

## 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.....249.6 mg

Sodyum.....60 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/mm<sup>3</sup> veya proteaz inhibitörü (PI) içeren rejimlerle tedaviden sonra başarısız olunmuş kişilerde, STOCRIN ile ilgili yeterli çalışma yapılmamıştır. PI'lerin efavirenz ile çapraz direnci bildirilmemiş olsa da STOCRIN içeren rejimlerle yapılan tedavi başarısız olduktan sonra PI 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, PI'larla birlikte veya PI'lar olmadan (bkz. bölüm 4.5) günde bir defa oral 600 mg'dır.

Efavirenz 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).

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**

Etkin 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, pimozid, bepridil veya ergot alkaloidleri (örneğin 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 (örneğin: 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).

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Efavirenz tek başına HIV tedavisi için kullanılmamalıdır ya da başarılı olmamış bir tedavi rejimine tek başına eklenmemelidir. Diğer tüm nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörlerinde (NNRTI) olduğu gibi, efavirenz de tek başına uygulandığında hızla viral direnç gelişir. 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 fumaratın üçünü bir arada içeren sabit kombinasyon tableti ile birlikte uygulanması önerilmez.

Gingko 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.

Mevcut antiretroviral tedavinin (efavirenz dahil) cinsel temas veya kan kontaminasyonu yoluyla HIV bulaşma riskini ortadan kaldırdığının kanıtlanmadığı konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Uygun tedbirler alınmaya devam edilmelidir.

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 hastalarda ciddi psikiyatrik advers reaksiyon oluşma riski daha fazladır. Özellikle daha önceden depresyon geçmişi olan hastalarda şiddetli depresyon daha yaygın olarak ortaya çıkmıştır. Pazarlama sonrasında şiddetli depresyon, intiharla ölüm, hezeyanlar ve psikoz benzeri davranışlar rapor edilmiştir. Hastalar eğer şiddetli depresyon, intihar eğilimi veya psikoz belirtileri gösteriyorlarsa hemen doktorlarıyla temasa geçmeleri konusunda uyarılmalıdır. Belirtiler efavirenz kullanımı ile ilgili olabilir ve bu durumda tedaviye devam etmenin yararları ile risklerinden hangisinin daha ağır bastığı değerlendirilmelidir (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 ortaya çıkar ve genellikle ilk 2-4 haftada sona erer. Eğer bu tür semptomlar görülürse hastalara bunların tedavinin devamında iyileşeceği ve daha az sıklıkta görülen psikiyatrik belirtilerin başlangıcının bir habercisi olmadığı anlatılmalıdır.

*Nöbetler:* Genellikle daha önce nöbet geçirdiği bilinen hastalarda, efavirenz ile konvülsiyonlara gözlenmiştir. Primer olarak karaciğerde metabolize edilen antikonvülzan tıbbi ürünleri eş zamanlı alan hastalarda (örneğin 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.

*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 haftalar ile ilk aylar arasında gözlemlenmiştir. Bununla ilgili örnekler, sitomegalovirüs retinitisi, 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.

*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 güvenilirlik 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 yüksekse 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.

Geriyatrik 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, Lapp laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu tıbbi ürünü kullanmamaları gerekir.

Sodyum: Bu tıbbi ürün her bir tablette 60 mg sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Efavirenz CYP3A4, CYP2B6 ve UGT1A1'in *in vivo* indükleyicisidir. Bu enzimlerin substratları olan bileşikler, efavirenz ile birlikte uygulandığında plazma konsantrasyonlarını düşürebilir. *In vitro* efavirenz CYP3A4'ün inhibitörüdür. Teorik olarak, efavirenz CYP3A4 substratına maruz kalmayı arttırabilir ve dar terapötik CYP3A4 substratı 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 (örneğin ritonavir) ya da gıdalar (örneğin greyfurt suyu) ile aynı zamanda verildiğinde artabilir. Bu enzimleri indükleyen bileşikler veya bitkisel preparatlar (örneğin Ginkgo biloba 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.).

