

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

STOCRIN 600 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Efavirenz.....600 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir).....249,6 mg

Kroskarmeloz sodyum.....48 mg

Sodyum laurilsülfat.....12 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

STOCRIN 600 mg film tablet, bir tarafında "225" yazısı bulunan, kapsül şeklinde, koyu sarı renkte tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

STOCRIN insan immün yetmezlik virüsü-1 (HIV-1) ile enfekte erişkinler, ergenler ve 3 yaş ve üstü çocukların kombine antiviral tedavisinde endikedir.

İlerlemiş HIV hastalığı olan kişilerde, yani CD4 sayısı <50 hücre/mm³ veya proteaz inhibitörü (Pİ) içeren rejimlerle tedaviden sonra başarısız olunmuş kişilerde, STOCRIN ile ilgili yeterli çalışma yapılmamıştır. Pİ'lerin efavirenz ile çapraz direnci bildirilmemiş olsa da STOCRIN içeren rejimlerle yapılan tedavi başarısız olduktan sonra Pİ içeren kombinasyon tedavisi uygulanmasının etkililiği üzerine yeterli veri bulunmamaktadır.

Klinik ve farmakodinamik özet için bkz. Bölüm 5.1.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedaviye HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlanmalıdır.

Pozoloji:

Uygulama sıklığı ve süresi:

Vücut ağırlığı 40 kg'dan fazla olan erişkinler ve ergenler: STOCRIN'in nükleozid analogu revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI'lar) ile birlikte önerilen dozu, Pİ'lerle birlikte veya Pİ'ler olmadan (bkz. Bölüm 4.5) günde bir defa oral 600 mg'dır.

Efavirenz 600 mg film tabletler vücut ağırlığı 40 kg'dan düşük çocuklar için uygun değildir.

Uygulama şekli:

STOCRIN'in aç karnına alınması önerilir. STOCRIN'in yiyeceklerle birlikte uygulanmasından sonra efavirenz konsantrasyonlarında gözlenen artış, advers reaksiyonların sıklığında artışa yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Sinir sistemi advers reaksiyonlarının tolere edilebilirliğini arttırmak için, yatmadan önce doz alınması önerilir (bkz. Bölüm 4.8).

İlaç etkileşimleri: STOCRIN 600 mg tablet, pazarda mevcut tek dozdur. Bu nedenle vorikonazol ve rifampisin için doz ayarlamaları olası değildir (bkz. Bölüm 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda efavirenzin farmakokinetikleri ile ilgili çalışma yapılmamıştır; ancak efavirenzin %1'inden daha azı idrar ile değişmeden atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliğinin efavirenzin atılımına olan etkisi çok düşük olarak kabul edilir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif derecede karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda normal efavirenz dozunun verilmesi önerilir. Hastalar dozla ilişkili advers reaksiyonlar, özellikle sinir sistemiyle ilişkili olanlar konusunda dikkatle gözlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

Pediyatrik popülasyon:

Çocuk ve adolesanlar (3 ila 17 yaş)

Piyasada sadece 600 mg tabletin bulunması nedeniyle, ilaç 3 yaşından büyük ve 40 kg'nin üzerindeki çocuklara uygulanır.

Piyasada bulunan tek doz 600 mg olduğu için, ilaç 40 kg'nın altındaki çocuklara uygulanamaz.

3 yaşın ve 13 kg'ın altındaki çocuklarda değerlendirilmemiştir. Mevcut veriler Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de açıklanmıştır. Ancak pozolojisi için bir öneride bulunulamaz.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda genç hastalara göre farklı yanıt alınıp alınmadığına dair yapılan klinik çalışmalarda yeterli sayıda hasta değerlendirilmemiştir.

4.3.Kontrendikasyonlar

Aşağıdaki durumlarda STOCRIN kullanımı kontrendikedir.

Etken madde veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,

Efavirenz şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (Child Pugh Sınıf C) (bkz. Bölüm 5.2).

Efavirenz ile birlikte terfenadin, astemizol, sisaprid, midazolam, triazolam, pimoziid, bepridil veya ergot alkaloidleri (Örn., ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin) uygulanmamalıdır. Çünkü, CYP3A4 için efavirenz ile yarışmaları, metabolizmanın inhibisyonu ile sonuçlanabilir ve potansiyel ciddi ve/veya hayatı tehdit edici istenmeyen etkilere yol açabilir (Örn., kardiyak aritmiler, uzamış sedasyon veya solunum depresyonu) (bkz. Bölüm 4.5).

Plazma konsantrasyonunda azalma ve efavirenzin klinik etkisini azaltma riski olduğundan St. John's wort (*Hypericum perforatum*-sarı kantaron) içeren bitkisel preparatlar efavirenz kullanımı sırasında alınmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

-Ailede ani ölüm hikayesi veya elektrokardiyogramda QTc aralığının konjenital uzaması veya QTc aralığını uzattığı bilinen başka herhangi bir klinik durumu olan hastalar,
-Semptomatik kardiyak aritmiler ya da klinik olarak ilişkili bradikardi ya da düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte konjestif kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar,
-Elektrolit dengesinin ciddi rahatsızlıkları olan hastalarda kullanılmamalıdır; örn., hipokalemi veya hipomagnezemi

QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçları alan hastalar (proaritmik) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Bu ilaçlar arasında:

- Sınıf IA ve sınıf III antiaritmikler
- Nöroleptikler, antidepresif ajanlar,
- Makrolidler, flurokinolonlar, imidazol ve triazol antifungal ajanlar sınıflarının birkaç ajanını içeren bazı antibiyotikler
- Bazı sedatif olmayan antihistaminikler (terfenadin, astemizol),
- Sisaprid
- Flekainid
- Bazı antimalaryaller
- Metadon

Elbasvir/grazoprevir plazma konsantrasyonlarında beklenen anlamlı düşüşler nedeniyle elbasvir/grazoprevir ile eş zamanlı kullanım (bkz. Bölüm 4.5). Bu etki, CYP3A4 veya P-gp'nin efavirenz tarafından indüklenmesinden kaynaklanır ve elbasvir/grazoprevir'in virolojik yanıt kaybına yol açması beklenir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Efavirenz tek başına HIV tedavisi için kullanılmamalıdır ya da başarılı olmamış bir tedavi rejimine tek başına eklenmemelidir. Efavirenz monoterapi olarak uygulandığında dirençli virüs hızla ortaya çıkar. Efavirenz ile birlikte uygulanacak yeni antiretroviral ilaçların seçiminde potansiyel viral çapraz direnç göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Doz ayarlaması için gerekli olmadıkça (örn., rifampisin ile), efavirenz'in emtrisitabin, efavirenz ve tenofovir disoproksil'in üçünü bir arada içeren sabit kombinasyon tableti ile birlikte uygulanması önerilmez.

Glekaprevir/pibrentasvir'in efavirenz ile birlikte uygulanması, glekaprevirin ve pibrentasvirin plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltabilir, bu durum terapötik etkinin azalmasına yol açar. Glekaprevir/pibrentasvir'in efavirenz ile birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Ginkgo biloba ekstraktlarının eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Doktorlar STOCRIN ile birlikte tıbbi ürünler reçeteleyecekleri zaman o ilaçların Kısa Ürün Bilgilerini de dikkate almalıdırlar.

Antiretroviral tedavi ile etkili viral supresyonun cinsel bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmış olsa da kalıntı riski göz ardı edilemez. Bulaşmayı önlemek için alınacak önlemler ulusal yönergelere uygun olarak alınmalıdır.

İntolerans şüphesiyle bir kombinasyon rejimindeki herhangi bir antiretroviral tıbbi ürüne ara verildiğinde, diğer tüm antiretroviral tıbbi ürünlerin de aynı anda sonlandırılması ciddi şekilde değerlendirilmelidir. İntolerans belirtileri düzeldikten sonra antiretroviral tıbbi ürünlerin tedavisine aynı anda tekrar başlanılmalıdır. İntermittant tekli tedavi ve antiretroviral ilaçları tedaviye sırayla eklemek tavsiye edilmez, çünkü bu dirençli viral virüs gelişmesi potansiyelini artırabilir.

Döküntü:

Efavirenzle yapılan klinik çalışmalarda genellikle tedavinin devamında ortadan kalkan orta-hafif derecede döküntü bildirilmiştir. Uygun antihistaminler ve/veya kortikosteroidler tolere edilebilirliği artırabilir ve döküntünün iyileşmesini hızlandırır. Efavirenzle tedavi edilen hastaların %1'inden azında kabartı ile eşlik eden ciddi kızarıklık, nemli deskuamasyon veya ülserasyon bildirilmiştir. Eritema multiforme veya Stevens-Johnson sendromu insidansı yaklaşık %0,1'dir. Kabartı ile eşlik eden ciddi kızarıklık deskuamasyon, mukozanın dahil olduğu veya ateşin eşlik ettiği şiddetli döküntü gelişimi durumunda, efavirenz tedavisi sona erdirilmelidir. Eğer efavirenz tedavisine son verilmişse dirençli virüs gelişimini engellemek amacıyla diğer antiretroviral ilaçlarla tedaviye ara verilmesi de düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Diğer NNRTI (non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri) sınıfı antiretroviral ajanları bırakan hastalarda efavirenz deneyimi sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.8). Başka bir NNRTI alınırken yaşamı tehdit eden kütanöz bir reaksiyon (örn. Stevens-Johnson sendromu) yaşayan hastalara efavirenz önerilmemektedir.

Psikiyatrik semptomlar:

Efavirenz ile tedavi edilen hastalarda psikiyatrik advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Daha önceden psikiyatrik bozukluk geçmişi olan hastalar ciddi bir psikiyatrik advers reaksiyon riski taşımaktadır. Özellikle daha önceden depresyon geçmişi olan hastalarda şiddetli depresyon daha yaygındır. Pazarlama sonrasında şiddetli depresyon, intiharla ölüm, hezeyanlar, psikoz benzeri davranışlar ve katatoni rapor edilmiştir. Hastalar eğer şiddetli depresyon, intihar eğilimi veya psikoz belirtileri gösteriyorlarsa semptomların efavirenz kullanımı ile ilgili olabileceği olasılığını değerlendirmek için ve eğer varsa devam eden tedavinin risklerinin faydasına üstünlüğünü belirlemek için hemen doktorlarıyla temasa geçmeleri konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Sinir sistemi semptomları:

Klinik çalışmalarda günde 600 mg efavirenz alan hastalarda sık bildirilen istenmeyen etkiler; baş dönmesi, uykusuzluk, somnolans, konsantrasyon bozukluğu ve anormal rüyalar olup, bunlarla sınırlı değildir (bkz. Bölüm 4.8). Sinir sistemi semptomları genellikle tedavinin ilk veya ikinci günlerinde başlar ve genellikle ilk 2-4 haftadan sonra sona erer. Eğer bu tür semptomlar görülürse hastalara bunların tedavinin devamında iyileşeceği ve daha az sıklıkta görülen psikiyatrik belirtilerin başlangıcının bir habercisi olmadığı anlatılmalıdır.

Efavirenz tedavisine başladıktan aylar ıla yıllar sonra, ataksi ve ensefalopati (bilinç bozukluğu, konfüzyon, psikomotor yavaşlama, psikoz, deliryum) dahil olmak üzere geç başlangıçlı nörotoksisite ortaya çıkabilir. CYP2B6 genetik polimorfizimli hastalarda standart STOCRIN dozuna rağmen artmış efavirenz seviyeleri ile ilişkili olan bazı geç başlangıçlı nörotoksisite olayları meydana gelmiştir. Ciddi nörolojik advers olayların belirtilerini ve semptomlarını gösteren hastalar, bu olayların efavirenz kullanımıyla ilişkili olma olasılığı ve STOCRIN'in kesilmesinin gerekli olup olmadığı açısından derhal değerlendirilmelidir.

Nöbetler:

Genellikle daha önce nöbet geçirdiği bilinen hastalarda, efavirenz ile konvülsiyonlar gözlenmiştir. Primer olarak karaciğerde metabolize edilen antikonvülzan tıbbi ürünleri eş zamanlı alan hastalarda

(Örn.; fenitoin, karbamazepin, fenobarbital) plazma seviyelerinin periyodik olarak monitorize edilmesi gerekebilir. Bir ilaç etkileşim çalışmasında karbamazepin ve efavirenz birlikte uygulandığında karbamazepinin plazma konsantrasyonları azalmıştır (bkz. Bölüm 4.5). Nöbet geçmişi olan tüm hastalarda dikkatli davranılmalıdır.

Hepatik olaylar:

Karaciğer yetmezliğine ilişkin pazarlama sonrası bildirimlerden çok azı, önceden karaciğer hastalığı veya diğer tanımlanabilir risk faktörleri olmayan hastalar için yapılmıştır (bkz. Bölüm 4.8). Önceden karaciğer disfonksiyonu veya diğer risk faktörleri olmayan hastalar için karaciğer enzim izlemesi düşünülmelidir.

