https://trungtamthuoc.com/

Rx
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Hướng dẫn sử dụng thuốc

EFAVIR

(Viên nén bao phim Efavirenz 600mg)

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần:

Thành phần dược chất:

Mỗi viên nén bao phim chứa efavirenz USP 600mg

Thành phần tá dược:

Microcrystalline cellulose, sodium lauryl sulfate, croscarmellose sodium, hydroxy propyl cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, Opadry Yellow 03B52155.

Dạng bào chế:

Viên nén bao phim.

Chỉ định:

Viên nén bao phim Efavir được chỉ định để sử dụng kết hợp với các thuốc kháng virus khác để điều trị nhiễm virus gây suy giảm khả năng miễn dịch týp 1 (HIV-1) ở người lớn và trẻ em cân nặng trên 40kg. Chỉ định này dựa trên hai nghiên cứu lâm sàng kéo dài ít nhất một năm đã chứng minh việc ức chế kéo dài HIV RNA.

Liều dùng và cách dùng:

Người lớn và trẻ em cân nặng trên 40kg:

Viên nén bao phim Efavir chỉ dùng cho người lớn và trẻ em cân nặng trên 40kg.

Liều dùng của efavirenz là 600mg uống ngày một lần, kết hợp với một thuốc ức chế protease và/hoặc thuốc ức chế transcriptase ngược đồng đẳng nucleosid (NRTI). Khuyến cáo dùng efavirenz khi đói, tốt nhất trước lúc đi ngủ. Việc tăng nồng độ efavirenz được ghi nhận sau khi dùng efavirenz cùng với thức ăn có thể dẫn đến tăng tần suất xuất hiện các tác dụng không mong muốn (xem mục *Dược động học)*. Liều sử dụng trước khi đi ngủ có thể cải thiện khả năng chịu đựng các triệu chứng hệ thần kinh (xem mục *Cảnh báo và Thận trọng và Tác dụng không mong muốn.*

Liệu pháp dùng kết hợp với thuốc kháng retrovirus:

Efavirenz phải được dùng đồng thời với các thuốc kháng retrovirus khác (xem *Chỉ định và liều dùng, Cảnh báo và thận trọng, Tương tác thuốc và Dược lý lâm sàng).*

Điều chỉnh liều:

Nếu dùng efavirenz đồng thời với voriconazol, phải tăng liều duy trì voriconazol lên 400mg cách nhau 12 giờ và giảm liều efavirenz xuống 300mg ngày một lần. Nếu dùng đồng thời efavirenz với rifampin trên bệnh nhân có thể trọng ≥ 50kg, khuyến cáo tăng liều efavirenz lên 800mg ngày



https://trungtamthuoc.com/

một lần. Trong các trường hợp này viên nén bao phim Efavir không phù hợp và phải dùng các dạng bào chế khác của efavirenz để thay thế như viên nang (viên nang 50mg và viên nang 200mg). Không được làm vỡ viên nén bao phim Efavir. Xem *Tương tác thuốc, Bảng 4* và *Dược lý lâm sàng.*

Bệnh nhi:

Viên nén bao phim Efavir không phù hợp với trẻ em cân nặng dưới 40. Trong các trường hợp này phải dùng các dạng bào chế khác của efavirenz để thay thế như viên nang (viên nang 50mg và viên nang 200mg).

Sử dụng cho nhóm đối tượng đặc biệt

Sử dụng cho trẻ em:

ACTG 382 là một nghiên cứu nhãn mở đang được thực hiện trên 57 bệnh nhi nhiễm virus NRTI, nghiên cứu này nhằm xác định độ an toàn, đặc tính dược động học và hoạt động kháng virus của efavirenz khi kết hợp với nelfinavir (liều từ 20 đến 30mg/kg ngày ba lần) và NRTIs. Độ tuổi trung bình là 8 tuổi (độ tuổi từ 3 đến 16). Efavirenz chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi dưới 3 tuổi có cân nặng dưới 13 kg. Ở tuần 48, các loại và tần suất các kinh nghiệm ngoại ý ở bệnh nhi và người lớn tương đương nhau ngoại trừ tỷ lệ nổi ban ở bệnh nhi cao hơn, 46% (26/57) so với 26% người lớn, và tần suất nổi ban cấp độ 3 và 4 cao hơn, 5% (3/57) trên bệnh nhi so với 0,9% ở người lớn [Xem mục *Cảnh báo và Thận trọng* và *Tác dụng không mong muốn Bảng 5*].

Liều bắt đầu của efavirenz là 600 mg ngày một lần được điều chỉnh theo kích thước cơ thể dựa trên cân nặng chủ yếu được thể hiện bằng diện tích dưới đường cong nằm trong khoảng 190 đến 380 µM•h [xem mục *Cảnh báo và Thận trọng*]. Đặc tính dược động học của efavirenz trên bệnh nhi tương đương đặc tính dược động học trên người lớn sử dụng liều 600mg efavirenz hàng ngày. Trong 48 bệnh nhi sử dụng liều tương đương efavirenz, C_{max} ở trạng thái ổn định là 14,2 ± 5,8µM (trung bình ± SD), C_{min} ở trạng thái ổn định là 5,6 ± 4,1µM, và AUC là 218 ± 104 µM•h.

Sử dụng ở người cao tuổi:

Các nghiên cứu lâm sàng của efavirenz không có đủ số lượng đối tượng nghiên cứu trên 65 tuổi để xác định xem liệu có đáp ứng khác nhau so với các bệnh nhân trẻ hơn hay không. Nói chung, việc chọn lựa liều đối với các bệnh nhân cao tuổi cần thận trọng, tần suất gây suy giảm chức năng gan, thận, tim mạch và xuất hiện các bệnh đồng thời khác hoặc với các liệu pháp điều trị thuốc khác.

Suy gan:

Không khuyến cáo sử dụng efavirenz ở bệnh nhân suy gan vừa phải hoặc nặng vì không có đủ dữ liệu để xác định xem liệu việc điều chỉnh liều có cần thiết hay không. Bệnh nhân suy gan nhẹ có thể điều trị với efavirenz mà không cần điều chỉnh liều. Do việc chuyển hóa efavirenz chủ yếu qua trung gian cytochrom P450 và kinh nghiệm lâm sàng hạn chế ở bệnh nhân suy gan, cần thận trọng khi dùng efavirenz cho các bệnh nhân này [Xem Cảnh báo và Thận trọng và Dược động học].

HETERO LABS LIMITED Hetero Corporate Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

Chống chỉ định:

Quá mẫn:

Efavirenz chống chỉ định ở bệnh nhân có tiền sử quá mẫn về mặt lâm sàng (ví dụ như hội chứng Stevens-Johnson, bệnh đỏ da đa dạng hoặc nhiễm độc da) với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Efavirenz chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng.

Các thuốc chống chỉ định dùng đồng thời:

Đối với một số thuốc, efavirenz cạnh tranh với CYP3A có thể dẫn đến việc gây ức chế chuyển hóa và có nguy cơ gây nên các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng và gây đe dọa đến tính mạng (ví dụ như loạn nhịp tim, giảm đau kéo dài hoặc suy hô hấp). Bảng 1 nêu các thuốc chống chỉ định dùng đồng thời với efavirenz

Bảng 1: Các thuốc chống chỉ định hoặc không khuyến cáo dùng đồng thời với efavirenz

LOẠI THUỐC: TÊN THUỐC	Ý KIẾN LÂM SÀNG
Thuốc điều trị đau nửa đầu: Các dẫn xuất họ ergot (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin)	Có khả năng gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng và/hoặc đe dọa tính mạng ví dụ như nhiễm độc tăng lực cấp tính có đặc điểm co thắt mạch và thiếu máu cục bộ của các đầu chi và các mô khác.
Benzodiazepin: midazolam, triazolam	Có khả năng gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng và/hoặc đe dọa tính mạng ví dụ như đau kéo dài hoặc suy hô hấp.
Chẹn kênh can xi: bepridil	Có khả năng gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng và/hoặc đe dọa tính mạng ví dụ như loạn nhịp tim.
Thuốc tăng nhu động ruột GI: cisaprid	Có khả năng gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng và/hoặc đe dọa tính mạng ví dụ như loạn nhịp tim.
Thuốc an thần: pimozid	Có khả năng gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng và/hoặc đe dọa tính mạng ví dụ như loạn nhịp tim.
Thuốc thảo dược thuộc họ St. John *(Hypericum perforatum)*	Có thể mất đáp ứng của virus và có khả năng kháng efavirenz hoặc một loại chất ức chế hoạt động sao chép ngược nhân non-nucleosid (NNRTI).

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Tương tác thuốc:

Các chất nền tự do, chất ức chế hoặc chất dẫn của CYP3A có thể làm thay đổi nồng độ của efavirenz trong huyết tương. Cũng như vậy, efavirenz có thể làm thay đổi nồng độ trong huyết tương của thuốc được CYP3A hoặc CYP2B6 chuyển hóa (xem mục *Chống chỉ định* và *Tương tác thuốc)*.

Kháng thuốc:

Efavirenz không được sử dụng như là thuốc duy nhất để điều trị nhiễm HIV-1 hoặc dùng thêm vào một phác độ điều trị đã thất bại. Khi sử dụng efavirenz trong liệu pháp đơn lẻ, các virus kháng thuốc xuất hiện nhanh chóng. Cần xem xét khả năng gây kháng chéo của virus khi chọn lọc các thuốc kháng virus để kết hợp với efavirenz.

Việc sử dụng đồng thời các thuốc liên quan khác:

HETERO LABS LIMITED Hetero Corporate Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời efavirenz với ATRIPLA (efavirenz 600mg/ emtricitabin 200mg/tenofovir disoproxil fumarat 300mg) trừ khi cần thiết để điều chỉnh liều (ví dụ như với rifampin) do efavirenz là một trong các hoạt chất của thuốc này.