### **Pedivatrik popülasyon**

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

#### **Birlikte uygulama için kontrendikasyonlar**

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

*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 induksiyonu 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 indukleyici 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**

<b>Tedavi alanına göre ilaçlar (doz)</b>	<b>İlaç seviyeleri üzerindeki etkiler EAA, C<sub>maks</sub> ve C<sub>min</sub>'de ortalama yüzde değişim ve mevcutsa güven aralığı<sup>a</sup> (mekanizma)</b>	<b>Efavirenz ile birlikte uygulanması ile ilgili öneriler</b>
<b>ANTI-ENFEKTİFLER</b>		
<b>HIV antiviralleri</b>		
<b>Proteaz inhibitörleri (PI)</b>		
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 <sub>maks</sub> : %17↑* (%8↑ ila %27↑) C <sub>min</sub> : %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 <sub>maks</sub> : ↔*/** (%5↓ ila %26↑) C <sub>min</sub> : %12↑*/** (%16↓ ila %49↑)  (CYP3A4 induksiyonu).  *Efavirenz olmadan günde bir kez akşamları Atazanavir 300 mg /ritonavir 100 mg ile karşılaştırıldığında. Atazanavir C <sub>min</sub> '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 <sub>min</sub> : ↓ %31 C <sub>maks</sub> : ↓ %15 (CYP3A4 induksiyonu) Efavirenz: EAA: ↑ %21 C <sub>min</sub> : ↑ %17 C <sub>maks</sub> : ↑ %15 (CYP3A4 inhibisyonu)	Efavirenz ile birlikte günde bir kez darunavir/ritonavir 800/100 mg'nin kombine kullanımı optimalin altında darunavir C <sub>min</sub> 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 <sub>min</sub> : %40↓ İndinavir 1000 mg q8h ile günlük efavirenz 600 mg birlikte verildiğinde indinavir maruz kalımlarında benzer bir azalma beklenir. (CYP3A4 induksiyonu)  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/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) <sup>b</sup> C <sub>maks</sub> : %17 ↓ (↓%6'dan ↓ %26'ya kadar) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : %50 ↓ (↓%40'tan ↓ %59'a kadar) <sup>b</sup>	İndinavir veya indinavir /ritonavir ile verildiğinde efavirenzde doz ayarlaması yapılması gerekmez.

	<p>Efavirenz: Klinik yönden anlamlı farmakokinetik etkileşim yoktur. Ritonavir ve efavirenz ile birlikte verildiğinde indinavir için geometrik ortalama <math>C_{min}</math> (0.33 mg/L) indinavirin tek başına 800 mg q8h verilmesine göre geçmişteki ortalama <math>C_{min}</math>'den (0.15 mg/L) daha yüksek bulunmuştur. HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda (n=6) indinavir ve efavirenz'in farmakokinetikleri genel olarak enfekte olmayan gönüllülerin verileriyle benzerdir.</p>	<p>Aynı zamanda aşağıdaki ritonavir satırına bakınız.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir yumuşak kapsül veya oral solüsyon/Efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavir tabletleri /Efavirenz</p> <p>(400/100 mg günde iki kez /600 mg günde bir kez)</p> <p>(500/125 mg günde iki kez /600 mg günde bir kez)</p>	<p>Lopinavir maruz kalımında önemli bir azalma oluşur.</p> <p>Lopinavir konsantrasyonları: %30-40↓</p> <p>Lopinavir konsantrasyonları: lopinavir/ritonavir 400/100 mg günde iki kez (efavirenz yokken) ile benzerdir.</p>	<p>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.</p>
<p>Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8h/600 mg günde bir kez)</p>	<p>Nelfinavir: EAA: %20↑ (↑%8'den ↑ %34'e kadar) <math>C_{maks}</math>: % 21↑ (↑%10'dan ↑ %33'e kadar) Kombinasyon genellikle iyi tolere edilir.</p>	<p>Bu tıbbi ürünlerin ikisi için de doz ayarlaması gerekmez.</p>
<p>Ritonavir/Efavirenz (500 mg günde iki kez /600 mg günde bir kez)</p>	<p>Ritonavir: Sabah EAA: %18↑ (↑%6'dan ↑ %33'e kadar) Akşam EAA: ↔ Sabah <math>C_{maks}</math>: %24 ↑ (↑%12'den ↑ %38'e kadar) Akşam <math>C_{maks}</math>: ↔ Sabah <math>C_{min}</math>: %42↑ (↑%9'dan ↑%86'ya kadar)<sup>b</sup> Akşam <math>C_{min}</math>: %24↑ (↑%3'ten ↑ %50'e kadar)<sup>b</sup> Efavirenz: EAA: %21 ↑ (↑%10'dan ↑ %34'e kadar)</p>	<p>Efavirenz düşük doz ritonavir ile birlikte kullanıldığında farmakodinamik etkileşimlere bağlı olarak efavirenz ile ilişkili istenmeyen olayların insidansında artış olasılığı göz önüne alınmalıdır.</p>