QTc uzaması

Efavirenz kullanımı ile QTc uzaması gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Bilinen Torsade de Pointes bir riski olan bir ilaç ile birlikte uygulanması ya da daha yüksek Torsade de Pointes riski altındaki hastalara ne zaman uygulanacağı konusunda efavirenzin alternatifleri düşünülmelidir.

Yiyeceklerin etkisi:

STOCRIN'in yiyeceklerle birlikte uygulanması efavirenz maruz kalımını artırabilir (bkz. Bölüm 5.2) ve advers reaksiyonların sıklığında artışa neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). STOCRIN'in aç karnına ve yatmadan önce alınması önerilmektedir.

İmmün reaktivasyon sendromu:

Kombine antiretroviral tedavinin (CART) başlangıcında şiddetli immün yetmezliği bulunan HIV enfeksiyonlu hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı patojenlere karşı inflamatuvar yanıt gelişebilir ve bu, ciddi klinik durumlara veya semptomların kötüleşmesine yol açabilir. Tipik olarak bu reaksiyonlar CART başlangıcından itibaren ilk birkaç hafta ile ilk birkaç ay arasında gözlemlenmiştir. Bununla ilgili örnekler, sitomegalovirüs retinit, genel ve/veya fokal mikobakteri enfeksiyonları ve *Pneumocystis jirovecii* (eski adıyla *Pneumocystis carinii*) pnömonisidir. Bütün yangı semptomları değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedavi başlatılmalıdır. İmmün reaktivasyon zemininde otoimmün bozukluklar da bildirilmiştir (Graves hastalığı gibi); ancak bozukluğun başlangıcına kadar süre daha değişkendir ve bu olaylar tedaviye başladıktan birkaç ay sonra ortaya çıkabilir.

Ağırlık ve metabolik parametreler:

Antiretroviral tedavi sırasında vücut ağırlığında ve kan lipitlerinde ve glukozda artış meydana gelebilir. Bu tarz değişikliklerin bir kısmı yaşam tarzı ve hastalık kontrolü ile bağlantılı olabilir. Lipitler için bazı durumlarda tedavi etkisine dair kanıtlar varken, kilo artışının tedavinin herhangi bir aşaması ile ilgili olduğuna dair kanıt yoktur. Kan lipitlerini ve glukozu gözlemlemede bilinen HIV tedavi kılavuzları referans alınmıştır. Lipit bozuklukları klinik olarak uygun şekilde yönetilmelidir.

Antiretroviral tedavi alan hastalarda santral obezite, dorsoservikal yağ büyümesi (bufalo hörgücü), periferik zayıflama, fasiyel zayıflama, meme büyümesi ve “cushingoid görünüm” dahil olmak üzere vücut yağının yeniden dağılımı/birikimi gözlenmiştir. Bu olayların mekanizması ve uzun vadeli sonuçları şu anda bilinmemektedir. Nedensel bir ilişki kurulamamıştır.

Osteonekroz:

Etiyolojisi pek çok faktörden oluşsa da (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immün yetmezlik, yüksek vücut-kütle endeksi) özellikle ilerlemiş HIV hastalığı olan ve/veya uzun süreli kombine antiretroviral tedavi (CART) alan hastalarda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Hastalara eklemlerde ağrı ve sızı, eklem tutukluğu veya hareket etmede güçlük hissettiklerinde doktora başvurmaları öğütlenmelidir.

Özel popülasyonlar:

Karaciğer hastalığı:

Efavirenz, şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2) ve doz ayarlaması gerekip gerekmediğine karar vermek için yeterli veri olmadığından orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda önerilmemektedir. Efavirenzin sitokrom P450 aracılı metabolizması ve kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde sınırlı klinik deneyim olması nedeniyle efavirenz hafif dereceli karaciğer hastalığı olan kişilere uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Hastalar dozla ilişkili advers reaksiyonlar ve özellikle sinir sisteminde oluşabilecek etkiler için dikkatle izlenmelidir. Karaciğer hastalıklarını değerlendirmek için periyodik aralıklarla laboratuvar testleri yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Altta yatan belirgin karaciğer hastalığı olan kişilerde efavirenzin güvenlik ve etkinliği belirlenmemiştir. Kombine antiretroviral tedavi alan kronik hepatit B veya C'li hastalarda şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül hepatik advers reaksiyonların riski artmaktadır. Kronik aktif hepatit dahil önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda kombine antiretroviral tedavi sırasında daha fazla sıklıkta karaciğer fonksiyon bozukluğu görülebilir ve standart uygulamalar gereğince izlenmesi gerekir. Karaciğer hastalığında kötüleşme kanıtları varsa veya serum transaminazları normal aralığın üst sınırına göre 5 kattan daha fazla yükselse efavirenz tedavisine devam edilmesinin faydaları ve ciddi karaciğer toksisitesi için potansiyel riskler arasında değerlendirme yapılmalıdır. Bu tür hastalarda tedaviye ara verilmesi veya durdurulması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Karaciğer toksisitesi ile ilişkili diğer tıbbi ürünlerle tedavi gören hastalarda da karaciğer enzimlerinin monitorize edilmesi önerilir. Hepatit B veya C için birlikte antiviral tedavi uygulandığı durumlarda bu tıbbi ürünlerin ürün bilgilerine de mutlaka başvurulmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda efavirenzin farmakokinetikleri ile ilgili çalışma yapılmamıştır; ancak efavirenzin %1'inden daha azı idrar ile değişmeden atılır ve bu nedenle böbrek yetmezliğinin efavirenzin atılmasına olan etkisi çok düşük olarak kabul edilir (bkz. Bölüm 4.2). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda edinilmiş bir deneyim bulunmadığından bu popülasyonda güvenliliğin yakından izlenmesi önerilir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda genç hastalar ile farklı yanıt alınıp alınmadığına dair yapılan klinik çalışmalarda yeterli sayıda hasta değerlendirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Efavirenz 3 yaşından küçük veya vücut ağırlığı 13 kg'dan az olan çocuklarda değerlendirilmemiştir. Bu nedenle efavirenz, piyasada mevcut tek doz 600 mg tablet olduğundan, 3 yaşın ve 40 kg'ın altındaki çocuklara verilmemelidir.

48 haftalık periyotta efavirenz ile tedavi edilen 57 çocuktan 26'sında (%46) döküntü bildirilmiştir ve bunların üçünde döküntü şiddetli olmuştur. Çocuklarda efavirenz tedavisine başlamadan önce uygun antihistaminiklerle profilaksi düşünülebilir.

Laktoz:

Bu tıbbi ürün her bir tablette 250 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, total laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu tıbbi ürünü kullanmamaları gerekir.

Sodyum:

Bu tıbbi ürün her bir film kaplı tablette 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum içerir; yani esasında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Efavirenz CYP3A4, CYP2B6 ve UGT1A1'in *in vivo* indükleyicisidir. Efavirenz ile birlikte uygulandığında, bu enzimlerin substratları olan bileşiklerin plazma konsantrasyonu düşebilir. Efavirenz aynı zamanda CYP3A4'ün *in vitro* inhibitörüdür. Teorik olarak, efavirenz CYP3A4 substratlarına maruz kalmayı arttırabilir ve CYP3A4 substratlarının dar terapötik indeksi için uyarı verilmiştir (bkz. Bölüm 4.3).

Efavirenz, CYP2C19 ve CYP2C9'un indükleyicisi olabilir. Ancak *in vitro* koşullarda inhibisyon da gözlenmiştir ve bu enzimlerin substratları ile birlikte uygulamanın net etkisi belli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Efavirenz maruziyeti CYP3A4 ve CYP2B6 aktivitesini inhibe eden tıbbi ürünler (Örn.; ritonavir) ya da gıdalar (Örn.; grefurt suyu) ile aynı zamanda verildiğinde artabilir. Bu enzimleri indükleyen bileşikler veya bitkisel preparatlar (Örn.; *Ginkgo biloba* ekstraktları ve sarı kantaron otu (St. John's wort)) efavirenzin plazma konsantrasyonlarında azalmaya yol açabilir.

Sarı kantaron otunun (St. John's wort) eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). *Ginkgo biloba* ekstraktlarının eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4.).

QT Aralığını Uzatan İlaçlar

Efavirenzin şu gibi ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir: Uzamış QTc aralığına ve Torsade de Pointes'e neden olabilen sınıf IA ve sınıf III antiaritmikler, (nöroleptikler ve antidepresan ajanlar, burada sıralanan sınıfların bazı ajanlarını içeren başlıca antibiyotikler: makrolidler, fluorokinolonlar, imidazoller ve triazol antifungal ajanlar, bazı sedatif olmayan antihistaminikler (terfenadin, astemizol), sisaprid, flekainid, bazı antimalaryaller ve metadon (bkz. Bölüm 4.3).

Birlikte uygulama için kontrendikasyonlar

Efavirenz ile birlikte terfenadin, astemizol, sisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil veya ergot alkaloidleri (Örn.; ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin ve metilergonovin) uygulanmamalıdır; çünkü, metabolizmalarının inhibisyonu ciddi, hayatı tehdit edici olaylara yol açabilir (bkz. Bölüm 4.3)

Efavirenz, ilaç metabolize edici enzimlerin ve/veya taşıyıcı proteinlerin indüklenmesinden kaynaklanan elbasvir ve grazoprevir plazma konsantrasyonlarında beklenen önemli düşüşlerden ve elbasvir/grazoprevir'in virolojik yanıtının azalmasıyla sonuçlanması beklenen nedenlerden dolayı, elbasvir/grazoprevir ile birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

St. John's wort-sarı kantaron (*Hypericum perforatum*):

Efavirenzin St. John's wort veya St. John's wort içeren bitkisel preparatlarla birlikte kullanılması kontrendikedir. Efavirenzin plazma seviyeleri St. John's wort ile kullanım sırasında ilaç metabolize edici enzimlerin ve/veya taşıyıcı proteinlerin St. John's wort tarafından indüksiyonu nedeniyle azalabilir. Eğer hasta halihazırda St. John's wort kullanıyorsa kullanmayı durdurmalı, viral seviyeler ve mümkünse efavirenz seviyeleri kontrol edilmelidir. Efavirenz seviyeleri St. John's wort'un durdurulmasıyla artabilir ve efavirenz seviyesinin ayarlanması gerekebilir. St. John's wort'un indükleyici etkisi tedavinin durdurulmasından sonra 2 hafta daha devam edebilir (bkz. Bölüm 4.3).

Diğer etkileşimler:

Efavirenz ile proteaz inhibitörleri, proteaz inhibitörleri haricindeki diğer antiretroviral tıbbi ürünler ve diğer non-antiretroviral tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler aşağıda Tablo 1'de gösterilmektedir. İşaretlerde artış: ↑, azalma: ↓, değişiklik yok: ↔, her 8 saatte bir “q8h” veya her 12 saatte bir “q12h” olarak belirtilmiştir. Eğer mevcutsa % 90 veya %95 güven aralığı parantezlerde belirtilmiştir. Çalışmalar aksi not edilmedikçe sağlıklı kişilerde gerçekleştirilmiştir.

Tablo 1: Efavirenz ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler

Tedavi alanına göre ilaçlar (doz)	İlaç seviyeleri üzerindeki etkiler EAA, C _{maks} ve C _{min} 'de ortalama yüzde değişim ve mevcutsa güven aralığı ^a (mekanizma)	Efavirenz ile birlikte uygulanması ile ilgili öneriler
ANTİ-ENFEKTİFLER		
HIV antiviralleri		
Proteaz inhibitörleri (PI)		
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg günde bir kez/100 mg günde bir kez/600 mg günde bir kez, hepsi yemeklerle birlikte uygulanır)	Atazanavir (pm): EAA: ↔* (%9 ↓ ila %10↑) C _{maks} : %17↑* (%8↑ ila %27↑) C _{min} : %42↓* (%31↓ ila %51↓)	Efavirenzin atazanavir/ritonavir ile birlikte verilmesi önerilmez. Atazanavirin bir NNRTI ile uygulanması gerekiyorsa efavirenz ile kombine olarak atazanavir ve ritonavir dozunun sırasıyla 400 mg ve 200 mg'a çıkarılması hastanın klinik yönden yakından takip edilmesi koşuluyla düşünülebilir.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg günde bir kez/200 mg günde bir kez/600 mg günde bir kez, hepsi yemeklerle birlikte uygulanır)	Atazanavir (pm): EAA: ↔*/**(%10↓ ila %26↑) C _{maks} : ↔*/** (%5↓ ila %26↑) C _{min} : %12↑ */** (%16↓ ila %49↑) (CYP3A4 indüksiyonu). *Efavirenz olmadan günde bir kez akşamları Atazanavir 300 mg /ritonavir 100 mg ile karşılaştırıldığında. Atazanavir C _{min} 'daki bu azalma atazanavirin etkililiğini negatif olarak etkileyebilir. ** Geçmişteki karşılaştırmalara dayanarak	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (günde iki kez 300 mg*/günde iki kez 100 mg/günde bir kez 600 mg) *önerilen dozlardan daha az; önerilen dozlarla da benzer bulgular beklenir	Darunavir: EAA: ↓ %13 C _{min} : ↓ %31 C _{maks} : ↓ %15 (CYP3A4 indüksiyonu) Efavirenz: EAA: ↑ %21 C _{min} : ↑ %17 C _{maks} : ↑ %15 (CYP3A4 inhibisyonu)	Efavirenz ile birlikte günde bir kez darunavir/ritonavir 800/100 mg'nin kombine kullanımı optimalin altında darunavir C _{min} değerine yol açabilir. Efavirenz darunavir/ritonavir ile kombine kullanılacaksa, günde iki kez darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg rejimi kullanılmalıdır. Bu kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır. Aşağıdaki ritonavir satırına bakınız.
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg günde iki kez/100 mg günde iki kez/600 mg günde bir kez)	Klinik yönden anlamlı bir farmakokinetik etkileşim yoktur.	Bu tıbbi ürünlerin hiçbiri için doz ayarlaması gerekmez. Aynı zamanda aşağıdaki ritonavir satırına bakınız.
Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz	Etkileşim çalışılmamıştır.	Bu tıbbi ürünlerin hiçbiri için doz ayarlaması gerekmez.
Fosamprenavir/Sakinavir/Efavirenz	Etkileşim çalışılmamıştır.	Önerilmemektedir; çünkü her iki