Các triệu chứng tâm thần:

Các biến cố ngoại ý về tâm thần nghiêm trọng đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với efavirenz. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng trên 1008 bệnh nhân điều trị với phác đồ có chứa efavirenz trong thời gian trung bình 2,1 năm và 635 bệnh nhân điều trị với phác đồ có kiểm chứng trong thời gian trung bình 1,5 năm, tần suất (do bất kỳ nguyên nhân nào) xuất hiện các biểu hiện tâm thần nghiêm trọng cụ thể trên các bệnh nhân sử dụng efavirenz hoặc phác đồ có kiểm chứng là trầm cảm nặng (2,4%, 0,9%), có ý nghĩ tự sát (0,7%, 0,3%), hành động tự sát không gây tử vong (0,5%, 0), hành vi hung hăng (0,4%, 0,5%), phản ứng hoang tưởng (0,4%, 0,3%), và phản ứng hưng cảm (manic reactions) (0,2%, 0,3%). Khi phân tích các dữ liệu gồm nhiều yếu tố bao gồm việc kết hợp các triệu chứng tâm thần tương tự như ở trên trong Nghiên cứu số 006, khả năng xảy ra các triệu chứng tâm thần được chọn lọc kể trên tăng khi điều trị với efavirenz. Các yếu tố khác cũng làm tăng khả năng xảy ra các triệu chứng tâm thần kể trên là tiền sử sử dụng các thuốc tiêm, tiền sử tâm thần, và sử dụng thuốc tâm thần khi bắt đầu nghiên cứu; mối quan hệ tương tự cũng đã được ghi nhận ở cả nhóm efavirenz và nhóm có kiểm chứng. Trong Nghiên cứu số 006, việc xuất hiện các triệu chứng tâm thần mới xảy ra trong suốt cuộc nghiên cứu ở cả bệnh nhân điều trị bằng efavirenz và ở bệnh nhân điều trị có kiểm chứng. 1% bệnh nhân điều trị bằng efavirenz ngừng hoặc ngắt quãng điều trị do xuất hiện một hoặc nhiều các triệu chứng tâm thần chọn lọc kể trên. Đã có các báo cáo về tử vong sau khi đưa thuốc ra thị trường do tự tử, hoang tưởng, hành vi giống như mắc bệnh tâm thần, mặc dù mối quan hệ nhân quả do việc sử dụng efavirenz vẫn chưa rõ từ các báo cáo này. Cần thăm khám y tế ngay cho các bệnh nhân có các tác dụng không mong muốn tâm thần nghiêm trọng để xác định khả năng các triệu chứng này có liên quan đến việc sử dụng efavirenz hay không, và nếu đúng như vậy cần xác định xem liệu các nguy cơ xảy ra khi tiếp tục liệu pháp điều trị có nhiều hơn so với các lợi ích mang lại cho bệnh nhân hay không. (Xem mục *Tác dụng không mong muốn).*

Các triệu chứng hệ thần kinh:

53% (531/1008) bệnh nhân dùng efavirenz trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng đã được báo cáo là có các triệu chứng của hệ thần kinh trung ương (ở bất kỳ mức độ, bất kể nguyên nhân nào) nếu so với 25% (156/635) bệnh nhân dùng phác đồ có kiểm chứng [xem mục *Tác dụng không mong muốn, Bảng 5*]. Các triệu chứng này bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở chóng mặt (28,1% trên 1008 bệnh nhân), mất ngủ (16,3%), suy giảm khả năng tập trung (8,3%), ngủ gà (7,0%), giấc mơ bất thường (6,2%), và ảo giác (1,2%). Các triệu chứng nặng xảy ra trên 2,0% bệnh nhân và kết quả là 2,1% bệnh nhân ngừng sử dụng liệu pháp. Các triệu chứng này thường bắt đầu vào ngày thứ nhất hoặc thứ hai của liệu pháp và thường kết thúc sau 2 đến 4 tuần đầu của liệu pháp. Sau 4 tuần của liệu pháp, tỷ lệ mắc bệnh hệ thần kinh trung ương (ít nhất ở

HETERO LABS LIMITED
Hetero
Corporate
Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

mức độ vừa phải) dao động trong khoảng từ 5% đến 9% bệnh nhân điều trị với phác đồ chứa efavirenz và từ 3% đến 5% bệnh nhân điều trị với phác đồ có kiềm chứng. Cần thông báo cho bệnh nhân rằng khi tiếp tục liệu pháp các triệu chứng phổ biến nhất có khả năng cải thiện và các triệu chứng này không dự đoán khi nào các triệu chứng tâm thần ít phổ biến hơn sẽ xảy ra (xem mục *Cảnh báo và Thận trọng)*. Liều sử dụng trước khi đi ngủ có thể cải thiện khả năng chịu đựng các triệu chứng hệ thần kinh trung ương (xem *Liều dùng và cách dùng)*.

Việc phân tích các dữ liệu dài hạn từ Nghiên cứu số 006 (thời gian theo dõi trung bình 180 tuần, 102 tuần, và 76 tuần từ các bệnh nhân điều trị với efavirenz + zidovudin + lamivudin, efavirenz + indinavir, và indinavir + zidovudin + lamivudin) cho thấy sau thời gian 24 tuần điều trị, tỷ lệ xuất hiện mới các triệu chứng hệ thần kinh trung ương trong số các bệnh nhân điều trị bằng efavirenz nói chung tương tự như nhóm điều trị có kiềm chứng có chứa indinavir.

Bệnh nhân dùng efavirenz phải cảnh giác với khả năng có tác động bổ sung lên hệ thần kinh trung ương khi efavirenz sử dụng đồng thời với rượu mạnh hoặc các thuốc hướng thần.

Bệnh nhân có tiền sử triệu chứng hệ thần kinh trung ương ví dụ như chóng mặt, suy giảm khả năng tập trung, và/hoặc ngủ gà cần tránh các công việc nguy hiểm ví dụ như lái xe hay vận hành máy móc.

Khả năng gây nguy cơ về sinh sản:

Mang thai loại D. Efavirenz có thể gây hại cho bào thai khi sử dụng trong 3 tháng đầu của thời kỳ mang thai của phụ nữ. Cần tránh mang thai khi phụ nữ sử dụng efavirenz. Phải sử dụng các biện pháp tránh thai với các phương pháp tránh thai khác (ví dụ như thuốc uống tránh thai hoặc thuốc tránh thai sử dụng hormon). Do thời gian bán hủy của efavirenz dài, khuyến cáo sử dụng biện pháp tránh thai hợp lý trong vòng 12 tuần sau khi ngừng efavirenz. Phụ nữ nuôi con cần kiểm tra xét nghiệm mang thai trước khi dùng efavirenz. Nếu loại thuốc này sử dụng trong 3 tháng đầu của thời gian mang thai hoặc nếu bệnh nhân mang thai khi sử dụng thuốc, bệnh nhân cần được đánh giá về khả năng gây hại cho bào thai.

Chưa có các nghiên cứu được kiểm chứng đầy đủ trên phụ nữ mang thai. Efavirenz chỉ được dùng trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích mang lại nhiều hơn các rủi ro gây ra cho bào thai ví dụ như phụ nữ mang thai mà không có các giải pháp chữa bệnh khác. (Xem mục *Sử dụng ở các đối tượng cụ thể)*.

Nổi ban:

Trong các cuộc thử nghiệm có kiểm chứng về mặt lâm sàng, 26% (266/1008) bệnh nhân điều trị với 600 mg efavirenz trải qua các cơn nổi ban mới ở da so với 17% (111/635) bệnh nhân điều trị có kiểm chứng (xem mục *Tác dụng không mong muốn)*. Nổi ban đi kèm với phồng rộp da, tróc vảy ẩm ướt và vết loét xảy ra trên 0,9% (9/1008) bệnh nhân điều trị với efavirenz. Tỷ lệ sốt xảy ra nổi ban mức độ 4 (ví dụ như bệnh đỏ da đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson) trên bệnh nhân điều trị với efavirenz trong tất cả các nghiên cứu và tiếp cận mở rộng là 0,1%. Nổi ban thường là sần da từ loại nhẹ đến vừa phải và xảy ra trong 2 tuần đầu tiên kể từ khi bắt đầu sử dụng liệu

HETERO LABS LIMITED
Hetero
Corporate
Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

pháp với efavirenz (thời gian trung bình nổi ban ở người lớn là 11 ngày) và đối với phần lớn bệnh nhân tiếp tục điều trị với efavirenz, nổi ban kết thúc trong vòng 1 tháng (thời gian trung bình là 16 ngày). Tỷ lệ ngừng thuốc do nổi ban trong các thử nghiệm lâm sàng là 1,7% (17/1008). Efavirenz có thể dùng lại ở bệnh nhân tạm ngừng điều trị do nổi ban. Efavirenz phải ngừng ngay ở bệnh nhân có hiện tượng nổi ban tiến triển nặng do phồng rộp, tróc vảy ẩm ướt, có liên quan đến cơ xương hoặc sốt. Thuốc kháng histamin và/hoặc corticosteroid có thể cải thiện độ dung nạp và thúc đẩy nhanh việc chấm dứt nổi ban.

Hiện tượng nổi ban đã được báo cáo trên 26 trong 57 bệnh nhân trẻ em (46%) khi điều trị với viên efavirenz (xem mục *Tác dụng không mong muốn)*. Một bệnh nhân trẻ em trải qua nổi ban mức độ 3 (nổi ban kèm sốt), và hai bệnh nhân mắc nổi ban mức độ 4 (bệnh đỏ da đa dạng). Thời gian trung bình một cơn nổi ban mới ở bệnh nhân trẻ em là 8 ngày. Cần xem xét điều trị dự phòng nổi ban một cách thích hợp với thuốc kháng histamin trước khi bắt đầu sử dụng liệu pháp với efavirenz.

Nhiễm độc gan:

Khuyến cáo theo dõi enzym gan trước và trong khi điều trị ở bệnh nhân mắc bệnh gan bao gồm nhiễm virus viêm gan B và C; bệnh nhân có mức transaminase tăng rõ rệt; và bệnh nhân điều trị với các loại thuốc khác do nhiễm độc gan (xem mục *Tác dụng không mong muốn* và *Sử dụng ở các đối tượng cụ thể)*. Sau khi thuốc đưa ra thị trường, đã có một số báo cáo về các trường hợp thất bại khi điều trị bệnh gan xảy ra ở bệnh nhân không có tiền sử bệnh gan hoặc các yếu tố nguy cơ đã được xác định (xem mục *Tác dụng không mong muốn)*. Cần xem xét theo dõi enzym gan ở bệnh nhân mà chức năng gan chưa suy giảm hoặc chưa có các yếu tố nguy cơ khác. Ở bệnh nhân mà mức transaminase huyết thanh tăng hơn 5 lần trên mức giới hạn bình thường, cần đánh giá lợi ích của việc tiếp tục sử dụng liệu pháp efavirenz so với các nguy cơ tiềm ẩn gây nhiễm độc gan.

Co giật:

Đã quan sát thấy hiện tượng co giật ở các bệnh nhân đang sử dụng efavirenz, nói chung có sự xuất hiện co giật do có tiền sử co giật. Cần thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử co giật. Cần theo dõi định kỳ về nồng độ của thuốc trong huyết tương trên các bệnh nhân dùng thuốc chống co giật chuyển hóa chủ yếu qua gan ví dụ như phenytoin và phenobarbital (xem mục *Tương tác thuốc)*.