	<p><math>C_{maks}</math>: %14 ↑ (↑%4'ten ↑ %26'ya kadar)  <math>C_{min}</math>: %25 ↑ (↑%7'den ↑ %46'ya kadar)<sup>b</sup>  (CYP aracı oksidatif metabolizmanın inhibisyonu)</p> <p>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.</p>	
Sakinavir/ritonavir/Efavirenz	Etkileşim çalışması yoktur.	Doz önerisi yapılabilmesi için veri bulunmamaktadır. Aynı zamanda yukarıdaki ritonavir satırına bakınız. Efavirenzin sakonavir ile birlikte, tek proteaz inhibitörü olarak kullanılması önerilmez.
<b>CCR5 antagonisti</b>		
Maravirok/Efavirenz (günde iki kez 100 mg/günde bir kez 600 mg)	Maravirok: EAA <sub>12</sub> : ↓%45 (↓%38 ila ↓%51) $C_{maks}$ : ↓%51 (↓%37 ila ↓%62) Efavirenz konsantrasyonları ölçülmemiştir, hiçbir etki beklenmemektedir.	Maravirok içeren tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgilerine bakınız.
<b>İntegraz zincir transferi inhibitörü</b>		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg'lık tek doz/ - )	Raltegravir: EAA: ↓%36 C <sub>12</sub> : ↓%21 $C_{maks}$ : ↓%36 (UGT1A1 indüksiyonu)	Raltegravir için doz ayarlaması gerekmemektedir.
<b>NRTI ve NNRTI'lar</b>		
NRTI'lar /Efavirenz	Efavirenz ile NRTI'ların (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.	Bu tıbbi ürünlerin ikisi için de doz 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.
<b>Hepatit C antiviralleri</b>		
Boseprevir/Efavirenz (günde 3 kez 800 mg/günde bir kez 600 mg)	Boseprevir: EAA: ↔% 19* C <sub>maks</sub> : ↔ %8 C <sub>min</sub> : ↓ %44 Efavirenz: EAA: ↔ %20 C <sub>maks</sub> : ↔ %11 (CYP3A induksiyonu – 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 konsantrasyonları azalmıştır. Boseprevirin vadi konantrasyonlarında 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 <sub>maks</sub> : ↓ %14 (↓ %3 ila ↓ %24) C <sub>min</sub> : ↓ %25 (↓ %14 ila ↓ %34) Efavirenz: EAA: ↓ %18 (↓ %10 ila ↓ %26) C <sub>maks</sub> : ↓ %24 (↓ %15 ila ↓ %32) C <sub>min</sub> : ↓ %10 (↑ %1 ila ↓ %19) (efavirenz ile CYP3A induksiyonu)	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 ile ↓74) C <sub>maks</sub> : ↓ %51 (↓%46 ile ↓ %56) C <sub>min</sub> : ↓ %91 (↓%88 ile ↓ %92) Efavirenz: EAA: ↔ C <sub>maks</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Etkisiz (↔) ortalama oranda ≤%20 düşüş veya ortalama oranda ≤%25 artış (CYP3A4 enzim induksiyonu)	Simeprevirin efavirenz ile eş zamanlı uygulanması, CYP3A'un 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.
<b>Antibiyotikler</b>		
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 <sub>maks</sub> : %26 ↓ (↓%15 'ten ↓ %35'e	Klaritromisinin plazma seviyesindeki bu değişikliklerin klinik önemi bilinmemektedir.