		PI'ya da maruz kalımda anlamlı azalma beklenir.
İndinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg günde bir kez)	İndinavir: EAA : % 31↓ (↓%8'den ↓ %47'ye kadar) C _{min} : %40↓ İndinavir 1000 mg q8h ile günlük efavirenz 600 mg birlikte verildiğinde indinavir maruz kalımlarında benzer bir azalma beklenir. (CYP3A4 indüksiyonu) Efavirenz: Klinik yönden anlamlı farmakokinetik etkileşim yoktur.	İndinavir konsantrasyonunun azalmasının klinik anlamlılığı bilinmemekle birlikte, gözlemlenen farmakokinetik etkileşimin büyüklüğü hem indinavir hem efavirenz içeren tedavi rejimleri seçilirken göz önünde bulundurulmalıdır. İndinavir veya indinavir/ritonavir ile verildiğinde efavirenzde doz ayarlaması yapılması gerekmez.
İndinavir/ritonavir/Efavirenz (800 mg günde iki kez/100 mg günde iki kez/600 mg günde bir kez)	İndinavir: EAA: %25 ↓ (↓%16'dan ↓ %32'ye kadar) ^b C _{maks} : %17 ↓ (↓%6'dan ↓ %26'ya kadar) ^b C _{min} : %50 ↓ (↓%40'tan ↓ %59'a kadar) ^b Efavirenz: Klinik yönden anlamlı farmakokinetik etkileşim yoktur. Ritonavir ve efavirenz ile birlikte verildiğinde indinavir için geometrik ortalama C _{min} (0,33 mg/L) indinavirin tek başına 800 mg q8h verilmesine göre geçmişteki ortalama C _{min} 'den (0,15 mg/L) daha yüksek bulunmuştur. HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda (n=6) indinavir ve efavirenzin farmakokinetikleri genel olarak enfekte olmayan gönüllülerin verileriyle benzerdir.	Aynı zamanda aşağıdaki ritonavir satırına bakınız.
Lopinavir/ritonavir yumuşak kapsül veya oral solüsyon/Efavirenz Lopinavir/ritonavir tabletleri/Efavirenz (400/100 mg günde iki kez/600 mg günde bir kez) (500/125 mg günde iki kez/600 mg günde bir kez)	Lopinavir maruz kalımında önemli bir azalma oluşur. Lopinavir konsantrasyonları: %30-40↓ Lopinavir konsantrasyonları: lopinavir/ritonavir 400/100 mg günde iki kez (efavirenz yokken) ile benzerdir.	Efavirenz ile lopinavir/ritonavir yumuşak kapsül veya oral solüsyon dozu %33 artırılmalıdır (3 kapsül/5 mL günde 2 kez yerine 4 kapsül/~6,5 mL günde iki kez). Bu doz ayarlaması bazı hastalar için yeterli olmayacağı için dikkatli olunmalıdır. Efavirenz 600 mg günde 1 kez ile birlikte uygulandığında Lopinavir/ritonavir tabletlerin dozu 500/125 mg günde 2 defaya çıkarılmalıdır. Aynı zamanda aşağıdaki ritonavir satırına bakınız.
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8h/600 mg günde bir kez)	Nelfinavir: EAA: %20↑ (↑%8'den ↑ %34'e kadar) C _{maks} : % 21↑ (↑%10'dan ↑ %33'e	Bu tıbbi ürünlerin ikisi için de doz ayarlaması gerekmez.

	kadar) Kombinasyon genellikle iyi tolere edilir.	
Ritonavir/Efavirenz (500 mg günde iki kez/600 mg günde bir kez)	Ritonavir: Sabah EAA: %18↑ (↑%6'dan ↑ %33'e kadar) Akşam EAA: ↔ Sabah C _{maks} : %24 ↑ (↑%12'den ↑ %38'e kadar) Akşam C _{maks} : ↔ Sabah C _{min} : %42↑ (↑%9'dan ↑%86'ya kadar) ^b Akşam C _{min} : %24↑ (↑%3'ten ↑ %50'e kadar) ^b Efavirenz: EAA: %21 ↑ (↑%10'dan ↑ %34'e kadar) C _{maks} : %14 ↑ (↑%4'ten ↑ %26'ya kadar) C _{min} : %25 ↑ (↑%7'den ↑ %46'ya kadar) ^b (CYP aracılı oksidatif metabolizmanın inhibisyonu) Efavirenz ile birlikte ritonavir 500 mg veya 600 mg günde iki kez verildiğinde kombinasyon iyi tolere edilmemiştir (örn. baş dönmesi, bulantı, parestezi ve karaciğer enzimlerinde yükselme görülmüştür). Efavirenzin düşük doz ritonavir (100 mg, günde 1 veya 2 kez) ile tolere edilebilirliğine dair yeterli veri bulunmamaktadır.	Efavirenz düşük doz ritonavir ile birlikte kullanıldığında farmakodinamik etkileşimlere bağlı olarak efavirenz ile ilişkili istenmeyen olayların insidansında artış olasılığı göz önüne alınmalıdır.
Sakinavir/ritonavir/Efavirenz	Etkileşim çalışması yoktur.	Doz önerisi yapılabilmesi için veri bulunmamaktadır. Aynı zamanda yukarıdaki ritonavir satırına bakınız. Efavirenzin sakinavir ile birlikte, tek proteaz inhibitörü olarak kullanılması önerilmez.
CCR5 antagonisti		
Maravirok/Efavirenz (günde iki kez 100 mg/günde bir kez 600 mg)	Maravirok: EAA ₁₂ : ↓ %45 (↓%38 ila ↓ %51) C _{maks} : ↓ %51 (↓%37 ila ↓ %62) Efavirenz konsantrasyonları ölçülmemiştir, hiçbir etki beklenmemektedir.	Maravirok içeren tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgilerine bakınız.
İntegraz zincir transferi inhibitörü		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg'lık tek doz/-)	Raltegravir: EAA: ↓ %36 C ₁₂ : ↓ %21 C _{maks} : ↓ %36 (UGT1A1 indüksiyonu)	Raltegravir için doz ayarlaması gerekmemektedir.
NRTI ve NNRTI'lar		
NRTI'lar/Efavirenz	Efavirenz ile NRTI'ların	Bu tıbbi ürünlerin ikisi için de doz

	(lamivudin, zidovudin ve tenofovir disoproksil fumarat hariç) spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. NRTI'lar efavirenzden farklı bir yolla metabolize olduğundan ve aynı metabolik enzimler ile eliminasyon yolları için yarışmaları mümkün olmadığından klinik yönden anlamlı etkileşimler beklenmemektedir.	ayarlaması gerekmez.
NNRTI'lar/Efavirenz	Etkileşim çalışması yoktur.	İki NNRTI'nın birlikte kullanımının etkinlik ve güvenliliğe bir faydasının olmadığı kanıtlanmış olduğundan efavirenz ile birlikte diğer bir NNRTI uygulanması önerilmez.
Hepatit C antiviralleri		
Boseprevir/Efavirenz (günde 3 kez 800 mg/günde bir kez 600 mg)	Boseprevir: EAA: ↔ %19* C _{maks} : ↔ %8 C _{min} : ↓ %44 Efavirenz: EAA: ↔ %20 C _{maks} : ↔ %11 (CYP3A indüksiyonu – boseprevir üzerine etki) *0-8 saat Hiçbir etki olmaması (↔) ortalama oran tahmininde ≤%20 azalma veya ortalama oran tahmininde ≤%25 artışa eşittir.	Efavirenz ile birlikte uygulandığında boseprevirin plazma vadi konsantrasyonlarında azalmıştır. Boseprevirin vadi konsantrasyonlarında gözlemlenen bu azalmanın klinik sonucu doğrudan değerlendirilmemiştir.
Telaprevir/Efavirenz (1.125 mg q8h/günde bir kez 600 mg)	Telaprevir (750 mg q8h'e kıyasla): EAA: ↓ %18 (↓ %8 ila ↓ %27) C _{maks} : ↓ %14 (↓ %3 ila ↓ %24) C _{min} : ↓ %25 (↓ %14 ila ↓ %34) Efavirenz: EAA: ↓ %18 (↓ %10 ila ↓ %26) C _{maks} : ↓ %24 (↓ %15 ila ↓ %32) C _{min} : ↓ %10 (↑ %1 ila ↓ %19) (efavirenz ile CYP3A indüksiyonu)	Efavirenz ve telaprevir birlikte uygulanacaksa, 8 saatte bir 1.125 mg telaprevir kullanılmalıdır.
Simeprevir/Efavirenz (günde 150 mg/günde 600 mg)	Simeprevir: EAA: ↓ %71 (↓ %67 ila ↓ %74) C _{maks} : ↓ %51 (↓ %46 ila ↓ %56) C _{min} : ↓ %91 (↓ %88 ila ↓ %92) Efavirenz: EAA: ↔ C _{maks} : ↔ C _{min} : ↔ Etkisiz (↔) ortalama oranda ≤%20 düşüş veya ortalama oranda ≤%25 artış (CYP3A4 enzim indüksiyonu)	Simeprevirin efavirenz ile eş zamanlı uygulanması, CYP3A'ün efavirenz ile indüklenmesine bağlı olarak, simeprevirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı olarak düşmeye yol açar. Bu durum simeprevirin terapötik etkisinin azalmasına yol açar. Simeprevirin efavirenz ile birlikte uygulanması önerilmez.

Elbasvir/grazoprevir	Elbasvir: AUC: ↓54% C _{maks} : ↓45% Grazoprevir: AUC: ↓83% C _{maks} : ↓87%	Elbasvir/grazoprevir ile STOCRIN'in birlikte uygulanması kontraendikedir (bkz. Bölüm 4.3) çünkü elbasvir/grazoprevir'in virolojik yanıt kaybına yol açabilir. Bu kayıp, CYP3A4 veya P-gp indüksiyonunun neden olduğu, elbasvir ve grazoprevir plazma konsantrasyonlarındaki önemli düşüşten kaynaklanmaktadır (elbasvir/grazoprevir hakkında ilave bilgi için Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız)
Sofosbuvir/velpatasvir Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir	Sofosbuvir: C _{maks} ↑38% Velpatasvir EAA ↓53% C _{maks} ↓47% C _{min} ↓57% Beklenen: ↓ Voksilaprevir	Efavirenz/emtrisitabin/tenofovir disoproxil'in sofosbuvir/velpatasvir ile birlikte uygulanması efavirenz'in CYP3A indüksiyonunun velpatasvir'in terapötik etkisinin kaybıyla sonuçlanmasından dolayı velpatasvir'in plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Çalışılmamış olmasına rağmen voksilaprevir maruziyetinde benzer bir azalma beklenmektedir. STOCRIN'in sofosbuvir/velpatasvir ya da sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir birlikte alınması tavsiye edilmez (sofosbuvir/velpatasvir ve sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir hakkında ilave bilgi için Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız).
Glekaprevir/pibrentasvir	↓ Glekaprevir ↓ Pibrentasvir	Glekaprevir/pibrentasvir'in efavirenz ile birlikte uygulanması, glekaprevirin ve pibrentasvirin plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltabilir, bu durum terapötik etkinin azalmasına yol açar. Glekaprevir/pibrentasvir'in efavirenz ile birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5). Daha fazla bilgi için glekaprevir/pibrentasvir Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.
Antibiyotikler		
Azitromisin/Efavirenz (600 mg tek doz/400 mg günde bir kez)	Klinik yönden anlamlı bir farmakokinetik etkileşim yoktur.	Bu tıbbi ürünlerin ikisi içinde doz ayarlaması gerekmez.
Klaritromisin / Efavirenz (500 mg q12h/400 mg günde bir kez)	Klaritromisin: EAA: %39 ↓ (↓%30'dan ↓ %46'ya kadar) C _{maks} : %26 ↓ (↓%15 'ten ↓ %35'e	Klaritromisinin plazma seviyesindeki bu değişikliklerin klinik önemi bilinmemektedir. Klaritromisine alternatifler (örn. azitromisin)