Tăng lipid máu:

Điều trị với efavirenz dẫn đến việc tăng nồng độ cholesterol toàn phần và triglycerid (xem mục *Tác dụng không mong muốn)*. Cần tiến hành các xét nghiệm cholesterol và triglycerid trước khi bắt đầu liệu pháp efavirenz và theo định kỳ trong khi điều trị.

Hội chứng phục hồi miễn dịch:

Hội chứng phục hồi miễn dịch đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với liệu pháp kết hợp kháng virus bao gồm efavirenz. Trong giai đoạn đầu của liệu pháp điều trị kết hợp kháng virus, cần đánh giá và điều trị thêm trên các bệnh nhân mà hệ thống miễn dịch đáp ứng có thể tiến triển

HETERO LABS LIMITED
Hetero
Corporate
Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

viêm đáp ứng đối với các nhiễm trùng mãn tính hoặc cơ hội [ví dụ như nhiễm trùng *Mycobacterium avium*, virus cự bào, viêm phổi *Pneumocystis jiroveci* (PCP), hoặc lao phổi].

Tái phân bố chất béo:

Tái phân bố/ tích tụ chất béo trong cơ thể bao gồm béo phì trung tâm, béo phì lan rộng ở cổ và lưng (gù lưng trâu), dư thừa ở ngoại vi, dư thừa ở mặt, ngực phát triển và "hội chứng cushingoid" đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng liệu pháp kháng virus. Cơ chế và tác động lâu dài của các hiện tượng này vẫn chưa rõ. Mối quan hệ nhân quả chưa được xác định.

Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc khó hấp thu glucose-galactose không được dùng thuốc này.

Sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai và cho con bú

Mang thai:

Chưa có các nghiên cứu được kiểm chứng đầy đủ trên phụ nữ mang thai. Efavirenz chỉ được dùng trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích mang lại nhiều hơn các rủi ro gây ra cho bào thai ví dụ như phụ nữ mang thai mà không có các giải pháp chữa bệnh khác.

Cho con bú:

Mặc dù chưa rõ liệu efavirenz có được bài tiết trong sữa mẹ ở người, efavirenz có trong sữa của chuột khi bài tiết sữa. Do khả năng lây truyền HIV gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng khi cho con bú, các bà mẹ cần được hướng dẫn không cho con bú khi đang sử dụng efavirenz.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Efavirenz có thể gây chóng mặt, nhức đầu, suy giảm khả năng tập trung. Bệnh nhân cần lưu ý khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Tương tác thuốc:

Các nghiên cứu tương tác thuốc:

In vivo efavirenz đã cho thấy gây ra chất dẫn enzym ở gan người do đó làm tăng khả năng chuyển dạng sinh vật của một số loại thuốc được chuyển hóa qua CYP3A và CYP2B6. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy efavirenz ức chế CYP isozym 2C9, 2C19, và 3A4 với giá trị K_i (8,5 đến 17μM) trong khoảng nồng độ huyết tương của efavirenz. Trong các nghiên cứu *in vitro*, efavirenz không ức chế CYP2E1 và chỉ ức chế CYP2D6 và CYP1A2 (giá trị K_i từ 82 đến 160μM) ở nồng độ vượt quá so với nồng độ đạt được trên lâm sàng. Tác động ức chế lên CYP3A được dự đoán là tương đương giữa các liều efavirenz 200mg, 400mg, và 600mg. Việc sử dụng đồng thời efavirenz với các loại thuốc chủ yếu chuyển hóa qua 2C9, 2C19, và 3A isozym có thể dẫn đến việc thay đổi nồng độ huyết tương của các thuốc sử dụng đồng thời. Các loại thuốc là chất dẫn hoạt tính CYP3A được dự đoán làm tăng độ thanh thải của efavirenz cũng làm giảm nồng độ huyết tương.

Các nghiên cứu tương tác thuốc đã được thực hiện với efavirenz và các loại thuốc khác có khả năng sử dụng đồng thời hoặc các loại thuốc sử dụng chủ yếu để làm thí nghiệm khả năng tương

HETERO LABS LIMITED
Hetero
Corporate
Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

tác dược động học. Bảng 2 tóm tắt tác động của việc sử dụng đồng thời efavirenz lên C_{max}, AUC, và C_{min} và bảng 3 tóm tắt tác động của các loại thuốc khác lên efavirenz. Để biết thông tin liên quan đến khuyến cáo lâm sàng xem mục *Chống chỉ định* và *Tương tác thuốc*.

Bảng 2: Tác động của Efavirenz lên nồng độ huyết tương C_{max}, AUC, và C_{min} của các thuốc sử dụng đồng thời

Thuốc sử dụng đồng thời	Liều	Liều Efavirenz	Số đối tượng	Thuốc sử dụng đồng thời (thay đổi trung bình %)		
				C_{max} (90% CI)	AUC (90% CI)	C_{min} (90% CI)
Atazanavir	400mg/ngày với bữa ăn nhẹ từ ngày 1 đến ngày 20	600mg/ngày với bữa ăn nhẹ từ ngày 7 đến ngày 20	27	↓ 59% (49-67%)	↓ 74% (68-78%)	↓ 93% (90-95%)
	400mg/ngày từ ngày 1 đến ngày 6, sau đó 300mg/ngày từ ngày 7 đến ngày 20 với liều ritonavir 100mg/ngày với bữa ăn nhẹ	600mg/ngày 2 giờ sau khi uống atazanavir và ritonavir ngày 7 đến ngày 20	13 ↓	↑ 14%[a] (↓ 17-↑ 58%)	↑ 39%[a] (2-88%)	↑ 48%[a] (24-76%)
	Liều ritonavir 300mg/ ngày 100mg/ngày từ ngày 1 đến ngày 10 (chiều tối), sau đó sử dụng 400mg/100mg ritonavir/ngày từ ngày 11 đến ngày 24 (chiều tối) (sử dụng đồng thời với efavirenz)	600mg/ngày với bữa ăn nhẹ từ ngày 11đến ngày 24 (chiều tối)	14	↑ 17% (8-27%)	↔	↓ 42% (31-51%)
Indinavir	1000mg cách nhau 8 giờ x 10 ngày Sau liều sáng	600mg/ngày x 10 ngày	20	↔[b]	↓33%[b] (26-39%)	↓ 39%[b] (24-51%)
	Sau liều buổi chiều			↔[b]	↓37%[b] (26-46%)	↓ 52%[b] (47-57%)
	Sau liều tối			↓29%[b] (11-43%)	↓46[b] (37-54%)	↓ 57%[b] (50-63%)
Lopinavir/ Ritonavir	Nang 400/100 mg cách nhau 12 giờ x 9 ngày	600mg/ngày x 9 ngày	11,7[c]	↔[d]	↓ 19%[d] (↓ 36-↑ 3%)	↓ 39%[d] (3-62 %)
	Viên nén 600/150mg cách nhau 12 giờ x 10 ngày sử dụng với efavirenz so với sử dụng đơn lẻ 400/100 mg cách nhau 12 giờ	600mg/ngày x 9 ngày	23	↑ 36%[d] (28-44%)	↑ 36%[d] (28-44%)	↑ 32%[d] (21-44%)
Nelfinavir	750mg cách nhau 8 giờ x 7 ngày	600mg/ngày x 7 ngày	10	↑21% (10-33%)	↑20% (8-34%)	↔
Chất chuyển hóa AG-1402				↓40% (30-48%)	↓37% (25-48%)	↓ 43% (21-59%)
Ritonavir	500 mg cách nhau 12giờ x 8 ngày Sau liều sáng	600mg/ngày x 10 ngày	11	↑24% (12-38%)	↑18% (6-33%)	↑ 42% (9-86%)[e]

HETERO LABS LIMITED Hetero Corporate Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

	Sau liều buổi chiều tối			↔	↔	↑ 24% (3-50%)[e]
Saquinavir SGC[f]	1200mg cách nhau 8 giờ x 10 ngày	600mg/ngày x 10 ngày	12	↓50% (28-66%)	↓62% (45-74%)	↓ 56% (16-77%)[e]
Lamivudin	150 mg cách nhau 12giờ x 14 ngày	600mg/ngày x 14 ngày	9	↔	↔	↑ 265% (37-873%)
Tenofovir[g]	300mg/ngày	600mg/ngày x 14 ngày	29	↔	↔	↔
Zidovudin	300mg cách nhau 12 giờ x 14 ngày	600mg/ngày x 14 ngày	9	↔	↔	↑ 225% (43-640%)
Maraviroc	100mg 2 lần một ngày	600mg/ngày	12	↓ 51% (37-62%)	↓ 45% (38-51%)	↓ 45% (28-57%)
Azithromycin	600 mg liều đơn	400mg/ngày x 7 ngày	14	↑22% (4-42%)	↔	NA
Clarithromycin	500mg cách nhau 12 giờ x 7 ngày	400mg/ngày x 7 ngày	11	↓26% (15-35%)	↓39% (30-46%)	↓53% (42-63%)
Chất chuyển hóa 14-OH				↑49% (32-69%)	↑34% (18-53%)	↑26% (9-45%)
Fluconazol	200mg x 7 ngày	400mg/ngày x 7 ngày	10	↔	↔	↔
Itraconazol	200mg cách nhau 12 giờ x 28 ngày	600mg/ngày x 14 ngày	18	↓37% (20-51%)	↓39% (21-53%)	↓44% (27-58%)
Hydroxy-itraconazol				↓35% (12-52%)	↓37% (14-55%)	↓43% (18-60%)
Posaconazol	400mg (dung dịch uống) 2 lần một ngày x10 và 20 ngày	400mg/ngày x 10 và 20 ngày	11	↓ 45% (34-53%)	↓ 50% (40-57%)	Chưa biết
Rifabutin	300mg/ngày x 14 ngày	600mg/ngày x 14 ngày	9	↓32% (15-46%)	↓38% (28-47%)	↓45% (31-56%)
Voriconazol	400mg cách nhau 12 giờ x 1 ngày, sau đó sử dụng 200mg cách nhau 12 giờ x 8 ngày	400mg/ngày x 9 ngày	Chưa biết	↓ 61%[h]	↓ 77%[h]	Chưa biết
	300mg cách nhau 12 giờ từ ngày 2 đến ngày 7	300 mg hàng ngày x 7 ngày	Chưa biết	↓ 36%[i] (21-49%)	↓ 55%[i] (45-62%)	Chưa biết
	400mg cách nhau 12 giờ từ ngày 2 đến ngày 7	300 mg hàng ngày x 7 ngày	Chưa biết	↑ 23%[i] (↓ 1- ↑53%)	↓ 7%[i] (↓23- ↑13%)	Chưa biết
Atorvastatin	10mg/ngày x 4 ngày	600mg/ngày x 15 ngày	14	↓ 14% (1-26%)	↓ 43% (34-50%)	↓ 69% (49-81%)
Tổng hoạt chất (bao gồm các chất chuyển hóa)				↓ 15% (2-26%)	↓ 32% (21-41%)	↓ 48% (23-64%)
Pravastatin	40mg/ngày x 4 ngày	600mg/ngày x 15 ngày	13	↓ 32% (↓59-↑12%)	↓ 44% (26-57%)	↓ 19% (0-35%)
Simvastatin	40mg/ngày x 4 ngày	600mg/ ngày x 15 ngày	14	↓ 72% (63-79 %)	↓ 68% (62-73 %)	↓45% (20-62 %)
Tổng hoạt chất (bao gồm các chất chuyển hóa)				↓ 68 % (55-78 %)	↓ 60 % (52-68 %)	Chưa rõ