	<p>kadar) Klaritromisin: 14-hidroksimetabolit: EAA: %34 ↑ (↑%18 'den ↑ %53'e kadar) C<sub>maks</sub>: %49 ↑ (↑%32'den ↑ 69'a kadar) Efavirenz: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: %11 ↑ (↑%3'ten ↑ %19'a kadar) (CYP3A4 indüksiyonu) Efavirenz ve klaritromisin alan enfekte olmamış gönüllülerden %46'sında döküntü gelişmiştir.</p>	<p>Klaritromisine alternatifler (örn. azitromisin) düşünülebilir. Efavirenz için doz ayarlaması yapmak gerekmez.</p>
Diğer makrolid antibiyotikler (örn eritromisin)/Efavirenz	Etkileşim çalışması yoktur.	Doz önerisi yapılabilmesi için veri bulunmamaktadır.
<b>Antimikobakteriyaller</b>		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg günde bir kez /600 mg günde bir kez)	<p>Rifabutin: EAA: %38 ↓ (↓%28'den ↓ %47'ye kadar) C<sub>maks</sub>: %32 ↓ (↓%15'ten ↓ %46'ya kadar) C<sub>min</sub>: %45 ↓ (↓%31'den ↓ %56'ya kadar) Efavirenz: EAA: ↔ C<sub>maks</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: %12 ↓ (↓%24'ten ↑ %1'e kadar) (CYP3A4 indüksiyonu)</p>	<p>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).</p>
Rifampisin/Efavirenz (600 mg günde bir kez /600 mg günde bir kez)	<p>Efavirenz: EAA: %26 ↓ (↓%15'ten ↓ %36'ya kadar) C<sub>maks</sub>: % 20↓ (↓%11'den ↓ %28'e kadar) C<sub>min</sub>: %32↓ (↓%15'ten ↓ %46'ya kadar) (CYP3A4 ve CYP2B6 indüksiyonu)</p>	<p>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.</p>
<b>Antifungaller</b>		
İtrakonazol/Efavirenz (200 mg q12h/600 mg günde bir kez)	<p>İtrakonazol: EAA: %39 ↓ (↓%21'den ↓ %53'e kadar) C<sub>maks</sub>: %37 ↓ (↓%20'den ↓ %51'e kadar) C<sub>min</sub>: % 44↓ (↓%27'den ↓ %58'e kadar)</p>	<p>İtrakonazol için doz önerisi verilemediğinden alternatif bir antifungal tedavi düşünülmelidir.</p>