	kadar) Klaritromisin: 14-hidroksimetabolit: EAA: %34 ↑ (↑%18 'den ↑ %53'e kadar) C_{maks}: %49 ↑ (↑%32'den ↑ 69'a kadar) Efavirenz: EAA: ↔ C_{maks}: %11 ↑ (↑%3'ten ↑ %19'a kadar) (CYP3A4 indüksiyonu) Efavirenz ve klaritromisin alan enfekte olmamış gönüllülerden %46'sında döküntü gelişmiştir.	düşünülebilir. Efavirenz için doz ayarlaması yapmak gerekmez.
Diğer makrolid antibiyotikler (örn eritromisin)/Efavirenz	Etkileşim çalışması yoktur.	Doz önerisi yapılabilmesi için veri bulunmamaktadır.
Antimikobakteriyaller		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg günde bir kez/600 mg günde bir kez)	Rifabutin: EAA: %38 ↓ (↓%28'den ↓ %47'ye kadar) C_{maks}: %32 ↓ (↓%15'ten ↓ %46'ya kadar) C_{min}: %45 ↓ (↓%31'den ↓ %56'ya kadar) Efavirenz: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: %12 ↓ (↓%24'ten ↑ %1'e kadar) (CYP3A4 indüksiyonu)	Efavirenz ile birlikte uygulandığında rifabutinin günlük dozu % 50 artırılmalıdır. Rifabutinin haftada 2 veya 3 kez efavirenz ile birlikte verildiği rejimlerde rifabutin dozunun iki kat artırılması düşünülmelidir. Bu doz ayarlamasının klinik etkisi yeterince değerlendirilmemiştir. Doz ayarlaması yapılırken bireysel tolerabilite ve virolojik yanıt göz önüne alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).
Rifampisin/Efavirenz (600 mg günde bir kez/600 mg günde bir kez)	Efavirenz: EAA: %26 ↓ (↓%15'ten ↓ %36'ya kadar) C_{maks}: % 20↓ (↓%11'den ↓ %28'e kadar) C_{min}: %32↓ (↓%15'ten ↓ %46'ya kadar) (CYP3A4 ve CYP2B6 indüksiyonu)	600 mg tablet lokal piyasada mevcut tek form olduğundan, 50 kg'nin üzerindeki hastalarda efavirenz ve rifampisin birlikte uygulanmasına dair önerilen doz ayarlaması mümkün değildir. Bu nedenle efavirenzin emtrisitabin, efavirenz ve tenofovir disoproksil fumarat içeren sabit kombinasyon tableti ile birlikte uygulanması tavsiye edilmez. 50 kg veya üzeri hastalarda rifampisin ile birlikte alındığında, efavirenz günlük dozunun 800 mg'a yükseltilmesi, rifampisin olmadan alınan 600 mg'lık günlük doza benzer maruziyet sağlayabilir. Bu doz ayarlamasının klinik etkisi yeterince değerlendirilmemiştir. Doz ayarlaması yapılırken bireysel tolerans ve virolojik yanıt dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). 600 mg dahil, rifampisin için doz ayarlamasına gerek yoktur.
Antifungaller		

İtrakonazol/Efavirenz (200 mg q12h/600 mg günde bir kez)	İtrakonazol: EAA: %39 ↓ (↓%21'den ↓ %53'e kadar) C _{maks} : %37 ↓ (↓%20'den ↓ %51'e kadar) C _{min} : % 44↓ (↓%27'den ↓ %58'e kadar) (itrakonazol konsantrasyonunda azalma: CYP3A4 indüksiyonu) Hidroksitrakonazol: EAA: %37 ↓ (↓%14'ten ↓ %55'e kadar) C _{maks} : %35 ↓ (↓%12'den ↓ %52'ye kadar) C _{min} : %43 ↓ (↓%18'den ↓ %60'a kadar) Efavirenz: Klinik yönden anlamlı farmakokinetik değişiklik yoktur.	İtrakonazol için doz önerisi verilemediğinden alternatif bir antifungal tedavi düşünülmelidir.
Posakonazol/Efavirenz --/günde bir kez 400 mg	Posakonazol: EAA: ↓ %50 C _{maks} : ↓ %45 (UDP-G indüksiyonu)	Hastanın elde edeceği faydalar riske ağır basmadığı sürece, posakonazol ile efavirenzin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.
Vorikonazol/Efavirenz (200 mg günde iki kez/400 mg günde bir kez)	Vorikonazol: EAA: %77 ↓ C _{maks} : %61 ↓ Efavirenz: EAA: %44 ↑ C _{maks} : %38 ↑	600 mg tablet lokal piyasada mevcut tek üründür bu nedenle efavirenz ve vorikonazolün birlikte kullanımına dair önerilen doz ayarlaması mümkün değildir.
Vorikonazol/Efavirenz (400 mg günde iki kez/300 mg günde bir kez)	Vorikonazol: EAA: %7 ↓ (↓%23'ten ↑ %13'e kadar)* C _{maks} : %23 ↑ (↓%1'den ↑ %53'e kadar)* Efavirenz: EAA: %17 ↑ (↑%6'dan ↑ %29'a kadar)** C _{maks} : ↔** * Tek başına günde 2 kez 200 mg ile karşılaştırıldığında. **Tek başına günde 1 kez 600 mg ile karşılaştırıldığında. (oksidasyon metabolizmasının yarışmalı inhibisyonu)	Efavirenz, vorikonazol ile eş zamanlı uygulandığında, vorikonazol idame dozu günde iki kez 400 mg'a yükseltilmeli ve efavirenz dozu %50 azaltılmalıdır, yani günde bir kez 300 mg'a düşürülmelidir. Vorikonazol ile tedavi durdurulduğunda, efavirenz başlangıç dozu geri yüklenmelidir.
Flukonazol/Efavirenz (200 mg günde bir kez/400 mg günde bir kez)	Klinik yönden anlamlı farmakokinetik etkileşim yoktur.	Bu tıbbi ürünlerin ikisi için de doz ayarlaması gerekmez.
Ketokonazol ve diğer imidazol antifungaller	Etkileşim çalışması yoktur.	Doz önerisi yapılabilmesi için veri bulunmamaktadır.
ANTİMALARYAL İLAÇLAR		
Artemeter/lumefantrin/Efavirenz	Artemeter:	Artemeter, dihidroartemisinin veya

(20/120 mg tablet, her biri 3 gün boyunca 4 tableti içeren 6 doz/günde bir kez 600 mg)	EAA: ↓ %51 C _{max} : ↓ %21 Dihidroartemisinin: EAA: ↓ %46 C _{maks} : ↓ %38 Lumefantrin: EAA: ↓ %21 C _{maks} : ↔ Efavirenz: EAA: ↓ %17 C _{maks} : ↔ (CYP3A4 indüksiyonu)	lumefantrinin azalmış konsantrasyonları antimalaryal etkililikte azalmaya yol açabildiğinden, efavirenz ile artemeter/lumefantrin tabletleri birlikte uygulanırken dikkatli olunması önerilir.
Atovakon ve proguanil hidroklorür/Efavirenz (250/100 mg tekli doz/günde bir kez 600 mg)	Atovakon: EAA: ↓ %75 (↓ %62 - ↓ %84) C _{maks} : ↓ %44 (↓ %20 - ↓ %61) Proguanil: EAA: ↓ %43 (↓ %7 - ↓ %65) C _{maks} : ↔	Efavirenzin atovakon/proguanil ile eş zamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır.
ASİT AZALTICI AJANLAR		
Alüminyum hidroksit-magnezyum hidroksit-simetikon antasit/Efavirenz (30 mL tek doz/400 mg tek doz) Famotidin/Efavirenz 40 mg tek doz/400 mg tek doz	Ne alüminyum/magnezyum hidroksit antasitler ne de famotidin, efavirenzin emilimini değiştirmez.	Mide pH'ını değiştiren tıbbi ürünlerle efavirenzin birlikte uygulanmasının efavirenzin emilimini etkilemesi beklenmez.
ANTI-ANKSİYETE AJANLARI		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg tek doz/600 mg günde bir kez)	Lorazepam: EAA: %7 ↑ (↑%1'den ↑ %14'e kadar) C _{maks} : %16 ↑ (↑%2'den ↑ %32'ye kadar) Bu değişikliklerin klinik olarak önemli olduğu düşünülmemektedir.	Bu tıbbi ürünlerin ikisi için de doz ayarlaması gerekmez.
ANTİKOAGÜLANLAR		
Varfarin/Efavirenz Asenokumarol/Efavirenz	Etkileşim incelenmemiştir. Varfarin/asenokumarolün plazma konsantrasyonları ve etkileri efavirenz ile potansiyel olarak artar veya azalır.	Varfarin/asenokumarol için doz ayarlaması gerekebilir.
ANTİKONVÜLZANLAR		
Karbamazepin/Efavirenz (400 mg günde bir kez/600 mg günde bir kez)	Karbamazepin: EAA: %27 ↓ (↓%20'den ↓ %33'e kadar) C _{maks} : %20 ↓ (↓%15'ten ↓ %24'e kadar) C _{min} : %35 ↓ (↓%24'ten ↓ %44'e kadar) Efavirenz: EAA: %36 ↓ (↓%32'den ↓ %40'a kadar) C _{maks} : %21 ↓ (↓%15'ten ↓ %26'ya kadar) C _{min} : %47 ↓ (↓%41'den ↓ %53'e kadar)	Doz önerisi verilememektedir. Alternatif bir antikonvülzan düşünülmelidir. Karbamazepin plazma seviyeleri periyodik olarak monitorize edilmelidir.

	kadar) (karbamazepin konsantrasyonlarında azalma: CYP3A4 indüksiyonu; efavirenz konsantrasyonlarında azalma: CYP3A4 ve CYP2B6 indüksiyonu) Aktif karbamazepin epoksit metabolinin kararlı durum EAA, Cmaks ve Cmin değerleri değişmeden kalmaktadır. Efavirenz veya karbamazepinin daha yüksek dozlarda birlikte uygulanması ile ilgili çalışma yapılmamıştır.	
Fenitoin, fenobarbital ve diğer CYP450 izoenzim substratı olan antikonvülzanlar	Etkileşim çalışılmamıştır. Efavirenz ile birlikte uygulandığında fenitoin, fenobarbital ve diğer CYP450 izoenzim substratı olan antikonvülzanların plazma konsantrasyonlarında azalma veya artma potansiyeli vardır.	Efavirenz ile bir CYP450 izoenzim substratı olan antikonvülzan birlikte uygulandığında antikonvülzan seviyeleri periyodik olarak kontrol edilmelidir.
Valproik asit/Efavirenz (günde iki kez 250 mg/günde bir kez 600 mg)	Efavirenz farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır. Sınırlı veriler, valproik asit farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını ortaya koymaktadır.	Efavirenz için doz ayarlaması gerekmemektedir. Hastalar nöbet kontrolü için izlenmelidir.
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Etkileşim çalışılmamıştır. Vigabatrin ve gabapentin sadece değişmemiş şekilde idrarla atıldığından ve aynı metabolik enzimler ile eliminasyon yolları için yarışmaları mümkün olmadığından efavirenz kadar klinik yönden anlamlı etkileşim beklenmemektedir.	Bu tıbbi ürünlerin ikisi için de doz ayarlaması gerekmez.
ANTİDEPRESANLAR		
Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI'lar)		
Sertralin/Efavirenz (50 mg günde bir kez/600 mg günde bir kez)	Sertralin: EAA: %39↓ (↓%27'den ↓ %50'ye kadar) Cmaks: % 29↓ (↓%15'ten ↓ %40'a kadar) Cmin: %46↓ (↓%31'den ↓ %58'e kadar) Efavirenz: EAA: ↔ Cmaks: %11 ↑ (↑%6'dan ↑ %16'ya kadar) Cmin: ↔ (CYP3A4 indüksiyonu)	Sertralin için doz artışı klinik yanıtı göre ayarlanmalıdır. Efavirenz için doz ayarlaması yapılması gerekmez.
Paroksetin/Efavirenz (20 mg günde bir kez/600 mg günde bir kez)	Klinik yönden anlamlı farmakokinetik etkileşim yoktur.	Bu tıbbi ürünlerin ikisi için de doz ayarlaması gerekmez.

