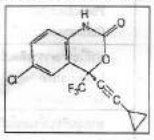
Efavirenz Tablets 600 mg

Therapeutic Category : Antiretroviral

Composition :
Each film coated tablet contains :
Efavirenz 600 mg

Structural Formula is :



Description :
Efavirenz is a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) specific, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). Efavirenz is chemically described as (4S)-6-chloro-4- (cyclopropylethynyl)-1, 4-dihydro-4-(trifluoromethyl)-2H-3,1-benzoxazin-2-one. Its molecular formula is $C_{14}H_9ClF_3NO_2$. Efavirenz is a white or almost white powder with a molecular weight of 315.68.

Mechanism of action :
Efavirenz is a non-nucleoside reverse transcriptase (RT) inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). Efavirenz activity is mediated predominantly by noncompetitive inhibition of HIV-1 RT.HIV-2 RT and human cellular DNA polymerases alpha, beta, gamma, and delta are not inhibited by efavirenz.

Indications :
Efavirenz tablets 600 mg in combination with other antiretroviral agents is indicated for the treatment of HIV-1 infection.

Dosage and administration :
Adults: The recommended dose of Efavirenz is 600 mg orally, once daily in combination with a protease inhibitor and/or nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). It is recommended that Efavirenz to be taken on an empty stomach, preferably at bed time. The increased efavirenz concentrations observed following administration of efavirenz 600 mg with food may lead to an increase in frequency of adverse events. Bed time dosing improves the tolerability of nervous system side-effects.
Pediatric use : It is recommended that Efavirenz to be taken on an empty stomach, preferably at bedtime.
The following table describes the recommended dose of efavirenz for pediatric patients 3 years of age or older and weighing between 10 and 40 kg. The recommended dose of efavirenz for pediatric patients weighing greater than 40 kg is 600 mg once daily.

Table 1 : Pediatric dose to be administered once daily

Body weight (kg)	Efavirenz dose (mg)
10 to < 15	200
15 to < 20	250
20 to < 25	300
25 to < 32.5	350
32.5 to< 40	400
> 40	600

Contraindications :
Efavirenz is contraindicated in patients with clinically significant hypersensitivity to any of its components. Efavirenz must not be administered concurrently with astemizole, cisapride, midazolam, triazolam or ergot alkaloids because competition for the cytochrome P450 3A4 enzyme by efavirenz could result in inhibition of metabolism of these drugs and create the potential for serious and/or life-threatening adverse events (for example, cardiac arrhythmias, prolonged sedation or respiratory depression).

Warnings and Precautions :
Drug Interactions :
Efavirenz is an inducer of CYP3A4 in vivo. Other compounds that are substrates of CYP3A4 may have decreased plasma concentrations when coadministered with efavirenz. In vitro studies have demonstrated that efavirenz inhibits 2C9, 2C19 and 3A4 isoenzymes in the range of observed efavirenz concentrations.
Coadministration of efavirenz with drugs primarily metabolized by these isoenzymes may result in altered plasma concentrations of the coadministered drug. Therefore, appropriate dose adjustments may be necessary for these drugs. Drugs which induce CYP3A4 acitvity (e.g.Phenobarbital, rifampin, rifabutin) would be expected to increase the clearance of efavirenz resulting in lowered plasma concentrations.
Drug interactions with Efavirenz are summarized in table:
Table 2 : Drugs That Should Not Be Coadministered With Efavirenz

Drug Class	Drugs Within Class Not To Be Coadministered With Efavirenz
Antihistamines Benzodiazepines GI Motility Agents Anti-Migraine	Astemizole, midazolam,trizola, Cisapride, ergot derivatives

Drug Name : Clarithromycin
Effect : clarithromycin concentration increased 14-OH metabolite concentration
Clinical Comment : Plasma concentrations decreased by Efavirenz; clinical significance unknown. In uninfected volunteers, 46% developed rash while receiving Efavirenz and clarithromycin. No dose adjustment of Efavirenz is recommended when given with clarithromycin. Alternatives to clarithromycin, such as azithromycin, should be considered (see Other Drugs, following table). Other macrolide antibiotics, such as erythromycin, have not been studied in combination with Efavirenz.

Drug Name : Indinavir
Effect : Decreased indinavir concentration
Clinical Comment : Increase indinavir dose from 800 mg to 1,000 mg every 8 hours.
Drug Name : Methadone
Effect : Decreased methadone concentration
Clinical Comment : Coadministration in HIV-infected individuals with a history of injection drug use resulted in decreased plasma levels of methadone and signs of opiate withdrawal. Methadone dose was increased by a mean of 22% to alleviate withdrawal symptoms. Patients should be monitored for signs of withdrawal and their methadone dose increased as required to alleviate withdrawal symptoms.