	(itrazonazol konsantrasyonunda azalma: CYP3A4 indüksiyonu) Hidroksitrazonazol: EAA: %37 ↓ (↓%14'ten ↓ %55'e kadar) C <sub>maks</sub> : %35 ↓ (↓%12'den ↓ %52'ye kadar) C <sub>min</sub> : %43 ↓ (↓%18'den ↓ %60'a kadar) Efavirenz: Klinik yönden anlamlı farmakokinetik değişiklik yoktur.	
Posakonazol/Efavirenz --/günde bir kez 400 mg	Posakonazol: EAA: ↓%50 C <sub>maks</sub> : ↓%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/Efavirenz (400 mg günde iki kez /300 mg günde bir kez)	Vorikonazol: EAA: %77 ↓ C <sub>maks</sub> : %61 ↓ Efavirenz: EAA: %44 ↑ C <sub>maks</sub> : %38 ↑  Vorikonazol: EAA: %7 ↓ (↓%23'ten ↑ %13'e kadar)* C <sub>maks</sub> : %23 ↑ (↓%1'den ↑ %53'e kadar)* Efavirenz: EAA: %17 ↑ (↑%6'dan ↑ %29'a kadar)** C <sub>maks</sub> : ↔** * Tek başına günde 2 kez 200 mg ile karşılaştırıldığında. **Tek başına günde 1 kez 600 mg ile karşılaştırıldığında.  (oksidasyon metabolizmasının yarışmalı inhibisyonu)	600 mg tablet lokal piyasada mevcut tek üründür bu nedenle efavirenz ve vorikonazolün birlikte kullanımına dair önerilen doz ayarlaması mümkün değildir.
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.
<b>ANTİMALARYAL İLAÇLAR</b>		
Artemeter/lumefantrin/Efavirenz (20/120 mg tablet, her biri 3 gün boyunca 4 tableti içeren 6 doz/günde bir kez 600 mg)	Artemeter: EAA: ↓%51 C <sub>max</sub> : ↓%21 Dihidroartemisinin: EAA: ↓%46	Artemeter, dihidroartemisinin veya lumefantrinin azalmış konsantrasyonları antimalaryal etkililikte

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

	konsantrasyonlarında azalma: CYP3A4 ve CYP2B6 indüksiyonu) Aktif karbamazepin epoksit metabolinin kararlı durum EAA, Cmaks ve Cmin değerleri değişmeden kalmaktadır. Efavirenz veya karbamezapinin 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.
<b>ANTİDEPRESANLAR</b>		
<b>Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI'lar)</b>		
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.
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.

<b>NOREPİNEFRİN VE DOPAMİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRÜ</b>		
Bupropion/Efavirenz [150 mg tekli doz (sürekli salımlı)/600 mg günde bir kez]	Bupropion: EAA: ↓%55 (↓%48 - ↓%62) C <sub>maks</sub> : ↓%34 (↓%21 - ↓%47) Hidroksibupropion: EAA: ↔ C <sub>maks</sub> : ↑%50 (↑%20 - ↑%80) (CYP2B6 indüksiyonu)	Bupropion dozajında artışlar klinik yanıt temel alınarak yapılmalıdır ancak bupropionun önerilen maksimum dozu aşılmamalıdır. Efavirenz için doz ayarlaması gerekmez.
<b>ANTİHİSTAMİNİKLER</b>		
Setirizin/Efavirenz (10 mg tek doz/600 mg günde bir kez)	Setirizin: EAA: ↔ C <sub>maks</sub> : %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.
<b>KARDİYOVASKÜLER AJANLAR</b>		
<b>Kalsiyum kanal blokörleri</b>		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg günde bir kez /600 mg günde bir kez)	Diltiazem: EAA: %69 ↓ (↓%55'ten ↓ %79'a kadar) C <sub>maks</sub> : % 60 ↓ (↓%50'den ↓ %68'e kadar) C <sub>min</sub> : %63 ↓ (↓%44'ten ↓ %75'e kadar) Dezasetil diltiazem: EAA: %75 ↓ (↓%59'dan ↓ %84'e kadar) C <sub>maks</sub> : %64 ↓ (↓%57'den ↓ %69'a kadar) C <sub>min</sub> : %62 ↓ (↓%44'ten ↓ %75'e kadar) N-monodezmetil diltiazem: EAA: %37 ↓ (↓%17'den ↓ 52'ye kadar) C <sub>maks</sub> : %28 ↓ (↓%7'den ↓ %44'e kadar) C <sub>min</sub> : %37 ↓ (↓%17'den ↓ %52'ye kadar) Efavirenz: EAA: %11 ↑ (↑%5'ten ↑ %18'e kadar) C <sub>maks</sub> : %16↑ (↑%6'dan ↑ %26'ya kadar) C <sub>min</sub> : %13↑ (↑%1'den ↑ %26'ya	Diltiazem doz ayarlaması klinik yanıtı göre yapılmalıdır (Diltiazemin kısa ürün bilgilerine bakınız). Efavirenz için doz ayarlaması yapmak gerekmez.