bir kez)		
Fluoksetin/Efavirenz	Etkileşim çalışılmamıştır. Fluoksetin ile paroksetinin metabolik profili benzer olduğundan (örn. güçlü CYP2D6 inhibitör etkisi) benzer bir şekilde etkileşim beklenmemektedir.	Bu tıbbi ürünlerin ikisi için de doz ayarlaması gerekmez.
NOREPİNEFRİN VE DOPAMİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRÜ		
Bupropion/Efavirenz [150 mg tekli doz (sürekli salımlı)/600 mg günde bir kez]	Bupropion: EAA: ↓ %55 (↓%48 - ↓ %62) C _{maks} : ↓ %34 (↓%21 - ↓ %47) Hidroksibupropion: EAA: ↔ C _{maks} : ↑ %50 (↑%20 - ↑ %80) (CYP2B6 indüksiyonu)	Bupropion dozajında artışlar klinik yanıt temel alınarak yapılmalıdır ancak bupropionun önerilen maksimum dozu aşılmamalıdır. Efavirenz için doz ayarlaması gerekmez.
ANTİHİSTAMİNİKLER		
Setirizin/Efavirenz (10 mg tek doz/600 mg günde bir kez)	Setirizin: EAA: ↔ C _{maks} : %24 ↓ (↓%18'den ↓ %30'a kadar) Bu değişikliklerin klinik olarak önemli olduğu düşünülmemektedir. Efavirenz: Klinik yönden anlamlı farmakokinetik etkileşim yoktur.	Bu tıbbi ürünlerin ikisi için de doz ayarlaması gerekmez.
KARDİYOVASKÜLER AJANLAR		
Kalsiyum kanal blokörleri		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg günde bir kez/600 mg günde bir kez)	Diltiazem: EAA: %69 ↓ (↓%55'ten ↓ %79'a kadar) C _{maks} : % 60 ↓ (↓%50'den ↓ %68'e kadar) C _{min} : %63 ↓ (↓%44'ten ↓ %75'e kadar) Dezasetil diltiazem: EAA: %75 ↓ (↓%59'dan ↓ %84'e kadar) C _{maks} : %64 ↓ (↓%57'den ↓ %69'a kadar) C _{min} : %62 ↓ (↓%44'ten ↓ %75'e kadar) N-monodezmetil diltiazem: EAA: %37 ↓ (↓%17'den ↓ 52'ye kadar) C _{maks} : %28 ↓ (↓%7'den ↓ %44'e kadar) C _{min} : %37 ↓ (↓%17'den ↓ %52'ye kadar)	Diltiazem doz ayarlaması klinik yanıtı göre yapılmalıdır (Diltiazemin kısa ürün bilgilerine bakınız). Efavirenz için doz ayarlaması yapmak gerekmez.

	Efavirenz: EAA: %11 ↑ (↑%5'ten ↑ %18'e kadar) C _{maks} : %16↑ (↑%6'dan ↑ %26'ya kadar) C _{min} : %13↑ (↑%1'den ↑ %26'ya kadar) (CYP3A4 indüksiyonu) Efavirenz farmakokinetiklerindeki artış klinik yönden önemli olarak değerlendirilmemiştir.	
Verapamil, Felodipin, Nifedipin ve Nikardipin	Etkileşim çalışılmamıştır. Efavirenz ile birlikte CYP3A4 enziminin substratı olan bir kalsiyum kanal blokörü uygulandığında kalsiyum kanal blokörünün plazma konsantrasyonunda potansiyel bir azalma olabilir.	Kalsiyum kanal blokörlerinin doz ayarlaması klinik yanıtı göre yapılmalıdır (kalsiyum kanal blokörlerinin kısa ürün bilgilerine bakınız).

LİPİD DÜŞÜRÜCÜ TIBBİ ÜRÜNLER

HMG Ko-A redüktaz inhibitörleri

Atorvastatin/Efavirenz (10 mg günde bir kez/600 mg günde bir kez)	Atorvastatin: EAA: %43 ↓ (↓%34'ten ↓ %50'ye kadar) C _{maks} : %12 ↓ (↓%1'den ↓ %26'ya kadar) 2-hidroksi atorvastatin: EAA: %35 ↓ (↓%13'ten ↓ %40'a kadar) C _{maks} : %13 ↓ (↓%0'dan ↓ %23'e kadar) 4-hidroksi atorvastatin: EAA: %4 ↓ (↓%0'dan ↓ %31'e kadar) C _{maks} : %47 ↓ (↓%9'dan ↓ %51'e kadar) Total aktif HMG KCo-A redüktaz inhibitörleri: EAA: %34 ↓ (↓%21'den ↓ %41'e kadar) C _{maks} : %20 ↓ (↓%2'den ↓ %26'ya kadar)	Kolesterol seviyeleri periyodik olarak izlenmelidir. Atorvastatin için doz ayarlaması gerekebilir (atorvastatin için kısa ürün bilgilerine bakınız) Efavirenz için doz ayarlaması gerekmez.
Pravastatin/Efavirenz (40 mg günde bir kez/600 mg günde bir kez)	Pravastatin: EAA: %40 ↓ (↓%26'dan ↓ %57'ye kadar) C _{maks} : %18 ↓ (↓%59'dan ↑%12'ye kadar)	Kolesterol seviyeleri periyodik olarak izlenmelidir. Pravastatin için doz ayarlaması gerekebilir (Pravastatin için kısa ürün bilgilerine bakınız) Efavirenz için doz ayarlaması gerekmez.
Simvastatin/Efavirenz (40 mg günde bir kez/600 mg günde bir kez)	Simvastatin: EAA: %69 ↓ (↓%62'den ↓ %73'e kadar) C _{maks} : %76 ↓ (↓%63'ten ↓ %79'a kadar) Simvastatin asit: EAA: %58 ↓ (↓%39'dan ↓ %68'e kadar)	Kolesterol seviyeleri periyodik olarak izlenmelidir. Simvastatin için doz ayarlaması gerekebilir (Simvastatin için kısa ürün bilgilerine bakınız). Efavirenz için doz ayarlaması gerekmez.

		C_{maks}: %51 ↓ (↓%32'den ↓ %58'e kadar) Total aktif HMG Ko-A redüktaz inhibitörleri: EAA: %60 ↓ (↓%52'den ↓ %68'e kadar) C_{maks}: %62 ↓ (↓%55'ten ↓ %78'e kadar) (CYP3A4 indüksiyonu) Efavirenz ile atorvastatin, pravastatin veya simvastatinin birlikte uygulanması efavirenzin EAA veya C_{maks} değerlerini etkilememiştir.	
Rosuvastatin/Efavirenz		Etkileşim incelenmemiştir. Rosuvastatin büyük ölçüde değişikliğe uğramadan dışkı yoluyla atılmaktadır, bu nedenle efavirenz ile etkileşim beklenmemektedir.	Her iki tıbbi ürün için de doz ayarlaması gerekmemektedir.
HORMONAL KONTRASEPTİFLER			
Oral: Etinilöstradiol+Norgestimat/Efavirenz (günde bir kez 0,035 mg+0,25 mg/günde bir kez 600 mg)		Etinilöstradiol: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↓ %8 (↑%14 ila ↓ %25) Norelgestromin (aktif metabolit): EAA: ↓ %64 (↓%62 ila ↓ %67) C_{maks}: ↓ %46 (↓%39 ila ↓ %52) C_{min}: ↓ %82 (↓%79 ila ↓ %85) Levonorgestrel (aktif metabolit): EAA: ↓ %83 (↓%79 ila ↓ %87) C_{maks}: ↓ %80 (↓%77 ila ↓ %83) C_{min}: ↓ %86 (↓%80 ila ↓ %90) (metabolizma indüksiyonu) Efavirenz: Klinik olarak anlamlı bir etkileşim yoktur. Bu etkilerin klinik anlamı bilinmemektedir.	Hormonal kontraseptiflere ek olarak güvenilir bir bariyerli doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).
Enjeksiyon: medroksiprogesteron (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM tek doz DMPA)	Depo-asetat	3 aylık bir ilaç etkileşimi çalışmasında, efavirenz içeren antiretroviral tedavi uygulanan gönüllülerle antiretroviral tedavi uygulanmayan gönüllüler arasında MPA farmakokinetik parametreleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. İkinci çalışmadaki MPA plazma düzeylerinin daha değişken olmasına karşın, diğer araştırmacılar da benzer sonuçlar elde etmiştir. Her iki çalışmada da, efavirenz ve DMPA alan gönüllülerde plazma progesteron düzeyleri, ovülasyon supresyonu ile tutarlı olarak düşük kalmıştır.	Mevcut bilgilerin sınırlı olması nedeniyle, hormonal kontraseptiflere ek olarak güvenilir bir bariyerli doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

İmplant: Etonogestrel/Efavirenz	Etonogestrel maruziyetinde azalma beklenebilir (CYP3A4 indüksiyonu). Efavirenze maruz kalan hastalarda etonogestrel ile kontraseptif başarısızlığı dair bazı pazarlama sonrası raporlar mevcuttur.	Hormonal kontraseptiflere ek olarak güvenilir bir bariyerli doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).
İMMUNSÜPRESANLAR		
CYP3A4 yoluyla metabolize edilen immunsüpresanlar (örn. siklosporin, takrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Etkileşim çalışılmamıştır. İmmunsüpresanlara maruz kalımda azalma beklenebilir (CYP3A4 indüksiyonu). Bu immunsüpresanların efavirenze maruz kalıma etki etmesi beklenmez.	İmmunsüpresanlarda doz ayarlaması gerekebilir. Efavirenz ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi durdurulduktan sonra immunsüpresan konsantrasyonunun en az 2 hafta boyunca (stabil konsantrasyonlara erişilene dek) yakından gözlenmesi önerilir.
OPIOİDLER		
Metadon/Efavirenz (stabilitenin devamı, 35-100 mg günde bir kez/600 mg günde bir kez)	Metadon: EAA: %52 ↓ (↓%33'ten ↓ %66'ya kadar) C _{maks} : %45 ↓ (↓%25'ten ↓ %59'a kadar) (CYP3A4 indüksiyonu) İntravenöz uyuşturucu kullanan HIV enfeksiyonlu kişilerde yapılan bir çalışmada efavirenzin metadon ile birlikte uygulanması metadonun plazma seviyelerinde azalmaya ve opiat yoksunluk belirtilerine yol açmıştır. Yoksunluk belirtilerinin hafifletilmesi için metadon dozu ortalama %22 artırılmıştır.	QTc uzaması riskinden dolayı efavirenz ile eşzamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3)
Buprenorfin/nalokson/Efavirenz	Buprenorfin: EAA: ↓ %50 Norbuprenorfin: EAA: ↓ %71 Efavirenz: Klinik olarak anlamlı bir farmakokinetik etkileşim yoktur.	Buprenorfin maruziyetinde azalma olmasına rağmen hiçbir hasta yoksunluk semptomları sergilememiştir. Birlikte uygulandığında buprenorfin veya efavirenz için doz ayarlaması gerekmez.

a farklı şekilde not edilmedikçe %90 güvenlilik aralığı

b %95 güvenlilik aralığı

Diğer etkileşimler: Efavirenz kanabinoid reseptörlerine bağlanmaz. Efavirenz alan kişilerde (HIV ile enfekte olmuş veya olmamış) kişilerde kanabinoid idrar testinde yalancı pozitif sonuçlar bildirilmiştir. Bu tip durumlarda gaz kromatografisi/kütle spektrometrisi gibi daha spesifik bir yöntem ile doğrulama testi yapılması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Efavirenze başlanmadan önce, çocuk sahibi olma potansiyeli bulunan kadınlara gebelik testi yapılmalıdır (bkz. Bölüm 5.3).

Erkeklerde ve kadınlarda kontrasepsiyon: Bariyerli kontrasepsiyon her zaman diğer kontrasepsiyon metodlarıyla (Örn.; oral veya diğer hormonal kontraseptifler, bkz. Bölüm 4.5) birlikte uygulanmalıdır. Efavirenzin yarılanma ömrü uzun olduğundan efavirenz tedavisinin bitiminden sonra 12 hafta daha, uygun kontraseptif metodların kullanılması önerilir.

Gebelik dönemi

Hastanın klinik durumu bu tip tedaviyi gerektirmedikçe efavirenz gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Meningomiyelosel dahil olmak üzere nöral tüp defektleriyle uyumlu bulgulara dair, geriye dönük (retrospektif) yedi rapor alınmıştır; bunların hepsi de ilk trimesterde efavirenz içeren rejimlere maruz kalan annelere ilişkin raporlardır (efavirenz içeren sabit dozlu kombinasyon tabletleri hariç bkz. Bölüm 4.5). Efavirenz, emtrisitabin ve tenofovir disoproksil fumarat içeren sabit doz kombinasyon tabletleriyle nöral tüp defektleriyle uyumlu olayları içeren iki ilave vaka (1 ileriye dönük (prospektif) ve 1 geriye dönük) bildirilmiştir. Bu olayların efavirenz kullanımıyla nedensel ilişkisi belirlenmemiştir ve ortak payda bilinmemektedir. Nöral tüp defektleri fetus gelişiminin ilk 4 haftası içinde meydana geldiğinden (bu dönemde nöral tüpler kapanır), bu potansiyel risk gebeliğin ilk trimesterinde efavirenze maruz kalan kadınları ilgilendirir.