HETERO LABS LIMITED
Hetero Corporate
Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

Carbamazepin	200mg/ngày x 3 ngày, 200mg 2 lần/ngày x 3 ngày, tiếp theo 400mg/ ngày x 29 ngày	600mg/ngày x 14 ngày	12	↓ 20% (15-24%)	↓ 27% (20-33%)	↓ 35% (24-44%)
Epoxid metabolit				↔	↔	↓ 13% (↓30 -↑7%)
Cetirizin	10mg liều đơn	600mg/ngày x 10 ngày	11	↓24% (18-30%)	↔	Chưa biết
Diltiazem	240mg x 21 ngày	600mg/ngày x 14 ngày	13	↓60% (50-68%)	↓69% (55-79%)	↓63% (44-75%)
Desacetyl diltiazem				↓64% (57-69%)	↓75% (59-84%)	↓62% (44-75%)
N-mono desmethyl diltiazem				↓28% (7-44%)	↓37% (17-52%)	↓37% (17-52%)
Ethinyl estradiol/ Norgestimat	0,035mg/0,25 mg x 14 ngày	600mg/ngày x 14 ngày				
Ethinyl estradiol			21	↔	↔	↔
Norelgestromin			21	↓ 46% (39-52%)	↓64% (62-67%)	↓82% (79-85%)
Levonorgestrel			6	↓ 80% (77-83%)	↓ 83% (79-87%)	↓ 86% (80-90%)
Lorazepam	2mg liều đơn	600mg/ngày x 10 ngày	12	↑16% (2-32%)	↔	Chưa biết
Methadon	Liều duy trì ổn định 35-100mg/ ngày	600mg/ngày x 14-21 ngày	11	↓45% (25-59%)	↓52% (33-66%)	Chưa biết
Bupropion	150 mg liều đơn (giữ-phóng thích)	600mg/ngày x 14 ngày	13	↓ 34% (21-47%)	↓55% (48-62%)	Chưa biết
Hydroxy-bupropion				↑ 50% (20-80%)	↔	Chưa biết
Paroxetin	20mg/ngày x 14 ngày	600mg/ngày x 14 ngày	16	↔	↔	↔
Sertralin	50mg/ngày x 14 ngày	600mg/ngày x 14 ngày	13	↓29% (15-40%)	↓39% (27-50%)	↓46% (31-58%)

↑Chỉ định tăng ↓Chỉ định giảm ↔ Chỉ định không thay đổi hoặc tăng trung bình hoặc giảm<10%

[a] *So với atazanavir 400mg đơn lẻ dùng hàng ngày.*

[b] *Liều so sánh của indinavir là 800mg cách nhau 8 giờ x 10 ngày.*

[c] *Thiết kế nhóm song song; n đối với efavirenz + lopinavir/ritonavir, n đối với lopinavir/ritonavir đơn lẻ.*

[d] *Các giá trị là cho lopinavir, đặc tính dược động học của ritonavir trong nghiên cứu này không bị ảnh hưởng bởi dùng chung efavirenz.*

[e] *95% CI.*

[f] *Viên nang mềm.*

[g] *Tenofovir disoproxil fumarate.*

[h] *90% CI chưa biết.*

[I] *Liên quan đến việc dùng voriconazol ở trạng thái ổn định (400mg cho một ngày, sau đó 200mg cách nhau 12 giờ trong 2 ngày).*

[J] *Không có do không đủ dữ liệu.*

NA = Chưa biết

Bảng 3: Tác động của thuốc sử dụng đồng thời lên C_{max}, AUC, và C_{min} trong huyết tương của Efavirenz

HETERO LABS LIMITED
Hetero
Corporate
Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

Thuốc sử dụng đồng thời	Liều	Liều Efavirenz	Số đối tượng	Efavirenz (thay đổi trung bình %)		
				C_{max} (90% CI)	AUC (90% CI)	C_{min} (90%CI)
Indinavir	800mg cách nhau 8 giờ x 14 ngày	200mg/ngày x 14 ngày	11	↔	↔	↔
Lopinavir/ ritonavir	400/100mg cách nhau 12 Giờ x 9 ngày	600mg/ ngày x 9 ngày	11,12[a]	↔	↓ 16% (↓38-↑15%)	↓ 16% (↓42-↑20%)
Nelfinavir	750mg cách nhau 8 giờ x 7 ngày	600mg/ ngày x 7 ngày	10	↓ 12% (↓32-↑13%)[b]	↓ 12% (↓35-18%)[b]	↓ 21% (↓53-↑33%)
Ritonavir	500mg cách nhau 12h giờ x 8 ngày	600mg/ ngày x 10 ngày	9	↑ 14% (4-26%)	↑ 21% (10-34%)	↑ 25% (7-46%)[b]
Saquinavir SGC[c]	1200mg cách nhau 8 giờ x 10 ngày	600mg/ ngày x 10 ngày	13	↓ 13% (5-20%)	↓ 12% (4-19%)	↓ 14% (2-24%)[b]
Tenofovir[d]	300mg/ngày	600mg/ ngày x 14 ngày	30	↔	↔	↔
Azithromycin	600mg Đơn liều	400mg/ ngày x 7 ngày	14	↔	↔	↔
Clarithromycin	500mg cách nhau 12giờ x 7 ngày	400mg/ ngày x 7 ngày	12	↑ 11% (3-19%)	↔	↔
Fluconazol	200mg x 7 ngày	400 mg hàng ngày x 7 ngày	10	↔	↑ 16% (6-26%)	↑ 22% (5-41%)
Itraconazol	200 mg cách nhau 12 giờ x 14 ngày	600 mg hàng ngày x 28 ngày	16	↔	↔	↔
Rifabutin	300 mg hàng ngày x 14 ngày	600 mg hàng ngày x 14 ngày	11	↔	↔	↓ 12% (↓ 24-↑1%)
Rifampin	600 mg x 7 ngày	600 mg hàng ngày x 7 ngày	12	↓ 20% (11-28%)	↓ 26% (15-36%)	↓ 32% (15-46%)
Voriconazol	400 mg cách nhau 12giờ x 1 ngày, sau đó 200 mg cách nhau 12giờ x 8 ngày	400 mg hàng ngày x 9 ngày	Chưa biết	↑ 38%[e]	↑44%[e]	Chưa biết
	300 mg cách nhau 12giờ từ ngày 2 đến ngày 7	300 mg hàng ngày x 7 ngày	Chưa biết	↓ 14%[f] (7-21%)	↔[f]	Chưa biết
	400 mg cách nhau 12 giờ từ ngày 2 đến ngày 7	300 mg hàng ngày x 7 ngày	Chưa biết	↔[f]	↑ 17%[f] (6-29%)	Chưa biết
Atorvastatin	10 mg hàng ngày x 4 ngày	600 mg hàng ngày x 15 ngày	14	↔	↔	↔
Pravastatin	40 mg hàng ngày x 4 ngày	600 mg hàng ngày x15 ngày	11	↔	↔	↔
Simvastatin	40 mg hàng ngày x 4 ngày	600 mg hàng ngày x 15 ngày	14	↓ 12% (↓28-↑8%)	↔	↓ 12% (↓25-↑3%)

HETERO LABS LIMITED
Hetero Corporate
Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

Aluminum hydroxide 400mg, magnesium hydroxide 400mg, cộng Simethicon 40mg	30mL đơn liều	400 mg đơn liều	17	↔	↔	Chưa biết
Carbamazepin	200mg/ngày x 3 ngày, 200mg 2 lần một ngày x 3 ngày, sau đó 400mg/ngàyx 15 ngày	600mg hàng ngày x 35 ngày	14	↓ 21% (15-26%)	↓ 36% (32-40%)	↓ 47% (41-53%)
Cetirizin	10 mg đơn liều	600mg/ngày x 10 ngày	11	↔	↔	↔
Diltiazem	240mg/ngày x 14 ngày	600mg/ngày x 28 ngày	12	↑ 16% (6-26%)	↑ 11% (5-18%)	↑ 13% (1-26%)
Famotidin	40mg đơn liều	400mg đơn liều	17	↔	↔	NA
Paroxetin	20mg/ngày x14 ngày	600mg/ ngày x 14 ngày	12	↔	↔	↔
Sertralin	50mg/ngày x 14 ngày	600mg/ ngày x 14 ngày	13	↑ 11% (6-16%)	↔	↔

↑Chỉ định tăng ↓ Chỉ định giảm ↔ Chỉ định không thay đổi hoặc tăng trung bình hoặc giảm <10%
[a] *Thiết kế nhóm song song; n cho efavirenz + lopinavir/ritonavir, n cho efavirenz dùng đơn lẻ.*
[b] *95% CI.*
[c] *Viên nang mềm.*
[d] *Tenofovir disoproxil fumarate.*
[e] *90% CI chưa biết.*
[f] *Có liên quan đến việc dùng ở trạng thái ổn định efavirenz (600mg ngày một lần trong 9 ngày).*
NA = CHƯA BIẾT

Tương tác giữa hai thuốc:

In vivo efavirenz đã chứng tỏ là chất dẫn CYP3A và CYP2B6. Các hỗn hợp khác là chất nền tự do của CYP3A hoặc CYP2B6 có thể làm giảm nồng độ huyết tương khi dùng chung với efavirenz. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy efavirenz ức chế isozym CYP2C9, 2C19, và 3A4 trong khoảng nồng độ huyết tương của efavirenz. Việc sử dụng đồng thời efavirenz với các loại thuốc chuyển hóa chủ yếu qua các isozym có thể dẫn đến thay đổi nồng độ huyết tương của các loại thuốc sử dụng đồng thời. Do đó, có thể cần điều chỉnh liều hợp lý cho các loại thuốc này.

