolīta līdzsvara koncentrācijas AUC, C _{max} un C _{min} palika nemainīgs. Lielāku efavirensa vai karbamazepīna devu vienlaikus lietošana nav pētīta.	Nav dozēšanas ieteikumu. Vajadzētu lietot alternatīvu pretkrampju līdzekli. Periodiski jākontrolē karbamazepīna plazmas līmenis.
Fenitoīns, fenobarbitāls un citi pretkrampju līdzekļi, kas ir CYP450 izoenzīmu substrāti	Mijiedarbība nav pētīta. Kopā ar efavirensu iespējama fenitoīna, fenobarbitāla un citu pretkrampju līdzekļu, kas ir CYP450 izoenzīmu substrāti, plazmas koncentrācijas samazināšanās vai paaugstināšanās.	Ja efavirensu lieto kopā ar tādu pretkrampju līdzekli, kas ir CYP450 izoenzīma substrāts, periodiski jākontrolē pretkrampju līdzekļa līmenis.
Valproiskābe/efavirens (250 mg divas reizes dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Klīniski nozīmīgas ietekmes uz efavirensa farmakokinētiku nav. Ierobežoti dati liecina, ka klīniski nozīmīgas ietekmes uz valproiskābes farmakokinētiku nav.	Efavirensa deva nav jāpielāgo. Pacienti jānovēro attiecībā uz pretkrampju terapijas efektivitāti.
Vigabatrīns/efavirens Gabapentīns/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība, jo vigabatrīns un gabapentīns izdalās neizmainītā veidā tikai ar urīnu, un ir maz ticams, ka tie konkurēs ar tiem pašiem metabolisma enzīmiem un eliminācijas ceļiem kā efavirens.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams ^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirensu
ANTIDEPRESANTI		
Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – SSRIs)		
Sertralīns/efavirens (50 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Sertralīns: AUC: ↓ 39% (↓ 27 līdz ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 līdz ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 līdz ↓ 58) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 līdz ↑ 16) C _{min} : ↔ (CYP3A4 indukcija)	Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas jāpalielina sertralīna deva. Efavirensa deva nav jāpielāgo.
Paroksetīns/efavirens (20 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
Fluoksetīns/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Tā kā fluoksetīnam un paroksetīnam ir līdzīgs metabolisma profils, t.i., izteikts CYP2D6 inhibīcijas efekts, iespējams, ka arī ar fluoksetīnu mijiedarbību nenovēros.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
Noradrenalīna un dopamīna atpakaļsaistes inhibitori		
Bupropions/efavirens [150 mg reizes deva (ilgstošas darbības)/600 mg vienu reizi dienā]	Bupropions: AUC: ↓ 55% (↓ 48 līdz ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 līdz ↓ 47) Hidroksibupropions: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 līdz ↑ 80) (CYP2B6 indukcija)	Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas jāpalielina bupropiona deva, taču nedrīkst pārsniegt bupropiona maksimālo ieteicamo devu. Efavirensa devas pielāgošana nav nepieciešama.
ANTIHIISTAMĪNI		
Cetirizīns/efavirens (10 mg reizes deva/600 mg vienu reizi dienā)	Cetirizīns: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 līdz ↓ 30) Šīs izmaiņas nav klīniski nozīmīgas. Efavirens: Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams ^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenzu
KARDIOVASKULĀRIE LĪDZEKĻI		
Kalcija kanālu blokatori		
Diltiazēms/efavirenz (240 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Diltiazēms: AUC: ↓ 69% (↓ 55 līdz ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 līdz ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 līdz ↓ 75) Dezacetildiltiazēms: AUC: ↓ 75% (↓ 59 līdz ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 līdz ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 līdz ↓ 75) N-monodezmetil diltiazēms: AUC: ↓ 37% (↓ 17 līdz ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 līdz ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 līdz ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 līdz ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 līdz ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 līdz ↑ 26) (CYP3A4 indukcija) Efavirenza farmakokinētikas rādītāju pieaugums nav klīniski nozīmīgs.	Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas jāpielāgo diltiazēma deva (skatīt diltiazēma zāļu aprakstu). Nav nepieciešama efavirenza devas pielāgošana.
Verapamils, felodipīns, nifedipīns un nikardipīns	Mijiedarbība nav pētīta. Ja efavirenzu lieto kopā ar kalcija kanālu blokatoriem, kas ir CYP3A4 enzīmu substrāti, iespējama kalcija kanālu blokatoru plazmas koncentrācijas samazināšanās.	Kalcija kanālu blokatoru deva jāpielāgo atbilstoši klīniskās atbildes reakcijai (skatīt kalcija kanālu blokatoru zāļu aprakstu).
LIPĪDU LĪMENI PAZEMINOŠĀS ZĀLES		
HMG Co-A reduktāzes inhibitori		
Atorvastatīns/efavirenz (10 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Atorvastatīns: AUC: ↓ 43% (↓ 34 līdz ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 līdz ↓ 26) 2-hidroksi atorvastatīns: AUC: ↓ 35% (↓ 13 līdz ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 līdz ↓ 23) 4-hidroksi atorvastatīns: AUC: ↓ 4% (↓ 0 līdz ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 līdz ↓ 51) Aktīvie HMG Co-A reduktāzes inhibitori kopā: AUC: ↓ 34% (↓ 21 līdz ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 līdz ↓ 26)	Periodiski jākontrolē holesterīna līmenis. Varētu būt nepieciešams pielāgot atorvastatīna devu (skatīt atorvastatīna zāļu aprakstus). Efavirenza deva nav jāpielāgo.
Pravastatīns/efavirenz (40 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Pravastatīns: AUC: ↓ 40% (↓ 26 līdz ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 līdz ↑ 12)	Periodiski jākontrolē holesterīna līmenis. Varētu būt nepieciešams pielāgot pravastatīna devu (skatīt pravastatīna zāļu aprakstus). Efavirenza deva nav jāpielāgo.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenu
Simvastatīns/efavirens (40 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Simvastatīns: AUC: ↓ 69% (↓ 62 līdz ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 līdz ↓ 79) Simvastatīna skābe: AUC: ↓ 58% (↓ 39 līdz ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 līdz ↓ 58) Aktīvie HMG Co-A reduktāzes inhibitori kopā: AUC: ↓ 60% (↓ 52 līdz ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 līdz ↓ 78) (CYP3A4 indukcija) Efavirensa lietošana kopā ar atorvastatīnu, pravastatīnu vai simvastatīnu neietekmēja efavirensa AUC vai C _{max} lielumus.	Periodiski jākontrolē holesterīna līmenis. Varētu būt nepieciešams pielāgot simvastatīna devu (skatīt simvastatīna zāļu aprakstus). Efavirensa deva nav jāpielāgo.
Rosuvastatīns/efavirens	Mijiedarbība nav pētīta. Rosuvastatīns lielā daudzumā tiek izvadīts ar fēcēm, tāpēc nav paredzama mijiedarbība ar efavirenu.	Nevienām no zālēm deva nav jāpielāgo.
HORMONĀLĀS KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Iekšķīgai lietošanai: Etinilestradiols+norgestimāts/efavirens (0,035 mg+0,25 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Etinilestradiols: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 līdz ↓ 25) Norelgestromīns (aktīvais metabolīts): AUC: ↓ 64% (↓ 62 līdz ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 līdz ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 līdz ↓ 85) Levonorgestrels (aktīvais metabolīts): AUC: ↓ 83% (↓ 79 līdz ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 līdz ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 līdz ↓ 90) (metabolisma indukcija) Efavirens: klīniski nozīmīgu mijiedarbību nenovēro. Šo iedarbību klīniskā nozīme nav zināma.	Papildus hormonālās kontracepcijas līdzekļiem jālieto droša kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenzu
Injekcija: Depo–medroksiprogesterona acetāts (DMPA)/efavirenz (150 mg DMPA reizes deva i.m.)	3 mēnešus ilgā zāļu mijiedarbības pētījumā netika konstatētas būtiskas atšķirības MPA farmakokinētiskajos rādītājos pacientēm, kuras saņēma efavirenzu saturošu pretretrovīrusu terapiju un pacientēm, kuras nesaņēma pretretrovīrusu terapiju. Līdzīgus rezultātus ieguva arī citi pētnieki, lai gan otrajā pētījumā MPA līmeņi plazmā atšķīrās vairāk. Abos pētījumos, pacientēm, kas saņēma efavirenzu un DMPA, progesterona līmenis plazmā saglabājās zems, atbilstoši saglabājot ovulāciju nomācošo iedarbību.	Sakarā ar ierobežoto pieejamo informāciju, papildus hormonālās kontracepcijas līdzekļiem jālieto droša kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
Implanti: Etonogestrels/efavirenz	Iespējama samazināta etonogestrela iedarbība (CYP3A4 indukcija). Pēc reģistrācijas periodā saņemti atsevišķi ziņojumi par etonogestrela kontraceptīvās iedarbības trūkumu pacientēm, kuras lietoja efavirenz.	Papildus hormonālās kontracepcijas līdzekļiem jālieto droša kontracepcijas barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
IMŪNSUPRESANTI		
Imūnsupresanti, kurus metabolizē CYP3A4 (piemēram, ciklosporīns, takrolīms, sirolīms)/efavirenz	Mijiedarbība nav pētīta. Iespējama samazināta imūnsupresanta iedarbība (CYP3A4 indukcija). Nav paredzams, ka šie imūnsupresanti ietekmēs efavirenza iedarbību.	Iespējams būs nepieciešams pielāgot imūnsupresantu devu. Uzsākot vai pārtraucot terapiju ar efavirenz, ieteicams vismaz 2 nedēļas rūpīgi kontrolēt imūnsupresanta koncentrāciju (kamēr tiek sasniegta stabila koncentrācija).
OPIOĪDI		
Metadons/efavirenz (stabila uzturošā deva, 35–100 mg vienu reizi dienā/600 mg vienu reizi dienā)	Metadons: AUC: ↓ 52% (↓ 33 līdz ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 līdz ↓ 59) (CYP3A4 indukcija) Pētījumā HIV inficētiem intravenozo zāļu lietotājiem vienlaikus efavirenza un metadona lietošana izraisīja metadona plazmas līmeņa pazemināšanos un opiātu atcelšanas pazīmes. Lai atvieglotu atcelšanas simptomus, metadona deva tika palielināta par vidēji 22%. Metadona/efavirenza mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 indukcija.	Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar efavirenzu QTc pagarināšanās riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām (devas)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos un ticamības intervāls, ja piemērojams ^a (mehānisms)	Ieteikumi lietošanai kopā ar efavirenzu
Buprenorfīns/naloksons/efavirenzis	Buprenorfīns: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfīns: AUC: ↓ 71% Efavirenzis: Klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību nenovēro.	Neskatoties uz buprenorfīnu iedarbības samazināšanos, pacientiem nenovēroja abstinences simptomus. Var nebūt nepieciešama buprenorfīna vai efavirenza devu pielāgošana, tos lietojot kopā.

^a 90% ticamības intervāls, ja vien nav norādīts citādi.

^b 95% ticamības intervāls.

Citas mijiedarbības: Efavirenzis nesaistās ar kanabinoīdu receptoriem. Skrīninga pārbaudēs novēroja viltus pozitīvu urīna kanabionīdu testu HIV neinficētiem un HIV inficētiem pacientiem, kuri saņēma efavirenzu. Šādos gadījumos ieteicama apstiprinoša pārbaude ar precīzākām metodēm, tādām kā gāzu hromatogrāfija/masas spektrometrija.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Vienmēr vienlaicīgi ar citiem kontracepcijas līdzekļiem (piemēram, perorālajiem vai citiem hormonālās kontracepcijas līdzekļiem, skatīt 4.5. apakšpunktu) jāizmanto kontracepcijas barjermetode. Tā kā efavirenzam ir garš eliminācijas pusperiods, 12 nedēļas pēc efavirenza lietošanas pārtraukšanas iesaka lietot atbilstošus kontracepcijas līdzekļus.

Grūtniecība

Efavirenzu nedrīkst lietot grūtniecības periodā, ja vien šāda terapija ir nepieciešama pacientes klīniskā stāvokļa dēļ. Sievietēm reproduktīvajā vecumā pirms efavirenza terapijas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Par nervu caurulītes bojājumiem, tai skaitā meningomielocēli, kopumā bijuši septiņi retrospektīvi ziņojumi no kopējā grūtnieču skaita, kuras saņēma efavirenzu saturošu terapiju pirmā grūtniecības trimestra laikā (izņemot efavirenzu saturošas fiksētas devas kombinācijas tabletes). Divi papildu gadījumi (1 prospektīvs un 1 retrospektīvs) tajā skaitā gadījumi, kas atbilst nervu caurulītes bojājumiem, ir reģistrēti, saņemot fiksētu devu kombinācijas tabletes, kas satur efavirenzu, emtricitabīnu un tenofoviru dizoproksilu. Šo gadījumu cēloņsakarība ar efavirenza lietošanu nav noskaidrota, kopsaucējs nav zināms. Tā kā nervu caurulītes bojājumi parādās pirmajās 4 augļa attīstības nedēļās (laikā, kad noslēdzas neirālais vads), tad būtu jāņem vērā potenciālais risks grūtniecēm, kuras efavirenzu saņem pirmā grūtniecības trimestra laikā.

Sākot ar 2013. gada jūliju, pretretrovīrusu grūtniecības reģistrā (Antiretroviral Pregnancy Registry–APR) saņemti prospektīvi ziņojumi par efavirenzu saturošu terapiju iedarbību 904 grūtniecēm pirmā trimestra laikā, kur dzimuši 766 dzīvi jaundzimušie. Vienam bērnam tika ziņots par nervu caurulītes bojājumu, un pārējo dzemdību defektu biežums un veids bija līdzīgs tam, ko novēroja bērniem, kuriem bijusi efavirenzu nesaturošu terapiju shēmu iedarbība, kā arī HIV negatīvo bērnu kontroles grupā. Nervu caurulītes bojājumu sastopamība vispārējā populācijā ir no 0,5 līdz 1 gadījumam uz katriem 1000 dzīvi dzimušajiem.

Tika novērotas malformācijas ar efavirenzu ārstētu pērtiķu embrijiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Efavirens izdalās mātes pienā cilvēkam. Ir nepietiekama informācija par efavirensa ietekmi uz jaundzimušo/ mazuli. Nevar izslēgt risku mazulim. Ārstēšanas laikā ar efavirensu jāpārtrauc barot bērnu ar krūti. Lai izvairītos no HIV pārvešanas zīdainim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Efavirensa ietekme uz žurku tēviņu un mātišu fertilitāti tika novērtēta tikai lietojot devas, ar kurām tika sasniegta sistēmiskā zāļu iedarbība, kas līdzvērtīga vai zemāka nekā cilvēkiem, kuri lietoja ieteiktās efavirensa devas. Šajos pētījumos efavirens nepasliktināja pārošanos vai fertilitāti žurku tēviņiem un mātītēm (lietojot devas līdz 100 mg/kg/divreiz dienā) un neietekmēja ārstēto žurku tēviņu spermu vai pēcnācējus (lietojot devas līdz 200 mg/divreiz dienā). Žurku mātītēm, kurām tika dots efavirens, piedzimušo pēcnācēju reproduktīvā funkcija netika ietekmēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Efavirens var izraisīt reiboni un/vai miegainību, pazemināt koncentrēšanās spējas. Pacienti ir jānorāda, ka gadījumā, ja parādās šie simptomi, viņiem vajadzētu izvairīties no iespējami bīstamiem uzdevumiem, piemēram, autovadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošuma profilu

Efavirens ir pētīts vairāk nekā 9000 pacientu. 1008 pieaugušu pacientu apakšgrupā, kas kontrolētos klīniskajos pētījumos saņēma 600 mg efavirensa dienā kombinācijā ar PI un/vai NRTI, visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ar vismaz mērenu intensitāti un vismaz 5% pacientu, bija izsitumi (11,6%), reibonis (8,5%), slikta dūša (8,0%), galvassāpes (5,7%) un nogurums (5,5%). Visnopietnākās ar efavirensa lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ir izsitumi un nervu sistēmas simptomi. Nervu sistēmas simptomi parasti parādās drīz pēc terapijas uzsākšanas un izzūd pēc pirmajām 2–4 nedēļām. Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma efavirensu, ziņots par smagas pakāpes ādas blakusparādībām, tādām kā Stīvensa–Džonsona sindromu un *erythema multiforme*; psihiskām blakusparādībām, ieskaitot smagu depresiju, nāvi pašnāvības gadījumā un psihozei līdzīgu uzvedību; un krampjiem. Ordinējot efavirensu vienlaicīgi ar pārtiku, var pastiprināties efavirensa iedarbība un var pieaugt nevēlamo blakusparādību biežums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kontrolētos klīniskajos pētījumos (006) tika novērtēta efavirensu saturošu terapijas shēmu ilgstošas lietošanas drošības profils, kur pacienti saņēma efavirensu + zidovudīnu + lamivudīnu (n = 412, vidējais ilgums 180 nedēļas), efavirensu + indinavīru (n = 415, vidējais ilgums 102 nedēļas), vai indinavīru + zidovudīnu + lamivudīnu (n = 401, vidējais ilgums 76 nedēļas). Ilgstoša efavirensa lietošana šo pētījumu ietvaros neliecināja par jauniem, ar lietošanas drošību saistītiem gadījumiem.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Zemāk uzskaitītas vidēji smagas vai smagākas nevēlamās blakusparādības, par ko ziņots klīniskajos pētījumos ar efavirensa rekomendētajām devām kombinētajā terapijā (n = 1008), un par kurām ir maz ticams, ka tās ir saistītas ar terapiju (pamatojoties uz pētnieku ziņām). Slīprakstā uzskaitītas arī tās nevēlamās blakusparādības, kuras novērotas pēcreģistrācijas periodā un saistītas ar efavirensu saturošu antiretrovirālo terapiju shēmu lietošanas. Blakusparādību biežuma iedalījums: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Imūnās sistēmas traucējumi	
retāk	paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
bieži	hipertrigliceridēmija*
retāk	hiperholesterolēmija*
Psihiskie traucējumi	
bieži	patoloģiski sapņi, trauksme, depresija, bezmiegs*
retāk	nenosvērtība, agresija, apjukuma stāvoklis, eiforisks garastāvoklis, halucinācijas, mānija, paranoja, <i>psihoze</i> [‡] , pašnāvības mēģinājumi, domas par pašnāvību, katatonija*
reti	<i>murgi</i> ^{‡‡} , <i>neiroze</i> ^{‡‡} , <i>pašnāvība</i> ^{‡‡*}
Nervu sistēmas traucējumi	
bieži	<i>koordinācijas un līdzsvara traucējumi</i> [‡] , uzmanības traucējumi (3,6%), reibonis (8,5%), galvassāpes (5,7%), miegainība (2,0%)*
retāk	ažītācija, amnēzija, ataksija, koordinācijas traucējumi, konvulsijas, domāšanas traucējumi, <i>trīce</i> [‡]
nav zināmi	<i>encefalopātija</i>
Acu bojājumi	
retāk	redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	
retāk	troksnis ausīs [‡] , reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
retāk	<i>pietvīkums</i> [‡]
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	
bieži	sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, vemšana
retāk	pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
bieži	aspartāta aminotransferāzes (AsAT) paaugstināšanās*, alanīna aminotransferāzes (AlAT) paaugstināšanās*, gamma-glutamiltansferāzes (GGT) paaugstināšanās*
retāk	akūts hepatīts
reti	<i>aknu mazspēja</i> ^{‡‡*}
Ādas un zemādas audu bojājumi	
ļoti bieži	izsitumi (11,6%)*
bieži	nieze
retāk	<i>erythema multiforme</i> , Stīvensa–Džonsona sindroms*
reti	<i>fotosensibilizācija un ar to saistītais dermatīts</i> [‡]

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
retāk	ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
bieži	nogurums

*,[†],[‡] sīkāku informāciju skatīt sadaļā *Atsevišķu blakusparādību apraksts*.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Informācija par pēcreģistrācijas laika novērojumiem

[‡]Šīs blakusparādības tika novērotas pēcreģistrācijas laikā; tomēr biežums noteikts, izmantojot datus no 16 klīniskajiem pētījumiem (n=3969).