Temmuz 2013 itibarıyla, Antiretroviral Gebelik Kayıtları (APR) efavirenz içeren rejimlere ilk trimesterde maruz kalan kadınlarda 904 gebelik ve 766 canlı doğuma ilişkin ileriye dönük raporlar alınmıştır. Bir çocukta nöral tüp defekti olduğu bildirilmiştir ve diğer doğumsal defektlerin sıklığı ve paterni efavirenz içermeyen rejimlere maruz kalan çocuklarda ve HIV negatif kontrollerde gözlenen sıklık ve patern ile benzer bulunmuştur. Genel popülasyonda nöral tüp defektlerinin insidansı her 1000 canlı doğumda 0,5-1 vaka arasında değişmektedir.

Efavirenz ile tedavi edilen maymunların fetuslarında malformasyonlar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Efavirenzin insan sütüne geçtiği gösterilmiştir. Yeni doğanlarda/bebeklerde efavirenzin etkilerine ilişkin bilgiler yetersizdir. Bebeğe yönelik risk dışlanamaz. STOCRIN ile tedavi sırasında emzirmeye son verilmelidir. HIV bulaşmasını önlemek için, HIV enfeksiyonlu kadınların hiçbir koşulda bebeklerini emzirmemeleri tavsiye edilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Efavirenzin erkek ve dişi sıçanlarda fertilite üzerindeki etkisi, yalnızca önerilen efavirenz dozları verilen insanlarda elde edilene eşdeğer veya bunun altında kalan sistematik ilaç maruziyeti sağlanan dozlarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda, efavirenz erkek ve dişi sıçanların çiftleşmesini veya fertilitasını bozmamış (günde iki defa 100 mg/kg'a kadar olan dozlarda) ve tedavi edilen erkek sıçanların spermelerini veya yavrularını etkilememiştir (günde iki defa 200 mg'a kadar olan dozlarda). Efavirenz verilen dişi sıçanlardan doğan yavruların üreme performansı etkilenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Efavirenz, baş dönmesi, konsantrasyon bozukluğu ve/veya uyku haline neden olabilir. Hastalar bu tür semptomlar deneyimledikleri takdirde araç veya makine kullanımı gibi potansiyel olarak tehlike verici eylemlerde bulunmamaları hakkında bilgilendirilmelidirler.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Efavirenz 9000'den fazla hastada çalışılmıştır. Kontrollü klinik çalışmalarda Pİ ve/veya NRTI'larla birlikte günde 600 mg efavirenz alan 1008 erişkin hastanın yer aldığı bir alt grupta en sık rapor edilen, en az orta şiddette ve hastaların en az %5'inde görülen advers reaksiyonlar döküntü (%11,6), baş dönmesi (%8,5), bulantı (%8), baş ağrısı (%5,7), bitkinlik (%5,5). Efavirenzle ilgili en kayda değer advers reaksiyonlar, döküntü ve sinir sistemi belirtileridir. Sinir sistemi semptomları genellikle tedavi başlangıcından hemen sonra başlar ve ilk 2-4 haftadan sonra düzelir. Efavirenz ile tedavi edilen hastalarda Stevens-Johnson sendromu ve eritema multiforme gibi şiddetli deri reaksiyonları; şiddetli depresyon, intiharla ölüm, psikoz benzeri davranış gibi psikiyatrik advers reaksiyonlar ve nöbetler rapor edilmiştir. STOCRIN'in yiyeceklerle birlikte uygulanması efavirenzin maruz kalımını artırabilir ve advers reaksiyonların sıklığında artışa yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Efavirenz içeren rejimlerin uzun süreli güvenlik profilleri kontrollü bir çalışmada (006) değerlendirilmiştir. Çalışmada hastalar efavirenz + zidovudin + lamivudin (n=412, ortalama süre 180 hafta), efavirenz + indinavir (n=415, ortalama süre 102 hafta) veya indinavir + zidovudin + lamivudin (n=401, ortalama süre 76 hafta) almışlardır. Uzun süreli efavirenz kullanımı güvenliliğe ilişkin yeni bir soruna neden olmamıştır.

Advers reaksiyonların listesi

Kombinasyon tedavisi için önerilen dozda efavirenz kullanılan klinik çalışmalarda (n = 1,008) rapor edilen, tedavi rejimiyle en azından olası ilişkisi olan orta veya daha yüksek şiddette advers reaksiyonlar (araştırmacı atfına göre) aşağıda listelenmektedir. Ayrıca, pazarlama sonrasında efavirenz içeren antiretroviral tedavi rejimleriyle ilişkili olarak gözlenen advers reaksiyonlar italik yazıyla listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde bildirilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); ya da bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: hipertrigliseridemi*

Yaygın olmayan: hiperkolesterolemi*

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: anormal rüyalar, anksiyete, depresyon, uykusuzluk*

Yaygın olmayan: duygusal dengesizlik, saldırganlık, konfüzyonel durum, öfori hali, halüsinasyon, mani, paranoya, psikoz[†], intihara teşebbüs, intihar düşüncesi, katatoni*

Seyrek: delüzyon^{‡‡}, nevroz^{‡‡}, tamamlanmış intihar^{†††}

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: serebellar koordinasyon ve denge bozuklukları[†], dikkat dağınıklığı (%3,6), baş dönmesi (%8,5), baş ağrısı (%5,7), uyuklama (%2)*

Yaygın olmayan: ajitasyon, amnezi, ataksi, anormal koordinasyon, konvülziyonlar, anormal düşünceler*, titreme‡
Bilinmiyor: ensefolapati

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: kulak çınlaması‡, vertigo

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: flushing‡

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: abdominal ağrı, ishal, bulantı, kusma

Yaygın olmayan: pankreatit

Hepato-biliyer hastalıkları

Yaygın: aspartat aminotransferaz (AST) artışı*, alanin aminotransferaz (ALT) artışı*, gama-glutamilttransferaz (GGT) artışı*

Yaygın olmayan: akut hepatit

Seyrek: karaciğer yetmezliği ‡‡

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Çok yaygın: döküntü (%11,6)*

Yaygın: pruritus

Yaygın olmayan: eritema multiforme, Stevens- Johnson sendromu*

Seyrek: fotoalerjik dermatit ‡

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: bitkinlik

*, ‡, ‡‡ Ayrıntılı bilgi için Seçili advers reaksiyonların tanımı bölümüne bakınız.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Pazarlama sonrası gözleme dair bilgiler

‡Bu advers reaksiyonlar pazarlama sonrası takip yoluyla tespit edilmiştir; ancak sıklıklar 16 klinik çalışmadan elde edilen veriler kullanılarak belirlenmiştir (n=3,969).

‡‡ Bu advers reaksiyonlar pazarlama sonrası takip yoluyla tespit edilmiştir, ancak 16 klinik çalışmada efavirenz ile tedavi edilen hastalar için ilaçla ilişkili olaylar olarak rapor edilmemiştir. "Seyrek" sıklık kategorisi, Kısa Ürün Bilgileri (KÜB) Kılavuzuna (rev. 2, Eylül 2009) göre, bu klinik çalışmalarda efavirenz ile tedavi edilen hastaların sayısı (n=3,969) göz önüne alınarak 0 olay için hesaplanan %95 güven aralığının üst sınırı temel alınarak tanımlanmıştır.

Döküntü:

Klinik çalışmalarda 600 mg efavirenz ile tedavi edilen hastaların %26'sı ve kontrol grubundaki hastaların %17'sinde döküntü görülmüştür. Efavirenz ile tedavi edilen hastaların %18'inde deri

döküntüsü ilaç ile ilişkili görülmüştür. Efavirenz ile tedavi edilen hastaların %1'inden daha azında şiddetli döküntü görülürken hastaların %1,7'si döküntü nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Eritema multiforme veya Stevens-Johnson sendromu insidansı yaklaşık %0,1'dir.

Döküntü genellikle efavirenz tedavisine başlandıktan sonraki ilk iki haftada hafif-orta derecede makülopopuler deri kabartıları şeklindedir. Hastaların çoğunda efavirenz tedavisinin devamındaki 1 ay içerisinde döküntü problemi ortadan kalkar. Döküntü nedeniyle tedaviye ara veren hastalarda efavirenz tedavisi tekrar başlatılabilir. Efavirenze tekrar başlanıldığında uygun antihistaminik ve/veya kortikosteroidlerin kullanılması önerilir.

Diğer NNRTI sınıfı antiretroviral ilaçlarla tedavinin durdurulduğu hastalarda efavirenz kullanımı ile ilgili deneyim sınırlıdır. Nevirapinden efavirenz tedavisine geçişin ardından rapor edilen tekrarlayan döküntü oranları, öncelikle yayınlanmış literatürden elde edilen geriye dönük kohort verilerine dayanmaktadır ve %13 ile %18 aralığında değişmektedir; bu oran, klinik çalışmalarda efavirenz ile tedavi edilen hastalarda gözlenen oranla benzerdir (bkz. Bölüm 4.4.).

Psikiyatrik semptomlar: Efavirenz ile tedavi edilen hastalarda ciddi psikiyatrik advers reaksiyonlar rapor edilmiştir. Kontrollü çalışmalarda belirli ciddi psikiyatrik olayların sıklığı şöyledir:

	Efavirenz rejimi (1008 hasta)	Kontrol rejimi (635 hasta)
Şiddetli depresyon	%1,6	%0,6
İntihar düşüncesi	%0,6	%0,3
Ölümcül olmayan intihar girişimleri	%0,4	%0
Agresif davranış	%0,4	%0,3
Paranoid reaksiyonlar	%0,4	%0,3
Manik reaksiyonlar	%0,1	%0

Daha önceden psikiyatrik bozukluk geçmişi olan hastalarda psikiyatrik advers reaksiyonların oluşma riski daha yüksek gibi görünmektedir ve görülme sıklıkları manik reaksiyon için %0,3'den, şiddetli depresyon ve intihar düşüncesi için %2'ye kadar değişmektedir. Pazarlama sonrası dönemde intihar sonucu ölüm, hezeyanlar, psikoz-benzeri davranışlar ve katatoniye ilişkin raporlar da alınmıştır.

Sinir sistemi semptomları:

Kontrollü klinik çalışmalarda sıklıkla rapor edilen advers reaksiyonlara aşağıdakiler dahildir ancak bunlarla sınırlı değildir: Baş dönmesi, uykusuzluk, uyku hali, bozulmuş konsantrasyon ve anormal rüyalar. Orta ve şiddetli derecede sinir sistemi semptomları hastaların %19'unda (%2 şiddetli) görülürken kontrol rejimi alan hastaların %9'unda (%1 şiddetli) görülmüştür. Yapılan klinik çalışmalarda efavirenzle tedavi edilen hastaların % 2'si sinir sistemi semptomları nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.

Sinir sistemi semptomları genellikle tedavinin ilk bir ve ikinci günlerinde başlar ve genelde 2-4 hafta içinde son bulur. Enfekte olmayan gönüllülerde yapılan bir çalışmada örnek bir sinir sistemi semptomu için medyan başlangıç zamanı doz verildikten 1 saat sonradır ve medyan süresi 3 saattir. Sinir sistemi semptomları, muhtemelen efavirenzin plazma seviyesindeki artışa bağlı olarak (bkz. Bölüm 5.2) efavirenz yiyeceklerle birlikte alındığında daha sık görülmektedir. İlacın gece yatmadan önce alınması bu semptomların tolere edilebilirliğini artırır ve tedavinin ilk haftalarında ve bu semptomların devam ettiği hastalara önerilebilir (bkz. Bölüm 4.2). Dozun azaltılması veya günlük dozun bölünerek verilmesinin fayda sağladığı gösterilmemiştir.

Uzun süreli verilerin analizi, 24 haftadan uzun tedavi sonrasında, efavirenz ile tedavi edilen hastalarda yeni başlayan sinir sistemi semptomları insidansının genellikle kontrol grubundakilere benzer olduğunu göstermiştir.

Pazarlama sonrası, efavirenz tedavisine başladıktan aylar ıla yıllar sonra ortaya çıkan, yüksek efavirenz düzeyleriyle ilişkili ataksi ve ensefalopati bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Önceden karaciğer hastalığı veya diğer tanımlanabilir risk faktörleri olmayan hastalardaki vakalar da dahil olmak üzere, karaciğer yetmezliğine ilişkin pazarlama sonrası raporların çok azı, fulminan seyirle karakterize edilmiş ve bazı vakalarda transplantasyona veya ölüme kadar progresyon göstermiştir.