Các thuốc kích thích CYP3A hoạt động (ví dụ như, phenobarbital, rifampin, rifabutin) được dự đoán sẽ làm tăng độ thanh thải của efavirenz dẫn đến việc giảm nồng độ trong huyết tương. Việc tương tác thuốc với efavirenz được tóm tắt ở bảng 2 và 3. Bảng sau bao gồm các tương tác tiềm năng có ý nghĩa nhưng không phải là tất cả.

Bảng 4: Tương tác thuốc xảy ra[a] và có khả năng rõ rệt[b]:
Có thể khuyến cáo thay đổi liều hoặc phác đồ điều trị dựa trên các nghiên cứu tương tác thuốc hoặc các tương tác thuốc đã được dự báo trước

Loại thuốc dùng đồng thời : Tên thuốc	Tác động	Ý kiến lâm sàng

HETERO LABS LIMITED Hetero Corporate Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

Các thuốc kháng virus		
Chất ức chế Protease : Fosamprenavir Can xi	↓ amprenavir	Fosamprenavir (không kích hoạt): Chưa rõ liều kết hợp hợp lý có liên quan đến vấn đề an toàn và hiệu quả. Fosamprenavir/ritonavir: Khuyến cáo dùng thêm ritonavir với liều 100 mg/ngày (tổng liều là 300mg) khi efavirenz sử dụng với fosamprenavir/ritonavir ngày một lần. Không thay đổi liều ritonavir khi efavirenz sử dụng với fosamprenavir cộng ritonavir ngày hai lần.
Chất ức chế Protease : Atazanavir	↓ atazanavir[a]	*Bệnh nhân chưa được điều trị:* Khi sử dụng đồng thời với efavirenz, liều khuyến cáo của atazanavir là 400mg với ritonavir 100mg (tất cả dùng một lần hàng ngày khi ăn) và efavirenz 600mg (ngày một lần khi đói, tốt nhất trước khi đi ngủ). *Bệnh nhân đã được điều trị:* không khuyến cáo sử dụng đồng thời efavirenz và atazanavir.
Chất ức chế Protease : Indinavir	↓ indinavir[a]	Vẫn còn chưa rõ liều tối ưu indinavir, khi sử dụng kết hợp với efavirenz. Tăng liều indinavir lên 1000mg sử dụng 8 giờ một lần không bù đắp được việc chuyển hóa indinavir tăng do efavirenz. Khi tăng liều indinavir (1000mg sử dụng 8 giờ một lần) và sử dụng cùng với efavirenz (600mg ngày một lần), so với sử dụng indinavir (800mg sử dụng 8 giờ một lần) khi dùng đơn lẻ, AUC của indinavir và C_{min} giảm trung bình từ 33 đến 46% và 39 đến 57%.
Chất ức chế Protease : Lopinavir/ritonavir	↓ lopinavir[a]	Thuốc Lopinavir/ritonavir không nên dùng ngày một lần khi kết hợp với efavirenz. Ở các bệnh nhân chưa được điều trị kháng virus, thuốc lopinavir/ritonavir có thể sử dụng ngày hai lần kết hợp với efavirenz mà không cần điều chỉnh liều. Có thể xem xét tăng liều thuốc lopinavir/ ritonavir lên 600/150 mg (3 viên) ngày hai lần khi kết hợp với efavirenz ở các bệnh nhân chưa trải qua điều trị khi có nghi nghờ giảm độ nhạy cảm với lopinavir trên lâm sàng (do tiền sử điều trị hoặc có bằng chứng bằng các chỉ số xét nghiệm). Khuyến cáo tăng liều dung dịch uống lopinavir/ ritonavir lên 533/133 mg (6,5mL) ngày hai lần khi ăn khi dùng kết hợp với efavirenz.
Chất ức chế Protease : Ritonavir	↑ ritonavir[a] ↑ efavirenz[a]	Khi sử dụng đồng thời ritonavir 500mg 12 giờ một lần với efavirenz 600mg ngày một lần, việc kết hợp này dẫn đến các tần suất phản ứng ngoại ý lâm sàng cao hơn (ví dụ như chóng mặt, nôn, dị cảm) và các bất thường về chỉ số xét nghiệm (tăng enzym gan). Khuyến cáo theo dõi enzym gan khi efavirenz sử dụng kết hợp với ritonavir.
Chất ức chế Protease : Saquinavir	↓ saquinavir[a]	Không được dùng như là chất ức chế protease duy nhất khi kết hợp với efavirenz.
CCR5 co-receptor antagonist: Maraviroc	↓ maraviroc[a]	Xem thông tin kê đơn đầy đủ của maraviroc để xem hướng dẫn cách dùng với efavirenz.
Các thuốc khác		
Thuốc chống đông: Warfarin	↑ hoặc ↓ warfarin	Nồng độ huyết tương và tác động có khả năng tăng hoặc giảm do efavirenz.
Thuốc chống co giật: Carbamazepine	↓ carbamazepin[a]	Không đủ dữ liệu để khuyến cáo liều cho efavirenz. Có thể dùng liệu

HETERO LABS LIMITED Hetero Corporate Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

	↓ efavirenz[a]	pháp điều trị chống co giật thay thế.
Phenytoin Phenobarbital	↓ chống co giật ↓ efavirenz	Có khả năng giảm nồng độ huyết tương trong thuốc chống co giật và efavirenz; theo dõi theo chu kỳ mức huyết tương của thuốc chống co giật.
Thuốc chống trầm cảm: Bupropion	↓ bupropion[a] ↓	Tác động của efavirenz lên độ phơi nhiễm bupropion là do chất dẫn của việc chuyển hóa bupropion. Tăng liều bupropion phải dựa trên đáp ứng lâm sàng nhưng không vượt quá liều khuyến cáo tối đa của bupropion.
Sertralin	↓ sertralin[a]	Tăng liều sertralin phải dựa trên đáp ứng lâm sàng.
Thuốc chống nấm: Voriconazol	↓ voriconazol[a] ↑ efavirenz[a]	Efavirenz và voriconazol không được sử dụng đồng thời ở liều tiêu chuẩn. Efavirenz làm giảm đáng kể nồng độ huyết tương của voriconazole, và việc sử dụng đồng thời có thể làm giảm hiệu quả điều trị của voriconazol. Đồng thời, voriconazol làm tăng đáng kể nồng độ huyết tương của efavirenz, điều đó làm tăng nguy cơ gây ra các tác dụng phụ khi sử dụng efavirenz. Khi sử dụng đồng thời voriconazol với efavirenz, phải tăng liều duy trì voriconazole lên 400mg 12 giờ một lần và giảm liều efavirenz xuống 300mg ngày một lần. Không bẻ viên nén Efavirenz. [Xem *Liều dùng và cách dùng* và *Dược động học*.]
Itraconazol	↓ itraconazol[a] ↓ hydroxyitraconazol[a]	Do không có khuyến cáo liều itraconazol, cần xem xét liệu pháp điều trị chống nấm thay thế.
Ketoconazol	↓ ketoconazole	Các nghiên cứu tương tác thuốc với efavirenz và ketoconazol chưa được thực hiện. Efavirenz có khả năng giảm nồng độ huyết tương của ketoconazol.
Posaconazol	↓ posaconazol[a]	Tránh sử dụng đồng thời trừ phi lợi ích nhiều hơn rủi ro.
Chống nhiễm khuẩn : Clarithromycin	↓ clarithromycin[a] ↑ chất chuyển hóa 14-OH [a]	Efavirenz làm giảm nồng độ huyết tương; chưa rõ tác động về mặt lâm sàng. Ở các tình nguyện viên không nhiễm virus, 46% tiến triển thành nổi ban khi sử dụng efavirenz và clarithromycin. Không khuyến cáo điều chỉnh liều efavirenz khi sử dụng với clarithromycin. Cần xem xét thay thế clarithromycin, ví dụ như azithromycin (xem *Các loại thuốc khác*, ở bảng sau đây). Chưa nghiên cứu các chất kháng sinh macrolid khác ví dụ như erythromycin khi kết hợp với efavirenz.
Thuốc chống vi khuẩn gram + hiếu khí: Rifabutin	↓ rifabutin[a]	Tăng liều rifabutin lên 50%. Xem xét tăng gấp đôi liều rifabutin trong phác đồ điều trị khi sử dụng rifabutin liều 2 hoặc 3 lần một tuần.
Rifampin	↓ efavirenz[a]	Nếu efavirenz sử dụng đồng thời với rifampin ở bệnh nhân cân nặng ≥ 50kg, khuyến cáo tăng liều efavirenz lên 800mg ngày dùng một lần.
Thuốc chẹn kênh can xi: Diltiazem	↓diltiazem[a] ↓ desacetyl diltiazem[a] ↓ N-monodesmethyl diltiazem[a]	Điều chỉnh liều diltiazem dựa trên đáp ứng lâm sàng (xem thông tin kê đơn đầy đủ của diltiazem). Không cần điều chỉnh liều efavirenz khi sử dụng với diltiazem.

HETERO LABS LIMITED
Hetero
Corporate
Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