	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).
<b>LİPİD DÜŞÜRÜCÜ TIBBİ ÜRÜNLER</b>		
<b>HMG Ko-A redüktaz inhibitörleri</b>		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg günde bir kez /600 mg günde bir kez)	Atorvastatin: EAA: %43 ↓ (↓%34'ten ↓ %50'ye kadar) C <sub>maks</sub> : %12 ↓ (↓%1'den ↓ %26'ya kadar) 2-hidroksi atorvastatin: EAA: %35 ↓ (↓%13'ten ↓%40'a kadar) C <sub>maks</sub> : %13 ↓ (↓%0'dan ↓ %23'e kadar) 4-hidroksi atorvastatin: EAA: %4 ↓ (↓%0'dan ↓ %31'e kadar) C <sub>maks</sub> : %47 ↓ (↓%9'dan ↓ %51'e kadar) Total aktif HMG Ko-A redüktaz inhibitörleri: EAA: %34 ↓ (↓%21'den ↓ %41'e kadar) C <sub>maks</sub> : %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 <sub>maks</sub> : %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 <sub>maks</sub> : %76 ↓ (↓%63'ten ↓ %79'a kadar) Simvastatin asit: EAA: %58 ↓ (↓%39'dan ↓ %68'e kadar) C <sub>maks</sub> : %51 ↓ (↓%32'den ↓ %58'e kadar) Total aktif HMG Ko-A redüktaz inhibitörleri: EAA: %60 ↓ (↓%52'den ↓ %68'e	Kolesterol seviyeleri periyodik olarak izlenmelidir. Simvastatin için doz ayarlaması gerekebilir (Simvastatin için kısa ürün bilgilerine bakınız) Efavirenz için doz ayarlaması gerekmez.



	kadar) C <sub>maks</sub> : %62 ↓ (↓%55'ten ↓ %78'e kadar) (CYP3A4 indüksiyonu) Efavirenz ile atorvastatin, pravastatin veya simvastatinin birlikte uygulanması efavirenzin EAA veya C <sub>maks</sub> 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.
<b>HORMONAL KONTRASEPTİFLER</b>		
Oral: Etinilöstradiol+Norgestimat/ Efavirenz (günde bir kez 0.035 mg+0.25 mg/günde bir kez 600 mg)	Etinilöstradiol: EAA: ↔ C <sub>maks</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓%8 (↑%14 ila ↓%25) Norelgestromin (aktif metabolit): EAA: ↓%64 (↓%62 ila ↓%67) C <sub>maks</sub> : ↓%46 (↓%39 ila ↓%52) C <sub>min</sub> : ↓%82 (↓%79 ila ↓%85) Levonorgestrel (aktif metabolit): EAA: ↓%83 (↓%79 ila ↓%87) C <sub>maks</sub> : ↓%80 (↓%77 ila ↓%83) C <sub>min</sub> : ↓%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 süpresyonu 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	Etkileşim incelenmemiştir. Etonogestrel maruziyetinde azalma beklenebilir (CYP3A4 indüksiyonu). Efavirenze maruz kalan hastalarda etonogestrel ile kontraseptif başarısızlığa dair bazı	Hormonal kontraseptiflere ek olarak güvenilir bir bariyerli doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.6).