İmmün reaktivasyon sendromu:

Kombine antiretroviral tedavinin (CART) başlangıcında şiddetli immün yetmezlik görülen HIV enfeksiyonlu hastalarda asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı inflamasyon reaksiyonu gelişebilir. Graves hastalığı gibi otoimmün bozukluklar da bildirilmiştir; ancak bozukluğun başlangıcına kadar süre daha değişkendir ve bu olaylar tedaviye başladıktan birkaç ay sonra ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Osteonekroz:

Özellikle genel olarak bilinen risk faktörleri, ilerlemiş HIV hastalığı olan veya uzun süreli kombine antiretroviral ilaçlara (CART) maruz kalan hastalarda osteonekroz vakaları rapor edilmiştir. Bu durumun sıklığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Laboratuvar testi anormallikleri:

Karaciğer enzimleri: 600 mg efavirenzle tedavi edilen 1008 hastanın %3'ünde (006 çalışmasında uzun süreli tedaviden sonra %5-8'inde) aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) normal aralığın üst limitine kıyasla 5 kattan daha fazla yükselmiştir. Kontrol rejimleri alan hastalarda da benzer yükselmeler görülmüştür (uzun süreli tedaviden sonra %5). 600 mg efavirenzle tedavi edilen tüm hastaların %4'ünde ve kontrol rejimleri ile (efavirenz tedavisi alan hastaların %7'si ve uzun süreli tedaviden sonra kontrol grubundaki hastaların %3'ü) tedavi edilen hastaların %1,5-2'sinde gama glutamil transferaz (GGT) normal aralığın üst sınırından >5 kat daha fazla yükselmiştir. Efavirenz alan hastalardaki izole GGT yükselmeleri enzim indüksiyonuna bağlı olabilir. Uzun süreli çalışmada (006) her bir tedavi kolundaki hastaların %1'inde karaciğer veya biliyer sistem bozuklukları nedeniyle tedaviye son verilmiştir.

Amilaz: Klinik çalışmanın 1008 hastadan oluşan alt grubunda, efavirenzle tedavi edilen hastaların %10'unda ve kontrol rejimleri alanların %6'sında serum amilaz seviyelerinde normal aralığın üst sınırından 1,5 kat daha fazla artış görülmüştür. Serum amilazındaki asemptomatik artışın klinik önemi bilinmemektedir.

Metabolik parametreler:

Antiretroviral tedavi sırasında kan lipitleri ve glukoz artabilir. Kilo artışı görülebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Çocuklardaki istenmeyen etkiler genellikle erişkin hastalarla benzerdir. Döküntü çocuklarda daha sık bildirilmiştir (48 hafta boyunca efavirenz alan 57 çocuğun dahil olduğu bir klinik çalışmada döküntü %46 oranında bildirilmiştir) ve ayrıca erişkinlere göre daha yüksek dereceli döküntü görülmüştür (çocukların %5,3'ünde şiddetli döküntü rapor edilmiştir). Çocuklarda efavirenz ile tedaviye başlamadan önce uygun antihistaminikler ile profilaksi düşünülebilir. Küçük çocuklarda sinir sistemi semptomlarının rapor edilmesi zor olsa da, bu semptomlar çocuklarda daha az sıklıkta ve genelde

hafif şiddette görülmektedir. 57 çocuğun dahil olduğu çalışmada hastaların %3,5'inde çoğunluğu baş dönmesi olmak üzere orta derecede sinir sistemi semptomları görülmüştür. Çocukların hiçbirinde şiddetli semptomlar görülmemiş ve hiçbir sinir sistemi semptomlarından dolayı tedaviyi bırakmamıştır.

Diğer özel popülasyonlar

Eş zamanlı hepatit B veya C enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer enzimleri: Uzun süreli 006 çalışmasının veri tabanında, efavirenz içeren rejimler ile tedavi edilen (medyan tedavi süresi 68 hafta) 137 hasta ve kontrol rejimi ile tedavi edilen (medyan tedavi süresi 56 hafta) 84 hasta tarama döneminde hepatit B (yüzey antijeni pozitif) ve/veya hepatit C (hepatit C antikoru pozitif) seropozitif olarak bulunmuştur. 006, aynı anda HIV ve Hepatit enfeksiyonu bulunan hastalarda AST'de normal aralığın üst >5 kat daha fazla yükselmeler efavirenz kolunda %13 hasta, kontrol kolunda %7 hastada ve ALT'de normal aralığın üst sınırından >5 kat daha fazla yükselmeler efavirenz kolunda %20 hasta ve kontrol kolunda %7 hastada gelişmiştir. Aynı anda HIV ve Hepatit enfeksiyonu bulunan hastalardan efavirenz içeren rejimlerle tedavi edilenlerin %3'ü ve kontrol grubundakilerden %2'si karaciğer bozukluklarından dolayı tedaviye devam etmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TUFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Yanlışlıkla günde iki kez 600 mg alan hastaların bazılarında sinir sistemi semptomlarında artma görülmüştür. Bir hastada istemsiz kas kontraksiyonları ortaya çıkmıştır.

Efavirenzin doz aşımı tedavisi, yaşamsal belirtilerin takibi ve hastanın klinik durumunun gözlemlenmesi dahil genel destekleyici önlemleri içermelidir. Emilmemiş efavirenzin vücuttan uzaklaştırılmasına yardımcı olmak için aktif kömür uygulaması yapılabilir. Efavirenz doz aşımının spesifik bir antidotu yoktur. Efavirenz proteinlere yüksek derecede bağlandığından diyaliz ile önemli miktarını kandan arındırmak mümkün görünmemektedir.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Direkt etkili antiretroviraller, Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ)

Direkt etkili antiretroviraller

ATC Kodu: J05AG03

Etki mekanizması:

Efavirenz HIV-1'in bir NNRTİ'dir. Efavirenz HIV-1 revers transkriptazın (RT) yarışmasız bir inhibitörüdür ve HIV-2 RT veya hücrel DNA polimerazları (α , β , γ , δ) anlamlı derecede inhibe etmez.

Kardiyak Elektrofizyoloji:

Efavirenz'in QTc aralığı üzerindeki etkisi, CYP2B6 polimorfizmleri açısından zenginleştirilmiş 58 sağlıklı bireyde açık etiketli, pozitif ve plasebo kontrollü, sabit tek sekanslı 3-periyotlu, 3-tedavi çaprazlama QT çalışmasında değerlendirildi. Efavirenz'in ortalama C_{maks} değeri CYP2B6 *6/*6 genotipinde 14 gün boyunca 600 mg'lık günlük dozun uygulanmasını takiben, CYP2B6 *1/*1 genotipli hastalarda gözlemlenen ortalama C_{maks} değerinin 2,25 katıdır. Efavirenz konsantrasyonu ile QTc uzaması arasında pozitif bir ilişki gözlenmiştir. Konsantrasyon-QTc ilişkisine dayanarak, ortalama QTc uzaması ve %90'lık üst sınır güven aralığı, 14 gün boyunca 600 mg'lık günlük dozun uygulanmasını takiben CYP2B6*6/*6 genotipi olan hastalarda 8,7 ms ve 11,3 ms'dir (bkz. Bölüm 4.5).

Antiviral aktivite:

Lenfoblastik hücre dizilerinde, periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC'ler) ve makrofaj/monosit kültürlerinde, doğal fenotip veya zidovudine dirençli laboratuvar ve klinik izolatların %90-95'ini inhibe etmek için gereken serbest efavirenz konsantrasyonu *in vitro* koşullarda 0,46-6,8 nM aralığında değişmiştir.

Direnç:

Hücre kültüründe efavirenzin RT'de 48, 108, 179, 181 veya 236. pozisyonlarda aminoasit substitüsyonları olan viral varyantlara veya proteazda aminoasit substitüsyonları olan varyantlara karşı potensi, doğal fenotip virüs suşlarına karşı gözlenen ile benzer bulunmuştur. Hücre kültüründe efavirenze en yüksek dirence neden olan tekli substitüsyonlar, 100. (L100I, 17-22 kat direnç) pozisyonunda bir lösin'in izolösine ve 103. (K103N, 18-33 kat direnç) pozisyonunda bir lizin'in asparagin'e değişimine karşılık gelir. RT'deki diğer aminoasit substitüsyonlarına ek olarak K103N'yi eksprese eden HIV varyantlarına karşı duyarlılıkta 100 kattan fazla kayıp gözlenmiştir.

Efavirenzin indinavir veya zidovudin + lamivudin ile kombinasyonu ile yapılan klinik çalışmalarda viral yükte anlamlı bir "rebound" görülen hastalardan alınan viral izolatlarda en sık görülen RT substitüsyonu K103N'dir. Bu mutasyon virolojik başarısızlık görülen efavirenz alan hastaların %90'ında görülmüştür. RT'nin 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 veya 225. pozisyonlarında da substitüsyonlar gözlenmiş fakat daha az sıklıkta ve genellikle yalnızca K103N ile birlikte ortaya çıkmıştır. RT'deki efavirenze dirençle ilişkili aminoasit substitüsyonlarının paterni efavirenzle birlikte kullanılan diğer antiviral ilaçlardan bağımsızdır.

Çapraz direnç:

Efavirenz, nevirapin ve delavirdinin hücre kültüründeki çapraz direnç profilleri K103N substitüsyonunun üç NNRTI'nin hepsine karşı duyarlılığın kaybına neden olduğunu göstermiştir. Delavirdine dirençli üç klinik izolatdan ikisi incelenmiş ve efavirenze çapraz dirençli olduğu ve K103N substitüsyonunu içerdiği bulunmuştur. RT'nin 236. pozisyonunda bir substitüsyon taşıyan üçüncü izolat ise efavirenze çapraz dirençli bulunmamıştır.

Efavirenz klinik çalışmalarına dahil olan ve tedavi başarısızlığı kanıtlanan (viral yükte "rebound") hastaların PBMC'lerinden alınan virüs suşları NNRTI'lara duyarlılık için değerlendirilmiştir. Daha önceden efavirenze dirençli şeklinde tanımlanan on üç izolat aynı zamanda nevirapin ve delavirdine de dirençli bulunmuştur. NNRTI'lara dirençli bu izolatlardan beşinde K103N veya RT'de 108. pozisyonunda bir valin-izolösün substitüsyonu (V108I) bulunmuştur. Efavirenz tedavisine yanıt vermeyen izolatlardan üçü hücre kültürü testlerinde efavirenze duyarlı olarak kalmış ve aynı zamanda nevirapin ve delavirdine de duyarlı bulunmuştur.

Efavirenz ve Pİ'ler arasındaki çapraz direnç potansiyeli düşüktür çünkü enzim hedefleri farklıdır. Efavirenz ile NRTI'lar arasındaki çapraz direnç potansiyeli, farklı bağlanma bölgelerinden ve farklı etki mekanizmalarından dolayı düşüktür.

Klinik etkililik

Efavirenz ilerlemiş HIV hastalığı olan (CD4 sayısı < 50 hücre/mm³) veya Pİ veya NNRTI deneyimi olan hastalarda kontrollü çalışmalarla incelenmemiştir. Kontrollü çalışmalarda didanozin veya zalsitabini içeren kombinasyonlarla klinik deneyim sınırlıdır.

NRTI'ler ve/veya Pİ'ler ile efavirenz kombinasyonunu inceleyen yaklaşık bir yıl süreli iki kontrollü çalışma (006 ve ACTG 364) daha önce antiretroviral tedavi almamış ve NRTI deneyimli HIV enfeksiyonu bulunan hastalarda viral yükün test ölçüm sınırının altına düştüğünü ve CD4 lenfosit sayısının arttığını göstermiştir. Çalışma 020 NRTI deneyimli hastalarda 24 hafta boyunca benzer aktiviteyi göstermiştir. Bu çalışmalarda efavirenz dozu günde 600 mg, indinavir dozu ise efavirenz ile birlikte kullanımda 8 saatte bir 1.000 mg ve efavirenz olmadan kullanıldığında 8 saatte bir 800 mg'dır. Nelfinavir dozu günde üç kez 750 mg'dır. Bu çalışmaların her birinde NRTI'lerin 12 saatte bir verilen standart dozları kullanılmıştır.

Çalışma 006: çalışmaya girişte daha önce efavirenz, lamivudin, NNRTI ve Pİ kullanmamış olmaları gereken 1266 hastada efavirenz + zidovudin + lamivudin veya efavirenz + indinavir ile indinavir + zidovudin + lamivudini karşılaştıran randomize, açık etiketli çalışma. Başlangıçtaki ortalama CD4 hücre sayısı 341 hücre/mm³ ve başlangıçtaki ortalama HIV-RNA düzeyi 60.250 kopya/mL'di. Çalışma 006'nın en az 48 hafta süreyle çalışmaya devam eden 614 hastayı içeren bir alt gruptaki etkililik sonuçları Tablo 2'de gösterilmektedir. "Yanıt veren hastaların oranı" analizinde (çalışmayı tamamlamayanlar = başarısızlık analizi [NC = F]), çalışmadan herhangi bir nedenle erken ayrılan veya test ölçüm sınırının üzerindeki bir ölçümden önce veya sonra eksik bir HIV-RNA ölçümü bulunan hastaların eksik zaman noktalarında HIV-RNA'ları >50 kopya/mL veya > 400 kopya/mL olarak kabul edildi.

Tablo 2: Çalışma 006'nın etkililik sonuçları

		Yanıt veren hasta oranları (NC = F ^a) Plazma HIV-RNA		Başlangıca göre ortalama değişim- CD4 hücre sayısı Hücre/mm ³ (S.H. ^c)
		<400 kopya/mL (%95 G.A. ^b)	<50 kopya/mL (%95 G.A. ^b)	
Tedavi rejimi ^d	n	48 hafta	48 hafta	48 hafta
EFV+ZDV+3TC	202	%67 (%60, %73)	%62 (%55, %69)	187 (11,8)
EFV+IDV	206	%54 (%47, %61)	%48 (%41, %55)	177 (113)
IDV+ZDV+3TC	206	%45 (%38, %52)	%40 (%34, %47)	153 (123)

^a NC = F, çalışmayı tamamlamayanlar = başarısızlık.

