

# 希寧<sup>®</sup> 錠 200, 600 毫克

## STOCRIT<sup>®</sup> Tablets 200, 600 mg

0831-TWN-2009-001196  
WPC-STO-MF-102008  
本藥須由醫師處方使用

200 毫克 錠	衛署藥輸字第 024761 號
600 毫克 錠	衛署藥輸字第 023607 號

STOCRIT<sup>®</sup> 是一非核苷類的人體免疫缺乏病毒第一型 (human immunodeficiency virus type 1; HIV-1)之反轉錄酶抑制劑 (reverse transcriptase inhibitor)。

### 適應症

用於人體免疫缺乏病毒第一型(HIV-1)感染之成人、青少年和兒童的抗病毒合併療法。

### 用法和用量

**成人：**併用蛋白酶抑制劑(protease inhibitor)或類核苷反轉錄酶抑制劑(nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors; NRTIs)治療時，STOCRIT 的推薦劑量是每天一次口服 600mg。視情況需要，不一定要與食物併用。

爲了增加對神經系統副作用的耐受性，於剛開始治療的前二至四星期以及會持續發生這些症狀的病患，建議在睡前給藥（參見「副作用」）。

**併用抗反轉錄病毒療法：**STOCRIT 必須併用其他抗反轉錄病毒藥物（參見「藥物交互作用」）。

**青少年及兒童（17 歲及 17 歲以下）：**17 歲及 17 歲以下的病患，併用蛋白酶抑制劑或類核苷反轉錄酶抑制劑治療時，STOCRIT 的推薦劑量如表一所列。STOCRIT 錠劑必須只能用於能夠確實吞下錠劑的兒童。視情況需要，STOCRIT 錠劑不一定要與食物併用。STOCRIT 在 3 歲以下或體重少於 13 公斤兒童的使用情形尚未被適當地研究過。

表一 小兒科使用劑量每天給與一次

體重 (公斤)	STOCRIT 錠劑劑量 (毫克)
13 至 <15	200
15 至 <20	250
20 至 <25	300
25 至 <32.5	350
32.5 至 <40	400
≥40	600

### 禁忌

STOCRIT 禁用於對本品中任何成分有明顯過敏的病患。STOCRIT 不可與 terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil 或 ergot 衍生物併用，因為 efavirenz 會競爭 CYP 3A4 而導致這些藥物的代謝受抑制，而有引發嚴重甚至危及生命之不良反應的可能性（如：心律不整，鎮靜作用延長或呼吸抑制）。

STOCRIT 不可與標準劑量的 voriconazole 併用，因為 efavirenz 會使 voriconazole 的血中濃度明顯降低，而 voriconazole 也會使 efavirenz 的血中濃度明顯升高(參見「藥物交互作用」； voriconazole 與 efavirenz 調整劑量的用法請參見「藥物交互作用」)。

### 注意事項

STOCRIT 不可單獨用於治療 HIV 或在已無效的療程中作為唯一的增加治療藥物。

開立與 STOCRIT 併用的藥物處方時，醫師必須參考相關製造廠的產品說明書。

如果懷疑病人無法忍受而需要中斷合併療法中任一抗反轉錄病毒藥物時，必須慎重考量同時停用所有的抗反轉錄病毒藥物。當無法忍受的症狀解除後，所有的抗反轉錄病毒藥物必須同時恢復使用。不建議採間歇性的單一療法或漸進式的再給投與抗反轉錄病毒藥物，因為這會增加產生抗藥性病毒的可能性。

STOCRIT 不建議與含 efavirenz 的藥品(如: Atripla)併用。由 efavirenz 的動物試驗，曾觀察到其胎兒會有畸形的現象(參見「懷孕」)；因此，接受 STOCRIT 治療的婦女應避免懷孕。阻隔式避