^{‡‡}Šīs blakusparādības tika novērotas pēcreģistrācijas periodā, bet par tām nav ziņots kā ar zāļu lietošanu saistītām blakusparādībām 16 klīniskajos pētījumos ar efavirenu ārstētiem pacientiem. Biežuma kategorija "reti" definēta atbilstoši vadlīnijai A par vadlīnijām zāļu aprakstiem (SmPC) (rev. 2, Sept 2009), ko pamato aprēķinātā 95% ticamības intervāla augšējā robeža 0 gadījumiem, novērtējot ar efavirenu ārstēto indivīdu skaitu šajos klīniskajos pētījumos (n=3969).

Izsitumi

Klīniskajos pētījumos ādas izsitumi parādījās 26% pacientu, kuri bija ārstēti ar 600 mg efavirenu, salīdzinot ar 17% kontroles grupā. 18% pacientu ādas izsitumu izcelsmi saistīja ar efavirenu terapiju. Nopietni izsitumi parādījās mazāk nekā 1% ar efavirenu ārstēto pacientu, un 1,7% pārtrauca terapiju izsitumu dēļ. *Erythema multiforme* vai Stīvensa–Džonsona sindroma gadījumu biežums bija apmēram 0,1%.

Izsitumi parasti ir viegli līdz mēreni izteikti makulopapulozi ādas bojājumi, kas parādās pirmo divu efavirenu terapijas nedēļu laikā. Lielākajai daļai pacientu izsitumi izzūd viena mēneša laikā, turpinot terapiju ar efavirenu. Efavirenu var atkārtoti uzsākt pacientiem, kuriem terapija pārtraukta izsitumu dēļ. Atsākot efavirenu, iesaka lietot piemērotus antihistamīnus un/vai kortikosteroīdus.

Pieredze efavirenu lietošanā pacientiem, kas bija pārtraukuši citu NNRTI klases pretvīrusu līdzekļu lietošanu, ir ierobežota. Ziņojumu biežumu par atkārtotiem izsitumiem pēc nevirapīna nomaiņas uz efavirenu terapiju pamato retrospektīvie kohorta dati no publikācijām, un tas ir amplitūdā no 13 līdz 18%, salīdzinot ar ziņojumu skaitu, ko novēroja ar efavirenu ārstētajiem pacientiem klīniskajos pētījumos. (Skatīt 4.4. apakšpunktu).

Psihiskie simptomi

Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēmuši efavirenu, novēroja nopietnas psihiskas nevēlamas blakusparādības. Specifisko smago psihisko blakusparādību biežums kontrolētajos pētījumos bija:

	Pacientiem, kas saņēma efavirenu (n=1008):	Pacientiem, kas saņēma kontroles zāles (635):
– smaga depresija	1,6%	0,6%
– pašnāvības tieksme	0,6%	0,3%
– neveiksmīgi pašnāvības mēģinājumi	0,4%	0%
– agresīva uzvedība	0,4%	0,3%
– paranoīdālas reakcijas	0,4%	0,3%
– maniakālas reakcijas	0,1%	0%

Pacientiem ar psihiskiem traucējumiem anamnēzē ir lielāks šo nopietno psihisko blakusparādību risks. Katras augstākminētās blakusparādības biežums ir diapazonā no 0,3% maniakālām reakcijām līdz 2,0% gan smagai depresijai, gan suicīdām domām. Arī pēcreģistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par suicīdu izraisītu nāvi, murgiem, psihozei līdzīgu uzvedību un katatoniju.

Nervu sistēmas simptomi

Kontrolētos klīniskajos pētījumos ir bieži aprakstītas blakusparādības, pie kurām pieder (bet ne tikai): reibonis, bezmiegs, miegainība, traucētas koncentrēšanās spējas un sapņu traucējumi. Šajā terapijas grupā 19% (2,0% smagus) pacientu izjuta vidēji stiprus un stipri izteiktus nervu sistēmas darbības traucējumus, salīdzinājumā–kontroles grupā šādas blakusparādības izjuta 9,0% (smagus 1%) pacientu. Klīniskajos pētījumos 2% pacientu, kuri saņēma efavirenu, pārtrauca ārstēšanos šādu simptomu dēļ.

Nervu sistēmas simptomi parasti parādās pirmajā vai otrajā terapijas dienā, un parasti izzūd pēc pirmajām 2–4 nedēļām. Pētījumā ar neinficētiem brīvprātīgajiem raksturīgo nervu sistēmas simptomu parādīšanās laiks bija vidēji 1 stunda pēc devas un vidējais ilgums bija 3 stundas. Nervu sistēmas simptomi var parādīties biežāk, ja efavirenu lieto kopā ar ēdienu, to var izskaidrot ar paaugstinātu efavirena līmeni plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietojot pirms gulētiešanas, šķiet, uzlabojas zāļu panesamība, un to ieteic pirmo terapijas nedēļu laikā, kā arī pacientiem, kam šie simptomi nepāriet (skatīt 4.2. apakšpunktu). Devas samazināšanai vai dienas devas sadalīšanai nav pierādīta labvēlīga iedarbība.

Ilgtermiņa dati liecināja, ka pēc 24 nedēļu terapijas jauna veida nervu sistēmas simptomu biežums ar efavirenu ārstētiem pacientiem bija līdzīgs kā pacientiem kontroles grupā.

Pēcreģistrācijas periodā saistībā ar augstu efavirena līmeni ir ziņots par ataksiju un encefalopātiju, kas radās vairākus mēnešus vai gadus pēc efavirena terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Dažos aknu darbības traucējumu gadījumos, par kuriem ziņots pēcreģistrācijas periodā, ieskaitot gadījumus pacientiem bez iepriekš pastāvošas aknu slimības vai citiem nosakāmiem riska faktoriem, bija raksturīga zibensveida norise un dažos gadījumos progresēšana līdz transplantācijai vai nāvei.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, kuriem uzsāka kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy – CART*), var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātisku vai nenoskaidrotu oportūnistisku infekciju. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Osteonekroze

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV–slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (*CART*). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Novirzes no normas laboratorijas izmeklējumu rādītājos

Aknu enzīmi: AsAT un AlAT paaugstināšanos, kas vairāk nekā piecas reizes pārsniedza normas augšējo robežu (NAR), konstatēja 3% no 1008 pacientu, kas saņēma 600 mg efavirena dienā (5–8% pēc ilgtermiņa terapijas klīniskajos pētījumos 006). Līdzīga paaugstināšanās novērota arī pacientiem kontroles grupā (5% pēc ilgtermiņa terapijas). Gamma-glutamīltransferāzes GGT paaugstināšanās vairāk kā piecas reizes virs normas augšējās robežas (NAR) tika novērota 4% visu pacientu, kas saņēma 600 mg efavirena dienā, un 1,5–2 % kontroles grupas pacientu (7% ar efavirenu ārstētiem pacientiem un 3% pacientu kontroles grupā pēc ilgtermiņa ārstēšanas). Izolēta GGT paaugstināšanās pacientiem, kas saņem efavirenu, var liecināt par enzīmu indukciju. Ilgtermiņa klīniskajos pētījumos (006) 1% pacientu katrā terapijas grupā ārstēšana tika pārtraukta aknu vai žults sistēmas slimību dēļ.

Amilāze: 10% pacientu, kuri lietoja efavirenu, un 6% pacientu kontroles grupā no 1008 pacientiem klīnisko pētījumu apakšgrupā tika novērota asimptomātiska seruma amilāzes līmeņa paaugstināšanās vairāk kā 1,5 reizes virs normas robežas. Asimptomātiskā seruma amilāzes pieauguma klīniskā nozīme nav zināma.

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretrivīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Nevēlamās blakusparādības bērniem visumā ir tādas pašas kā pieaugušajiem. Izsitumus bērniem novēro biežāk nekā pieaugušajiem, un tie biežāk ir smagi (57 bērni 48 nedēļu ilgā klīniskā pētījuma ietvaros lietoja efavirenu, izsitumus novēroja 46% bērnu, smagi izsitumi bija 5,3% bērnu). Iespējams, ka pirms efavirena terapijas, ir lietderīgi uzsākt piemērotu antihistamīna līdzekļu lietošanu. Kaut gan maziem bērniem ir grūti izvērtēt neiroloģiskos simptomus, šķiet, ka bērniem tos novēro retāk un tie kopumā ir vieglāki. Pētījumā, kurā iesaistīja 57 bērnus, 3,5% pacientu novēroja vidēji smagas pakāpes nervu sistēmas blakusparādības, galvenokārt – reiboni. Nevienam bērnam nebija smagu simptomu un nebija jāpārtrauc dalība pētījumā nervu sistēmas blakusparādību dēļ.

Citas īpašās pacientu grupas

Aknu enzīmi pacientiem ar B vai C hepatīta blakus infekciju

Ilgtermiņa pētījuma 006 datos konstatēts, ka 137 pacienti, kuri saņēma efavirenu saturošas terapijas kursus (vidējais ilgums 68 nedēļas), un 84 pacienti kontroles grupā (vidējais ārstēšanas ilgums 56 nedēļas) bija seropozitīvi pret B (virsmas antigēna pozitīvi) un/vai C hepatītu (C hepatīta antivielu pozitīvi). AsAT paaugstināšanos piecas reizes virs NAR pacientiem ar kombinētu infekciju pētījumā 006 novēroja 13% ar efavirenu ārstēto pacientu un 7% kontroles grupā, un AlAT paaugstināšanos piecas reizes virs NAR novēroja attiecīgi 20% un 7%. 3% no kombinētās infekcijas pacientiem, kuri lietoja efavirenu, un 2% kontroles grupas kombinētās infekcijas pacientu pārtrauca zāļu lietošanu aknu slimību dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dažiem pacientiem, kas nejausi ir lietojuši 600 mg efavirena divas reizes dienā, ir aprakstīta nervu sistēmas traucējumu simptomu palielināšanās. Vienam pacientam attīstījās patvaļīgas muskuļu kontrakcijas.

Efavirena pārdozēšanas terapijai jāizmanto vispārējie pasākumi, ieskaitot dzīvībai svarīgo pazīmju monitorēšanu un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu. Lai palīdzētu izvadīt neabsorbētās zāles, var izmantot aktīvo ogli. Nav specifisku antidotu pret efavirena pārdozēšanu. Tā kā efavirens sevišķi aktīvi saistās ar proteīniem, nav sagaidāms, ka ar dialīzi var izvadīt no organisma nozīmīgu zāļu daudzumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai. Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori. ATĶ kods: J05A G03

Darbības mehānisms

Efavirens ir HIV-1 NNRTI. Efavirens ir nekonkurējošs HIV-1 reversās transkriptāzes (RT) inhibitors, un tas nozīmīgi neinhibē HIV-2 RT vai šūnu DNS polimerāzes (α , β , γ vai δ).

Sirds elektrofizioloģija

Efavirensa ietekme uz QTc intervālu tika vērtēta atklātā, pozitīvās un placebo kontroles, fiksētas vienas secības 3 periodu, 3-krusteniskās ārstēšanas QT pētījumā 58 veseliem dalībniekiem ar augstāku CYP2B6 polimorfismu. Vidējais efavirensa C_{max} indivīdiem ar CYP2B6 *6/*6 genotipu pēc 600 mg dienas devas lietošanas 14 dienas bija 2,25 reizes augstāks par vidējo C_{max} , ko novēroja pacientiem ar CYP2B6 *1/*1 genotipu. Tika novērota pozitīva saistība starp efavirensa koncentrāciju un QTc intervāla pagarināšanos. Pamatojoties uz koncentrācijas-QTc saistību, vidējais QTc pagarinājums un tā augšējās robežas 90% ticamības intervāls ir 8,7 ms un 11,3 ms indivīdiem ar CYP2B6*6/*6 genotipu pēc 600 mg dienas devas lietošanas 14 dienas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pretvīrusu iedarbība

Brīvā efavirensa koncentrācija, kas nepieciešama, lai sasniegtu 90 līdz 95% savvaļas tipa vai zidovudīna-rezistentu laboratorijas un klīnisko izolātu inhibīciju *in vitro*, svārstījās no 0,46 līdz 6,8 nM limfoblastu šūnu rindā, perifēro asiņu mononukleāro šūnu (PAMŠ) un monocītu/makrofāgu kultūrās.

Rezistence

Efavirensa iedarbīgums šūnu kultūrās pret vīrusu variantiem ar aizvietotām aminoskābēm RT 48., 108., 179., 181. vai 236. pozīcijā vai pret variantiem ar aizvietotām aminoskābēm proteāzē bija līdzīgs tam, ko novēro pret savvaļas tipa celmiem. Vienīgie aizvietojumi, kas radīja augstāko rezistenci pret efavirensu šūnu kultūrās, atbilst leicīna nomaīnai uz izoleicīnu 100. pozīcijā (L100I, 17 līdz 22 reizes lielāka rezistence) un lizīna nomaīnai uz asparagīnu 103. pozīcijā (K103N, 18 līdz 33 reizes lielāka rezistence). Vairāk kā simtkārtīgu jutīguma zudumu novēroja HIV variantiem, kam papildus citām aminoskābju substitūcijām RT bija K103N.

K103N bija visbiežāk novērotā RT substitūcija vīrusu izolātos tiem pacientiem, kam bija nozīmīgs vīrusu slodzes rikošets klīniskos pētījumos ar efavirensu kombinācijā ar indinavīru vai zidovudīnu + lamivudīnu. Šo mutāciju novēroja 90% pacientu, kam efavirens nebija efektīvs uz vīrusu slodzi. Tika novērotas arī RT substitūcijas 98., 100., 101., 108., 138., 188., 190. vai 225. pozīcijās, tomēr tās bija retākas un bieži tikai kombinācijā ar K103N. RT aminoskābju substitūcijas veids, kas bija saistīts ar rezistenci pret efavirensu, bija neatkarīgs no citām pretvīrusu zālēm, ko izmantoja kombinācijā ar efavirensu.

Krusteniskā rezistence

Krusteniskās rezistences profili šūnu kultūrā efavirensam, nevirapīnam un delavirdīnam pierādīja, ka K103N substitūcija izraisa jutīguma zudumu pret visiem trim NNRTI. Divi no trim pret delavirdīnu rezistentiem klīniskiem izolātiem bija krusteniski rezistenti pret efavirensu, un tiem novēroja K103N substitūciju. Trešais izolāts, kam bija aizvietota RT 236. pozīcija, nebija krusteniski rezistents pret efavirensu.

Vīrusu izolātiem, ko ieguva no to pacientu PAMŠ, kuri bija iekļauti efavirensa klīniskajos pētījumos un kuriem terapija nebija efektīva (vīrusu slodzes rikošets), noteica jutīgumu pret NNRTI. Trīspadsmit izolāti, kas iepriekš tika raksturoti kā pret efavirensu rezistenti, bija rezistenti arī pret nevirapīnu un delavirdīnu. Pieciem no šiem pret NNRTI rezistentiem izolātiem tika konstatēta K103N vai RT substitūcija 108. pozīcijā no valīna uz izoleicīnu (V108I). Trīs no pārbaudītajiem efavirensa terapijas rezistentajiem izolātiem saglabāja jutīgumu pret efavirensu šūnu kultūrā un bija jutīgi arī pret nevirapīnu un delavirdīnu.

Krusteniskās rezistences iespējamība starp efavirenu un PI ir maza, jo ir atšķirīgi mērķa enzīmi. Krusteniskās rezistences iespējamība starp efavirenu un NRTI ir maza, jo ir atšķirīgas saistīšanās vietas pie mērķa un atšķirīgi darbības mehānismi.

Klīniskā efektivitāte

Efavirens nav pētīts kontrolētos pētījumos pacientiem ar progresējošu HIV slimību, t.i., ar CD4 skaitu < 50 šūnām/mm³, vai pacientiem, kas iepriekš saņēmuši PI vai NNRTI. Klīniskā pieredze kontrolētos pētījumos ar kombinācijām, ieskaitot didanozīnu vai zalcitabīnu, ir ierobežota.

Divos kontrolētos apmēram gadu ilgus pētījumos (006 un ACTG 364) ar efavirenu kombinācijas ar NRTI un/vai PI, uzrādīja vīrusu slodzes samazināšanos zem raudzes kvantifikācijas robežas un CD4 limfocītu skaita palielināšanos antiretrovirālo terapiju iepriekš nesaņēmušajiem un NRTI saņēmušajiem HIV inficētajiem pacientiem. Pētījums 020 uzrādīja līdzīgus rezultātus NRTI saņēmušiem pacientiem pēc 24 nedēļām. Šajos pētījumos efavirena deva bija 600 mg dienā; indinavīra deva bija 1000 mg ik pēc 8 stundām kopā ar efavirenu un 800 mg ik pēc 8 stundām bez efavirena. Nelfinavīra deva bija 750 mg trīs reizes dienā. Katrā no šiem pētījumiem tika izmantotas NRTI standarta devas, nozīmējot ik pēc 12 stundām.

Klīniskajā pētījumā 006, randomizētā, atklātā pētījumā, 1266 pacientiem, kuriem, uzsākot pētījumus, bija nepieciešama efavirena-, lamivudīna-, NNRTI-, un PI terapija, tika salīdzināti efavirens + zidovudīns + lamivudīns vai efavirens + indinavīrs ar indinavīru + zidovudīnu + lamivudīnu. Vidējais izejas CD4 šūnu skaits bija 341 šūna/mm³ un vidējais izejas HIV-RNS līmenis bija 60250 kopijas/ml. To 614 pacientu, kuri tika iesaistīti klīniskajā pētījumā 006 vismaz 48 nedēļas, pētījuma efektivitātes rezultāti apkopoti 3. tabulā. Reaģējušo skaita analīzē (nepabeigušie pielīdzināti neveiksmes analīzei [NC = F]) pacientiem, kas jebkāda iemesla dēļ pārāgri izstājās no pētījuma, vai kam iztrūka HIV-RNS mērījuma, pirms vai pēc kura sekoja mērījums virs analīzes kvantifikācijas robežas, tika uzskatīti par tādiem, kam trūkstošos laika posmos HIV-RNS bija virs 50 vai virs 400 kopijām/ml.