Drug Name : Ethinyl estradiol
Effect : Increased ethinyl estradiol concentration
Clinical Comment : Plasma concentrations increased by Efavirenz (efavirenz); clinical significance unknown. Because the potential interaction of efavirenz with oral contraceptives has not been fully characterized, a reliable method of barrier contraception should be used in addition to oral contraceptives.

Drug Name : Rifabutin
Effect : Decreased rifabutin concentration
Clinical Comment : Increase daily dose of rifabutin by 50% Consider doubling the rifabutin dose in regimens where rifabutin is given 2 or 3 times a week.

Drug Name : Rifampin
Effect : Decreased efavirenz concentration
Clinical Comment : Clinical significance of reduced efavirenz concentrations unknown. Established drug Interactions Decreased.

Drug Name : Ritonavir
Effect : Increased ritonavir concentration, increased efavirenz concentration
Clinical Comment : Combination was associated with a higher frequency of adverse clinical experiences (eg, dizziness, nausea, paresthesia) and laboratory abnormalities (elevated liver enzymes). Monitoring of liver enzymes is recommended when Efavirenz is used in combination with ritonavir.

Drug Name : Saquinavir
Effect : Decreased Saquinavir concentration
Clinical Comment : Should not be used as sole protease inhibitor in combination with Efavirenz

Other potentially clinically significant drug or herbal product interactions with Efavirenz

Anticoagulants : Warfarin	Potentially increased or decreased by Efavirenz
Anticonvulsants : Phenytoin Phenobarbital Carbamazepine	Potential for reduction in anticonvulsant and/ or efavirenz plasma levels; periodic monitoring of anticonvulsant plasma levels should be conducted.
Antifungals : Itraconazole Ketoconazole	Drug interaction studies with Efavirenz and these imidazole and triazole antifungals have not been conducted. Efavirenz has the potential to decrease plasma concentrations of itraconazole and ketoconazole.
Anti-HIV protease inhibitors : Saquinavir/ritonavir combination Amprenavir	No pharmacokinetic data are available. Efavirenz has the potential to decrease serum concentrations of amprenavir.
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	No studies have been performed with other NNRTIs.
St John's wort *(hypericum perforatum)*	Expected to substantially decrease plasma levels of efavirenz; has not been studied in combination with Efavirenz tablets.

General : Efavirenz must not be used as a single agent to treat HIV or added on as a sole agent to a failing regimen. As with all other non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, resistant virus emerges rapidly when efavirenz is administered as monotherapy. The choice of new antiretroviral agent(s) to be used in combination with efavirenz should take into consideration the potential for viral cross-resistance.

Psychiatric Symptoms : Serious psychiatric adverse experiences have been reported in patients treated with efavirenz. These include severe depression, suicidal ideation/attempts, aggressive behavior, paranoid reactions and manic reactions. Patients with a prior history of psychiatric disorders appear to be at greater risk for these psychiatric adverse experiences. Patients with serious psychiatric adverse experiences should seek immediate medical evaluation to assess the possibility that the symptoms may be related to the use of efavirenz, and if so, to determine whether the risk of continued therapy outweighs the benefits.

Skin Rash : Rash associated with blistering, moist desquamation or ulceration occurred in 0.9% of patients treated with efavirenz. The incidence of erythema multiforme or Stevens-Johnson Syndrome was approximately 0.1%. The median time to onset of rash in adults was 11 days and the median duration 16 days. The discontinuation rate for rash in clinical trials was 1.7%. Efavirenz must be discontinued in patients developing severe rash associated with blistering, desquamation, mucosal involvement or fever. Appropriate antihistamines and/or corticosteroids may improve the tolerability and hasten the resolution of rash.

Nervous System Symptoms : These include dizziness, insomnia, impaired concentration, somnolence, abnormal dreams and hallucinations. Nervous system symptoms usually begin during the first one or two days of therapy and generally resolve after the first 2-4 weeks. Patients should be informed that these common symptoms were likely to improve with continued therapy and were not predictive of subsequent onset of the less frequent psychiatric symptoms. Dosing at bedtime seems to improve the tolerability of these symptoms and can be recommended during the first weeks of therapy and in patients who continue to experience these symptoms. Patients should be altered to the potential for additive central nervous system effects when efavirenz is used concomitantly with alcohol or psychoactive drugs. Patients who experience central nervous system symptoms such as dizziness, impaired concentration and/or drowsiness should avoid potentially hazardous tasks such as driving or operating machinery.

Convulsions : Convulsions have been observed infrequently in patients receiving efavirenz, generally in the presence of known medical history of seizures. Patients who are receiving concomitant anticonvulsant medications primarily metabolized by the liver, such as phenytoin, carbamazepine and Phenobarbital, may require periodic monitoring of plasma levels. Caution must be taken in any patient with a history of seizures.