孕法必須與其他避孕法併用（如口服或其他荷爾蒙避孕藥）（參見「藥物交互作用」）。

**皮膚皮疹：**在 STOCRIT 的臨床試驗中，曾報告有輕度至中度皮疹，而通常在繼續治療後會消失。服用適當的抗組織胺或類固醇可以增加耐受性和加速皮疹症狀的消失。在以 STOCRIT 治療的病患中，少於 1% 的病患有水泡的、溼性的脫屑(moist desquamation)或潰瘍等相關的嚴重皮疹。多形性紅斑或 Stevens-Johnson 症候群的發生率為 0.14%。如果病患發生有水泡的、溼性的脫屑、涉及黏膜組織 (involvement) 或發燒等相關的嚴重性皮疹時，必須停止服用 STOCRIT。如果停止服用 STOCRIT 時，亦必須考量停止其他抗反轉錄病毒藥物的治療，以避免抗藥性病毒的產生（參見「副作用」）。57 位以 STOCRIT 治療的兒童中，有 26 位（佔全部的 46%）產生皮疹，其中 3 位（佔全部的 5%）較嚴重。開始以 STOCRIT 治療兒童前，可考慮使用適當的抗組織胺預防。

**精神症狀：**有報告指出接受 efavirenz 治療的患者會出現精神方面的不良反應。有精神病史的患者出現這類嚴重的精神方面不良反應的危險性似乎較高。在上市後的使用經驗中，亦有一些偶發性的自殺、妄想和精神病行為的報告，然而從這些報告中尚不能斷定使用 efavirenz 與這類不良反應的發生有因果關聯性。應該告知病人，如果出現這些症狀時應立即與醫師聯絡，以評估這些症狀是否與使用 efavirenz 有關。如果與使用 efavirenz 有關時，應進一步評估繼續治療所帶來的危險是否超過治療的益處(參見「副作用」)。

**神經系統症狀：**在臨床試驗中，每天接受 efavirenz 600mg 治療的病人，經常出現包括頭暈、失眠、嗜睡、注意力不集中和夢境異常等症狀的不適反應，但是神經系統症狀並不僅限於此（參見「副作用」）。神經系統症狀通常在開始治療的第一天或第二天出現，而且一般在第二週至第四週間會消失。應該告知病人，如果出現這些症狀時，通常在繼續 efavirenz 治療之後，這些症狀就會獲得改善，而且此症狀的出現並不代表後續會出現較罕見的精神症狀。

**癲癇發作：**在使用 efavirenz 的患者中，會出現極少數的癲癇發作病例，通常都是發生於已知有癲癇發作病史的患者。對同時使用主要經過肝臟代謝之抗癲癇藥物(如 phenytoin, carbamazepine 及 phenobarbital)的患者，可能需要定期監測其血中濃度。一項藥物交互作用研究顯示，將 carbamazepine 和 efavirenz 併用時，carbamazepine 的血中濃度會出現降低的現象(參見「藥物交互作用」)。對任何有癲癇發作病史的患者都必須謹慎用藥。

**食物的影響：**STOCRIT 和食物併用時，可能會提高 efavirenz 的曝藥量，並可能導致不良反應發生率升高。這種影響在使用錠劑時可能要比使用硬膠囊劑時更爲明顯。可考慮空腹服用 STOCRIT，最好是在睡前服用。

**免疫重建症狀(Immune Reconstitution Syndrome)：**有報告指出病人以抗反轉錄病毒合併療法(CART)治療，包括使用 STOCRIT，曾出現免疫重建徵候群(Immune Reconstitution Syndrome)。在治療初期，因 CART 的影響，病人的免疫系統可能因頑性或殘留性的機會感染而啟動發炎反應，此時需給予更進一步的評估和治療。

**特別族群：**因為 efavirenz 廣泛的被 cytochrome P450 代謝，在慢性肝臟疾病患者的臨床經驗有限，因此慢性肝臟疾病患者服用 STOCRIT 時，必須小心。

慢性 B 型肝炎或 C 型肝炎患者接受抗反轉錄病毒合併療法治療，會增加嚴重及可能潛在致命性肝臟的不良事件的危險。

腎功能不全病患的 efavirenz 藥物動力學情形尚未被研究過。然而低於 1%的 efavirenz 劑量是以未經代謝的形態由尿液排出，因此腎臟功能受損對 efavirenz 排除的影響應該很低。年老患者的臨床試驗人數尚不足以評估老年人與年輕患者間的反應是否有所不同。