Các loại khác (ví dụ như felodipin, nicardipin, nifedipin, verapamil)	↓ chất chẹn kênh canxi	Không có dữ liệu về khả năng tương tác của efavirenz với các chất chẹn kênh can xi khác là chất nền tự do của CYP3A. Có khả năng làm giảm nồng độ huyết tương của chất chẹn kênh can xi. Việc điều chỉnh liều phải dựa trên đáp ứng lâm sàng (xem thông tin kê đơn đầy đủ chất chẹn kênh can xi).
Thuốc ức chế HMG-CoA : Atorvastatin Pravastatin Simvastatin	↓ atorvastatin[a] ↓ pravastatin[a] ↓ simvastatin[a]	Giảm nồng độ huyết tương atorvastatin, pravastatin, và simvastatin. Xem thông tin kê đơn đầy đủ của chất ức chế HMG-CoA để hướng dẫn liều dùng.
Thuốc tránh thai bằng hormon: Ethinyl estradiol/ Norgestimat đường uống	↓ chất chuyển hóa norgestimat[a]	Ngoài biện pháp tránh thai bằng hormone, cần sử dụng các biện pháp tránh thai an toàn khác. Efavirenz không có tác động lên nồng độ ethinyl estradiol, nhưng làm giảm đáng kể mức progestin (norelgestromin và levonorgestrel). Không thấy có tác động của ethinyl estradiol/norgestimat lên nồng độ huyết tương của efavirenz.
Etonogestrel cấy ghép	↓ etonogestrel	Ngoài biện pháp tránh thai bằng hormon, cần sử dụng các biện pháp tránh thai an an toàn khác. Chưa nghiên cứu tác động tương tác thuốc giữa etonogestrel và efavirenz. Dự đoán độ phơi nhiễm của etonogestrel giảm. Có các báo cáo về các thất bại phòng tránh thai của etonogestrel sau khi đưa thuốc ra thị trường trên các bệnh nhân sử dụng efavirenz.
Thuốc ức chế miễn dịch: Cyclosporin, tacrolimus, sirolimus, và các chất chuyển hóa khác bằng CYP3A	↓ diệt miễn dịch	Do các chất dẫn CYP3A, có thể dự đoán việc giảm độ phơi nhiễm của các thuốc diệt miễn dịch. Không dự đoán được các thuốc diệt miễn dịch sẽ tác động lên độ phơi nhiễm của efavirenz. Có thể cần điều chỉnh liều của các thuốc diệt miễn dịch. Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ nồng độ thuốc diệt miễn dịch trong ít nhất 2 tuần (cho đến khi đạt nồng độ ổn định) khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị với efavirenz.
Thuốc giảm đau gây nghiện : Methadon	↓ methadon[a]	Việc sử dụng đồng thời ở các bệnh nhân nhiễm HIV có tiền sử sử dụng thuốc tiêm dẫn đến giảm nồng độ huyết tương của methadone và các bệnh nhân này có dấu hiệu không sử dụng thuốc giảm đau. Để giảm nhẹ các triệu chứng khi không sử dụng thuốc giảm đau, cần tăng liều trung bình Methadon lên khoảng 22%. Cần theo dõi các dấu hiệu không sử dụng thuốc giảm đau trên bệnh nhân và để giảm nhẹ các triệu chứng khi không sử dụng thuốc thì cần tăng liều methadon.

[a] *Xem Tương tác thuốc, Bảng 2 và 3, để biết mức độ tương tác đã xảy ra*

[b] *Bảng này chưa bao gồm tất cả .*

Các loại thuốc khác

Dựa trên kết quả các nghiên cứu tương tác thuốc [xem *Tương tác thuốc, Bảng 2 và 3*], không khuyến cáo điều chỉnh liều khi efavirenz sử dụng với các thuốc sau: aluminum/ magnesi hydroxid antacid, azithromycin, cetirizin, famotidin, fluconazol, lamivudin, lorazepam, nelfinavir, paroxetin, tenofovir disoproxil fumarat, và zidovudin.

HETERO LABS LIMITED
Hetero
Corporate
Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

Các nghiên cứu tương tác thuốc cụ thể chưa được thực hiện với efavirenz và các NRTIs ngoài lamivudin và zidovudin. Không dự tính được sự tương tác thuốc đáng kể về mặt lâm sàng vì NRTI được chuyển hóa qua con đường khác so với efavirenz và dường như nó ít có khả năng cạnh tranh với cùng một enzym chuyển hóa và quá trình đào thải.

Xét nghiệm tương tác Cannabinoid

Efavirenz không gắn kết với chất nhận cannabinoid. Đã quan sát thấy kết quả xét nghiệm Cannabinoid dương tính giả trong nước tiểu ở người tình nguyện không nhiễm HIV khi sử dụng efavirenz qua kiểm tra sàng lọc bằng thí nghiệm nhiều mức độ Microgenics CEDIA DAU THC. Khi xét nghiệm cụ thể đã thu được kết quả âm tính bằng phương pháp sắc ký khí/đo quang phổ khối. Trong ba thí nghiệm được phân tích (Microgenics CEDIA DAU đa cấp độ THC, thí nghiệm miễn dịch enzym Cannabinoid [hoá chất chẩn đoán, Inc], và thí nghiệm AxSYM Cannabinoid), chỉ có thí nghiệm Microgenics CEDIA DAU đa cấp độ THC cho kết quả dương tính giả. Hai thí nghiệm khác cung cấp kết quả âm tính thật. Ngoài ba thí nghiệm này, vẫn chưa rõ ảnh hưởng của efavirenz lên các xét nghiệm kiểm tra sàng lọc cannabinoid. Cần liên hệ các nhà sản xuất thí nghiệm cannabinoid để có thêm thông tin liên quan đến việc sử dụng các thí nghiệm này đối với các bệnh nhân đang sử dụng efavirenz.

Tương kỵ:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

Các tác dụng không mong muốn:

Các tác dụng không mong muốn đáng kể nhất đã ghi nhận ở các bệnh nhân điều trị với efavirenz là:

- Triệu chứng tâm thần [xem mục *Cảnh báo và Thận trọng*],
- Triệu chứng hệ thần kinh trung ương [xem mục *Cảnh báo và Thận trọng*],
- Nổi ban [xem mục *Cảnh báo và Thận trọng*].

Trong Nghiên cứu số 006 điều trị với efavirenz kết hợp với zidovudine/lamivudine hoặc indinavir, các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất (>5% ở nhóm điều trị bằng efavirenz) ít nhất là ở mức độ vừa phải trong số các bệnh nhân là nổi ban, chóng mặt, buồn nôn, đau đầu, mệt mỏi, mất ngủ và nôn.

Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng ở người lớn:

Do các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện rộng rãi dưới các điều kiện khác nhau, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn được ghi nhận không được so sánh trực tiếp với các tỷ lệ của các thử nghiệm khác và cũng không thể hiện tỷ lệ đã quan sát thấy trong quá trình thực hiện.

Các tác dụng không mong muốn lâm sàng được chọn lọc ở mức độ vừa phải hoặc nặng ghi nhận ≥2% bệnh nhân điều trị bằng efavirenz trong hai cuộc thử nghiệm có kiểm soát được trình bày trong bảng 5.

HETERO LABS LIMITED
Hetero
Corporate
Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

Bảng 5: Các tác dụng không mong muốn điều trị xuất hiện[a] mức độ vừa phải hoặc nặng ≥2% bệnh nhân điều trị với Efavirenz trong Nghiên cứu 006 và ACTG 364

Tác dụng không mong muốn	Nghiên cứu 006 LAM-, NNRTI-, và chất ức chế Protease Bệnh nhân chưa được điều trị			Nghiên cứu ACTG 364 Trải qua NRTI, NNRTI-, và chất ức chế Protease bệnh nhân chưa được điều trị		
	Efavirenz[b] + ZDV/LAM (n=412) 180 tuần[c]	Efavirenz[b] + Indinavir (n=415) 102 tuần[c]	Indinavir + ZDV/LAM (n=401) 76 tuần[c]	Efavirenz[b] + Nelfinavir + NRTIs (n=64) 71.1 tuần[c]	Efavirenz[b] + NRTIs (n=65) 70.9 tuần[c]	Nelfinavir + NRTIs (n=66) 62.7 tuần[c]
Toàn bộ cơ thể						
Mệt mỏi	8%	5%	9%	0	2%	3%
Đau	1%	2%	8%	13%	6%	17%
Hệ thần kinh trung ương và ngoại biên						
Chóng mặt	9%	9%	2%	2%	6%	6%
Nhức đầu	8%	5%	3%	5%	2%	3%
Mất ngủ	7%	7%	2%	0	0	2%
Suy giảm khả năng tập trung	5%	3%	<1%	0	0	0
Giấc mơ bất thường	3%	1%	0	—	—	—
Ngủ lơ mơ	2%	2%	<1%	0	0	0
Biếng ăn	1%	<1%	<1%	0	2%	2%
Dạ dày						
Buồn nôn	10%	6%	24%	3%	2%	2%
Nôn	6%	3%	14%	—	—	—
Tiêu chảy	3%	5%	6%	14%	3%	9%
Khó tiêu	4%	4%	6%	0	0	2%
Đau bụng	2%	2%	5%	3%	3%	3%
Tâm thần						
Lo lắng	2%	4%	<1%	—	—	—
Trầm cảm	5%	4%	<1%	3%	0	5%
Bồn chồn	2%	2%	0	2%	0	2%
Da & Phần phụ						
Nổi ban[d]	11%	16%	5%	9%	5%	9%
Ngứa	<1%	1%	1%	9%	5%	9%

[a] Bao gồm tác dụng không mong muốn ít nhất có liên quan đến thuốc nghiên cứu hoặc chưa rõ mối quan hệ đối với nghiên cứu 006. Bao gồm toàn bộ các tác dụng không mong muốn bất kể mối quan hệ với thuốc nghiên cứu trong cuộc nghiên cứu ACTG 364.

[b] Cung cấp Efavirenz 600 mg ngày một lần .

HETERO LABS LIMITED Hetero Corporate Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

[c] *Thời gian điều trị trung bình .*

[d] *Bao gồm đỏ da đa dạng, nổi ban, ban đỏ da, ban viêm nang, ban sần da, ban đốm xuất huyết, ban mụn mủ, mày đay cho nghiên cứu 006 và vết ban, nốt sần, đỏ da, đỏ, viêm, ban dị ứng, mày đay, điểm, chứng nổi ban, ngứa cho nghiên cứu ACTG 364.*

— = Không cụ thể.

ZDV = zidovudine, LAM=lamivudine.

Đã có báo cáo xảy ra viêm tụy mặc dù chưa xác định nguyên nhân liên quan đến efavirenz. Đã quan sát thấy có tăng mức amylas trong huyết thanh không có triệu chứng Ở nhiều bệnh nhân điều trị với efavirenz 600mg hơn so với nhóm bệnh nhân điều trị có kiểm chứng (Xem mục *Các bất thường chỉ số xét nghiệm*).

Các triệu chứng của hệ thần kinh:

Trong 1008 bệnh nhân điều trị với phác đồ chứa efavirenz và 635 bệnh nhân với chế độ điều trị có kiểm chứng trong các cuộc thử nghiệm có kiểm chứng, bảng 6 liệt kê tần suất các triệu chứng ở nhiều mức độ khác nhau và tỷ lệ phải ngừng thuốc do một hay nhiều triệu chứng của hệ thần kinh trung ương như sau: chóng mặt, mất ngủ, suy giảm khả năng tập trung, biếng ăn, giấc mơ bất thường, sảng khoái, lú lẫn, kích động, mất trí nhớ, ảo giác, ngẩn ngơ, suy nghĩ bất thường, mất nhân cách [Xem mục *Cảnh báo và Thận trọng*].

Tần suất các triệu chứng hệ thần kinh trung ương và ngoại biên đã được mô tả trong bảng 5.