3. tabula. Klīniskā pētījuma 006 efektivitātes rezultāti

Terapijas shēma ^d	n	Reaģējušo pacientu skaits (NC = F ^a) HIV RNS plazmā		CD4 šūnu skaita vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākumu šūnas/mm ³ SEM ^c
		< 400 kopijām/ml (95% TI ^b) 48 nedēļas	< 50 kopijām/ml (95% TI ^b) 48 nedēļas	
EFV + ZDV + 3TC	202	67% (60%, 73%)	62% (55%, 69%)	187 (11,8)
EFV + IDV	206	54% (47%, 61%)	48% (41%, 55%)	177 (11,3)
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12,3)

^a NC = F, neveiksme, izstājās no pētījuma.

^b TI, ticamības intervāls.

^c SEM, vidējā standartklūda.

^d EFV, efavirens; ZDV, zidovudīns; 3TC, lamivudīns; IDV, indinavīrs.

Ilgtermiņa pētījuma 006 rezultāti pēc 168 nedēļām (kur attiecīgi 160 pacienti pabeidza pētījumu, lietojot EFV + IDV, 196 pacienti, lietojot EFV + ZDV + 3TC, un 127 pacienti, lietojot IDV + ZDV + 3TC) liek domāt par atbildes reakcijas noturību, attiecīgi salīdzinot atbildes reakcijas

rādītājus pacientiem ar HIV RNS < 400 kopijām/ml, HIV RNS < 50 kopijām/ml un CD4 šūnu skaita izmaiņas, salīdzinot ar sākumu.

Pētījumu ACTG 364 un 020 efektivitātes rezultāti ir atspoguļoti 4. tabulā. Pētījuma ACTG 364 196 pacienti tika ārstēti ar NRTI, bet nesaņēma PI un NNRTI. Pētījuma 020 327 pacienti tika ārstēti ar NRTI, bet nesaņēma PI vai NNRTI. Pēc iesaistīšanās pētījumos ārsts varēja mainīt pacientu NRTI lietošanas shēmu. Augstāki atbildes reakcijas rādītāji bija pacientiem, kuri mainīja NRTI.

4. tabula. Klīnisko pētījumu ACTG 364 un 020 efektivitātes rezultāti

Pētījuma numurs/ Terapijas shēmas ^b	Reagējušo pacientu skaits (NC = F ^a) HIV RNS plazmā					CD4 šūnu skaita vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākumu	
	n	%	(95% TI) ^c	%	(95% TI)	šūnas /mm ³	(SEM ^d)
Pētījums ACTG 364 48 nedēļas			< 500 kopijām/ml		< 50 kopijām/ml		
EFV + NFV + NRTI	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17,9)
EFV + NRTI	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21,0)
NFV + NRTI	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13,6)
Pētījums 020 24 nedēļas			< 400 kopijām/ml		< 50 kopijām/ml		
EFV + IDV + NRTI	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV + NRTI	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC = F, neveiksme, izstājas no pētījuma.

^b EFV, efavirensis; ZDV, zidovudīns; 3TC, lamivudīns; IDV, indinavīrs; NRTI, nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori, NFV, nelfinavīrs.

^c TI, ticamības intervāls proporcionāli pacientu atbildes reakcijai.

^d SEM, vidējā standartklūda.

—, nav veikts.

Pediātriskā populācija: pašlaik turpinās nekontrolēta pētījuma ACTG 382 norise. Tajā ir iekļauti 57 pediātriskie pacienti (vecumā no 3 līdz 16 gadiem), kas iepriekš lietojuši NRTI. Pētījuma mērķis ir raksturot efavirensa farmakokinētiku, pretvīrusu aktivitāti un drošību kombinācijā ar nelfinavīru (20–30 mg/kg, trīs reizes dienā) un vienu vai vairākiem NRTI. Efavirensa sākuma deva bija 600 mg vienreiz dienā (piemērojot pēc aprēķinātā ķermeņa lieluma, kas izriet no svara). Atbildes rādītājs pēc 48 nedēļām, vērtējot pēc NC = F analīzes pacientiem ar plazmas HIV–RNS < 400 kopijām/ml, bija 60% (95%, TI 47, 72), un, vērtējot pēc pacientiem ar plazmas HIV–RNS < 50 kopijām/ml, tas bija 53% (TI 40, 66). Vidējais CD4 šūnu skaits paaugstinājās par 63 ± 34,5 šūnām/mm³, salīdzinot ar izejas līmeni. Atbildes reakcijas ilgums ir līdzīgs tam, ko novēro pieaugušajiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Neinficētiem brīvprātīgajiem maksimālās efavirensa koncentrācijas plazmā 1,6–9,1 μM tika sasniegtas 5 stundu laikā pēc vienreizējas iekšķīgas 100 mg līdz 1600 mg devas nozīmēšanas. Ar devu saistītas C_{max} un AUC palielināšanās tika novērotas devām līdz 1600 mg; pieaugums bija mazāk kā proporcionāls, kas liecina par absorbcijas samazināšanos, palielinoties devām. Laiks līdz maksimālai koncentrācijai plazmā (3–5 stundas) nemainījās pēc vairākkārtīgām devām, un stabila koncentrācija plazmā tika sasniegta sešās septiņās dienās.

Ar HIV inficētiem pacientiem līdzsvara stāvokļa vidējais C_{max}, vidējais C_{min} un vidējais AUC bija lineāri 200 mg, 400 mg un 600 mg dienas devām. 35 pacientiem, kas lietoja 600 mg efavirensa

vienreiz dienā, vidējais līdzsvara stāvokļa C_{max} bija $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29%) [vidējais \pm S.D. (% C.V.)], līdzsvara stāvokļa C_{min} bija $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57%) un AUC bija $184 \pm 73 \mu\text{M h}$ (40%).

Pārtikas ietekme

Pēc efavirensa apvalkoto tablešu pa 600 mg reizes devas lietošanas neinficētiem brīvprātīgajiem ZZL un C_{max} paaugstinājās attiecīgi par 28% (90% TI: 22–33%) un 79% (90% TI: 58–102%), ja tās lietoja kopā ar augsta tauku satura pārtiku, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izkliede

Efavirens izteikti saistās (aptuveni 99,5–99,75%) ar cilvēku plazmas olbaltumvielām, galvenokārt ar albumīniem. HIV–1 inficētiem pacientiem (n=9), kas vismaz vienu mēnesi saņēma efavirensu devā 200 līdz 600 mg vienreiz dienā, cerebrospīnālā likvorā koncentrācija bija 0,26–1,19% (vidēji 0,69%) no attiecīgās koncentrācijas plazmā. Šī proporcija ir aptuveni 3 reizes augstāka nekā ar proteīniem nesaistītā (brīvā) efavirensa frakcija plazmā.

Biotransformācija

Pētījumi ar cilvēkiem un *in vitro* pētījumi, izmantojot aknu mikrosomas, ir pierādījuši, ka efavirensu galvenokārt metabolizē citohroma P450 sistēma līdz hidroksilētiem metabolītiem ar sekojošu šo metabolītu glikuronēšanu. Šie metabolīti ir neaktīvi pret HIV–1. *In vitro* pētījumi liecina, ka CYP3A4 un CYP2B6 ir galvenie izoenzīmi, kas metabolizē efavirensu, un tas inhibē P450 izoenzīmus 2C9, 2C19 un 3A4. *In vitro* pētījumos efavirens neinhibēja CYP2E1 un inhibēja CYP2D6 un CYP1A2 tikai koncentrācijās, kas krietni pārsniedza klīniski sasniegtās.

Pacientiem ar homozigotisku G516T CYP2B6 izoenzīma ģenētisko variantu varētu palielināties efavirensa aktivitāte plazmā. Šīs saistības klīniskā nozīme nav zināma, tomēr nevar izslēgt iespēju, ka varētu pieaugt ar efavirensa lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību biežums un smaguma pakāpe.

Ir pierādīts, ka efavirens inducē CYP3A4 un CYP2B6, izraisot pats sava metabolisma indukciju, kas dažiem pacientiem var būt klīniski būtiska. Neinficētiem brīvprātīgajiem vairākkārtīgas 200–400 mg devas dienā, lietojot 10 dienas, uzkrājās mazāk, nekā paredzēts (mazāk par 22–42 %) un terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar reizes devu, bija īsāks (skatīt zemāk). Ir pierādīts arī, ka efavirens inducē UGT1A1. Raltegravīra (UGT1A1 substrāts) iedarbība efavirensa klātbūtnē samazinās (skatīt 4.5. apakšpunktu, 1. tabulu).

Kaut gan *in vitro* dati liecina, ka efavirens inhibē CYP2C9 un CYP2C19, lietojot vienlaikus ar efavirensu *in vivo*, ir saņemti pretrunīgi ziņojumi par šo enzīmu substrātu palielinātu un samazinātu koncentrāciju plazmā. Kopējā ietekme vienlaikus lietošanas gadījumā nav skaidra.

Eliminācija

Efavirensam ir relatīvi garš terminālais eliminācijas pusperiods, vismaz 52 stundas pēc vienreizējas devas ievadīšanas un 40 līdz 55 stundas pēc vairākkārtīgām devām. Aptuveni 14–34% no radioaktīvi iezīmētas efavirensa devas izdalījās ar urīnu un mazāk nekā 1% no devas izdalījās ar urīnu neizmainīta veidā.

Aknu darbības traucējumi

Vienas devas pētījumā, vienīgajam pacientam, kam bija smags aknu bojājums (C pakāpe pēc *Child Pugh*), eliminācijas pusperiods dubultojās, liecinot par daudz lielākas uzkrāšanās iespējamību. Vairāku devu pētījumā nekonstatēja būtisku ietekmi uz efavirensa farmakokinētiku pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child Pugh*), salīdzinot ar kontroles grupu. Nebija pietiekami daudz datu, lai noteiktu, vai vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi (B vai C pakāpes pēc *Child Pugh*) ietekmē efavirensa farmakokinētiku.

Dzimums, rase, gados vecāki pacienti

Lai gan ierobežoti dati liecina, ka sievietēm, kā arī Āzijas un Klusā okeāna salu pacientiem var būt lielāka efavirenza koncentrācija plazmā, no tā neizriet, ka viņi sliktāk panestu efavirenzu. Gados vecākiem pacientiem farmakokinētiski pētījumi nav veikti.

Pediātriskā populācija

49 bērniem, kas saņēma 600 mg STOCRIN devas ekvivalentu (deva piemērota pēc aprēķinātā ķermeņa lieluma, vadoties pēc svara) līdzsvara stāvokļa C_{max} bija 14,1 μM , līdzsvara stāvokļa C_{min} bija 5,6 μM un AUC bija 216 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$. Efavirenza farmakokinētika bērniem bija līdzīga kā pieaugušiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Efavirens nav mutagēns vai klastogēns parastos genotoksicitātes pētījumos.

Efavirens izraisīja augļu uzsūkšanos žurkām. Malformācijas novēroja 3 no 20 *cynomolgus* pērtiķu augļiem/mazuļiem, kas saņēma efavirenzu devās, ar kurām sasniegtā efavirenza koncentrācija plazmā bija līdzīga kā cilvēkiem. Anencefāliju un vienpusēju anoftalmiju ar sekundāru mēles palielināšanos novēroja vienam auglim, mikroftalmiju novēroja citam auglim un šķeltas aukslējas novēroja trešajam auglim. Ar efavirenzu ārstēto žurku un trušu augļiem nenovēroja nekādas malformācijas.

Cynomolgus sugas pērtiķu aknās, kas saņēma efavirenzu gadu vai ilgāk devās, kuru vidējais AUC apmēram 2 reizes pārsniedza to AUC, ko sasniedz cilvēkiem, lietojot ieteiktās devās, novēroja biliāro hiperplāziju. Pārtraucot zāļu lietošanu, biliārā hiperplāzija regresēja. Žurkām ir novērota biliāra fibroze. Dažiem pērtiķiem, kuri saņēma efavirenzu vismaz vienu gadu un ilgāk devās, kuru AUC 4–13 reizes pārsniedza vidējo AUC cilvēkiem, lietojot ieteiktajās devās, novēroja nepastāvīgus krampjus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Kancerogenitātes pētījumi ir uzrādījuši paaugstinātu aknu un plaušu audzēju sastopamības biežumu sieviešu dzimuma pelēm, bet ne vīriešu dzimuma pelēm. Nav zināms audzēja veidošanās mehānisms un iespējamā saistība ar cilvēka veselību.

Kancerogenitātes pētījumi vīriešu dzimuma pelēm un abu dzimumu žurkām bija negatīvi. Kaut arī nav zināms efavirenza kancerogēnais potenciāls cilvēkiem, šie dati liek domāt, ka efavirenza lietošanas klīniskie ieguvumi ir nozīmīgāki par tā iespējamo kancerogenitātes risku.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

STOCRIN 600 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols: kroskarmelozes nātrija sāls, mikrokristāliskā celuloze, nātrija laurilsulfāts, hidroksipropilceluloze, laktozes monohidrāts, magnija stearāts.

Tabletes apvalks: hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), makrogols 400, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), karnauba vasks.

STOCRIN 50 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols: kroskarmelozes nātrija sāls, mikrokristāliskā celuloze, nātrija laurilsulfāts, hidroksipropilceluloze, laktozes monohidrāts, magnija stearāts.

Tabletes apvalks: hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), makrogols 400, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), karnauba vasks.

STOCRIN 200 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols: kroskarmelozes nātrija sāls, mikrokristāliskā celuloze, nātrija laurilsulfāts, hidroksipropilceluloze, laktozes monohidrāts, magnija stearāts.

Tabletes apvalks: hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), makrogols 400, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), karnauba vasks.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pudelēm: 3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

STOCRIN 600 mg apvalkotās tabletes

Augsta blīvuma polietilēna pudelītes ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari. Katrā kastītē ir 1 pudele ar 30 apvalkotām tabletēm.

STOCRIN 50 mg apvalkotās tabletes

Augsta blīvuma polietilēna pudelītes ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari. Katrā kastītē ir 1 pudele ar 30 apvalkotām tabletēm.

STOCRIN 200 mg apvalkotās tabletes

Augsta blīvuma polietilēna pudelītes ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari. Katrā kastītē ir 1 pudele ar 90 apvalkotām tabletēm.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1999. gada 28. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 23. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2 apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

STOCRIN 30 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
efavirenzum

2. AKTIVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 30 mg efavirena.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur benzoscābi (E210) un benzilspirtu (E1519).
Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai 180 ml
Šļirce iekšķīgai ievadīšanai ar iespiežamu pudelītes pielāgotāju.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietot šķīdumu iekšķīgai lietošanai viena mēneša laikā pēc pirmās atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/111/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

STOCRIN 30 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ETIKETES TEKSTS PUDELĪŠU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

STOCRIN 30 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
efavirenzum

2. AKTIVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 30 mg efavirena.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur benzoscābi (E210) un benzilspirtu (E1519).
Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai 180 ml
Šļirce iekšķīgai ievadīšanai ar iespiežamu pudelītes pielāgotāju.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietot šķīdumu iekšķīgai lietošanai viena mēneša laikā pēc pirmās atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/111/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

STOCRIN 600 mg apvalkotās tabletes
efavirenzum

2. AKTIVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg efavirena.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/111/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

STOCRIN 600 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ETIĶETES TEKSTS PUDELĪŠU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

STOCRIN 600 mg apvalkotās tabletes
efavirenzum

2. AKTIVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg efavirena.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/111/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

STOCRIN 50 mg apvalkotās tabletes
efavirenzum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg efavirensa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/111/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

STOCRIN 50 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ETIKETES TEKSTS PUDELĪŠU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

STOCRIN 50 mg apvalkotās tabletes
efavirenzum

2. AKTIVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg efavirenza.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/111/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

STOCRIN 200 mg apvalkotās tabletes
efavirenzum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg efavirena.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/99/111/011

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

STOCRIN 200 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ETIĶETES TEKSTS PUDELĪŠU IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

STOCRIN 200 mg apvalkotās tabletes
efavirenzum

2. AKTIVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg efavirena.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/111/011

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Stocrin 30 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai efavirenzum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Stocrin un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Stocrin lietošanas
3. Kā lietot Stocrin
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Stocrin
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Stocrin un kādam nolūkam tās lieto

Stocrin, kuras satur aktīvo vielu efavirenzū, pieder pretretrovīrusu zāļu klasei, ko sauc par nenukleoziņu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI). Tās ir **pretretrovīrusu zāles, kas darbojas pret cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju**, samazinot vīrusu daudzumu asinīs. Tās ir paredzētas pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, sākot no 3 gadu vecuma.

Ārsts Jums ir izrakstījis Stocrin tādēļ, ka Jums ir HIV infekcija. Stocrin lietošana kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm samazina vīrusu daudzumu asinīs. Šīs zāles stiprinās Jūsu imūno sistēmu un samazinās risku saslimt ar slimībām, kas saistītas ar HIV infekciju.