Liver Enzymes : In patients with know or suspected history of hepatitis B or C infection and in patients treated with other medications associated with liver toxicity, monitoring of liver enzymes is recommended. In patients with persistent elevations of serum transaminases to greater than 5 times the upper limit of normal range, the benefit of continued therapy with efavirenz needs to be weighed against the unknown risks of significant liver toxicity. Because of the extensive cytochrome P450-mediated metabolism of efavirenz and limited clinical experience in patients with hepatic impairment, caution must be exercised in administering efavirenz to these patients.

Cholesterol : Monitoring of cholesterol and triglycerides should be considered in patients treated with efavirenz. Fat Redistribution: Redistribution/accumulation of body fat, including central obesity, dorsocervical fat enlargement (buffalo hump), peripheral wasting, facial wasting, breast enlargement, and "cushingoid appearance", have been observed in patients receiving antiretroviral therapy. The mechanism and long term consequences of these events are currently unknown. A causal relationship has not been established.

Renal impairment : The pharmacokinetics of efavirenz have not been studied in patients with renal insufficiency. However, less than 1% of efavirenz is excreted unchanged in the urine, so the impact of renal impairment on efavirenz elimination should be minimal.

Pregnancy : Category C. Pregnancy should be avoided in women receiving efavirenz. Barrier contraception should always be used in combination with the other methods of contraception (e.g. oral hormonal contraceptives). Women of childbearing potential should undergo pregnancy testing prior to initiation of efavirenz. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Efavirenz should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus, such as in pregnant women without other therapeutic options.

Lactation : Since animal data suggest that efavirenz may be passed into breast milk, it is recommended that mothers taking efavirenz do not breast feed their infants. It has also been recommended that HIV-infected women do not breast feed their infants in order to avoid transmission of HIV.

Side Effects : The most significant adverse events observed in patients treated with efavirenz are nervous system symptoms, psychiatric symptoms and rash. A few cases of pancreatitis have been described, although a causal relationship with efavirenz has not been established. Asymptomatic increases in serum amylase levels were observed in a significantly higher number of patients treated with efavirenz 600 mg than in control patients. Increases in total cholesterol of 10-20% have been observed in some uninfected volunteers receiving efavirenz. Other side effects are allergic reactions, asthenia, abnormal coordination, ataxia, convulsions, hypoesthesia, paraesthesia, neuropathy, tremor, gynaecomastia, constipation, malabsorption, flushing, palpitations, hepatic enzyme increase, hepatic failure, hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia, arthralgia, myalgia, myopathy aggressive reaction, agitation, delusions, emotional lability, mania, neurosis, paranoia, psychosis, suicide, dyspnea, erythema multiforme, nail disorders, skin discoloration, Stevens-Johnson Syndrome, abnormal vision, tinnitus

Overdosage :
Some patients accidentally taking 600 mg twice daily have reported increased nervous system symptoms. One patient experienced involuntary muscle contractions. Treatment of overdose with efavirenz should consist of general supportive measures, including monitoring of vital signs and observation of the patient's clinical status. Administration of activated charcoal may be used to aid removal of unabsorbed efavirenz. There is no specific antidote for overdose with efavirenz. Since efavirenz is highly protein bound, dialysis is unlikely to remove significant quantities from blood.

KEEP AWAY FROM THE REACH OF CHILDREN

Storage : Store in a dry place, below 25°C. Protect from light.

Presentation:
Efavirenz Tablets 600 mg : 30 Tablets in a HDPE container.

Manufactured by :
Emcure®
PHARMACEUTICALS LTD.
Hinjwadi, Pune 411 057, INDIA.

Imported and Distributed by :
The Government Pharmaceutical Organization, Bangkok, Thailand

5100040871N01

[illegible]เอฟฟาไวเร็นซ์ 600 ม.ก.

Efavirenz 600 มิลลิกรัม เป็นยาเม็ดแบบเคลือบฟิล์มซึ่งมีตัวยาสำคัญคือ Efavirenz ในขนาด 600 มิลลิกรัม

ประเภทของยาทางการรักษา

ยาต่อต้านรีโทรไวรัส

สารออกฤทธิ์:

Efavirenz Tablets 600 mg ใน 1 เม็ด ประกอบด้วย Efavirenz 600 มิลลิกรัม

คำอธิบาย:

Efavirenz เป็นยาที่มีความจำเพาะต่อเชื้อไวรัสเอชไอวีประเภท 1 โดย[illegible]ที่ไม่ใช่นิวคลีโอไซด์ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์รีเวอร์สทรานสคริปเทส

Efavirenz มีชื่อเรียกทางเคมีว่า (4S)-6-Chloro-4-(cyclopropyl[illegible])-1,4-dihydro-4-(trifluoromethyl)-2H-3,1-benzoxazin-2-one

Efavirenz มีสูตรเคมี $C_{14}H_9ClF_3$ โดยเป็นผงสีขาวหรือสีเกือบ[illegible] และมีน้ำหนักโมเลกุล 315.68

กลไกการออกฤทธิ์:

Efavirenz เป็นสารที่ไม่ใช่นิวคลีโอไซด์ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ รีเวอร์สทรานสคริปเทส มีฤทธิ์ในการต่อต้านเชื้อไวรัสเอชไอวี-1 (HIV-1) Efavirenz ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ เอชไอวี-1 รีเวอร์สทรานสคริปเทส[illegible] และไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง เอชไอวี-2 รีเวอร์สทรานสคริปเทส และ ดีเอนเอ พอลิเมอเรส เบตา, อัลฟา, แกมมา และ เดลต้า ใน[illegible]

ข้อบ่งใช้:

Efavirenz Tablets 600 mg ใช้ร่วมกับยาต้านรีโทรไวรัสชนิดอื่น [illegible]เชื้อไวรัส เอชไอวี-1

ขนาดยาและวิธีใช้:

สำหรับผู้ใหญ่:

ขนาดยาที่เหมาะสมคือ 600 มิลลิกรัม ต่อ 1 วัน โดยใช้ร่วมกับสาร[illegible] และ/หรือสารสังเคราะห์ประเภทนิวคลีโอไซด์ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์รีเวอร์สทรานสคริปเทส เพื่อ[illegible] ต่อระบบประสาทควรรับประทาน Efavirenz ขณะท้องว่าง โดยเฉพาะอย่างยิ่งก่อนนอน พบว่าระดับยาในเลือดที่สูงขึ้นจากการ[illegible]กับอาหารสามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงของยาได้

สำหรับเด็ก:

ควรรับประทานขณะท้องว่างโดยเฉพาะอย่างยิ่งก่อนนอน

ตารางที่ 1 แสดงถึงขนาดยา Efavirenz ที่เหมาะสมสำหรับเด็ก[illegible] 3 ขวบ ขึ้นไป และ มีน้ำหนักตั้งแต่ 10 ถึง 40 กิโลกรัม โดยเด็กที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 40 กิโลกรัมขึ้นไปควรรับประทานยาขนาด 600 มิลลิกรัม ต่อ 1 วัน

ตารางที่ 1 ขนาด[illegible]สำหรับเด็กต่อ 1 วัน

น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	ขนาดยา Efavirenz (มิลลิกรัม)
10 ถึงน้อยกว่า 15	200
15 ถึงน้อยกว่า 20	250
20 ถึงน้อยกว่า 25	300
25 ถึงน้อยกว่า 32.5	350
32.5 ถึงน้อยกว่า 40	400
มากกว่า 40	600

ข้อห้ามใช้:

ห้ามใช้ Efavirenz ในผู้ป่วยที่แพ้ตัวยานี้หรือส่วนประกอบอื่นๆในยา[illegible] ห้ามใช้ Efavirenz ในผู้ป่วยที่มีอาการความดันโลหิตสูง ไม่ควรใช้ Efavirenz ร่วมกับ Astemizole, Cisapride, Midazolam, Triazolam หรือ ergot alkaloid เพราะสารดังกล่าวจะถูก Efavirenz แย่งจับกับ cytochrome P450 ชนิด 3A4 ซึ่งจะทำให้เกิดการยับยั้งเมแทบอลิซึมของยากลุ่มดังกล่าวและก่อให้เกิดอาการข้างเคียงของยากลุ่มดังกล่าวที่รุนแรงและ/หรือเป็นอันตรายต่อชีวิตได้ (เช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ, หลับเซื่องซึมอย่างยาวนาน หรือ เกิดการกดการหายใจ)

คำเตือนและคำเตือนพิเศษ:

ปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา:

จากการทดลองในสัตว์ทดลองพบว่า Efavirenz เป็นตัวเหนี่ยวนำ[illegible] P450 ชนิด 3A4 ดังนั้นยากลุ่มที่ถูกเมแทบอไลต์โดย cytochrome P450 ชนิด 3A4 จะลดลงในกระแสเลือดเมื่อให้ร่วม[illegible] จากการทดลองในหลอดทดลองพบว่า Efavirenz สามารถยับยั้ง cytochrome P450 ชนิดอื่นๆได้เช่น 2C9, 2C19 และ [illegible]ไอโซเอนไซม์ที่เกิดปฏิกิริยาต่อ Efavirenz การใช้ Efavirenz ร่วมกับยาที่มีเมแทบอลิซึมโดย ไอโซเอนไซม์กลุ่มดังกล่าว[illegible]เกิดการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาที่ให้ร่วมกับ Efavirenz อย่างไรก็ตามสามารถอาศัยการปรับขนาดยาให้เหมาะ[illegible]ให้ร่วมกับ Efavirenz ในขณะเดียวกันยาที่เหนี่ยวนำ cytochrome P450 ชนิด 3A4 (CYP3A4) (เช่น Phenobarbital, Rifampin, Rifabutin) ก็สามารถเพิ่มการกำจัดยา Efavirenz ออกจากกระแสเลือดได้เช่นเดียวกัน

ปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาของ Efavirenz สรุปในตารางที่ 2:

ตารางที่ 2: ยาที่ไม่[illegible]ร่วมกับ Efavirenz

ประเภทของยา	ยาในกลุ่มที่ไม่ควรใช้พร้อมกับ Efavirenz
ยาแก้แพ้ และ Benzodiazepines	Astemizole Midazolam Triazolam
ยาที่มีผลต่อการบีบตัวของกระเพาะอาหารและยารักษา[illegible]	Cisapride และ ergot derivatives

ชื่อยา: Clarithromycin

ผลของการใช้ยาร่วมกัน: Clarithromycin ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้น[illegible]เมแทบอไลต์

ข้อคิดเห็นทางคลินิก: การใช้ร่วมกับ Efavirenz จะทำให้เกิดการ[illegible]ความเข้มข้นของ Clarithromycin ในเลือด แต่ยังไม่พบว่าทำให้เกิดอาการข้างเคียงทางคลินิก นอกจากนี้พบว่า 46% ของ[illegible]ที่ไม่ได้ติดเชื้อเกิดอาการผื่นแดงเมื่อให้ Efavirenz และ Clarithromycin พร้อมกัน ไม่แนะนำให้มีการปรับขนาดยา Efavirenz [illegible]ร่วมกับ Clarithromycin ดังนั้นควรพิจารณาเปลี่ยนยา Clarithromycin เป็น Azithromycin (ดูยาตัวอื่น, ในตารางข้างล่าง) และในขณะนี้ยังไม่มีการทำการศึกษาการใช้ยาพวก Macrolide antibiotics เช่น Erythromycin ร่วมกับ Efavirenz

ชื่อยา: Indinavir

ผลของการใช้ยาร่วมกัน: ลดความเข้มข้นในเลือดของ Indinavir

ข้อคิดเห็นทางคลินิก: ควรเพิ่มขนาดยา Indinavir จาก 800 มิลลิกรัมเป็น 1000 มิลลิกรัม ทุกๆ 8 ชั่วโมง

ชื่อยา: Methadone

ผลของการใช้ยาร่วมกัน: ลดระดับความเข้มข้นในเลือดของ Methadone

ข้อคิดเห็นทางคลินิก: การใช้ Methadone ร่วมกันกับยารักษา[illegible]ไวรัสนั้นทำให้ระดับความเข้มข้นของMethadoneในเลือดลดลงซึ่งมีผลทำให้เกิดอาการคล้ายการถอนยาฝิ่น อาการถอนยา[illegible]ระดับของMethadone เพิ่มขึ้น 22% ดังนั้นผู้ป่วยจะต้องคอยสังเกตอาการถอนยา Methadone เพื่อเพิ่มขนาดยา Methadone [illegible]ความจำเป็นต่อการบรรเทาอาการถอนยา

ชื่อยา: Ethinyl estradiol

ผลของการใช้ยาร่วมกัน: เพิ่มระดับความเข้มข้นในเลือดของ Ethinyl estradiol

ข้อคิดเห็นทางคลินิก: ยานี้จะพบมากขึ้นในเลือดเมื่อใช้ร่วมกับ [illegible] ยังไม่พบว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก เนื่องจากผลของปฏิกิริยาระหว่างยา Efavirenz กับยาคุมกำเนิดยังไม่ทราบแน่ชัด[illegible]ใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นร่วมด้วย

ชื่อยา: Rifabutin

ผลของการใช้ยาร่วมกัน: ลดระดับความเข้มข้นในเลือดของ Rifabutin

ข้อคิดเห็นทางคลินิก: ควรเพิ่มขนาดยา Rifabutin ขึ้นประมาณ 50% โดยให้ยา Rifabutin เป็นสองเท่าในกรณีที่ให้ Rifabutin 2 ถึง 3 ครั้งต่อสัปดาห์

ชื่อยา: Rifampin

ผลของการใช้ยาร่วมกัน: ลดระดับความเข้มข้นในเลือดของ Efavirenz

ข้อคิดเห็นทางคลินิก: ความสำคัญทางคลินิกของการลดลง[illegible] Efavirenz ยังไม่ทราบแน่ชัด

ชื่อยา: Ritonavir

ผลของการใช้ยาร่วมกัน: เพิ่มระดับความเข้มข้นในเลือดทั้งของ Ritonavir และ Efavirenz

ข้อคิดเห็นทางคลินิก: พบว่าการใช้ยาร่วมกันจะก่อให้เกิดผลข้าง[illegible]ที่พบบ่อย (วิงเวียนศีรษะ, อาการคลื่นไส้, มีอาการชา) และยังพบว่าทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ในตับ ดังนั้นจึงควร[illegible]เอนไซม์ในตับอย่างสม่ำเสมอเมื่อใช้ Efavirenz ร่วมกับ Ritonavir