^b G.A.: Güven aralığı

^c S.H.: Standart hata

^d Efv: efavirenz; Zdv, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir

Çalışma 006'nın 168 haftalık uzun süreli sonuçları (160 hasta Efv + IDV tedavisiyle, 196 hasta Efv + ZDV + 3TC tedavisiyle ve 127 hasta IDV + ZDV + 3TC tedavisiyle çalışmayı tamamladı) HIV RNA < 400 kopya/mL ve HIV RNA < 50 kopya/mL olan hastaların oranları ve CD4 hücre sayısında başlangıca göre ortalama değişim bakımından yanıtın kalıcılığını ortaya koymaktadır.

ACTG 364 ve 020 çalışmalarının etkililik sonuçları Tablo 3'te sunulmaktadır. Çalışma ACTG 364 NRTI'lerle tedavi edilen ancak Pİ'ler veya NNRTI'ler ile tedavi edilmeyen 196 hastayı dahil etti.

Çalışma 020'ye NRTI'lerle tedavi edilen, ancak Pİ'ler veya NNRTI'ler ile tedavi edilmeyen 327 hasta dahil edildi. Hekimlerin çalışmanın başında hastalarının NRTI rejimini değiştirmelerine izin verildi. Tedaviye yanıt veren hasta oranları NRTI'lerde değişiklik yapılan hastalarda en yüksekti.

Tablo 3: Çalışma ACTG 364 ve 020'nin etkililik sonuçları

Çalışma No/ Tedavi Rejimleri ^b	Yanıt veren hasta oranları (NC =F ^a) Plazma HIV-RNA					Başlangıca göre değişim- CD4 hücre sayısı	
	n	%	(%95 GA ^c)	%	(%95 GA)	hücre/m ³	(S.H. ^d)
Çalışma ACTG 364 48 hafta			<500 kopya/mL		<50 kopya/mL		
EFV+NfV+NRTI'lar	65	70	(59, 82)	---	---	10	(17,9)
EFV+NRTI'lar	65	58	(46, 70)	---	---	7	(21)
NfV+NRTI'lar	66	30	(19, 42)	---	---	11	(13,6)
						4	
						94	
Çalışma 020 24 hafta			<400 kopya/mL		<50 kopya/mL		
EFV+IDV+NRTI'lar	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104	(9,1)
IDV+NRTI'lar	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77	(9,9)

^a NC=F çalışmayı tamamlamayanlar, başarısızlık

^b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudin; 3TC, lamivudin; IDV, indinavir; NRTI, nükleozid revers transcriptaz inhibitörü; NfV, nelfinavir.

^c G.A., Güven aralığı

^d S.H.: Standart hata

--- yapılmadı.

Pediyatrik popülasyon:

ACTG 382, NRTI deneyimli 57 pediyatrik hastada (3-16 yaş arası) devam eden, açık bir çalışmadır ve nelfinavir (günde üç kez 20 - 30 mg/kg) ve bir veya daha fazla NRTI ile birlikte efavirenzin farmakokinetik özelliklerini, antiviral aktivitesini ve güvenliğini karakterize eder. Efavirenzin başlangıç dozu, 600 mg dozun eşdeğeridir (vücut ağırlığına dayanarak hesaplanan beden büyüklüğüne göre düzeltme yapıldı). 48 haftada plazma HIV-RNA < 400 kopya/mL olan hastaların yüzdesini hesaplayan NC = F analizindeki yanıt oranı %60 (%95 GA 47, 72) ve plazma HIV-RNA < 50 kopya/mL olan hastaların yüzdesinden hesaplanan yanıt oranı %53'dür (GA 40, 66). Ortalama CD4 hücre sayısı başlangıca göre 63 ± 34,5 hücre/mm³ artmıştır. Yanıtın kalıcılığı erişkin hastalardakiyle benzerdir.

5.2. Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Emilim:

Doruk efavirenz plazma konsantrasyonlarına (1,6 - 9,1 mikrom) enfekte olmamış gönüllülere 100 mg'dan -1.600 mg'a kadar oral tekli dozlar uygulandıktan sonra 5 saatte ulaşıldı. C_{maks} ve EAA'da doza bağlı artışlar 1600 mg'a kadar dozlarda görüldü; artışlar, orantılı artıştan daha azdır ve bu, daha yüksek dozlarda emilimin azaldığını düşündürmüştür. Pik plazma konsantrasyonlarına kadar geçen zaman (3-5 saat) çoklu dozajdan sonra değişmemiştir ve kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 6-7 günde ulaşılmıştır.

HIV enfeksiyonlu hastalarda kararlı durumda ortalama C_{maks} , ortalama C_{min} ve ortalama EAA günde 200 mg, 400 mg ve 600 mg dozlarında doğrusaldır. Günde bir kez 600 mg efavirenz alan 35 hastada kararlı durumdaki C_{maks} $12,9 \pm 3,7$ mikroM (%29) [ortalama $\pm$ S.S. (%V.K.)], kararlı durumdaki C_{min} $5,6 \pm 3,2$ mikroM (%57) ve EAA 184 ± 73 mikroM·saattir (%40).

Gıdaların etkisi: Enfekte olmamış gönüllülere uygulanan tekli 600 mg efavirenz film kaplı tabletlerinin EAA ve C_{maks} değerleri yüksek oranda yağ içeren bir öğünle verildiğinde açken verilmesine göre sırasıyla %28 (%90 GA: %22 – 33) ve %79 (%90 GA: %58 – 102) artmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Dağılım:

Efavirenz başta albümin olmak üzere insan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (yaklaşık %99,5 – 99,75). En az bir ay süreyle günde bir kez 200 - 600 mg efavirenz alan HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda (n = 9) beyin-omurilik sıvısındaki konsantrasyonlar plazma konsantrasyonunun %0,26- %1,19'u arasındadır (ortalama %0,69). Bu oran, efavirenzin plazmada proteinlere bağlanmayan (serbest) fraksiyonuna göre yaklaşık 3 kat daha yüksektir.

Biyotransformasyon:

İnsanlardaki çalışmalar ve insan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar efavirenzin esas olarak sitokrom P450 sistemi tarafından hidroksillenmiş metabolitlere dönüştüğünü ve ardından bu hidroksillenmiş metabolitlerin glukuronidasyona uğradığını göstermiştir. Bu metabolitler esasen HIV-1'e karşı etkisizdir. *İn vitro* çalışmalar CYP3A4 ve CYP2B6'nın efavirenz metabolizmasından sorumlu başlıca izozimler olduğunu ve efavirenzin P450 izozimleri 2C9, 2C19 ve 3A4'ü inhibe ettiğini göstermektedir. *İn vitro* çalışmalarda efavirenz yalnızca klinikte ulaşılanın çok daha üzerindeki konsantrasyonlarda CYP2D6 ve CYP1A2'yi inhibe etmiş ve CYP2E1'i inhibe etmemiştir.

Efavirenzin plazma düzeyi, CYP2B6 izoenziminin homozigot G516T genetik varyantına sahip olan hastalarda artabilir. Bu tip bir ilişkinin klinik sonuçları bilinmemektedir; ancak efavirenz ile ilişkili advers olayların sıklığı ve şiddetinde artış potansiyeli dışlanamaz.

Efavirenzin CYP3A4 ve CYP2B6'yı indüklediği ve bu yolla kendi metabolizmasında indüksiyona yol açtığı gösterilmiştir. Bu durum bazı hastalar için klinik yönden önemli olabilir. Enfekte olmamış gönüllülerde 10 gün süreyle günde 200 - 400 mg çoklu dozlar, tekli doz uygulamasına kıyasla öngörülenden daha düşük birikim (%22 - 42 daha düşük) ve daha kısa terminal yarılanma ömrüne yol açmıştır (bkz. eliminasyon). Efavirenzin UGT1A1'i indüklediği de gösterilmiştir. Raltegravire (bir UGT1A1 substratı) maruziyet efavirenz varlığında azalır (bkz. Bölüm 4.5, Tablo 1).

İn vitro veriler efavirenzin CYP2C9 ve CYP2C19'u inhibe ettiğini ortaya koysa da, efavirenz ile birlikte uygulandıklarında bu enzimlerin substratlarına *in vivo* koşullarda maruz kalımların hem azaldığına hem de arttığına dair çelişkili raporlar alınmıştır. Eş zamanlı uygulamanın net etkisi belirsizdir.

Eliminasyon:

Efavirenz, görece uzun terminal yarılanma ömrüne sahiptir: tekli dozlardan sonra en az 52 saat ve çoklu dozlardan sonra 40 - 55 saat. Radyoizotopla işaretlenmiş efavirenz dozunun yaklaşık %14 – 34'ü idrarda tespit edilmiş ve %1'inden azı idrarla değişmemiş efavirenz olarak atılmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer bozukluğu:

Bir tekli doz çalışmasında, şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh Sınıf C) olan bir hastada yarı ömür iki katına yükselmiştir; bu durum, çok daha yüksek birikim düzeyi potansiyeline işaret etmektedir. Bir çoklu doz çalışmasında, hafif karaciğer bozukluğu (Child-Pugh Sınıf A) olan hastalarda efavirenz farmakokinetiğinde kontrollere kıyasla anlamlı bir etki ortaya konmamıştır. Orta derecede veya şiddetli karaciğer bozukluğunun (Child-Pugh Sınıf B veya C) efavirenz farmakokinetiğini etkileyip etkilemediğine dair yeterli veri bulunmamaktadır.

Cinsiyet, ırk, yaşlılar:

Sınırlı veriler kadınların yanısıra Asyalı ve Pasifik adalarında yaşayan kişilerde efavirenz maruz kalımının daha yüksek olabileceğini ileri sürse de, kadınlar ve bu kişilerde efavirenz tolerabilitesi daha düşük görünmemektedir. Yaşlılarda farmakokinetik çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Efavirenzin 600 mg dozuna eşdeğer dozu alan, 49 pediyatrik hastada (vücut ağırlığına dayanarak hesaplanan beden büyüklüğüne göre düzeltme yapıldığında) kararlı durumdaki C_{maks} 14,1 mikrom ve kararlı durumdaki C_{min} 5,6 mikrom ve EAA 216 mikrom·saattir. Efavirenzin pediyatrik hastalardaki farmakokinetik özellikleri erişkinler ile benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Efavirenz, konvansiyonel genotoksisite deneylerinde mutajenik veya klastojenik değildir.

Efavirenz sıçanlarda fetal rezorpsiyonlara yol açmıştır. İnsanlardakine benzer plazma efavirenz konsantrasyonlarına yol açan dozların verildiği, efavirenz ile tedavi edilen makak maymunlarının 20 fetus veya yeni doğmuş yavrusundan 3'ünde malformasyon gözlenmiştir. Bir fetusta anensefali ve tek taraflı anoftalmi ile birlikte dilde sekonder büyüme, diğerinde mikrooftalmi ve üçüncü fetusta damak yarığı gözlenmiştir. Efavirenz ile tedavi edilen sıçanlarda ve tavşanlarda fetus malformasyonları gözlenmemiştir.

Önerilen dozun verildiği insanlardakine kıyasla yaklaşık 2 kat daha yüksek EAA değerlerine yol açan bir efavirenz dozunun 1 yıl veya daha uzun süre verildiği makak maymunlarında biliyer hiperplazi gözlenmiştir. Dozaj kesildikten sonra biliyer hiperplazi gerilemiştir. Sıçanlarda biliyer fibroz gözlenmiştir. Önerilen dozun verildiği insanlardakine kıyasla 4-13 kat daha yüksek plazma EAA değerlerine yol açan dozlarda efavirenzi 1 yıl veya daha uzun alan bazı maymunlarda sürekli olmayan konvülsiyonlar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4, 4.8).

Karsinojenite çalışmalarında dişi farelerde hepatik ve pulmoner tümörlerin insidansında artış görülürken, erkek farelerde görülmemiştir. Tümör oluşum mekanizması ve insanlar açısından potansiyel önemi bilinmemektedir.

Erkek farelerde, erkek ve dişi sıçanlarda karsinojenite çalışmaları negatiftir. İnsanlardaki karsinojenik potansiyeli bilinmemesine rağmen bu veriler ışığında efavirenzin klinik yararının insanlardaki potansiyel karsinojenik riskten fazla olduğu görülmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Kroskarmeloz sodyum

Mikrokristalin selüloz

Sodyum laurilsülfat

Hidroksipropilselüloz
Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir)
Magnezyum stearat

Film kaplama
Hipromelloz (E464)
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol 400
Sarı demir oksit (E172)
Karnauba mumu

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, plastik burgulu kapaklı bir plastik şişede, 30 film kaplı tablet halinde piyasaya sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: 0212 336 10 00
Fax: 0212 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

120/5

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.09.2006
Ruhsat yenileme tarihi: 19.01.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