	pazarlama sonrası raporlar mevcuttur.	
<b>İMMUNSÜPRESANLAR</b>		
CYP3A4 yoluyla metabolize edilen immunsüpresanlar (örn. siklosporin, takrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Etkileşim çalışılmamıştır. İmmunsüpresanlara maruz kalımda azalma beklenebilir (CYP3A4 induksiyonu). 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.
<b>OPİOİDLER</b>		
Metadon/Efavirenz (stabil devam, 35-100 mg günde bir kez/ 600 mg günde bir kez )	Metadon: EAA: %52 ↓ (↓%33'ten ↓ %66'ya kadar) C <sub>maks</sub> : %45 ↓ (↓%25'ten ↓ %59'a kadar) (CYP3A4 induksiyonu) 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.	Hastalarda yoksunluk belirtileri monitorize edilmelidir. Yoksunluk semptomlarını hafifletmek için metadon dozunun yükseltilmesi gerekebilir.
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.

### **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 (örneğin oral veya diğer hormonal kontraseptifler) 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 (bkz. bölüm 5.3.).

Meningomiyelose 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 tabletiyle 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 fertilesini bozmamış (100 mg/kg/bid'e kadar olan dozlarda) ve tedavi edilen erkek sıçanların spermlerini veya yavrularını etkilememiştir (200 mg/bid'e 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 gösterdikleri takdirde araç ve 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 PI 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 (%8.0), baş ağrısı (%5.7), bitkinlikti (%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 düzeler. 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 güvenlilik 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=411, 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 ( $< 1/10.000$ ); 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, konfüzyon durumu, öfori hali, halüsinasyon, mani, paranoya, *psikoz*<sup>†</sup>, intihara teşebbüs, intihar düşüncesi

Seyrek: *delüsyon*<sup>††</sup>, *nevroz*<sup>††</sup>, *tamamlanmış intihar*<sup>†††</sup>

##### Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: *serebellar koordinasyon ve denge bozuklukları*<sup>†</sup>, dikkat dağınıklığı (%3.6), baş dönmesi (%8.5), baş ağrısı (%5.7), uyuklama (%2.0)\*

Yaygın olmayan: ajitasyon, amnezi, ataksi, anormal koordinasyon, konvülsiyonlar, anormal düşünceler\*, *titreme*<sup>†</sup>

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: bulanık görme

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: *kulak çınlaması*<sup>‡</sup>, vertigo

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: *sıcak basması*<sup>‡</sup>

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: abdominal ağrı, ishal, bulantı, kusma

Yaygın olmayan: pankreatit

### **Hepato-biliyer hastalıkları**

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

Yaygın olmayan: akut hepatit

Seyrek: *karaciğer yetmezliği*<sup>‡‡\*</sup>

### **Deri ve derialtı dokusu hastalıkları**

Çok yaygın: döküntü (%11.6)\*

Yaygın: pruritus

Yaygın olmayan: eritema multiforme, Stevens- Johnson sendromu\*

Seyrek: *fotoalerjik dermatit*<sup>‡</sup>

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan: jinekomasti

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: yorgunluk

\*Ayrıntılı bilgi için bkz. **Seçilen advers reaksiyonların açıklaması.**

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

<sup>‡‡</sup> 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.

### **Seçilen istenmeyen etkilerin açıklaması**

*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 başladıktan 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. Efavirenzle 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 %2.0'ye kadar değişmektedir. Pazarlama sonrası dönemde intihar sonucu ölüm, hezeyanlar ve psikoz-benzeri davranışlara 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 %19.0'unda (%2.0 şiddetli) görülürken kontrol rejimi alan hastaların %9.0'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 efavirenz 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.

*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 hiçbirisi 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 çalışmasında, aynı anda HIV ve Hepatit enfeksiyonu bulunan hastalarda AST'de normal aralığın üst sınırından >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).

### **Süpheli 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 ÖZELLİKLERİ**

### **5.1. Farmakodinamik özellikleri**

Farmakoterapötik grup: Sistemik antiretroviraller, NNRTI (Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri)

ATC Kodu: J05A G03

*Etki mekanizması:* Efavirenz HIV-1'in bir NNRTI'dir. Efavirenz HIV-1 revers transkriptazın (RT) yarışmaz bir inhibitörüdür ve HIV-2 RT veya hücrel DNA polimerazları ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) anlamlı derecede inhibe etmez.