2. Kas jāzina pirms Stocrin lietošanas

Nelietojiet Stocrin šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija** pret efavirenzū vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, kas minēta šīs lietošanas instrukcijas beigās. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu;
- **ja Jums ir smaga aknu slimība;**
- **ja Jums ir sirds slimība, piemēram, sirdsdarbības ritma vai ātruma izmaiņas, lēna sirdsdarbība vai smaga sirds slimība;**
- ja kāds no Jūsu ģimenes locekļiem (vecākiem, vecvecākiem, brāļiem vai māsām) ir pēkšņi miris sirds problēmas dēļ vai ir piedzimis ar sirds problēmām;
- ja ārsts ir teicis, ka Jums ir paaugstināts vai zems elektrolītu, piemēram, kālija vai magnija, līmenis asinīs;
- **ja Jūs pašlaik lietojat jebkuras no šādām zālēm (skatīt arī "Citas zāles un Stocrin"):**
 - **astemizolu vai terfenadīnu** (lieto alerģijas ārstēšanai),
 - **bepriidilu** (lieto sirds slimības ārstēšanai),
 - **cisapriidu** (lieto kuņģa dedzināšanas gadījumā),

- **melnā rudzu grauda alkaloidus** (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīnu) (lieto migrēnas un galvassāpju lēkmju ārstēšanai),
- **midazolāmu vai triazolāmu** (lieto miega traucējumu gadījumā),
- **pimozīdu, imipramīnu, amitriptilīnu vai klomipramīnu** (lieto noteiktu psihisko slimību ārstēšanai),
- **asinszāli** (*Hypericum perforatum*) (augu valsts preparāts, ko lieto depresijas un trauksmes gadījumā),
- **flekainīdu, metoprololu** (lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai),
- **dažas antibiotikas** (makrolīdus, fluorhinolonus, imidazolu),
- **triazola pretsēnīšu līdzekļus,**
- **dažas pretmalārijas zāles,**
- **metadonu** (lieto opiātu atkarības ārstēšanai),
- **elbasvīru/grazoprevīru.**

Ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, nekavējoties informējiet ārstu. Šo zāļu lietošana kopā ar Stocrin var izraisīt nopietnas vai dzīvībai bīstamas blakusparādības, vai Stocrin var atbilstoši neiedarboties.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Stocrin lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Stocrin ir jālieto kopā ar citām zālēm, kas darbojas pret HIV vīrusu.** Ja Jūs sākat lietot Stocrin tāpēc, ka Jūsu iepriekšējā terapija nav aizkavējusi vīrusa vairošanos, Jums jāsāk lietot vēl kādas pretvīrusu zāles, ko Jūs nekad iepriekš neesat lietojis.
- Šīs zāles neizārstē HIV infekciju, un Jums var joprojām attīstīties infekcijas vai citas ar HIV slimību saistītas saslimšanas.
- Jums jāturpina atrasties ārsta uzraudzībā Stocrin lietošanas laikā.
- **Pastāstiet savam ārstam:**
 - **ja Jums ir bijušas psihiskās slimības,** tai skaitā depresija vai atkarība no narkotiskām vielām vai alkohola. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir depresija, domas par pašnāvību vai savādas domas (skatīt 4. sadaļā, *Iespējamās blakusparādības*).
 - **ja Jums ir bijuši krampji (vai krampju lēkmes)** vai Jūs pašreiz lietojat pretkrampju līdzekļus, tādus kā karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu. Ja Jūs lietojat kādu no minētajām zālēm, ārsts vēlēšies pārbaudīt pretkrampju līdzekļa līmeni Jūsu asinīs, lai pārlicinātos, ka to neietekmē Stocrin lietošana. Ārsts varētu Jums ieteikt lietot citu pretkrampju līdzekli.
 - **ja Jums ir bijusi aknu slimība, tai skaitā hronisks aktīvs hepatīts.** Pacientiem ar aknu slimību, tai skaitā hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zāļu kombināciju, ir palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknu darbību saistītu komplikāciju rašanās risks. Ārsts var Jums veikt asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību vai var nomainīt zāles pret citām. **Nelietojiet Stocrin, ja Jums ir smaga aknu slimība** (skatīt 2. sadaļā, *Nelietojiet Stocrin šādos gadījumos*).
 - **ja Jums ir sirds slimība, piemēram, sirds ritma traucējumi, ko sauc par pagarinātu QT intervālu.**
- **Ja sākat lietot Stocrin, pievērsiet uzmanību:**
 - **reiboņa, miega traucējumu, miegainības, traucētas koncentrēšanās spējas pazīmēm vai murgainiem sapņiem.** Šīs blakusparādības var parādīties 1. vai 2. ārstēšanas dienā un parasti pāriet pēc pirmajām 2 līdz 4 ārstēšanas nedēļām;

- **apjukuma, lēnas domāšanas un lēnu fizisku kustību, kā arī murgu (maldīgas pārliecības) vai halucināciju (tādu lietu redzēšana vai dzirdēšana, kuras citi neredz vai nedzird) pazīmēm.** Šīs blakusparādības var rasties vairākus mēnešus vai gadus pēc Stocrin terapijas uzsākšanas. Ja pamanāt jebkādu simptomus, lūdzu, informējiet savu ārstu;
- **jebkāda veida izsitumiem uz ādas.** Ja Jūs novērojat jebkādas smagu izsitumu pazīmes ar čūlu veidošanos vai drudzi, pārtrauciet lietot Stocrin un nekavējoties informējiet ārstu. Ja lietojot citus NNRTI līdzekļus, Jums ir bijuši izsitumi, tad arī lietojot Stocrin, Jums ir paaugstināts izsitumu rašanās risks;
- **jebkādām iekaisuma vai infekcijas pazīmēm.** Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnistisko infekciju, drīz pēc tam, kad uzsākta zāļu, kas darbojas pret HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu; Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu;
- **kaulu problēmām.** Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss, var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Bērni un pusaudži

Stocrin nav ieteicams lietot bērniem, kas jaunāki par 3 gadiem vai sver mazāk par 13 kg, jo šīs zāles nav pietiekami pētītas šāda veida pacientiem.

Citas zāles un Stocrin

Jūs nedrīkstat lietot Stocrin kopā ar noteiktām zālēm. Tās uzskaitītas 2. sadaļas sākumā pēc "Nelietojiet Stocrin šādos gadījumos". Tur minētas dažas pazīstamākās zāles un daži augu izcelsmes preparāti (ieskaitot asinszāli), kas var izraisīt nopietnas mijiedarbības reakcijas.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Stocrin var mijiedarboties ar citām zālēm, ieskaitot tādus augu valsts līdzekļus kā *Ginkgo biloba* ekstrakts. Tā rezultātā var mainīties Stocrin vai citu zāļu līmenis Jūsu asinīs. Šādā gadījumā Jūsu zāles var neiedarboties atbilstoši, vai var paasināties nevēlamās blakusparādības. Dažos gadījumos ārstam būs nepieciešams pielāgot zāļu devu vai pārbaudīt to līmeni asinīs. **Ir svarīgi informēt ārstu vai farmaceitu, ja Jūs lietojat jebko no zemāk uzskaitītā:**

- **citas zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai:**
 - proteāzes inhibitorus: darunavīru, indinavīru, lopinavīru/ritonavīru, ritonavīru, ar ritonavīru pastiprinātu atazanavīru, sakvinavīru vai fosamprenavīru/ sakvinavīru. Ārsts varētu izlemt par alternatīvu zāļu nozīmēšanu vai proteāzes inhibitoru devas maiņu,
 - maraviroks,
 - kombinētās zāles, kas satur efavirenu, emtricitabīnu un tenofovīru nedrīkst lietot kopā ar Stocrin, ja vien ārsts nav Jums ieteicis, jo tās satur efavirenu, Stocrin aktīvo vielu;
- **zāles, ko lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai:** boceprevīrs, telaprevīrs, simeprevīrs, sofosbuvīrs/ velpatasvīrs, glekaprevīrs/ pibrentasvīrs un sofosbuvīrs/ velpatasvīrs/ voksilaprevīrs;
- **zāles, ko lieto baktēriju izraisītu infekciju, tai skaitā tuberkulozes un ar AIDS–saistīto mikobaktēriju (*mycobacterium avium*) kompleksa, ārstēšanai:** klaritromicīnu, rifabutīnu, rifampicīnu. Ārsts varētu izlemt, ka jāmaina zāļu deva vai jālieto alternatīvs antibiotiskais līdzeklis. Pie tam, ārsts varētu izlemt, ka, lai ārstētu Jūsu HIV infekciju, Jums jālieto lielāka Stocrin deva;
- **zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai (pretsēnīšu līdzekļi):**
 - vorikonazols. Stocrin var samazināt vorikonazola daudzumu Jūsu asinīs un vorikonazols var palielināt Stocrin daudzumu Jūsu asinīs. Ja Jūs lietojat šīs zāles kopā, vorikonazola deva jāpalielina un efavirenza deva jāsamazina. Vispirms jākonsultējas ar ārstu,
 - itrakonazols. Stocrin var samazināt itrakonazola daudzumu Jūsu asinīs,
 - posakonazols. Stocrin var samazināt posakonazola daudzumu Jūsu asinīs;
- **zāles, ko lieto malārijas ārstēšanai:**
 - artemeters un lumefantrīns: Stocrin var samazināt artemetera un lumefantrīna daudzumu Jūsu asinīs,
 - atovakvons un proguanils: Stocrin var samazināt atovakvona un proguanila daudzumu Jūsu asinīs;
- **zāles, ko lieto krampju ārstēšanai (antikonvulsanti):** karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu. Stocrin var samazināt vai paaugstināt antikonvulsantu daudzumu Jūsu asinīs. Karbamazepīns var samazināt Stocrin iedarbību. Ārsts varētu izlemt, ka Jums jālieto cits pretkrampju līdzeklis;
- **zāles, ko lieto tauku līmeņa samazināšanai asinīs (sauktas arī par statīniem):** atorvastatīnu, pravastatīnu, simvastatīnu. Stocrin var samazināt statīnu daudzumu Jūsu asinīs. Ārsts pārbaudīs Jūsu holesterīna līmeni un izlems, vai jāmaina statīna deva, ja tas nepieciešams;
- **metadonu** (zāles, ko lieto atkarības no opiātiem ārstēšanai): ārsts var ieteikt citu ārstēšanu;
- **sertralīnu** (zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai): ārsts var izlemt mainīt sertralīna devu;
- **bupropionu** (zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai vai, lai palīdzētu Jums atmest smēķēšanu): ārsts var izlemt mainīt bupropiona devu;
- **diltiazēmu vai līdzīgas zāles (ko sauc par kalcija kanālu blokatoriem un kas ir zāles, ko parasti lieto paaugstināta asinsspiediena vai sirds problēmu gadījumā):** kad Jūs sākat lietot Stocrin, ārstam varētu būt nepieciešams pielāgot Jūsu kalcija kanālu blokatora devu;

- **imūnsupresantus, piemēram, ciklosporīnu, sirolīmu vai takrolīmu** (zāles, kuras lieto, lai novērstu transplantētu orgānu atgrūšanu): sākot vai pārtraucot lietot Stocrin, ārsts regulāri pārbaudīs imūnsupresantu koncentrāciju plazmā un, iespējams, mainīs šo zāļu devu;
- **hormonālās kontracepcijas līdzekļi, piemēram, kontracepcijas tabletes, injicējamie kontracepcijas līdzekļi (piemēram, Depo–Provera), vai kontracepcijas implantanti (piemēram, Implanon):** Jums jālieto arī droša kontracepcijas barjermetode (skatīt Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte). Stocrin var mazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību. Vienlaicīgi lietojot Stocrin un kontracepcijas implantu, konstatēta grūtniecība, lai gan tas nav noteikts, ka Stocrin terapija izraisīja kontracepcijas līdzekļa iedarbības mazināšanos;
- **varfarīnu vai acenokumarolu** (zāles, ko lieto, lai samazinātu asins recēšanu): ārsts var izlemt, ka jāpielāgo varfarīna vai acenokumarola deva;
- **Ginkgo biloba ekstraktu** (augu valsts līdzeklis);
- **zāles, kas ietekmē sirds ritmu:**
 - **zāles, ko lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai**, piemēram, flekainīds vai metoprolols;
 - **zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai**, piemēram, imipramīns, amitriptilīns vai klomipramīns;
 - **antibiotikas**, ieskaitot šādu grupu: makrolīdi, fluorhinoloni vai imidazols;
- **metamizolu** (zāles sāpju un drudža ārstēšanai);
- **prazikvantelu** (zāles, ko lieto parazitisko tārpu infekciju ārstēšanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Stocrin lietošanas laikā un vēl 12 nedēļas pēc lietošanas pārtraukšanas sievietēm **nedrīkst iestāties grūtniecība**. Ārsts varētu Jums lūgt veikt grūtniecības diagnostikas testu, lai pirms Stocrin lietošanas uzsākšanas pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

Ja iespējams, ka Stocrin lietošanas laikā Jums varētu iestāties grūtniecība, Jums jāizmanto droša kontracepcijas barjermetode (piemēram, prezervatīvi) kopā ar citām kontracepcijas metodēm, tai skaitā perorāli lietojamiem (tabletes) vai citiem hormonālās kontracepcijas līdzekļiem (piemēram, implantanti, injekcijas). Efavirens Jūsu asinīs var būt arī pēc terapijas pārtraukšanas. Tādēļ Jums jāturpina lietot iepriekš minētie kontracepcijas līdzekļi 12 nedēļas pēc Stocrin lietošanas pārtraukšanas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jūs esat stāvoklī vai plānojat grūtniecību. Ja Jūs esat stāvoklī, Jūs drīkstat lietot Stocrin tikai tad, ja Jūs kopā ar ārstu izlemjat, ka tas ir noteikti nepieciešams. Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ir novēroti nopietni iedzimti bojājumi nākamajā paaudzē to dzīvnieku un cilvēku mazuļiem, kuru mātes grūtniecības periodā lietoja efavirensu vai efavirensa, emtricitabīna un tenofovīra fiksētu devu kombināciju. Ja Jūs grūtniecības periodā lietojāt Stocrin vai tableti, kas satur efavirensa, emtricitabīna un tenofovīra kombināciju, ārsts varētu Jums lūgt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai kontrolētu Jūsu bērna attīstību.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Stocrin satur efavirensu un var izraisīt reiboni, traucēt koncentrēšanās spējas un izraisīt miegainību.

Ja Jums parādās kāda no šīm pazīmēm, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet iekārtas un mehānismus.

Stocrin 30 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai satur benzoscābi

Šīs zāles satur 1 mg benzoscābes (E210) katrā ml.

Stocrin 30 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai satur benzilspirtu

Šīs zāles satur līdz 0,816 mg benzilspirta (E1519) katrā ml.

Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.



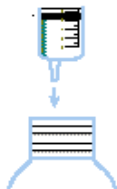
3. Kā lietot Stocrin

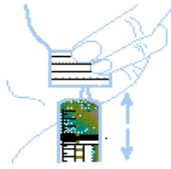
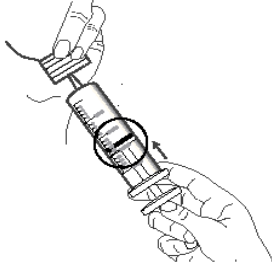
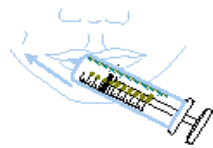
Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Ārsts sniegs Jums precīzas instrukcijas par pareizu devu.

- Deva pieaugušajiem ir 24 ml vienu reizi dienā.
- Var būt nepieciešams palielināt vai samazināt Stocrin devu, ja Jūs lietojat arī dažas citas zāles (skatīt Citas zāles un Stocrin).
- Stocrin šķīdumu iekšķīgai lietošanai var lietot ar pārtiku vai bez tās.

Stocrin šķīdumu iekšķīgai lietošanai deva miligramos nav tāda pati kā Stocrin apvalkotajām tabletēm.

- Stocrin ir jālieto katru dienu.
- HIV ārstēšanai nekad nedrīkst izmantot Stocrin vienu pašu. Stocrin vienmēr ir jālieto kombinācijā ar citām pret-HIV zālēm.

<p><i>Stocrin šķīduma iekšķīgai lietošanai deva jānomēra, izmantojot šļirci perorālai ievadīšanai, kas atrodas iepakojumā.</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Pirmo reizi izmantojot pudelīti, tās kakliņā jāievieto pudelītes pielāgotājs. Lai to izdarītu, noņemiet bērniem neatveramo vāciņu un alumīnija drošības plēvi. Tad pudelītes kakliņā ievietojiet pudelītes pielāgotāju, kurš jau ir pievienots šļirces snīpītim, un stingri spiediet to uz leju.	
<ul style="list-style-type: none">• Atdaliet šļirci no pielāgotāja! Tagad pielāgotājam ir cieši jāpieguļ pudelītes kakliņam tā, lai pudelītes vāciņu var aizskrūvēt un atskrūvēt, neizkustinot pielāgotāju.	
<ul style="list-style-type: none">• Turot pudelīti stāvus, ievietojiet šļirces snīpīti pielāgotājā.	

<ul style="list-style-type: none"> Pagrieziet pudelīti (kopā ar šļirci) ar kakliņu uz leju! Vienā rokā stingri turiet pudelīti un šļirci, bet ar otru roku viegli pavelciet atpakaļ šļirces virzuli, nedaudz aiz norādītās devas atzīmes. Ja šļircē parādās gaisa burbulīši, turiet pudelīti ar kakliņu uz leju un lēni pavisiet virzuli uz priekšu un atpakaļ, atkārtojot to, kamēr šļircē vairs nav neviena gaisa burbuļa. 	
<ul style="list-style-type: none"> Lai precīzi nomērītu devu, turiet pudelīti ar kakliņu uz leju un virziet virzuli iekšā šļircē, līdz šķīdums tajā ir tieši līdz melnā gredzena mala (tā mala, kura ir tuvāk šļirces snīpītim) atrodas iepretī devas iedaļai. Pagrieziet pudelīti atpakaļ normālā stāvoklī un izņemiet šļirci. Noslaukiet pielāgotāju un stingri aizveriet vāciņu. 	
<ul style="list-style-type: none"> Pirms dodat pacientam iedzert šķīdumu iekšķīgai lietošanai, pārlicinieties, ka viņš stāv vai taisni sēž! Šļirces snīpīti ielieciet sekli mutē, ieslīpi vaiga virzienā. Lēni spiediet virzuli tā, lai pacientam pietiek laika norīt zāles. Ātra zāļu iešļircināšana mutē var izraisīt aizrīšanos. 	

Pēc lietošanas vismaz minūti mērcējiet šļirci siltā ziepjūdenī. Silto ziepjūdeni ievelciet līdz galam šļircē un tad pilnībā izspiediet ārā. Tas jāatkārto vismaz trīs reizes pēc kārtas. Atdaliet virzuļa pamatnes cilindru no centrālās ass un rūpīgi noskalojiet abas daļas siltā tekošā ūdenī. Ja šļirces daļas vēl nav tīras, atkārtojiet mazgāšanu. Pirms abas sastāvdaļas atkal savienot, ļaujiet tām pilnībā izžūt. Nelieciet šļirci trauku mazgātājā!

Lietošana bērniem un pusaudžiem

- deva bērniem ar svaru no 40 kg ir 24 ml vienu reizi dienā.
- deva bērniem ar svaru mazāku par 40 kg tiek aprēķināta pēc svara un tiek lietota vienreiz dienā, atbilstoši zemāk attēlotajai tabulai:

Ķermeņa svars kg	Stocrin šķīdums iekšķīgai lietošanai (30 mg/ml) Deva (ml)	
	Bērni 3 – < 5 gadiem	Pieaugušie un bērni vecumā no 5 gadiem
13 līdz < 15	12	9
15 līdz < 20	13	10
20 līdz < 25	15	12
25 līdz < 32,5	17	15
32,5 līdz < 40	–	17
≥ 40	–	24

Ja esat lietojis Stocrin vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Stocrin vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Saglabājiet zāļu pudelīti, tad Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Stocrin

Centieties neizlaist nevienu zāļu devu! **Ja Jūs aizmirstat kārtējo devu**, iedzeriet nākošo devu cik ātri vien iespējams, bet nedubultojiet nākamo devu. Ja Jums ir nepieciešama palīdzība, lai saplānotu zāļu lietošanas optimālākos laikus, palūdziet to savam ārstam vai farmaceitam.

Ja pārtraucat lietot Stocrin

Kad Jūsu Stocrin krājumi sāk iet mazumā, iegādājieties to papildus pie ārsta vai farmaceita. Tas ir ļoti svarīgi, jo vīrusa daudzums var palielināties, ja zāļu lietošana tiek pārtraukta pat uz īsu laiku. Vīruss tad var kļūt grūtāk ārstējams.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārstējot HIV infekciju, ne vienmēr iespējams noteikt, vai nevēlamās blakusparādības izraisa Stocrin vai citas vienlaikus lietotās zāles, vai pati HIV infekcija.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Visbiežāk ziņotās nelabvēlīgās reakcijas, ko novēroja lietojot Stocrin kombināciju ar citām pret-HIV zālēm, bija izsitumi uz ādas un nervu sistēmas simptomi.