Bảng 6: Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có một hoặc nhiều triệu chứng hệ thần kinh trung ương có chọn lọc[a,b]

Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân với:	Efavirenz 600 mg ngày một lần (n=1008) %	Nhóm có kiểm soát (n=635) %
Triệu chứng mức độ bất kỳ	52,7	24,6
Triệu chứng nhẹ[c]	33,3	15,6
Triệu chứng vừa phải [d]	17,4	7,7
Triệu chứng nặng [e]	2,0	1,3
Ngừng điều trị do triệu chứng	2,1	1,1

[a] *Bao gồm các hiện tượng được báo cáo do bất kỳ nguyên nhân nào.*

[b] *Dữ liệu từ Nghiên cứu 006 và ba nghiên cứu giai đoạn 2 và 3 .*

[c] *"Nhẹ" = các triệu chứng không ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày bệnh nhân .*

[d] *"Vừa phải" = các triệu chứng có thể gây ảnh hưởng hoạt động hàng ngày của bệnh nhân .*

[e] *"Nặng " = các biểu hiện gây cản trở hoạt động hàng ngày của bệnh nhân .*

Các triệu chứng tâm thần:

Các phản ứng tâm thần nghiêm trọng không mong muốn đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với efavirenz. Trong các cuộc thử nghiệm có kiểm chứng, các triệu chứng tâm thần ghi nhận ở

HETERO LABS LIMITED Hetero Corporate Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

tần suất >2% trong số các bệnh nhân điều trị với efavirenz hoặc điều trị bằng kiểm chứng là trầm cảm (19%, 16%), lo lắng (13%, 9%), và bồn chồn (7%, 2%).

Nổi ban:

Trong các cuộc thử nghiệm có kiểm chứng, trong 1008 người lớn và 57 bệnh nhân nhi điều trị với phác đồ có chứa efavirenz và 635 bệnh nhân với chế độ điều trị có kiểm chứng, tần suất nổi ban theo cấp độ NCI và tỷ lệ ngừng thuốc do nổi ban trong các nghiên cứu lâm sàng đã được mô tả ở bảng 6 [xem *Cảnh báo và Thận trọng*].

Bảng 7: Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân nổi ban cần điều trị khẩn cấp [a, b]

Phần trăm bệnh nhân với:	Mô tả cấp độ nổi ban [c]	Efavirenz 600 mg ngày một lần ở người lớn (n=1008) %	Efavirenz ở bệnh nhân nhi (n=57) %	Nhóm có kiểm soát ở người lớn (n=635) %
Sốt nổi ban bất kỳ cấp độ nào	—	26,3	45,6	17,5
Sốt nổi ban cấp độ 1	Đỏ da, ngứa	10,7	8,8	9,8
Sốt nổi ban cấp độ 2	Nổi ban sần da, tróc vảy khô	14,7	31,6	7,4
Sốt nổi ban cấp độ 3	Mụn nước, tróc vảy ẩm ướt, loét	0,8	1,8	0,3
Sốt nổi ban cấp độ 4	Đỏ da đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, nhiễm độc hoại tử da, hoại tử cần phẫu thuật, viêm da do tróc vảy	0,1	3,5	0,0
Ngừng điều trị do sốt nổi ban	—	1,7	8,8	0,3

[a] *Bao gồm các hiện tượng được báo cáo do bất kể nguyên nhân nào .*

[b] *Dữ liệu từ nghiên cứu 006 và ba nghiên cứu giai đoạn 2 và 3 .*

[c] *NCI Hệ thống cấp độ.*

Như mô tả ở Bảng 7, nổi ban phổ biến hơn và thường ở cấp độ cao hơn (có nghĩa là nặng hơn) xảy ra ở bệnh nhân trẻ em [xem mục *Cảnh báo và Thận trọng*].

Có ít kinh nghiệm điều trị với efavirenz ở bệnh nhân ngừng các thuốc kháng virus khác thuộc loại NNRTI. 19 bệnh nhân ngừng thuốc nevirapin do nổi ban đã được điều trị bằng efavirenz. 9 trong số các bệnh nhân này phát triển thành nổi ban cấp độ nhẹ đến vừa phải khi sử dụng liệu pháp efavirenz, và hai trong số bệnh nhân này ngừng thuốc do nổi ban.

HETERO LABS LIMITED
Hetero
Corporate
Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

Bất thường các chỉ số xét nghiệm:

Các bất thường về chỉ số xét nghiệm cấp độ 3 đến 4 được chọn lọc và báo cáo trên ≥2% bệnh nhân điều trị với efavirenz trong hai cuộc thử nghiệm lâm sàng được trình bày ở bảng 8.

Bảng 8: Bất thường về chỉ số xét nghiệm cấp độ 3 đến 4 chọn lọc và báo cáo trên ≥2% số bệnh nhân điều trị bằng Efavirenz trong Nghiên cứu 006 và ACTG 364

		Nghiên cứu 006 LAM-, NNRTI-, và bệnh nhân chưa được điều trị với thuốc ức chế Protease			Nghiên cứu ACTG 364 Có kinh nghiệm NRTI-, NNRTI-, và bệnh nhân chưa được điều trị với thuốc ức chế Protease		
Biến số	Giới hạn	Efavirenz[a] + ZDV/LAM (n=412) 180 tuần[b]	Efavirenz[a] + Indinavir (n=415) 102 tuần[b]	Indinavir + ZDV/LAM (n=401) 76 tuần[b]	Efavirenz[a] + Nelfinavir + NRTIs (n=64) 71.1 tuần[b]	Efavirenz[a] + NRTIs (n=65) 70.9 tuần[b]	Nelfinavir + NRTIs (n=66) 62.7 tuần[b]
Sinh hóa							
ALT	>5 x ULN	5%	8%	5%	2%	6%	3%
AST	>5 x ULN	5%	6%	5%	6%	8%	8%
GGT[c]	>5 x ULN	8%	7%	3%	5%	0	5%
Amylase	>2 x ULN	4%	4%	1%	0	6%	2%
Glucose	>250 mg/dL	3%	3%	3%	5%	2%	3%
Triglycerides[d]	≥751 mg/dL	9%	6%	6%	11%	8%	17%
Huyết học							
Bạch cầu trung tính	<750/mm^3	10%	3%	5%	2%	3%	2%

[a] *Efavirenz được cấp 600 mg ngày một lần.*

[b] *Thời gian điều trị trung bình .*

[c] *Tăng GGT được phân lập ở bệnh nhân dùng efavirenz có thể phản ánh dẫn xuất enzym không đi kèm với nhiễm độc gan .*

[d] *Không đói .*

ZDV = zidovudine, LAM = lamivudine, ULN = giới hạn trên mức bình thường , ALT = alanine aminotransferase,

AST = aspartate aminotransferase, GGT = gamma-glutamyltransferase.

Bệnh nhân cùng nhiễm viêm gan B và C:

Cần theo dõi xét nghiệm chức năng gan ở các bệnh nhân có tiền sử viêm gan B và/hoặc C. Trong bộ dữ liệu dài hạn từ Nghiên cứu 006, 137 bệnh nhân điều trị với phác đồ efavirenz (thời gian liệu pháp trung bình là 68 tuần) và 84 bệnh nhân điều trị với chế độ có kiểm chứng (thời gian trung bình là 56 tuần) có huyết thanh dương tính khi kiểm tra sàng lọc viêm gan B (bề mặt

HETERO LABS LIMITED Hetero Corporate Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

kháng nguyên dương tính) và/hoặc C (kháng thể viêm gan C dương tính). Trong số các bệnh nhân cùng nhiễm viêm gan B và C, 13% bệnh nhân ở nhánh efavirenz và 7% ở nhánh có kiểm chứng có giá trị AST tăng hơn 5 lần so với giá trị ULN và 20% bệnh nhân ở nhánh efavirenz và 7% ở nhánh có kiểm chứng có giá trị ALT tăng hơn 5 lần giá trị ULN. Trong số các bệnh nhân cùng nhiễm viêm gan B và C, 3% bệnh nhân điều trị bằng chế độ chứa efavirenz và 2% ở nhánh có kiểm chứng ngừng sử dụng thuốc nghiên cứu do rối loạn hệ thống gan mật [xem *Cảnh báo và Thận trọng*].

Lipid:

Đã có ghi nhận tăng cholesterol toàn phần ở mức từ 10 đến 20% so với đường nền trên một số tình nguyện viên không bị nhiễm virus nhưng đã sử dụng efavirenz. Ở các bệnh nhân điều trị với efavirenz + zidovudin + lamivudin, đã ghi nhận tăng tổng lượng cholesterol khi không đói và HDL vào khoảng từ 20% đến 25% nếu so với giá trị tại đường nền. Ở các bệnh nhân điều trị với efavirenz + indinavir, đã ghi nhận tăng tổng lượng cholesterol khi không đói và HDL vào khoảng 40% và 35% nếu so với giá trị tại đường nền. Đã có ghi nhận tổng mức cholesterol khi không đói ≥240mg/dL và ≥300 mg/dL trên 34% và 9% bệnh nhân điều trị với efavirenz + zidovudin + lamivudin; 54% và 20% với bệnh nhân điều trị với efavirenz + indinavir; và 28% và 4%, bệnh nhân điều trị với indinavir + zidovudin + lamivudin. Tác động của efavirenz lên triglycerid và LDL trong nghiên cứu này chưa được đầy đủ do các mẫu lấy từ các bệnh nhân không đói. Ảnh hưởng lâm sàng của các phát hiện này chưa rõ [xem *Cảnh báo và Thận trọng*].

Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng ở các bệnh nhân trẻ em:

Trong nghiên cứu ACTG 382, các tác dụng lâm sàng không mong muốn ghi nhận trên ≥10% của 57 bệnh nhân trẻ em tuổi từ 3 đến 16 tuổi sử dụng thuốc efavirenz, nelfinavir, và một hoặc nhiều NRTIs [xem *Sử dụng ở các đối tượng cụ thể*] là nổi ban (46%), tiêu chảy/phân lỏng (39%), sốt (21%), ho (16%), chóng mặt/đầu nhẹ/ngất (16%), đau nhức/đau đớn/không thoải mái (14%), nôn/buồn nôn (12%), và đau đầu (11%). Tỷ lệ các triệu chứng hệ thần kinh trung ương là 18% (10/57). Một bệnh nhân trải qua sốt nổi ban cấp độ 3, hai bệnh nhân cấp độ 4 và năm bệnh nhân (9%) ngừng thuốc do nổi ban [xem mục *Cảnh báo và Thận trọng* và *Tác dụng không mong muốn, Bảng 5*].

Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường:

Khi sử dụng sau khi efavirenz được phê chuẩn, đã xác định các tác dụng không mong muốn sau đây. Do được báo cáo tự nguyện từ các quần thể với các cỡ mẫu không xác định, không dự đoán được tần suất và xác lập mối quan hệ nhân quả với độ phơi nhiễm của thuốc.