*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 şekilde 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-izolösin 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 PI'lar arasındaki çapraz direnç potansiyeli düşüktür çünkü enzim hedefleri farklıdır. Efavirenz ile NRTI'lar arasındaki çapraz direnç potansiyeli, farklı bağlanma bölgelerinden ve farklı etki mekanizmalarından ötürü düşüktür.

#### *Klinik etkililik*

Efavirenz ilerlemiş HIV hastalığı olan (CD4 sayısı  $< 50$  hücre/mm<sup>3</sup>) veya PI veya NNRTI deneyimi olan hastalarda kontrollü çalışmalarla incelenmemiştir. Kontrollü çalışmalarda didanozin veya zalsitabini içeren kombinasyonlarla klinik deneyim sınırlıdır.

NRTI'ler ve/veya PI'lar 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 haftada 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 PI 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/mm<sup>3</sup> ve başlangıçtaki ortalama HIV-RNA düzeyi 60,250 kopya/mL'yd. 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 <sup>a</sup> ) Plazma HIV-RNA		Başlangıca göre ortalama değişim- CD4 hücre sayısı Hücre/mm <sup>3</sup> (S.E.M. <sup>c</sup> )
		<400 kopya/mL (%95 G.A. <sup>b</sup> )	<50 kopya/mL (%95 G.A. <sup>b</sup> )	
Tedavi rejimi <sup>d</sup>	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 (11.3)
IDV+ZDV+3TC	206	%45 (%38, %52)	%40 (%34, %47)	153 (12.3)

a NC = F, çalışmayı tamamlamayanlar = başarısızlık.

b GA: güvenlilik aralığı.

c S.E.M.: ortalamanın standart hatası.

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

		Yanıt veren hasta oranları (NC =F <sup>a</sup> ) Plazma HIV-RNA				Başlangıca göre değişim- CD4 hücre sayısı	
		n	%	(%95 GA <sup>c</sup> )	%	(%95 GA)	hücre/ mm <sup>3</sup>
Çalışma ACTG 364 48 hafta			<500 kopya/mL		<50 kopya/mL		
EFV+NFV+NRTI'lar	65	70	(59, 82)	---	---	107	(17.9)
EFV+NRTI'lar	65	58	(46, 70)	---	---	114	(21.0)
NFV+NRTI'lar	66	30	(19, 42)	---	---	94	(13.6)
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 GA, yanıt veren hasta oranının güvenlilik aralığı.

d S.E.M., ortalamanın standart hatası.

--- 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  $63 \pm 34.5$  hücre/mm<sup>3</sup> 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<sub>maks</sub> 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<sub>maks</sub>, ortalama C<sub>min</sub> 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<sub>maks</sub>  $12.9 \pm 3.7$  mikroM (%29) [ortalama  $\pm$  S.D. (% C.V.)], kararlı durumdaki C<sub>min</sub>  $5.6 \pm 3.2$  mikroM (%57) ve EAA  $184 \pm 73$  mikroM-saattir (%40).

*Gıdaların etkisi:* Enfekte olmamış gönüllülere uygulanan tekli 600 mg efavirenz film kaplı tabletlerinin EAA ve C<sub>maks</sub> 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. *In vitro* çalışmalar CYP3A4 ve CYP2B6'nın efavirenz metabolizmasından sorumlu başlıca izozimler olduğunu ve efavirenzin P450 izozimleri 2C9, 2C19 ve 3A4'ü inhibe ettiğini göstermektedir. *In 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 induksiyona 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).

*In 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 yapıldı) 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 güvenlilik verileri**

Klasik genotoksisite testlerinde efavirenz için mutajenik veya klastojenik etkiler gösterilmemiştir.

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

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'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Polipropilenden çocuk koruma kapaklı, HDPE şişelerde, 30 film 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 Atıkların Kontrolü Yönetmeliği"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:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**