Jums vajadzētu konsultēties ar savu ārstu, ja Jums ir izsitumi, jo dažiem izsitumiem var būt nopietnas sekas; tomēr vairumā gadījumu izsitumi izzūd, nemainot Stocrin terapiju. Izsitumi bija biežāki ar Stocrin ārstētiem bērniem nekā pieaugušiem.

Nervu sistēmas simptomiem ir tendence izpausties terapijas sākumā, bet kopumā tie samazinās pirmo dažu nedēļu laikā. Vienā pētījumā nervu sistēmas simptomi bieži tika novēroti pirmo 1–3 stundu laikā pēc devas lietošanas. Ja Jums parādās nervu sistēmas blakusparādības, ārsts var ieteikt lietot Stocrin vakarā pirms gulētiešanas. Dažiem pacientiem var būt daudz nopietnāki simptomi, kuri var ietekmēt garastāvokli vai spēju skaidri domāt. Daži pacienti ir izdarījuši pašnāvību. Šādas problēmas biežāk novēro cilvēkiem, kuriem ir bijušas psihiskas slimības. Turklāt daži nervu sistēmas simptomi (piemēram, apjukums, lēna domāšana un lēnas fiziskas kustības, kā arī murgi [maldīgas pārliecības] vai halucinācijas [tādu lietu redzēšana vai dzirdēšana, kuras citi neredz vai nedzird]) var rasties vairākus mēnešus vai gadus pēc Stocrin terapijas uzsākšanas. Vienmēr izstāstiet savam ārstam par šiem simptomiem vai jebkādam blakusparādībām Stocrin lietošanas laikā!

Caureju novēroja bērniem, kuri lietoja Stocrin šķīdumu iekšķīgai lietošanai un nelfinavīru kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs novērojat jebkuru no sekojošām blakusparādībām:

Ļoti biežas (skar vairāk nekā 1 lietotāju no 10)

- izsitumi uz ādas.

Biežas (skar 1 līdz 10 lietotājus no 100)

- murgaini sapņi, traucētas koncentrēšanās spējas, reibonis, galvassāpes, bezmiegs, miegainība, koordinācijas vai līdzsvara traucējumi;
- sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, vemšana;
- nieze;
- nogurums;
- trauksmes sajūta, nomāktības sajūta.

Izmeklējumi var uzrādīt:

- paaugstinātus aknu enzīmu līmeņus asinīs;
- paaugstinātu triglicerīdu (taukskābju) līmeni asinīs.

Retākas (skar 1 līdz 10 lietotājus no 1 000)

- nervozitāte, aizmāršība, apjukums, krampji, domāšanas traucējumi;

- redzes traucējumi;
- līdzsvara traucējumi (*vertigo*);
- sāpes vēderā (kuņģī), ko izraisa aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- alerģiska (paaugstinātas jutības) reakcija, kas var izraisīt smagas ādas reakcijas (*erythema multiforme*, Stīvensa–Džonsona sindroms);
- ādas vai acu dzeltenīga nokrāsa, nieze, vai sāpes vēderā (kuņģī), ko izraisa aknu iekaisums;
- krūšu palielināšanās vīriešiem;
- agresīva uzvedība, domāšanas traucējumi, neesošu lietu redzēšana vai dzirdēšana (halucinācijas), mānija (garīgs stāvoklis, kas raksturojas ar pārmērīgas aktivitātes, pacilātības vai aizkaitināmības epizodēm), paranoja, pašnāvības tieksmes, katatonija (stāvoklis, kurā pacients uz laiku ir nekustīgs un nevar parunāt);
- svīpšana, zvanīšana vai cita veida pastāvīgas skaņas ausīs;
- trīce (drebuļi);
- pietvīkums.

Izmeklējumi var uzrādīt:

- paaugstinātu holesterīna līmeni asinīs.

Retas (skar 1 līdz 10 lietotājus no 10 000)

- niezoši izsitumi, kas rodas kā reakcija uz saules gaismu;
- lietojot efavirenu novēroti aknu darbības traucējumi, kas dažos gadījumos izraisīja nāvi vai nepieciešamību veikt aknu transplantāciju. Vairums gadījumu radās pacientiem, kuriem jau ir bijusi aknu slimība, bet ir bijuši daži ziņojumi pacientiem bez jebkādas esošas aknu slimības;
- neizskaidrojama briesmu sajūta, kas nav saistīta ar halucinācijām, taču var rasties grūtības skaidri un saprātīgi domāt;
- pašnāvība.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Stocrin

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Stocrin šķīdums iekšķīgai lietošanai ir jāizlieto viena mēneša laikā pēc pirmās atvēršanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Stocrin satur

- Katrs Stocrin šķīduma iekšķīgai lietošanai ml satur 30 mg aktīvās vielas efavirena.
- Pārējās sastāvdaļas ir vidēja garuma ķēdes triglicerīdi, benzoscābe (E210) un zemeņu/piparmētru aromatizētāji [satur benzilspirtu (E1519) un propilēnglikolu (E1520)].

Stocrin ārējais izskats un iepakojums

Stocrin 30 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai ir iepakots pudelītēs, katrā pudelītē ir 180 ml šķīduma. Iepakojums satur arī šļirci iekšķīgai ievadīšanai ar iespiežamu pudelītes pielāgotāju.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

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 (Northern Ireland)

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Stocrin 600 mg apvalkotās tabletes efavirenzum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Stocrin un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Stocrin lietošanas
3. Kā lietot Stocrin
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Stocrin
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Stocrin un kādam nolūkam tās lieto

Stocrin, kuras satur aktīvo vielu efavirenzumu, pieder pretretrovīrusu zāļu klasei, ko sauc par nenukleoziņu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI). Tās ir **pretretrovīrusu zāles, kas darbojas pret cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju**, samazinot vīrusu daudzumu asinīs. Tās ir paredzētas pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, sākot no 3 gadu vecuma.

Ārsts Jums ir izrakstījis Stocrin tādēļ, ka Jums ir HIV infekcija. Stocrin lietošana kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm samazina vīrusu daudzumu asinīs. Šīs zāles stiprinās Jūsu imūno sistēmu un samazinās risku saslimt ar slimībām, kas saistītas ar HIV infekciju.

2. Kas jāzina pirms Stocrin lietošanas

Nelietojiet Stocrin šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija** pret efavirenzumu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, kas minēta šīs lietošanas instrukcijas beigās. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu;
- **ja Jums ir smaga aknu slimība;**
- **ja Jums ir sirds slimība, piemēram, sirdsdarbības ritma vai ātruma izmaiņas, lēna sirdsdarbība vai smaga sirds slimība;**
- ja kāds no Jūsu ģimenes locekļiem (vecākiem, vecvecākiem, brāļiem vai māsām) ir pēkšņi miris sirds problēmas dēļ vai ir piedzimis ar sirds problēmām;
- ja ārsts ir teicis, ka Jums ir paaugstināts vai zems elektrolītu, piemēram, kālija vai magnija, līmenis asinīs;
- **ja Jūs pašlaik lietojat jebkuras no šādām zālēm (skatīt arī "Citas zāles un Stocrin"):**
 - **astemizolu vai terfenadīnu** (lieto alerģijas ārstēšanai),
 - **bepriidilu** (lieto sirds slimības ārstēšanai),
 - **cisapriidu** (lieto kuņģa dedzināšanas gadījumā),

- **melnā rudzu grauda alkaloidus** (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīnu) (lieto migrēnas un galvassāpju lēkmju ārstēšanai),
- **midazolāmu vai triazolāmu** (lieto miega traucējumu gadījumā),
- **pimozīdu, imipramīnu, amitriptilīnu vai klomipramīnu** (lieto noteiktu psihisko slimību ārstēšanai),
- **asinszāli** (*Hypericum perforatum*) (augu valsts preparāts, ko lieto depresijas un trauksmes gadījumā),
- **flekainīdu, metoprololu** (lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai),
- **dažas antibiotikas** (makrolīdus, fluorhinolonus, imidazolu),
- **triazola pretsēnišu līdzekļus,**
- **dažas pretmalārijas zāles,**
- **metadonu** (lieto opiātu atkarības ārstēšanai),
- **elbasvīru/ grazoprevīru.**

Ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, nekavējoties informējiet ārstu. Šo zāļu lietošana kopā ar Stocrin var izraisīt nopietnas vai dzīvībai bīstamas blakusparādības, vai Stocrin var atbilstoši neiedarboties.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Stocrin lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Stocrin ir jālieto kopā ar citām zālēm, kas darbojas pret HIV vīrusu.** Ja Jūs sākat lietot Stocrin tāpēc, ka Jūsu iepriekšējā terapija nav aizkavējusi vīrusa vairošanos, Jums jāsāk lietot vēl kādas pretvīrusu zāles, ko Jūs nekad iepriekš neesat lietojis.
- Šīs zāles neizārstē HIV infekciju, un Jums var joprojām attīstīties infekcijas vai citas ar HIV slimību saistītas saslimšanas.
- Jums jāturpina atrasties ārsta uzraudzībā Stocrin lietošanas laikā.
- **Pastāstiet savam ārstam:**
 - **ja Jums ir bijušas psihiskās slimības,** tai skaitā depresija vai atkarība no narkotiskām vielām vai alkohola. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir depresija, domas par pašnāvību vai savādas domas (skatīt 4. sadaļā, *Iespējamās blakusparādības*).
 - **ja Jums ir bijuši krampji (vai krampju lēkmes)** vai Jūs pašreiz lietojat pretkrampju līdzekļus, tādus kā karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu. Ja Jūs lietojat kādu no minētajām zālēm, ārsts vēlēšies pārbaudīt pretkrampju līdzekļa līmeni Jūsu asinīs, lai pārlicinātos, ka to neietekmē Stocrin lietošana. Ārsts varētu Jums ieteikt lietot citu pretkrampju līdzekli.
 - **ja Jums ir bijusi aknu slimība, tai skaitā hronisks aktīvs hepatīts.** Pacienti ar aknu slimību, tai skaitā hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zāļu kombināciju, ir palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknu darbību saistītu komplikāciju rašanās risks. Ārsts var Jums veikt asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību vai var nomainīt zāles pret citām. **Nelietojiet Stocrin, ja Jums ir smaga aknu slimība** (skatīt 2. sadaļā, *Nelietojiet Stocrin šādos gadījumos*).
 - **ja Jums ir sirds slimība, piemēram, sirds ritma traucējumi, ko sauc par pagarinātu QT intervālu.**

- **Ja sākat lietot Stocrin, pievērsiet uzmanību:**
 - **reiboņa, miega traucējumu, miegainības, traucētas koncentrēšanās spējas pazīmēm vai murgainiem sapņiem.** Šīs blakusparādības var parādīties 1. vai 2. ārstēšanas dienā un parasti pāriet pēc pirmajām 2 līdz 4 ārstēšanas nedēļām;
 - **apjukuma, lēnas domāšanas un lēnu fizisku kustību, kā arī murgu (maldīgas pārliecības) vai halucināciju (tādu lietu redzēšana vai dzirdēšana, kuras citi neredz vai nedzird) pazīmēm.** Šīs blakusparādības var rasties vairākus mēnešus vai gadus pēc Stocrin terapijas uzsākšanas. Ja pamanāt jebkādu simptomus, lūdzu, informējiet savu ārstu;
 - **jebkāda veida izsitumiem uz ādas.** Ja Jūs novērojat jebkādas smagu izsitumu pazīmes ar čūlu veidošanos vai drudzi, pārtrauciet lietot Stocrin un nekavējoties informējiet ārstu. Ja lietojot citus NNRTI līdzekļus, Jums ir bijuši izsitumi, tad arī lietojot Stocrin, Jums ir paaugstināts izsitumu rašanās risks;
 - **jebkādam iekaisuma vai infekcijas pazīmēm.** Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnistisko infekciju, drīz pēc tam, kad uzsākta zāļu, kas darbojas pret HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu; Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādu kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu;
 - **kaulu problēmām.** Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss, var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Bērni un pusaudži

Stocrin nav ieteicams lietot bērniem, kas jaunāki par 3 gadiem vai sver mazāk par 13 kg, jo šīs zāles nav pietiekami pētītas šāda veida pacientiem.

Citas zāles un Stocrin

Jūs nedrīkstat lietot Stocrin kopā ar noteiktām zālēm. Tās uzskaitītas 2. sadaļas sākumā pēc "Nelietojiet Stocrin šādos gadījumos". Tur minētas dažas pazīstamākās zāles un daži augu izcelsmes preparāti (ieskaitot asinszāli), kas var izraisīt nopietnas mijiedarbības reakcijas.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Stocrin var mijiedarboties ar citām zālēm, ieskaitot tādas augu valsts līdzekļus kā *Ginkgo biloba* ekstrakts. Tā rezultātā var mainīties Stocrin vai citu zāļu līmenis Jūsu asinīs. Šādā gadījumā Jūsu zāles var neiedarboties atbilstoši, vai var paasināties nevēlamās blakusparādības. Dažos gadījumos ārstam būs nepieciešams pielāgot zāļu devu vai pārbaudīt to līmeni asinīs. **Ir svarīgi informēt ārstu vai farmaceitu, ja Jūs lietojat jebko no zemāk uzskaitītā:**

- **citas zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai:**
 - proteāzes inhibitorus: darunavīru, indinavīru, lopinavīru/ritonavīru, ritonavīru, ar ritonavīru pastiprinātu atazanavīru, sakvinavīru vai fosamprenavīru/ sakvinavīru. Ārsts varētu izlemt par alternatīvu zāļu nozīmēšanu vai proteāzes inhibitoru devas maiņu,
 - maraviroks,
 - kombinētās tabletes, kas satur efavirenzū, emtricitabīnu un tenofovīru, nedrīkst lietot kopā ar Stocrin, ja vien ārsts nav Jums tās rekomendējis, jo tās satur efavirenzū - Stocrin aktīvo vielu;
- **zāles, ko lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai:** boceprevīrs, telaprevīrs, simeprevīrs, sofosbuvīrs/ velpatasvīrs, glekaprevīrs/ pibrentasvīrs un sofosbuvīrs/ velpatasvīrs/ voksilaprevīrs;
- **zāles, ko lieto baktēriju izraisītu infekciju, tai skaitā tuberkulozes un ar AIDS–saistīto mikobaktēriju (*mycobacterium avium*) kompleksa, ārstēšanai:** klaritromicīnu, rifabutīnu, rifampicīnu. Ārsts varētu izlemt, ka jāmaina zāļu deva vai jālieto alternatīvs antibiotiskais līdzeklis. Pie tam, ārsts varētu izlemt, ka, lai ārstētu Jūsu HIV infekciju, Jums jālieto lielāka Stocrin deva;
- **zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai (pretsēnīšu līdzekļi):**
 - vorikonazols. Stocrin var samazināt vorikonazola daudzumu Jūsu asinīs un vorikonazols var palielināt Stocrin daudzumu Jūsu asinīs. Ja Jūs lietojat šīs zāles kopā, vorikonazola deva jāpalielina un efavirenzū deva jāsamazina. Vispirms jākonsultējas ar ārstu,
 - itrakonazols. Stocrin var samazināt itrakonazola daudzumu Jūsu asinīs,
 - posakonazols. Stocrin var samazināt posakonazola daudzumu Jūsu asinīs;
- **zāles, ko lieto malārijas ārstēšanai:**
 - artemeters un lumefantrīns: Stocrin var samazināt artemetera un lumefantrīna daudzumu Jūsu asinīs,
 - atovakvons un proguanils: Stocrin var samazināt atovakvona un proguanila daudzumu Jūsu asinīs;
- **zāles, ko lieto krampju ārstēšanai (antikonvulsanti):** karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu. Stocrin var samazināt vai paaugstināt antikonvulsantu daudzumu Jūsu asinīs. Karbamazepīns var samazināt Stocrin iedarbību. Ārsts varētu izlemt, ka Jums jālieto cits pretkrampju līdzeklis;
- **zāles, ko lieto tauku līmeņa samazināšanai asinīs (sauktas arī par statīniem):** atorvastatīnu, pravastatīnu, simvastatīnu. Stocrin var samazināt statīnu daudzumu Jūsu asinīs. Ārsts pārbaudīs Jūsu holesterīna līmeni un izlems, vai jāmaina statīna deva, ja tas nepieciešams;
- **metadonu** (zāles, ko lieto atkarības no opiātiem ārstēšanai): ārsts var ieteikt citu ārstēšanu;
- **sertralīnu** (zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai): var izlemt mainīt sertralīna devu;
- **bupropionu** (zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai vai, lai palīdzētu Jums atnest smēķēšanu): ārsts var izlemt mainīt bupropiona devu;
- **diltiazēmu vai līdzīgas zāles (ko sauc par kalcija kanālu blokatoriem un kas ir zāles, ko parasti lieto paaugstināta asinsspiediena vai sirds problēmu gadījumā):** kad Jūs sākat lietot Stocrin, ārstam varētu būt nepieciešams pielāgot Jūsu kalcija kanālu blokatora devu;

- **imūnsupresantus, piemēram, ciklosporīnu, sirolīmu vai takrolīmu** (zāles, kuras lieto, lai novērstu transplantētu orgānu atgrūšanu): sākot vai pārtraucot lietot Stocrin, ārsts regulāri pārbaudīs imūnsupresantu koncentrāciju plazmā un, iespējams, mainīs šo zāļu devu;
- **hormonālās kontracepcijas līdzekļi, piemēram, kontracepcijas tabletes, injicējamie kontracepcijas līdzekļi (piemēram, Depo–Provera), vai kontracepcijas implantanti (piemēram, Implanon):** Jums jālieto arī droša kontracepcijas barjermetode (skatīt Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte). Stocrin var mazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību. Vienlaicīgi lietojot Stocrin un kontracepcijas implantu, konstatēta grūtniecība, lai gan tas nav noteikts, ka Stocrin terapija izraisīja kontracepcijas līdzekļa iedarbības mazināšanos;
- **varfarīnu vai acenokumarolu** (zāles, ko lieto, lai samazinātu asins recēšanu): ārsts var izlemt, ka jāpielāgo varfarīna vai acenokumarola deva;
- **Ginkgo biloba ekstraktu** (augu valsts līdzeklis);
- **zāles, kas ietekmē sirds ritmu:**
 - **zāles, ko lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai**, piemēram, flekainīds vai metoprolols;
 - **zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai**, piemēram, imipramīns, amitriptilīns vai klomipramīns;
 - **antibiotikas**, ieskaitot šādu grupu: makrolīdi, fluorhinoloni vai imidazols;
- **metamizolu** (zāles sāpju un drudža ārstēšanai);
- **prazikvantelu** (zāles, ko lieto parazitisko tārpu infekciju ārstēšanai).