Toàn bộ cơ thể: phản ứng dị ứng, suy nhược, tái phân bố/ tích tụ chất béo trong cơ thể [xem *Cảnh báo và thận trọng*]

Hệ thần kinh trung ương và ngoại vi: phối hợp bất thường, mất điều hòa, phối hợp tiểu não và rối loạn cân bằng, co giật, giảm cảm giác, dị cảm, bệnh thần kinh, run, chóng mặt.

Nội tiết: To vú ở đàn ông

HETERO LABS LIMITED
Hetero Corporate
Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

Dạ dày: táo bón, hấp thụ kém

Tim mạch: flushing, hồi hộp

Hệ thống gan mật: tăng enzym ở gan, suy gan, viêm gan. Một số ít các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường cho thấy có tình trạng suy gan bao gồm các trường hợp ở các bệnh nhân không có tiền sử mắc bệnh gan hoặc có các yếu tố nguy cơ khác và có đặc điểm có các cơn bộc phát và bệnh gan tiến triển đòi hỏi phải cấy ghép gan hoặc dẫn đến tử vong.

Dinh dưỡng và chuyển hóa: Tăng cholesterol máu, tăng triglycerid máu.

Cơ xương: Đau khớp, đau cơ, bệnh cơ tim

Tâm thần: phản ứng gây gổ, kích động, hoang tưởng, không ổn định về mặt tình cảm, mất ý chí, loạn thần kinh, paranoia, loạn tâm thần, tự tử.

Hô hấp: khó thở.

Da và phần phụ: đỏ da đa dạng, viêm da quang dị ứng, hội chứng Stevens-Johnson.

Giác quan đặc biệt: bất thường về thị giác, ù ta

Thông báo ngay với bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi dùng thuốc.

Quá liều và xử trí

Một số bệnh nhân ngẫu nhiên dùng 600mg ngày hai lần báo cáo việc gia tăng các triệu chứng của hệ thần kinh. Một bệnh nhân có hiện tượng co cơ không cố ý. Điều trị quá liều đối với efavirenz phải bao gồm các biện pháp hỗ trợ bao gồm việc theo dõi các dấu hiệu sinh tồn và xem xét tình trạng của bệnh nhân trên lâm sàng. Việc sử dụng than hoạt tính có thể giúp loại bỏ các thuốc chưa hấp thụ được. Chưa có cách thức giải độc cụ thể khi sử dụng quá liều efavirenz. Do efavirenz gắn kết cao với protein, việc thẩm tách máu ít có khả năng loại bỏ thuốc ra khỏi máu.

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus dùng toàn thân, thuốc ức chế men sao chép ngược không nucleoside.

Mã ATC: J05AG03

Cơ chế hoạt động:

Efavirenz (EFV) là một NNRTI của HIV-1. Hoạt động của EFV chủ yếu thực hiện qua trung gian các chất ức chế chống sao chép ngược không mang tính cạnh tranh (RT) của HIV-1. EFV không ức chế RT của HIV-2 và các tế bào DNA polymerases α, β, γ, và δ trên người.

Hoạt động kháng virus trong nuôi cấy tế bào:

Nồng độ EFV ức chế việc sao chép các chủng hoang dã trong phòng thí nghiệm và các mẫu phân lập lâm sàng trong nuôi cấy tế bào với tỷ lệ từ 90 đến 95% (giá trị $EC_{90 \text{ đến } 95}$) nằm trong khoảng 1,7 đến 25nM trong một số dòng tế bào (bao gồm tế bào dãy nguyên bào lympho, tế bào đơn đơn nhân trong máu ngoại biên (PBMCs), và việc nuôi cấy tế bào monocyte/đại thực bào. EFV cho thấy hoạt động kháng virus chống lại các đơn vị huyết thống đơn tố nhóm B và phần lớn các đơn vị phân lập không phải là huyết thống đơn tố nhóm B (nhóm A, AE, AG, C, D, F, G, J, N), nhưng hoạt động kháng virus đã giảm đối với virus nhóm O. Trong nuôi cấy tế bào, EFV bổ

HETERO LABS LIMITED
Hetero
Corporate
Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

sung đặc tính kháng HIV-1 mà không gây nhiễm độc tế bào khi kết hợp với NNRTIs delavirdin (DLV) và nevirapin (NVP), NRTIs (abacavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin [LAM], stavudin, tenofovir, zalcitabin, zidovudin [ZDV]), PIs (amprenavir, indinavir [IDV], lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), và chất ức chế truyền máu enfuvirtid. EFV bổ sung đặc tính kháng virus trong nuôi cấy tế bào với atazanavir. EFV không kháng adefovir, và được sử dụng khi điều trị nhiễm virus viêm gan B, hoặc không kháng ribavirin và được sử dụng khi kết hợp với interferon khi điều nhiễm virus viêm gan C.

Kháng thuốc:

Trong nuôi cấy tế bào:

Trong nuôi cấy tế bào, các mẫu phân lập HIV-1 giảm độ nhạy cảm với EFV (tăng >380 lần giá trị EC_{90}) xuất hiện nhanh chóng trong nuôi cấy tế bào. Các đặc điểm phân tích kiểu gien của các virus này xác định chất thay thế acid amin đơn L100I hoặc V179D, chất thay thế đôi L100I/V108I, và chất thay thế ba L100I/V179D/Y181C trong RT.

Đặc tính dược động học:

Hấp thu: Nồng độ đỉnh trong huyết tương của efavirenz từ 1,6 đến 9,1µM, nồng độ đỉnh đạt được sau 5 giờ sử dụng đơn liều từ 100mg đến 1600mg cho những tình nguyện viên không bị nhiễm virus. Khi liều đạt 1600mg, C_{max} và AUC tăng có liên quan đến liều; tỷ lệ tăng này thấp hơn tỷ lệ liều cho thấy việc hấp thu giảm khi liều cao hơn.

Ở các bệnh nhân nhiễm HIV-1 ở trạng thái ổn định, C_{max} trung bình, C_{min} trung bình và AUC trung bình tỷ lệ với liều sau khi dùng liều hàng ngày 200mg, 400mg, và 600mg. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là khoảng từ 3 đến 5 giờ và nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong khoảng từ 6 đến 10 ngày. Trong 35 bệnh nhân sử dụng efavirenz 600mg ngày một lần, C_{max} ở trạng thái ổn định là 12,9 ± 3,7µM (trung bình ± SD), C_{min} ở trạng thái ổn định là 5,6 ± 3,2µM, và AUC là 184 ± 73 µM•h.

Tác động của thức ăn lên khả năng hấp thu qua đường uống: Việc sử dụng thuốc đơn 600mg efavirenz cùng với bữa ăn có lượng chất béo cao/nhiều ca lo (khoảng 1000kcal, 500 đến 600kcal chất béo) làm tăng 28% AUC_{∞} trung bình của efavirenz và tăng 79% C_{max} trung bình của efavirenz, các thông số này có liên quan đến độ biểu hiện đạt được khi đói. Xem mục *Liều dùng và Cách dùng.*

Phân bố: Efavirenz gắn kết cao (khoảng 99,5 đến 99,75%) với protein huyết tương ở người chủ yếu là albumin. Ở các bệnh nhân nhiễm HIV-1 (n=9) sử dụng efavirenz 200mg đến 600mg ngày một lần trong ít nhất một tháng, nồng độ dịch não tủy nằm trong khoảng từ 0,26 đến 1,19% (trung bình 0,69%) của nồng độ huyết tương tương ứng. Nồng độ này gấp khoảng 3 lần so với phần gắn kết không protein (tự do) của efavirenz trong huyết tương.

Chuyển hóa: Các nghiên cứu ở người và các nghiên cứu *in vitro* với các tiểu thể gan ở người cho thấy efavirenz chủ yếu được chuyển dạng sinh học thông qua cytochrom P450 (oxidative) chuyển hóa thành một số chất chuyển hóa hydroxylat, sau đó các chất chuyển hóa được

HETERO LABS LIMITED
Hetero
Corporate
Hyderabad-18

https://trungtamthuoc.com/

glucuronat hóa. Các chất chuyển hóa này chủ yếu không có hoạt tính kháng HIV-1. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy CYP3A và CYP2B6 là các isozym chính chịu trách nhiệm chuyển hóa efavirenz.

Efavirenz đã cho thấy là chất dẫn CYP enzym, và là chất dẫn của chính chất chuyển hóa của chính nó. Liều đa 200 đến 400mg một ngày trong thời gian 10 ngày dẫn đến mức độ tích tụ dưới dự đoán (thấp hơn từ 22 đến 42%) và thời gian bán hủy đầu cuối ngắn hơn (chỉ từ 40 đến 55 giờ so với thời gian bán hủy liều đơn từ 52 đến 76 giờ).

Thải trừ: Efavirenz có thời gian bán hủy cuối cùng từ 52 đến 76 giờ sau liều đơn và 40 đến 55 giờ sau liều đa. Nghiên cứu khối lượng cân bằng/thải trừ trong một tháng sử dụng liều 400mg/ngày với liều đánh dấu ^{14}C dùng vào ngày thứ 8. Khoảng 14 đến 34% liều được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ được phục hồi trong nước tiểu và 16 đến 61% phục hồi trong phân. Hầu hết liều được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa. Efavirenz chiếm phần lớn các chất phóng xạ đo được trong phân.

Các đối tượng cụ thể:

Giới tính và màu da: Đặc tính dược động học của efavirenz trên các bệnh nhân là tương đương giữa nam và nữ và giữa các màu da đã được nghiên cứu.

Suy thận: Đặc tính dược động học của efavirenz chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận; tuy nhiên, dưới 1% efavirenz được thải nguyên vẹn trong nước tiểu do đó tác động suy thận lên việc thải trừ efavirenz là nhỏ nhất.

Suy gan: Một nghiên cứu liều đa cho thấy không có tác động đáng kể lên đặc tính dược động học của efavirenz ở bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm Child-Pugh loại A) so với nghiên cứu có kiểm chứng. Không có đủ dữ liệu để xác định liệu suy gan mức độ vừa phải hoặc nặng (điểm Child-Pugh loại B hoặc C) ảnh hưởng đến đặc tính dược động học của efavirenz.

Quy cách đóng gói:

Hộp 1 lọ x 30 viên.

Điều kiện bảo quản:

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ẩm.

Hạn dùng:

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc đã hết hạn sử dụng ghi trên bao bì.

Tiêu chuẩn thành phẩm:

Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ nhà sản xuất:

HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A, Jeedimetla, Hyderabad, Telangana State, India.

HETERO LABS LIMITED Hetero Corporate Hyderabad-18