ชื่อยา: Saquinavir

ผลของการใช้ยาร่วมกัน: ลดระดับความเข้มข้นในเลือดของ Saquinavir

ข้อคิดเห็นทางคลินิก: ไม่ควรใช้ยา Saquinavir ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง[illegible]ร่วมกับ Efavirenz

ยาชนิดอื่นหรือสมุนไพรที่สามารถเกิดปฏิกิริยากับ Efavirenz

สารต่อต้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulants): Warfarin	มีแนวโน้มที่จะทำให้เกิดการเพิ่มหรือลดระดับความเข้มข้นในเลือดของ Warfarin โดย Efavirenz
ยาที่ใช้รักษาอาการชัก: Phenytoin Phenobarbital Carbamazepine	มีแนวโน้มที่จะเกิดการลดปริมาณของยาที่ใช้รักษาอาการชัก และ/หรือ ลดปริมาณของยา Efavirenz ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาติดตามความเข้มข้นของยาที่ใช้รักษาอาการชักในกระแสเลือด เมื่อใช้ร่วมกับ Efavirenz
ยาที่ใช้รักษาการติดเชื้อรา: Itraconazole Ketoconazole	ยังไม่ได้มีการศึกษาปฏิกิริยาระหว่าง Efavirenz กับยากลุ่ม Imidazole และ Triazole ซึ่งเป็นยารักษาการติดเชื้อรา แต่ Efavirenz มีแนวโน้มที่จะลดความเข้มข้นของระดับยากลุ่ม Itraconazole และ Ketoconazole ในเลือด
ยากลุ่มที่ยับยั้งเอชไอวี โปรตีเอส: Saquinavir/Ritonavir Amprenavir	ยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ Efavirenz มีแนวโน้มที่จะลดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดของ Amprenavir
ยากลุ่มที่เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์รีเวอร์สทรานสคริปเทสที่ไม่ใช่นิวคลีโอไซด์	ยังไม่มีการศึกษา
St John's wort (Hypericum perforatum)	คาดว่าจะส่งผลให้ลดระดับความเข้มข้นของ Efavirenz ในเลือดอย่างมาก และยังคงไม่มีการศึกษาการใช้ร่วมกันกับ Efavirenz tablets 600 mg

คำเตือนและข้อควรระวังทั่วไป:

ห้ามใช้ Efavirenz เป็นยาต้านเอชไอวีแบบใช้ยาตัวเดียวหรือใช้เป็นยาเพิ่มตัวเดียวกรณีการรักษาไม่ได้ผล เนื่องจากการใช้ยากลุ่มที่เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์รีเวอร์สทรานสคริปเทสที่ไม่ใช่นิวคลีโอไซด์จะทำให้เกิดการต้านยาของไวรัสอย่างรวดเร็วเมื่อใช้ยากลุ่มนี้รักษาเพียงตัวเดียว ฉะนั้น การเลือกยากลุ่มที่ใช้ต้านรีโทรไวรัสเพื่อใช้ร่วมกับ Efavirenz [illegible]เกิดการดื้อยาของไวรัส

อาการที่มีฤทธิ์ต่อจิตประสาท:

มีการรายงานผลของการใช้ยาที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อจิตประสาทอย่างรุนแรง ซึ่งรวมถึงอาการเครียดอย่างรุนแรง มีความคิดหรือพยายามฆ่าตัวตาย มีอารมณ์ก้าวร้าว มีอาการวิตกกังวลและเกิดอาการคลั่ง ผู้ป่วยที่มีประวัติอาการป่วยทางจิตย่อมมีความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของยาสูงกว่าปกติ ในผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงต่อจิตประสาทอย่างรุนแรงควรพบแพทย์โดยทันที ซึ่งอาการต่อจิตประสาทดังกล่าวอาจเกิดจากการใช้ Efavirenz ซึ่งถ้าเป็นเช่นนั้นแพทย์ควรพิจารณาถึงผลดีผลเสียต่อการใช้ยา Efavirenz ในผู้ป่วย

อาการผื่นที่ผิวหนัง:

การเกิดอาการผื่นที่ผิวหนังหรือการเกิดแผลพุพอง จะทำให้ผิวหนังแห้งเป็นสีคล้ำเกิดรอยแตก หรือ [illegible]ในผู้ป่วยจำนวน 0.9% ที่ใช้ Efavirenz และยังมีรายงานการเกิดผื่นแผลแดงหรือมีลักษณะอาการของ Stevens-Johnson Syndrome ประมาณ 0.1% ของผู้ป่วยที่ใช้ Efavirenz ระยะเวลาโดยเฉลี่ยจนถึงการแสดงอาการผื่นแดงในผู้ใหญ่คือ 11 วันและระยะเวลาที่แสดงอาการประมาณ 16 วัน ฉะนั้นการใช้ยา Efavirenz จะต้องมีการหยุดพักการใช้ยาเมื่อเกิดอาการผื่นที่ผิวหนังอย่างรุนแรงและมีอาการอื่นร่วมด้วย เช่น เกิดแผลพุพอง เกิดอาการผิวหนังแห้งเป็นสีคล้ำเกิดรอยแตก รวมทั้งการมีเสมหะและมีไข้ร่วมด้วย การใช้ยาแก้แพ้และ/หรือ Corticosteroids สามารถช่วยลดการเกิดอาการหรือยืดระยะเวลาของการเกิดอาการแทรกซ้อนนี้ได้