Stocrin kopā ar uzturu un dzērienu

Lietojot Stocrin tukšā dūšā, var samazināties nevēlamo blakusparādību skaits. Lietojot Stocrin, jāizvairās no greipfrūtu sulas lietošanas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Stocrin lietošanas laikā un vēl 12 nedēļas pēc lietošanas pārtraukšanas sievietēm nedrīkst iestāties grūtniecība. Ārsts varētu Jums lūgt veikt grūtniecības diagnostikas testu, lai pirms Stocrin lietošanas uzsākšanas pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

Ja iespējams, ka Stocrin lietošanas laikā Jums varētu iestāties grūtniecība, Jums jāizmanto droša kontracepcijas barjermetode (piemēram, prezervatīvi) kopā ar citām kontracepcijas metodēm, tai skaitā perorāli lietojamiem (tabletes) vai citiem hormonālās kontracepcijas līdzekļiem (piemēram, implantanti, injekcijas). Efavirens Jūsu asinīs var būt arī pēc terapijas pārtraukšanas. Tādēļ Jums jāturpina lietot iepriekš minētie kontracepcijas līdzekļi 12 nedēļas pēc Stocrin lietošanas pārtraukšanas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jūs esat stāvoklī vai plānojat grūtniecību. Ja Jūs esat stāvoklī, Jūs drīkstat lietot Stocrin tikai tad, ja Jūs kopā ar ārstu izlemjat, ka tas ir noteikti nepieciešams. Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ir novēroti nopietni iedzimti bojājumi nākamajā paaudzē to dzīvnieku un cilvēku mazuļiem, kuru mātes grūtniecības periodā lietoja efavirensu vai efavirensa, emtricitabīna un tenofovīra fiksētu devu kombināciju. Ja Jūs grūtniecības periodā lietojāt Stocrin vai tableti, kas satur efavirensa, emtricitabīna un tenofovīra kombināciju, ārsts varētu Jums lūgt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai kontrolētu Jūsu bērna attīstību.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Stocrin satur efavirenu un var izraisīt reiboni, traucēt koncentrēšanās spējas un izraisīt miegainību.

Ja Jums parādās kāda no šīm pazīmēm, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet iekārtas un mehānismus.

Katra 600 mg Stocrin dienas deva satur laktozi

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējaties ar ārstu. Pacienti ar šādiem simptomiem var lietot Stocrin šķīdumu iekšķīgai lietošanai, kas laktozi nesatur.

Katra 600 mg Stocrin deva satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 600 mg devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Stocrin

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Ārsts sniegs Jums precīzas instrukcijas par pareizu devu.

- Deva pieaugušajiem ir 600 mg vienu reizi dienā.
- Var būt nepieciešams palielināt vai samazināt Stocrin devu, ja Jūs lietojat arī dažas citas zāles (skatīt Citas zāles un Stocrin).
- Stocrin lieto iekšķīgi. Stocrin iesaka lietot tukšā dūšā, vislabāk pirms gulētiešanas. Tas varētu atvieglot dažas blakusparādības (piemēram, reiboni, miegainību). Tukša dūša parasti nozīmē 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēšanas.
- Tableti iesaka norīt veselu, uzdzerot ūdeni.
- Stocrin ir jālieto katru dienu.
- HIV ārstēšanai nekad nedrīkst izmantot Stocrin vienu pašu. Stocrin vienmēr ir jālieto kombinācijā ar citām pret-HIV zālēm.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

- deva bērniem ar svaru no 40 kg ir 600 mg vienu reizi dienā.
- deva bērniem ar svaru mazāku par 40 kg tiek aprēķināta pēc svara un tiek lietota vienreiz dienā, atbilstoši zemāk attēlotajai tabulai:

Ķermeņa svars kg	Stocrin Devā (mg)*
13 līdz < 15	200
15 līdz < 20	250
20 līdz < 25	300
25 līdz < 32,5	350
32,5 līdz < 40	400

*Ir pieejamas Stocrin 50 mg, 200 mg un 600 mg apvalkotās tabletes.

Ja esat lietojis Stocrin vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Stocrin vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Saglabājiet tablešu pudelīti, tad Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Stocrin

Centieties neizlaist nevienu zāļu devu! **Ja Jūs aizmirstat kārtējo devu**, iedzeriet nākošo devu cik ātri vien iespējams, bet nedubultojiet nākamo devu. Ja Jums ir nepieciešama palīdzība, lai saplānotu zāļu lietošanas optimālākos laikus, palūdziet to savam ārstam vai farmaceitam.

Ja pārtraucat lietot Stocrin

Kad Jūsu Stocrin krājumi sāk iet mazumā, iegādājieties to papildus pie ārsta vai farmaceita. Tas ir ļoti svarīgi, jo vīrusa daudzums var palielināties, ja zāļu lietošana tiek pārtraukta pat uz īsu laiku. Vīruss tad var kļūt grūtāk ārstējams.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārstējot HIV infekciju, ne vienmēr iespējams noteikt, vai nevēlamās blakusparādības izraisa Stocrin vai citas vienlaikus lietotās zāles, vai pati HIV infekcija.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Visbiežāk ziņotās nelabvēlīgās reakcijas, ko novēroja lietojot Stocrin kombināciju ar citām pret-HIV zālēm, bija izsitumi uz ādas un nervu sistēmas simptomi.

Jums vajadzētu konsultēties ar savu ārstu, ja Jums ir izsitumi, jo dažiem izsitumiem var būt nopietnas sekas; tomēr vairumā gadījumu izsitumi izzūd, nemainot Stocrin terapiju. Izsitumi bija biežāki ar Stocrin ārstētiem bērniem nekā pieaugušiem.

Nervu sistēmas simptomiem ir tendence izpausties terapijas sākumā, bet kopumā tie samazinās pirmo dažu nedēļu laikā. Vienā pētījumā nervu sistēmas simptomi bieži tika novēroti pirmo 1–3 stundu laikā pēc devas lietošanas. Ja Jums parādās nervu sistēmas blakusparādības, ārsts var ieteikt lietot Stocrin vakarā pirms gulētiešanas un tukšā dūšā. Dažiem pacientiem var būt daudz nopietnāki simptomi, kuri var ietekmēt garastāvokli vai spēju skaidri domāt. Daži pacienti ir izdarījuši pašnāvību. Šādas problēmas biežāk novēro cilvēkiem, kuriem ir bijušas psihiskas slimības. Turklāt daži nervu sistēmas simptomi (piemēram, apjukums, lēna domāšana un lēnas fiziskas kustības, kā arī murgi [maldīgas pārliecības] vai halucinācijas [tādu lietu redzēšana vai dzirdēšana, kuras citi neredz vai nedzird]) var rasties vairākus mēnešus vai gadus pēc Stocrin terapijas uzsākšanas. Vienmēr izstāstiet savam ārstam par šiem simptomiem vai jebkādam blakusparādībām Stocrin lietošanas laikā!

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs novērojat jebkuru no sekojošām blakusparādībām:

Ļoti biežas (skar vairāk nekā 1 lietotāju no 10)

- izsitumi uz ādas.

Biežas (skar 1 līdz 10 lietotājus no 100)

- murgaini sapņi, traucētas koncentrēšanās spējas, reibonis, galvassāpes, bezmiegs, miegainība, koordinācijas vai līdzsvara traucējumi;
- sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, vemšana;
- nieze;
- nogurums;
- trauksmes sajūta, nomāktības sajūta.

Izmeklējumi var uzrādīt:

- paaugstinātus aknu enzīmu līmeņus asinīs;
- paaugstinātu triglicerīdu (taukskābju) līmeni asinīs.

Retākas (skar 1 līdz 10 lietotājus no 1 000)

- nervozitāte, aizmāršība, apjukums, krampji, domāšanas traucējumi;
- redzes traucējumi;
- līdzsvara traucējumi (*vertigo*);
- sāpes vēderā (kuņģī), ko izraisa aizkuņģa dziedzera iekaisums;

- alerģiska (paaugstinātas jutības) reakcija, kas var izraisīt smagas ādas reakcijas (*erythema multiforme*, Stīvensa–Džonsona sindroms);
- ādas vai acu dzeltenīga nokrāsa, nieze, vai sāpes vēderā (kuņģī), ko izraisa aknu iekaisums;
- krūšu palielināšanās vīriešiem;
- agresīva uzvedība, domāšanas traucējumi, neesošu lietu redzēšana vai dzirdēšana (halucinācijas), mānija (garīgs stāvoklis, kas raksturojas ar pārmērīgas aktivitātes, pacilātības vai aizkaitināmības epizodēm), paranoja, pašnāvības tieksmes, katatonija (stāvoklis, kurā pacients uz laiku ir nekustīgs un nevar parunāt);
- svilpšana, zvanīšana vai cita veida pastāvīgas skaņas ausīs;
- trīce (drebuļi);
- pietvīkums.

Izmeklējumi var uzrādīt:

- paaugstinātu holesterīna līmeni asinīs.

Retas (skar 1 līdz 10 lietotājus no 10 000)

- niezoši izsitumi, kas rodas kā reakcija uz saules gaismu;
- lietojot efavirenu novēroti aknu darbības traucējumi, kas dažos gadījumos izraisīja nāvi vai nepieciešamību veikt aknu transplantāciju. Vairums gadījumu radās pacientiem, kuriem jau ir bijusi aknu slimība, bet ir bijuši daži ziņojumi pacientiem bez jebkādas esošas aknu slimības;
- neizskaidrojama briesmu sajūta, kas nav saistīta ar halucinācijām, taču var rasties grūtības skaidri un saprātīgi domāt;
- pašnāvība.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Stocrin

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes un uz kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Stocrin satur

- Katra Stocrin apvalkotā tablete satur 600 mg aktīvās vielas efavirena.
- Tabletes kodols satur šādas palīgvielas: kroskarmelozes nātrija sāli, mikrokristālisko celulozi, nātrija laurilsulfātu, hidroksipropilcelulozi, laktozes monohidrātu un magnija stearātu.
- Tabletes apvalks satur: hipromelozi (E464), titāna dioksīdu (E171), makrogolu 400, dzelzteni oksīdu (E172) un karnauba vasku.

Stocrin ārējais izskats un iepakojums

Stocrin 600 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas pudelītēs pa 30 tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Stocrin 50 mg apvalkotās tabletes efavirenzum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas novērojot jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Stocrin un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Stocrin lietošanas
3. Kā lietot Stocrin
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Stocrin
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Stocrin un kādam nolūkam tās lieto

Stocrin, kuras satur aktīvo vielu efavirensu, pieder pretretrovīrusu zāļu klasei, ko sauc par nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI). Tās ir **pretretrovīrusu zāles, kas darbojas pret cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju**, samazinot vīrusu daudzumu asinīs. Tās ir paredzētas pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, sākot no 3 gadu vecuma.

Ārsts Jums ir izrakstījis Stocrin tādēļ, ka Jums ir HIV infekcija. Stocrin lietošana kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm samazina vīrusu daudzumu asinīs. Šīs zāles stiprinās Jūsu imūno sistēmu un samazinās risku saslimt ar slimībām, kas saistītas ar HIV infekciju.

2. Kas jāzina pirms Stocrin lietošanas

Nelietojiet Stocrin šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija** pret efavirensu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, kas minēta šīs lietošanas instrukcijas beigās. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu;
- **ja Jums ir smaga aknu slimība;**
- **ja Jums ir sirds slimība, piemēram, sirdsdarbības ritma vai ātruma izmaiņas, lēna sirdsdarbība vai smaga sirds slimība;**
- ja kāds no Jūsu ģimenes locekļiem (vecākiem, vecvecākiem, brāļiem vai māsām) ir pēkšņi miris sirds problēmas dēļ vai ir piedzimis ar sirds problēmām;
- ja ārsts ir teicis, ka Jums ir paaugstināts vai zems elektrolītu, piemēram, kālija vai magnija, līmenis asinīs;
- **ja Jūs pašlaik lietojat jebkuras no šādām zālēm (skatīt arī "Citas zāles un Stocrin"):**
 - **astemizolu vai terfenadīnu** (lieto alerģijas ārstēšanai),
 - **bepriidilu** (lieto sirds slimības ārstēšanai),

- **cisaprīdu** (lieto kuņģa dedzināšanas gadījumā),
- **melnā rudzu grauda alkaloidus** (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīnu) (lieto migrēnas un galvassāpju lēkmju ārstēšanai),
- **midazolāmu vai triazolāmu** (lieto miega traucējumu gadījumā),
- **pimozīdu, imipramīnu, amitriptilīnu vai klomipramīnu** (lieto noteiktu psihisko slimību ārstēšanai),
- **asinszāli** (*Hypericum perforatum*) (augu valsts preparāts, ko lieto depresijas un trauksmes gadījumā),
- **flekainīdu, metoprololu** (lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai),
- **dažas antibiotikas** (makrolīdus, fluorhinolonus, imidazolu),
- **triazola pretsēnišu līdzekļus,**
- **dažas pretmalārijas zāles,**
- **metadonu** (lieto opiātu atkarības ārstēšanai),
- **elbasvīru/ grazoprevīru.**

Ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, nekavējoties informējiet ārstu. Šo zāļu lietošana kopā ar Stocrin var izraisīt nopietnas vai dzīvībai bīstamas blakusparādības, vai Stocrin var atbilstoši neiedarboties.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Stocrin lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Stocrin ir jālieto kopā ar citām zālēm, kas darbojas pret HIV vīrusu.** Ja Jūs sākat lietot Stocrin tāpēc, ka Jūsu iepriekšējā terapija nav aizkavējusi vīrusa vairošanos, Jums jāsāk lietot vēl kādas pretvīrusu zāles, ko Jūs nekad iepriekš neesat lietojis.
- Šīs zāles neizārstē HIV infekciju, un Jums var joprojām attīstīties infekcijas vai citas ar HIV slimību saistītas saslimšanas.
- Jums jāturpina atrasties ārsta uzraudzībā Stocrin lietošanas laikā.
- **Pastāstiet savam ārstam:**
 - **ja Jums ir bijušas psihiskās slimības,** tai skaitā depresija vai atkarība no narkotiskām vielām vai alkohola. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir depresija, domas par pašnāvību vai savādas domas (skatīt 4. sadaļā, *Iespējamās blakusparādības*).
 - **ja Jums ir bijuši krampji (vai krampju lēkmes)** vai Jūs pašreiz lietojat pretkrampju līdzekļus, tādus kā karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu. Ja Jūs lietojat kādu no minētajām zālēm, ārsts vēlēšies pārbaudīt pretkrampju līdzekļa līmeni Jūsu asinīs, lai pārliecinātos, ka to neietekmē Stocrin lietošana. Ārsts varētu Jums ieteikt lietot citu pretkrampju līdzekli.
 - **ja Jums ir bijusi aknu slimība, tai skaitā hronisks aktīvs hepatīts.** Pacientiem ar aknu slimību, tai skaitā hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zāļu kombināciju, ir palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknu darbību saistītu komplikāciju rašanās risks. Ārsts var Jums veikt asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību vai var nomainīt zāles pret citām. **Nelietojiet Stocrin, ja Jums ir smaga aknu slimība** (skatīt 2. sadaļā, *Nelietojiet Stocrin šādos gadījumos*).
 - **ja Jums ir sirds slimība, piemēram, sirds ritma traucējumi, ko sauc par pagarinātu QT intervālu.**

- **Ja sākat lietot Stocrin, pievērsiet uzmanību:**
 - **reiboņa, miega traucējumu, miegainības, traucētas koncentrēšanās spējas pazīmēm vai murgainiem sapņiem.** Šīs blakusparādības var parādīties 1. vai 2. ārstēšanas dienā un parasti pāriet pēc pirmajām 2 līdz 4 ārstēšanas nedēļām;
 - **apjukuma, lēnas domāšanas un lēnu fizisku kustību, kā arī murgu (maldīgas pārliecības) vai halucināciju (tādu lietu redzēšana vai dzirdēšana, kuras citi neredz vai nedzird) pazīmēm.** Šīs blakusparādības var rasties vairākus mēnešus vai gadus pēc Stocrin terapijas uzsākšanas. Ja pamanāt jebkādu simptomus, lūdz, informējiet savu ārstu;
 - **jebkāda veida izsitumiem uz ādas.** Ja Jūs novērojat jebkādas smagu izsitumu pazīmes ar čūlu veidošanos vai drudzi, pārtrauciet lietot Stocrin un nekavējoties informējiet ārstu. Ja lietojot citus NNRTI līdzekļus, Jums ir bijuši izsitumi, tad arī lietojot Stocrin, Jums ir paaugstināts izsitumu rašanās risks;
 - **jebkādam iekaisuma vai infekcijas pazīmēm.** Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnistisko infekciju, drīz pēc tam, kad uzsākta zāļu, kas darbojas pret HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdz, nekavējoties informējiet savu ārstu; Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādu kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdz informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu;
 - **kaulu problēmām.** Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss, var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdz, informējiet savu ārstu.

Bērni un pusaudži

Stocrin nav ieteicams lietot bērniem, kas jaunāki par 3 gadiem vai sver mazāk par 13 kg, jo šīs zāles nav pietiekami pētītas šāda veida pacientiem.

Citas zāles un Stocrin

Jūs nedrīkstat lietot Stocrin kopā ar noteiktām zālēm. Tās uzskaitītas 2. sadaļas sākumā pēc "Nelietojiet Stocrin šādos gadījumos". Tur minētas dažas pazīstamākās zāles un daži augu izcelsmes preparāti (ieskaitot asinszāli), kas var izraisīt nopietnas mijiedarbības reakcijas.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Stocrin var mijiedarboties ar citām zālēm, ieskaitot tādus augu valsts līdzekļus kā *Ginkgo biloba* ekstrakts. Tā rezultātā var mainīties Stocrin vai citu zāļu līmenis Jūsu asinīs. Šādā gadījumā Jūsu zāles var neiedarboties atbilstoši, vai var paasināties nevēlamās blakusparādības. Dažos gadījumos ārstam būs nepieciešams pielāgot zāļu devu vai pārbaudīt to līmeni asinīs. **Ir svarīgi informēt ārstu vai farmaceitu, ja Jūs lietojat jebko no zemāk uzskaitītā:**

- **citas zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai:**
 - proteāzes inhibitorus: darunavīru, indinavīru, lopinavīru/ritonavīru, ritonavīru, ar ritonavīru pastiprinātu atazanavīru, sakvinavīru vai fosamprenavīru/ sakvinavīru. Ārsts varētu izlemt par alternatīvu zāļu nozīmēšanu vai proteāzes inhibitoru devas maiņu,
 - maraviroks,
 - kombinētās tabletes, kas satur efavirenzū, emtricitabīnu un tenofovīru, nedrīkst lietot kopā ar Stocrin, ja vien ārsts nav Jums tās rekomendējis, jo tās satur efavirenzū - Stocrin aktīvo vielu;
- **zāles, ko lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai:** boceprevīrs, telaprevīrs, simeprevīrs, sofosbuvīrs/ velpatasvīrs, glekaprevīrs/ pibrentasvīrs un sofosbuvīrs/ velpatasvīrs/ voksilaprevīrs;
- **zāles, ko lieto baktēriju izraisītu infekciju, tai skaitā tuberkulozes un ar AIDS–saistīto mikobaktēriju (*mycobacterium avium*) kompleksa, ārstēšanai:** klaritromicīnu, rifabutīnu, rifampicīnu. Ārsts varētu izlemt, ka jāmaina zāļu deva vai jālieto alternatīvs antibiotiskais līdzeklis. Pie tam, ārsts varētu izlemt, ka, lai ārstētu Jūsu HIV infekciju, Jums jālieto lielāka Stocrin deva;
- **zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai (pretsēnīšu līdzekļi):**
 - vorikonazols. Stocrin var samazināt vorikonazola daudzumu Jūsu asinīs un vorikonazols var palielināt Stocrin daudzumu Jūsu asinīs. Ja Jūs lietojat šīs zāles kopā, vorikonazola deva jāpalielina un efavirenzū deva jāsamazina. Vispirms jākonsultējas ar ārstu,
 - itrakonazols. Stocrin var samazināt itrakonazola daudzumu Jūsu asinīs,
 - posakonazols. Stocrin var samazināt posakonazola daudzumu Jūsu asinīs;
- **zāles, ko lieto malārijas ārstēšanai:**
 - artemeters un lumefantrīns: Stocrin var samazināt artemetera un lumefantrīna daudzumu Jūsu asinīs
 - atovakvons un proguanils: Stocrin var samazināt atovakvona un proguanila daudzumu Jūsu asinīs;
- **zāles, ko lieto krampju ārstēšanai (antikonvulsanti):** karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu. Stocrin var samazināt vai paaugstināt antikonvulsantu daudzumu Jūsu asinīs. Karbamazepīns var samazināt Stocrin iedarbību. Ārsts varētu izlemt, ka Jums jālieto cits pretkrampju līdzeklis;
- **zāles, ko lieto tauku līmeņa samazināšanai asinīs (sauktas arī par statīniem):** atorvastatīnu, pravastatīnu, simvastatīnu. Stocrin var samazināt statīnu daudzumu Jūsu asinīs. Ārsts pārbaudīs Jūsu holesterīna līmeni un izlems, vai jāmaina statīna deva, ja tas nepieciešams;
- **metadonu** (zāles, ko lieto atkarības no opiātiem ārstēšanai): ārsts var ieteikt citu ārstēšanu;
- **sertralīnu** (zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai): ārsts var izlemt mainīt sertralīna devu;
- **bupropionu** (zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai vai, lai palīdzētu Jums atnest smēķēšanu): ārsts var izlemt mainīt bupropiona devu;
- **diltiazēmu vai līdzīgas zāles (ko sauc par kalcija kanālu blokatoriem un kas ir zāles, ko parasti lieto paaugstināta asinsspiediena vai sirds problēmu gadījumā):** kad Jūs sākat lietot Stocrin, ārstam varētu būt nepieciešams pielāgot Jūsu kalcija kanālu blokatora devu;

- **imūnsupresantus, piemēram, ciklosporīnu, sirolīmu vai takrolīmu** (zāles, kuras lieto, lai novērstu transplantētu orgānu atgrūšanu): sākot vai pārtraucot lietot Stocrin, ārsts regulāri pārbaudīs imūnsupresantu koncentrāciju plazmā un, iespējams, mainīs šo zāļu devu;
- **hormonālās kontracepcijas līdzekļi, piemēram, kontracepcijas tabletes, injicējamie kontracepcijas līdzekļi (piemēram, Depo–Provera), vai kontracepcijas implantī (piemēram, Implanon):** Jums jālieto arī droša kontracepcijas barjermetode (skatīt Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte). Stocrin var mazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību. Vienlaicīgi lietojot Stocrin un kontracepcijas implantu, konstatēta grūtniecība, lai gan tas nav noteikts, ka Stocrin terapija izraisīja kontracepcijas līdzekļa iedarbības mazināšanos;
- **varfarīnu vai acenokumarolu** (zāles, ko lieto, lai samazinātu asins recēšanu): ārsts var izlemt, ka jāpielāgo varfarīna vai acenokumarola deva;
- **Ginkgo biloba ekstraktu** (augu valsts līdzeklis);
- **zāles, kas ietekmē sirds ritmu:**
 - **zāles, ko lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai**, piemēram, flekainīds vai metoprolols;
 - **zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai**, piemēram, imipramīns, amitriptilīns vai klomipramīns;
 - **antibiotikas**, ieskaitot šādu grupu: makrolīdi, fluorhinoloni vai imidazols;
- **metamizolu** (zāles sāpju un drudža ārstēšanai);
- **prazikvantelu** (zāles, ko lieto parazitisko tārpu infekciju ārstēšanai).

Stocrin kopā ar uzturu un dzērienu

Lietojot Stocrin tukšā dūšā, var samazināties nevēlamo blakusparādību skaits. . Lietojot Stocrin, jāizvairās no greipfrūtu sulas lietošanas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Stocrin lietošanas laikā un vēl 12 nedēļas pēc lietošanas pārtraukšanas sievietēm nedrīkst iestāties grūtniecība. Ārsts varētu Jums lūgt veikt grūtniecības diagnostikas testu, lai pirms Stocrin lietošanas uzsākšanas pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

Ja iespējams, ka Stocrin lietošanas laikā Jums varētu iestāties grūtniecība, Jums jāizmanto droša kontracepcijas barjermetode (piemēram, prezervatīvi) kopā ar citām kontracepcijas metodēm, tai skaitā perorāli lietojamiem (tabletes) vai citiem hormonālās kontracepcijas līdzekļiem (piemēram, implantī, injekcijas). Efavirens Jūsu asinīs var būt arī pēc terapijas pārtraukšanas. Tādēļ Jums jāturpina lietot iepriekš minētie kontracepcijas līdzekļi 12 nedēļas pēc Stocrin lietošanas pārtraukšanas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jūs esat stāvoklī vai plānojat grūtniecību. Ja Jūs esat stāvoklī, Jūs drīkstat lietot Stocrin tikai tad, ja Jūs kopā ar ārstu izlemjat, ka tas ir noteikti nepieciešams. Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ir novēroti nopietni iedzimti bojājumi nākamajā paaudzē to dzīvnieku un cilvēku mazuļiem, kuru mātes grūtniecības periodā lietoja efavirensu vai efavirensa, emtricitabīna un tenofovīra fiksētu devu kombināciju. Ja Jūs grūtniecības periodā lietojāt Stocrin vai tableti, kas satur efavirensa, emtricitabīna un tenofovīra kombināciju, ārsts varētu Jums lūgt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai kontrolētu Jūsu bērna attīstību.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Stocrin satur efavirenu un var izraisīt reiboni, traucēt koncentrēšanās spējas un izraisīt miegainību.

Ja Jums parādās kāda no šīm pazīmēm, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet iekārtas un mehānismus.

Katra 600 mg Stocrin dienas deva satur laktozi

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējaties ar ārstu. Pacienti ar šādiem simptomiem var lietot Stocrin šķīdumu iekšķīgai lietošanai, kas laktozi nesatur.

Katra 600 mg Stocrin deva satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 600 mg devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Stocrin

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Ārsts sniegs Jums precīzas instrukcijas par pareizu devu.

- Deva pieaugušajiem ir 600 mg vienu reizi dienā.
- Var būt nepieciešams palielināt vai samazināt Stocrin devu, ja Jūs lietojat arī dažas citas zāles (skatīt Citas zāles un Stocrin).
- Stocrin lieto iekšķīgi. Stocrin iesaka lietot tukšā dūšā, vislabāk pirms gulētiešanas. Tas varētu atvieglot dažas blakusparādības (piemēram, reiboni, miegainību). Tukša dūša parasti nozīmē 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēšanas.
- Tableti iesaka norīt veselu, uzdzerot ūdeni.
- Stocrin ir jālieto katru dienu.
- HIV ārstēšanai nekad nedrīkst izmantot Stocrin vienu pašu. Stocrin vienmēr ir jālieto kombinācijā ar citām pret-HIV zālēm.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

- deva bērniem ar svaru no 40 kg ir 600 mg vienu reizi dienā.
- deva bērniem ar svaru mazāku par 40 kg tiek aprēķināta pēc svara un tiek lietota vienreiz dienā, atbilstoši zemāk attēlotajai tabulai:

Ķermeņa svars kg	Stocrin Devā (mg)*
13 līdz < 15	200
15 līdz < 20	250
20 līdz < 25	300
25 līdz < 32,5	350
32,5 līdz < 40	400

*Ir pieejamas Stocrin 50 mg, 200 mg un 600 mg apvalkotās tabletes.

Ja esat lietojis Stocrin vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Stocrin vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Saglabājiet tablešu pudelīti, tad Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Stocrin

Centieties neizlaist nevienu zāļu devu! **Ja Jūs aizmirstat kārtējo devu**, iedzeriet nākošo devu cik ātri vien iespējams, bet nedubultojiet nākamo devu. Ja Jums ir nepieciešama palīdzība, lai saplānotu zāļu lietošanas optimālākos laikus, palūdziet to savam ārstam vai farmaceitam.

Ja pārtraucat lietot Stocrin

Kad Jūsu Stocrin krājumi sāk iet mazumā, iegādājieties to papildus pie ārsta vai farmaceita. Tas ir ļoti svarīgi, jo vīrusa daudzums var palielināties, ja zāļu lietošana tiek pārtraukta pat uz īsu laiku. Vīruss tad var kļūt grūtāk ārstējams.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārstējot HIV infekciju, ne vienmēr iespējams noteikt, vai nevēlamās blakusparādības izraisa Stocrin vai citas vienlaikus lietotās zāles, vai pati HIV infekcija.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Visbiežāk ziņotās nelabvēlīgās reakcijas, ko novēroja lietojot Stocrin kombināciju ar citām pret-HIV zālēm, bija izsitumi uz ādas un nervu sistēmas simptomi.

Jums vajadzētu konsultēties ar savu ārstu, ja Jums ir izsitumi, jo dažiem izsitumiem var būt nopietnas sekas; tomēr vairumā gadījumu izsitumi izzūd, nemainot Stocrin terapiju. Izsitumi bija biežāki ar Stocrin ārstētiem bērniem nekā pieaugušiem.

Nervu sistēmas simptomiem ir tendence izpausties terapijas sākumā, bet kopumā tie samazinās pirmo dažu nedēļu laikā. Vienā pētījumā nervu sistēmas simptomi bieži tika novēroti pirmo 1–3 stundu laikā pēc devas lietošanas. Ja Jums parādās nervu sistēmas blakusparādības, ārsts var ieteikt lietot Stocrin vakarā pirms gulētiešanas un tukšā dūšā. Dažiem pacientiem var būt daudz nopietnāki simptomi, kuri var ietekmēt garastāvokli vai spēju skaidri domāt. Daži pacienti ir izdarījuši pašnāvību. Šādas problēmas biežāk novēro cilvēkiem, kuriem ir bijušas psihiskas slimības. Turklāt daži nervu sistēmas simptomi (piemēram, apjukums, lēna domāšana un lēnas fiziskas kustības, kā arī murgi [maldīgas pārliecības] vai halucinācijas [tādu lietu redzēšana vai dzirdēšana, kuras citi neredz vai nedzird]) var rasties vairākus mēnešus vai gadus pēc Stocrin terapijas uzsākšanas. Vienmēr izstāstiet savam ārstam par šiem simptomiem vai jebkādam blakusparādībām Stocrin lietošanas laikā!

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs novērojat jebkuru no sekojošām blakusparādībām:

Ļoti biežas (skar vairāk nekā 1 lietotāju no 10)

- izsitumi uz ādas.

Biežas (skar 1 līdz 10 lietotājus no 100)

- murgaini sapņi, traucētas koncentrēšanās spējas, reibonis, galvassāpes, bezmiegs, miegainība, koordinācijas vai līdzsvara traucējumi;
- sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, vemšana;
- nieze;
- nogurums;
- trauksmes sajūta, nomāktības sajūta.

Izmeklējumi var uzrādīt:

- paaugstinātus aknu enzīmu līmeņus asinīs;
- paaugstinātu triglicerīdu (taukskābju) līmeni asinīs.

Retākas (skar 1 līdz 10 lietotājus no 1 000)

- nervozitāte, aizmāršība, apjukums, krampji, domāšanas traucējumi;
- redzes traucējumi;
- līdzsvara traucējumi (*vertigo*);
- sāpes vēderā (kuņģī), ko izraisa aizkuņģa dziedzera iekaisums;

- alerģiska (paaugstinātas jutības) reakcija, kas var izraisīt smagas ādas reakcijas (*erythema multiforme*, Stīvensa–Džonsona sindroms);
- ādas vai acu dzeltenīga nokrāsa, nieze, vai sāpes vēderā (kuņģī), ko izraisa aknu iekaisums;
- krūšu palielināšanās vīriešiem;
- agresīva uzvedība, domāšanas traucējumi, neesošu lietu redzēšana vai dzirdēšana (halucinācijas), mānija (garīgs stāvoklis, kas raksturojas ar pārmērīgas aktivitātes, pacilātības vai aizkaitināmības epizodēm), paranoja, pašnāvības tieksmes, katatonija (stāvoklis, kurā pacients uz laiku ir nekustīgs un nevar parunāt);
- svilpšana, zvanīšana vai cita veida pastāvīgas skaņas ausīs;
- trīce (drebuļi);
- pietvīkums.

Izmeklējumi var uzrādīt:

- paaugstinātu holesterīna līmeni asinīs.

Retas (skar 1 līdz 10 lietotājus no 10 000)

- niezoši izsitumi, kas rodas kā reakcija uz saules gaismu;
- lietojot efavirenu novēroti aknu darbības traucējumi, kas dažos gadījumos izraisīja nāvi vai nepieciešamību veikt aknu transplantāciju. Vairums gadījumu radās pacientiem, kuriem jau ir bijusi aknu slimība, bet ir bijuši daži ziņojumi pacientiem bez jebkādas esošas aknu slimības;
- neizskaidrojama briesmu sajūta, kas nav saistīta ar halucinācijām, taču var rasties grūtības skaidri un saprātīgi domāt;
- pašnāvība.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Stocrin

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Stocrin satur

- Katra Stocrin apvalkotā tablete satur 50 mg aktīvās vielas efavirena.
- Tabletes kodols satur šādas palīgvielas: kroskarmelozes nātrija sāli, mikrokristālisko celulozi, nātrija laurilsulfātu, hidrokspilcelulozi, laktozes monohidrātu un magnija stearātu.
- Tabletes apvalks satur: hipromelozī (E464), titāna dioksīdu (E171), makrogolu 400, dzelzteni oksīdu (E172) un karnauba vasku.

Stocrin ārējais izskats un iepakojums

Stocrin 50 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas pudelītēs pa 30 tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Stocrin 200 mg apvalkotās tabletes efavirenzum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Stocrin un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Stocrin lietošanas
3. Kā lietot Stocrin
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Stocrin
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Stocrin un kādam nolūkam tās lieto

Stocrin, kuras satur aktīvo vielu efavirenzumu, pieder pretretrovīrusu zāļu klasei, ko sauc par nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI). Tās ir **pretretrovīrusu zāles, kas darbojas pret cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju**, samazinot vīrusu daudzumu asinīs. Tās ir paredzētas pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, sākot no 3 gadu vecuma.

Ārsts Jums ir izrakstījis Stocrin tādēļ, ka Jums ir HIV infekcija. Stocrin lietošana kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm samazina vīrusu daudzumu asinīs. Šīs zāles stiprinās Jūsu imūno sistēmu un samazinās risku saslimt ar slimībām, kas saistītas ar HIV infekciju.

2. Kas jāzina pirms Stocrin lietošanas

Nelietojiet Stocrin šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija** pret efavirenzumu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, kas minēta šīs lietošanas instrukcijas beigās. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu;
- **ja Jums ir smaga aknu slimība;**
- **ja Jums ir sirds slimība, piemēram, sirdsdarbības ritma vai ātruma izmaiņas, lēna sirdsdarbība vai smaga sirds slimība;**
- ja kāds no Jūsu ģimenes locekļiem (vecākiem, vecvecākiem, brāļiem vai māsām) ir pēkšņi miris sirds problēmas dēļ vai ir piedzimis ar sirds problēmām;
- ja ārsts ir teicis, ka Jums ir paaugstināts vai zems elektrolītu, piemēram, kālija vai magnija, līmenis asinīs;
- **ja Jūs pašlaik lietojat jebkuras no šādām zālēm (skatīt arī "Citas zāles un Stocrin"):**
 - **astemizolu vai terfenadīnu** (lieto alerģijas ārstēšanai),
 - **bepriidilu** (lieto sirds slimības ārstēšanai),
 - **cisapriidu** (lieto kuņģa dedzināšanas gadījumā),

- **melnā rudzu grauda alkaloidus** (piemēram, ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu un metilergonovīnu) (lieto migrēnas un galvassāpju lēkmju ārstēšanai),
- **midazolāmu vai triazolāmu** (lieto miega traucējumu gadījumā),
- **pimozīdu, imipramīnu, amitriptilīnu vai klomipramīnu** (lieto noteiktu psihisko slimību ārstēšanai),
- **asinszāli** (*Hypericum perforatum*) (augu valsts preparāts, ko lieto depresijas un trauksmes gadījumā),
- **flekainīdu, metoprololu** (lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai),
- **dažas antibiotikas** (makrolīdus, fluorhinolonus, imidazolu),
- **triazola pretsēnīšu līdzekļus,**
- **dažas pretmalārijas zāles,**
- **metadonu** (lieto opiātu atkarības ārstēšanai),
- **elbasvīru/ grazoprevīru.**

Ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, nekavējoties informējiet ārstu. Šo zāļu lietošana kopā ar Stocrin var izraisīt nopietnas vai dzīvībai bīstamas blakusparādības, vai Stocrin var atbilstoši neiedarboties.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Stocrin lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Stocrin ir jālieto kopā ar citām zālēm, kas darbojas pret HIV vīrusu.** Ja Jūs sākat lietot Stocrin tāpēc, ka Jūsu iepriekšējā terapija nav aizkavējusi vīrusa vairošanos, Jums jāsāk lietot vēl kādas pretvīrusu zāles, ko Jūs nekad iepriekš neesat lietojis.
- Šīs zāles neizārstē HIV infekciju, un Jums var joprojām attīstīties infekcijas vai citas ar HIV slimību saistītas saslimšanas.
- Jums jāturpina atrasties ārsta uzraudzībā Stocrin lietošanas laikā.
- **Pastāstiet savam ārstam:**
 - **ja Jums ir bijušas psihiskās slimības,** tai skaitā depresija vai atkarība no narkotiskām vielām vai alkohola. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir depresija, domas par pašnāvību vai savādas domas (skatīt 4. sadaļā, *Iespējamās blakusparādības*).
 - **ja Jums ir bijuši krampji (vai krampju lēkmes)** vai Jūs pašreiz lietojat pretkrampju līdzekļus, tādu kā kkarbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu. Ja Jūs lietojat kādu no minētajām zālēm, ārsts vēlēšies pārbaudīt pretkrampju līdzekļa līmeni Jūsu asinīs, lai pārlicinātos, ka to neietekmē Stocrin lietošana. Ārsts varētu Jums ieteikt lietot citu pretkrampju līdzekli.
 - **ja Jums ir bijusi aknu slimība, tai skaitā hronisks aktīvs hepatīts.** Pacientiem ar aknu slimību, tai skaitā hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zāļu kombināciju, ir palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknu darbību saistītu komplikāciju rašanās risks. Ārsts var Jums veikt asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību vai var nomainīt zāles pret citām. **Nelietojiet Stocrin, ja Jums ir smaga aknu slimība** (skatīt 2. sadaļā, *Nelietojiet Stocrin šādos gadījumos*).
 - **ja Jums ir sirds slimība, piemēram, sirds ritma traucējumi, ko sauc par pagarinātu QT intervālu.**

- **Ja sākat lietot Stocrin, pievērsiet uzmanību:**
 - **reiboņa, miega traucējumu, miegainības, traucētas koncentrēšanās spējas pazīmēm vai murgainiem sapņiem.** Šīs blakusparādības var parādīties 1. vai 2. ārstēšanas dienā un parasti pāriet pēc pirmajām 2 līdz 4 ārstēšanas nedēļām;
 - **apjukuma, lēnas domāšanas un lēnu fizisku kustību, kā arī murgu (maldīgas pārliecības) vai halucināciju (tādu lietu redzēšana vai dzirdēšana, kuras citi neredz vai nedzird) pazīmēm.** Šīs blakusparādības var rasties vairākus mēnešus vai gadus pēc Stocrin terapijas uzsākšanas. Ja pamanāt jebkādu simptomus, lūdzu, informējiet savu ārstu;
 - **jebkāda veida izsitumiem uz ādas.** Ja Jūs novērojat jebkādas smagu izsitumu pazīmes ar čūlu veidošanos vai drudzi, pārtrauciet lietot Stocrin un nekavējoties informējiet ārstu. Ja lietojot citus NNRTI līdzekļus, Jums ir bijuši izsitumi, tad arī lietojot Stocrin, Jums ir paaugstināts izsitumu rašanās risks;
 - **jebkādam iekaisuma vai infekcijas pazīmēm.** Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnistisko infekciju, drīz pēc tam, kad uzsākta zāļu, kas darbojas pret HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu; Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādu kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu;
 - **kaulu problēmām.** Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss, var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Bērni un pusaudži

Stocrin nav ieteicams lietot bērniem, kas jaunāki par 3 gadiem vai sver mazāk par 13 kg, jo šīs zāles nav pietiekami pētītas šāda veida pacientiem.