อาการต่อระบบประสาท:

ได้แก่อาการวิงเวียนศีรษะ การนอนไม่หลับ สมาธิสั้น มีอาการง่วงซึม ฝันร้าย และประสาทหลอน อาการต่อระบบประสาทมักจะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยเมื่อใช้ยาในวันแรกหรือวันที่สองและจะทุเลาลงในระยะเวลา 2-4 สัปดาห์ ผู้ป่วยควรได้รับทราบข้อมูลเกี่ยวกับอาการต่อระบบประสาทว่าอาการเหล่านั้นจะค่อยๆดีขึ้นแต่จะไม่พัฒนาจนทำให้เกิดอาการทางจิตประสาทได้ ซึ่งการรับประทานยาก่อนนอนจะช่วยลดอาการข้างเคียงต่อระบบประสาทได้ ฉะนั้นจึงควรใช้ยานี้ก่อนนอนในสัปดาห์แรกของการรักษา สำหรับผู้ป่วยที่มักเกิดอาการต่อระบบประสาท อาจเกิดอาการติดยาได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีการใช้ Efavirenz ร่วมกับแอลกอฮอล์ หรือ ยาออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท ผู้ป่วยที่มีประวัติอาการต่อระบบประสาทเช่นเวียนศีรษะ, สมาธิสั้น และ/หรือ มีอาการครึ่งหลับครึ่งตื่นควรหลีกเลี่ยงการทำงานที่อาจเกิดอันตรายได้ เช่น การขับรถ หรือการใช้เครื่องจักรอุตสาหกรรม

อาการชัก:

อาการชักพบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยที่ใช้ยา Efavirenz โดยทั่วไปมักจะพบในผู้ที่เคยมีประวัติเป็นโรคลมชักอยู่ก่อนแล้ว ผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านชักอยู่ก่อนแล้วนั้นจะเกิดเมแทบอลิซึมของยาที่ตับเช่น Phenytoin, Carbamazepine และ Phenobarbital ควรได้รับการตรวจระดับยาในเลือดเป็นครั้งคราว ใช้ยาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติการชัก

เอนไซม์ในตับ:

ผู้ป่วยที่มีประวัติติดเชื้อหรือสงสัยว่าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือซี และผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาโรคเกี่ยวกับการเกิดพิษในตับควรได้รับการตรวจระดับเอนไซม์ในตับ ในผู้ป่วยที่ยังคงมีระดับของเอนไซม์ทรานสมิเนสในซีรั่มสูงมากกว่า 5 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับระดับปกติ แพทย์ควรเปรียบเทียบข้อดีข้อเสียต่อการรักษาด้วยยา Efavirenz

เนื่องจาก Efavirenz มีเมแทบอลิซึมผ่าน cytochrome P450 ชนิด 3A4 อย่างมาก และประสบการณ์ทางคลินิกในการใช้ยาตัวนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับเป็นพิษมีจำกัด ดังนั้นการใช้ Efavirenz ในผู้ป่วยเหล่านี้จึงต้องใช้ความระมัดระวังอย่างมาก

คลอเรสเตอรอล:

ผู้ป่วยที่ใช้ Efavirenz ควรทำการตรวจวัดระดับคลอเรสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ การกระจายตัวของไขมัน/การเก็บสะสมตัวของไขมันรวมทั้งภาวะอ้วนกลางลำตัว, ภาวะไขมันสะสมตัวบริเวณแผ่นหลัง (buffalo hump) แขนขาและหน้าเหี่ยว หน้าอกขยายตัวใหญ่ขึ้น และภาวะ cushingoid appearance มักพบในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านรีโทรไวรัส ซึ่งกลไกการเกิดและผลในระยะยาวยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดรวมทั้งสาเหตุการเกิดของผลดังกล่าวก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

ภาวะการทำงานล้มเหลวของไต:

ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของ Efavirenz ที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานบกพร่องของไต อย่างไรก็ตามมีการขับ Efavirenz ออกน้อยกว่า 1% ในรูปยาเดิมทางปัสสาวะ จึงสามารถอนุมานได้ว่า การใช้ Efavirenz มีผลต่อการทำงานของไตน้อยมาก

การตั้งครรภ์:

ยา Efavirenz จัดอยู่ในกลุ่ม Pregnancy category C ควรหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในผู้ที่ใช้ Efavirenz และใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นร่วมกับยาคุมกำเนิด (ยากลุ่มฮอร์โมนคุมกำเนิดแบบรับประทาน) ฉะนั้นผู้หญิงที่มีแนวโน้มที่จะตั้งครรภ์ควรทำการทดสอบการตั้งครรภ์ก่อนที่จะเริ่มใช้ Efavirenz การใช้ Efavirenz ในระหว่างตั้งครรภ์จะกระทำได้ก็ต่อเมื่อได้ประเมินผลดีและผลเสียที่จะมีต่อทารกในครรภ์ โดยไม่มีหนทางอื่นในการรักษาแล้วเป็นต้น

การให้น้ำนม:

จากการทดสอบในสัตว์ทดลองพบ Efavirenz ในน้ำนมมารดา ดังนั้นมารดาที่ใช้ยา Efavirenz ไม่ควรให้นมทารก รวมทั้งมารดาที่ติดเชื้อเอชไอวีไม่ควรให้นมบุตรเพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูก

ผลข้างเคียงของยา:

ผลข้างเคียงที่สำคัญเนื่องจากการใช้ Efavirenz คือผลข้างเคียงต่อระบบประสาท ผลข้างเคียงต่อจิตประสาท และอาการออกผื่นบริเวณผิวหนัง พบเป็นส่วนน้อยที่เกิดการอักเสบของตับอ่อน อย่างไรก็ตามยังไม่พบสาเหตุโดยตรงจากการใช้ Efavirenz การศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่แสดงอาการ[illegible]สูงขึ้นในซีรั่มของผู้ป่วย 10-20% ที่ใช้ Efavirenz เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ การศึกษาในคนปกติพบการเพิ่มขึ้นของระดับคลอเรสเตอรอล 10-20% ในกลุ่มที่ได้รับ Efavirenz เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ผลข้างเคียงเพิ่มเติมคือ ภาวะอาการแพ้ อาการอ่อนเปลี้ย เพลียแรง การเคลื่อนไหวผิดปกติ ภาวะกล้ามเนื้อเสียการทำงาน อาการชัก ความรู้สึกน้อยเกิน ความรู้สึกสัมผัสผิดเพี้ยน โรคเส้นประสาท อาการสั่น ต่อมน้ำนมโตขึ้นทั้งสองข้างในเพศชาย ท้องผูก การดูดซึมผิดปกติ ภาวะเต้านมคัด อาการใจสั่น เอนไซม์ของตับเพิ่มขึ้น การทำงานของตับล้มเหลว ภาวะระดับคลอเลสเตอรอลในเลือดสูง อาการปวดข้อ อาการปวดกล้ามเนื้อ โรคกล้ามเนื้อ ปฏิกิริยาก้าวร้าว ภาวะกายใจไม่สงบ อาการหลงผิด อารมณ์ปรวนแปร อาการฟุ้งซ่าน โรคประสาท วิตกกังวล โรคจิตเหตุอารมณ์ ฆ่าตัวตาย หืดลวง เป็นผื่นแดงและตุ่มตรงกลาง ภาวะเล็บผิดปกติ ภาวะเม็ดสีบนผิวหนังทำงานผิดปกติ Stevens-Johnson Syndrome การมองเห็นผิดปกติ มีเสียงในหู

ยาเกินขนาด:

คนไข้บางคนที่รับประทาน Efavirenz 600 มิลลิกรัม สองครั้งต่อวันโดยอุบัติเหตุ พบว่าเกิดอาการต่อระบบประสาท โดยมีรายงานว่าพบผู้ป่วย 1 รายมี อาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ ฉะนั้นการใช้ Efavirenz ที่เกินขนาดนั้นต้องใช้เมื่อมีความจำเป็นและควรมีการตรวจวัดสัญญาณชีพและภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย โดยสามารถใช้ Activated charcoal กำจัดยาที่ยังไม่ได้ดูดซึมได้ อีกทั้งยังไม่มียาแก้พิษที่เกิดจากการใช้ Efavirenz เกินขนาด เนื่องจาก Efavirenz สามารถจับกับโปรตีนได้ดี การฟอกไตจึงไม่สามารถกำจัดยาออกจากกระแสเลือดได้เพียงพอ

เก็บให้พ้นมือเด็ก

การเก็บรักษา:

เก็บในที่แห้ง, อุณหภูมิต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส เก็บให้พ้นจากแสงแดด

ขนาดบรรจุ:

Efavirenz Tablets 600 mg: บรรจุ 30 เม็ด ในขวด HDPE

ผลิตโดย:

EMCURE PHARMACEUTICALS LTD.

Hinjwadi, Pune - 411 057, INDIA

นำเข้าและจัดจำหน่ายโดย:

องค์การเภสัชกรรม

กรุงเทพฯ ประเทศไทย