Citas zāles un Stocrin

Jūs nedrīkstat lietot Stocrin kopā ar noteiktām zālēm. Tās uzskaitītas 2. sadaļas sākumā pēc "Nelietojiet Stocrin šādos gadījumos". Tur minētas dažas pazīstamākās zāles un daži augu izcelsmes preparāti (ieskaitot asinszāli), kas var izraisīt nopietnas mijiedarbības reakcijas.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Stocrin var mijiedarboties ar citām zālēm, ieskaitot tādas augu valsts līdzekļus kā *Ginkgo biloba* ekstrakts. Tā rezultātā var mainīties Stocrin vai citu zāļu līmenis Jūsu asinīs. Šādā gadījumā Jūsu zāles var neiedarboties atbilstoši, vai var paasināties nevēlamās blakusparādības. Dažos gadījumos ārstam būs nepieciešams pielāgot zāļu devu vai pārbaudīt to līmeni asinīs. **Ir svarīgi informēt ārstu vai farmaceitu, ja Jūs lietojat jebko no zemāk uzskaitītā:**

- **citas zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai:**
 - proteāzes inhibitorus: darunavīru, indinavīru, lopinavīru/ritonavīru, ritonavīru, ar ritonavīru pastiprinātu atazanavīru, sakvinavīru vai fosamprenavīru/ sakvinavīru. Ārsts varētu izlemt par alternatīvu zāļu nozīmēšanu vai proteāzes inhibitoru devas maiņu,
 - maraviroks,
 - kombinētās tabletes, kas satur efavirenzū, emtricitabīnu un tenofovīru, nedrīkst lietot kopā ar Stocrin, ja vien ārsts nav Jums tās rekomendējis, jo tās satur efavirenzū - Stocrin aktīvo vielu;
- **zāles, ko lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai:** boceprevīrs, telaprevīrs, simeprevīrs, sofosbuvīrs/ velpatasvīrs, glekaprevīrs/ pibrentasvīrs un sofosbuvīrs/ velpatasvīrs/ voksilaprevīrs;
- **zāles, ko lieto baktēriju izraisītu infekciju, tai skaitā tuberkulozes un ar AIDS–saistīto mikobaktēriju (*mycobacterium avium*) kompleksa, ārstēšanai:** klaritromicīnu, rifabutīnu, rifampicīnu. Ārsts varētu izlemt, ka jāmaina zāļu deva vai jālieto alternatīvs antibiotiskais līdzeklis. Pie tam, ārsts varētu izlemt, ka, lai ārstētu Jūsu HIV infekciju, Jums jālieto lielāka Stocrin deva;
- **zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai (pretsēnīšu līdzekļi):**
 - vorikonazols. Stocrin var samazināt vorikonazola daudzumu Jūsu asinīs un vorikonazols var palielināt Stocrin daudzumu Jūsu asinīs. Ja Jūs lietojat šīs zāles kopā, vorikonazola deva jāpalielina un efavirenzū deva jāsamazina. Vispirms jākonsultējas ar ārstu,
 - itrakonazols. Stocrin var samazināt itrakonazola daudzumu Jūsu asinīs,
 - posakonazols. Stocrin var samazināt posakonazola daudzumu Jūsu asinīs;
- **zāles, ko lieto malārijas ārstēšanai:**
 - artemeters un lumefantrīns: Stocrin var samazināt artemetera un lumefantrīna daudzumu Jūsu asinīs
 - atovakvons un proguanils: Stocrin var samazināt atovakvona un proguanila daudzumu Jūsu asinīs.
- **zāles, ko lieto krampju ārstēšanai (antikonvulsanti):** karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu. Stocrin var samazināt vai paaugstināt antikonvulsantu daudzumu Jūsu asinīs. Karbamazepīns var samazināt Stocrin iedarbību. Ārsts varētu izlemt, ka Jums jālieto cits pretkrampju līdzeklis;
- **zāles, ko lieto tauku līmeņa samazināšanai asinīs (sauktas arī par statīniem):** atorvastatīnu, pravastatīnu, simvastatīnu. Stocrin var samazināt statīnu daudzumu Jūsu asinīs. Ārsts pārbaudīs Jūsu holesterīna līmeni un izlems, vai jāmaina statīna deva, ja tas nepieciešams;
- **metadonu** (zāles, ko lieto atkarības no opiātiem ārstēšanai): ārsts var ieteikt citu ārstēšanu;
- **sertralīnu** (zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai): ārsts var izlemt mainīt sertralīna devu;
- **bupropionu** (zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai vai, lai palīdzētu Jums atnest smēķēšanu): ārsts var izlemt mainīt bupropiona devu;
- **diltiazēmu vai līdzīgas zāles (ko sauc par kalcija kanālu blokatoriem un kas ir zāles, ko parasti lieto paaugstināta asinsspiediena vai sirds problēmu gadījumā):** kad Jūs sākat lietot Stocrin, ārstam varētu būt nepieciešams pielāgot Jūsu kalcija kanālu blokatora devu;

- **imūnsupresantus, piemēram, ciklosporīnu, sirolīmu vai takrolīmu** (zāles, kuras lieto, lai novērstu transplantētu orgānu atgrūšanu): sākot vai pārtraucot lietot Stocrin, ārsts regulāri pārbaudīs imūnsupresantu koncentrāciju plazmā un, iespējams, mainīs šo zāļu devu;
- **hormonālās kontracepcijas līdzekļi, piemēram, kontracepcijas tabletes, injicējamie kontracepcijas līdzekļi (piemēram, Depo–Provera), vai kontracepcijas implantanti (piemēram, Implanon):** Jums jālieto arī droša kontracepcijas barjermetode (skatīt Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte). Stocrin var mazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību. Vienlaicīgi lietojot Stocrin un kontracepcijas implantu, konstatēta grūtniecība, lai gan tas nav noteikts, ka Stocrin terapija izraisīja kontracepcijas līdzekļa iedarbības mazināšanos;
- **varfarīnu vai acenokumarolu** (zāles, ko lieto, lai samazinātu asins recēšanu): ārsts var izlemt, ka jāpielāgo varfarīna vai acenokumarola deva;
- **Ginkgo biloba ekstraktu** (augu valsts līdzeklis).
- **zāles, kas ietekmē sirds ritmu:**
 - **zāles, ko lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai**, piemēram, flekainīds vai metoprolols;
 - **zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai**, piemēram, imipramīns, amitriptilīns vai klomipramīns;
 - **antibiotikas**, ieskaitot šādu grupu: makrolīdi, fluorhinoloni vai imidazols;
- **metamizolu** (zāles sāpju un drudža ārstēšanai);
- **prazikvantelu** (zāles, ko lieto parazitisko tārpu infekciju ārstēšanai).

Stocrin kopā ar uzturu un dzērienu

Lietojot Stocrin tukšā dūšā, var samazināties nevēlamo blakusparādību skaits. Lietojot Stocrin, jāizvairās no greipfrūtu sulas lietošanas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Stocrin lietošanas laikā un vēl 12 nedēļas pēc lietošanas pārtraukšanas sievietēm nedrīkst iestāties grūtniecība. Ārsts varētu Jums lūgt veikt grūtniecības diagnostikas testu, lai pirms Stocrin lietošanas uzsākšanas pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

Ja iespējams, ka Stocrin lietošanas laikā Jums varētu iestāties grūtniecība, Jums jāizmanto droša kontracepcijas barjermetode (piemēram, prezervatīvi) kopā ar citām kontracepcijas metodēm, tai skaitā perorāli lietojamiem (tabletes) vai citiem hormonālās kontracepcijas līdzekļiem (piemēram, implantanti, injekcijas). Efavirensis Jūsu asinīs var būt arī pēc terapijas pārtraukšanas. Tādēļ Jums jāturpina lietot iepriekš minētie kontracepcijas līdzekļi 12 nedēļas pēc Stocrin lietošanas pārtraukšanas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jūs esat stāvoklī vai plānojat grūtniecību. Ja Jūs esat stāvoklī, Jūs drīkstat lietot Stocrin tikai tad, ja Jūs kopā ar ārstu izlemjat, ka tas ir noteikti nepieciešams. Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ir novēroti nopietni iedzimti bojājumi nākamajā paaudzē to dzīvnieku un cilvēku mazuļiem, kuru mātes grūtniecības periodā lietoja efavirensu vai efavirensa, emtricitabīna un tenofovīra fiksētu devu kombināciju. Ja Jūs grūtniecības periodā lietojāt Stocrin vai tableti, kas satur efavirensa, emtricitabīna un tenofovīra kombināciju, ārsts varētu Jums lūgt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai kontrolētu Jūsu bērna attīstību.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Stocrin satur efavirenu un var izraisīt reiboni, traucēt koncentrēšanās spējas un izraisīt miegainību.

Ja Jums parādās kāda no šīm pazīmēm, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiēt iekārtas un mehānismus.

Katra 600 mg Stocrin dienas deva satur laktozi

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējaties ar ārstu. Pacienti ar šādiem simptomiem var lietot Stocrin šķīdumu iekšķīgai lietošanai, kas laktozi nesatur.

Katra 600 mg Stocrin deva satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 600 mg devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Stocrin

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Ārsts sniegs Jums precīzas instrukcijas par pareizu devu.

- Deva pieaugušajiem ir 600 mg vienu reizi dienā,
- Var būt nepieciešams palielināt vai samazināt Stocrin devu, ja Jūs lietojat arī dažas citas zāles (skatīt Citas zāles un Stocrin).
- Stocrin lieto iekšķīgi. Stocrin iesaka lietot tukšā dūšā, vislabāk pirms gulētiešanas. Tas varētu atvieglot dažas blakusparādības (piemēram, reiboni, miegainību). Tukša dūša parasti nozīmē 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēšanas.
- Tableti iesaka norīt veselu, uzdzerot ūdeni.
- Stocrin ir jālieto katru dienu.
- HIV ārstēšanai nekad nedrīkst izmantot Stocrin vienu pašu. Stocrin vienmēr ir jālieto kombinācijā ar citām pret-HIV zālēm.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

- deva bērniem ar svaru no 40 kg ir 600 mg vienu reizi dienā.
- deva bērniem ar svaru mazāku par 40 kg tiek aprēķināta pēc svara un tiek lietota vienreiz dienā, atbilstoši zemāk attēlotajai tabulai:

Ķermeņa svars kg	Stocrin Devā (mg)*
13 līdz < 15	200
15 līdz < 20	250
20 līdz < 25	300
25 līdz < 32,5	350
32,5 līdz < 40	400

*Ir pieejamas Stocrin 50 mg, 200 mg un 600 mg apvalkotās tabletes.

Ja esat lietojis Stocrin vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Stocrin vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Saglabājiet tablešu pudelīti, tad Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Stocrin

Centieties neizlaist nevienu zāļu devu! **Ja Jūs aizmirstat kārtējo devu**, iedzeriet nākošo devu cik ātri vien iespējams, bet nedubultojiet nākamo devu. Ja Jums ir nepieciešama palīdzība, lai saplānotu zāļu lietošanas optimālākos laikus, palūdziet to savam ārstam vai farmaceitam.

Ja pārtraucat lietot Stocrin

Kad Jūsu Stocrin krājumi sāk iet mazumā, iegādājieties to papildus pie ārsta vai farmaceita. Tas ir ļoti svarīgi, jo vīrusa daudzums var palielināties, ja zāļu lietošana tiek pārtraukta pat uz īsu laiku. Vīruss tad var kļūt grūtāk ārstējams.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārstējot HIV infekciju, ne vienmēr iespējams noteikt, vai nevēlamās blakusparādības izraisa Stocrin vai citas vienlaikus lietotās zāles, vai pati HIV infekcija.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Visbiežāk ziņotās nelabvēlīgās reakcijas, ko novēroja lietojot Stocrin kombināciju ar citām pret-HIV zālēm, bija izsitumi uz ādas un nervu sistēmas simptomi.

Jums vajadzētu konsultēties ar savu ārstu, ja Jums ir izsitumi, jo dažiem izsitumiem var būt nopietnas sekas; tomēr vairumā gadījumu izsitumi izzūd, nemainot Stocrin terapiju. Izsitumi bija biežāki ar Stocrin ārstētiem bērniem nekā pieaugušiem.

Nervu sistēmas simptomiem ir tendence izpausties terapijas sākumā, bet kopumā tie samazinās pirmo dažu nedēļu laikā. Vienā pētījumā nervu sistēmas simptomi bieži tika novēroti pirmo 1–3 stundu laikā pēc devas lietošanas. Ja Jums parādās nervu sistēmas blakusparādības, ārsts var ieteikt lietot Stocrin vakarā pirms gulētiešanas un tukšā dūšā. Dažiem pacientiem var būt daudz nopietnāki simptomi, kuri var ietekmēt garastāvokli vai spēju skaidri domāt. Daži pacienti ir izdarījuši pašnāvību. Šādas problēmas biežāk novēro cilvēkiem, kuriem ir bijušas psihiskas slimības. Turklāt daži nervu sistēmas simptomi (piemēram, apjukums, lēna domāšana un lēnas fiziskas kustības, kā arī murgi [maldīgas pārliecības] vai halucinācijas [tādu lietu redzēšana vai dzirdēšana, kuras citi neredz vai nedzird]) var rasties vairākus mēnešus vai gadus pēc Stocrin terapijas uzsākšanas. Vienmēr izstāstiet savam ārstam par šiem simptomiem vai jebkādam blakusparādībām Stocrin lietošanas laikā!

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs novērojat jebkuru no sekojošām blakusparādībām:

Ļoti biežas (skar vairāk nekā 1 lietotāju no 10)

- izsitumi uz ādas.

Biežas (skar 1 līdz 10 lietotājus no 100)

- murgaini sapņi, traucētas koncentrēšanās spējas, reibonis, galvassāpes, bezmiegs, miegainība, koordinācijas vai līdzsvara traucējumi;
- sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, vemšana;
- nieze;
- nogurums;
- trauksmes sajūta, nomāktības sajūta.

Izmeklējumi var uzrādīt:

- paaugstinātus aknu enzīmu līmeņus asinīs;
- paaugstinātu triglicerīdu (taukskābju) līmeni asinīs.

Retākas (skar 1 līdz 10 lietotājus no 1 000)

- nervozitāte, aizmāršība, apjukums, krampji, domāšanas traucējumi;
- redzes traucējumi;
- līdzsvara traucējumi (*vertigo*);
- sāpes vēderā (kuņģī), ko izraisa aizkuņģa dziedzera iekaisums;

- alerģiska (paaugstinātas jutības) reakcija, kas var izraisīt smagas ādas reakcijas (*erythema multiforme*, Stīvensa–Džonsona sindroms);
- ādas vai acu dzeltenīga nokrāsa, nieze, vai sāpes vēderā (kuņģī), ko izraisa aknu iekaisums;
- krūšu palielināšanās vīriešiem;
- agresīva uzvedība, domāšanas traucējumi, neesošu lietu redzēšana vai dzirdēšana (halucinācijas), mānija (garīgs stāvoklis, kas raksturojas ar pārmērīgas aktivitātes, pacilātības vai aizkaitināmības epizodēm), paranoja, pašnāvības tieksmes, katatonija (stāvoklis, kurā pacients uz laiku ir nekustīgs un nevar parunāt);
- svilpšana, zvanīšana vai cita veida pastāvīgas skaņas ausīs;
- trīce (drebuļi);
- pietvīkums.

Izmeklējumi var uzrādīt:

- paaugstinātu holesterīna līmeni asinīs.

Retas (skar 1 līdz 10 lietotājus no 10 000)

- niezoši izsitumi, kas rodas kā reakcija uz saules gaismu;
- lietojot efavirenu novēroti aknu darbības traucējumi, kas dažos gadījumos izraisīja nāvi vai nepieciešamību veikt aknu transplantāciju. Vairums gadījumu radās pacientiem, kuriem jau ir bijusi aknu slimība, bet ir bijuši daži ziņojumi pacientiem bez jebkādas esošas aknu slimības;
- neizskaidrojama briesmu sajūta, kas nav saistīta ar halucinācijām, taču var rasties grūtības skaidri un saprātīgi domāt;
- pašnāvība.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Stocrin

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Stocrin satur

- Katra Stocrin apvalkotā tablete satur 200 mg aktīvās vielas efavirena.
- Tabletes kodols satur šādas palīgvielas: kroskarmelozes nātrija sāli, mikrokristālisko celulozi, nātrija laurilsulfātu, hidroksipropilcelulozi, laktozes monohidrātu un magnija stearātu.
- Tabletes apvalks satur: hipromelozi (E464), titāna dioksīdu (E171), makrogolu 400, dzelzteni oksīdu (E172) un karnauba vasku.

Stocrin ārējais izskats un iepakojums

Stocrin 200 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas pudelītēs pa 90 tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.