STOCRIT 在 3 歲以下或體重少於 13 公斤兒童的使用情形尚未研究過。有證據顯示，efavirenz 在非常年幼兒童的藥動學性質可能改變，基於這個理由 efavirenz 口服液不可用於 3 歲以下兒童。

**肝臟酵素：**對懷疑會受 B 或 C 型肝炎感染的病患及同時使用其他會造成肝毒性之藥物的病患，應監測肝臟酵素。血清轉胺基酶持續升高且超過正常值上限五倍以上之病患，應考量繼續 STOCRIT 治療的益處和可能造成明顯肝毒性之危險（參見副作用）。

### 懷孕

使用 efavirenz 治療的婦女應避免懷孕。除了採用阻隔式避孕法之外，一定要再同時使用其它避孕法(如口服避孕藥或其它荷爾蒙類避孕藥)。因 efavirenz 半衰期長，在 STOCRIT 治療停止後，建議採用適當的避孕措施達 12 週。

具生育能力的婦女在開始使用 efavirenz 之前應先驗孕。懷孕期間不可使用 efavirenz，除非母親可能獲得的效益明顯超越胎兒可能面臨的風險，並且沒有任何其它適當的選擇。婦女如果在第一孕期(懷孕的最初三個月)使用 efavirenz，或在使用 efavirenz 治療期間懷孕，應將其對胎兒的潛在危害告知該名婦女。

目前並無任何適當且控制良好的針對孕婦使用 efavirenz 的研究。在一個抗反轉錄病毒治療孕婦登錄中心的上市後使用經驗報告中，有超過 400 名以上的孕婦曾在第一孕期使用 efavirenz 做為抗反轉錄病毒合併治療的部份用藥，但並未發生任何特殊的畸胎類型。在此登錄中心，有少數發生神經管缺陷的病例報告，包括腦脊髓膜突出(meningomyelocele)，這些報告大多是追溯性分析，且其間的因果關係尚未確立。

### 授乳婦女

目前尚不清楚 efavirenz 是否會排入人乳中。由於動物試驗數據顯示藥物性質可能被排入乳汁中，故建議服用 efavirenz 的母親不要哺乳。並建議受到 HIV 感染的婦女，在任何情況下均不可哺乳，以避免傳遞 HIV。

### 小兒科使用

尚未研究過 STOCRIT 在 3 歲以下或體重少於 13 公斤兒童的使用情形。

### 藥物交互作用

Efavirenz 是一 CYP 3A4 的誘導劑。併用藥物如爲 CYP 3A4 受質時，其血漿濃度可能會降低。

**併用其他抗反轉錄病毒藥物：**

**Amprenavir：**HIV 患者同時服用 amprenavir(每 12 小時 1200 mg)和 efavirenz（每天一次，每次 600mg），可看到 amprenavir 之最高血中濃度(C<sub>max</sub>)(33%)、曲線下面積(AUC)(24%)和最低血中濃度(C<sub>min</sub>)(43%)都降低了。雖然 amprenavir 濃度下降所代表之臨床意義尚未確立，但在選擇併用 efavirenz 和 amprenavir 時，應該將這種已觀察到的藥物動力學交互作用的程度列入考慮。

**Fosamprenavir calcium：**欲和 fosamprenavir 及 ritonavir 併用時，應先詳閱 fosamprenavir calcium 的處方資訊。

**Atazanavir：**將 efavirenz 600 mg 和 atazanavir 併用會使 atazanavir 的曝藥量大幅降低，因此與 atazanavir 和 ritonavir 併用時，需調整 atazanavir 的劑量。和歷史數據作比較的結果顯示，efavirenz 同時併用 atazanavir 及低劑量的 ritonavir 時所達到的血中濃度和單獨使用 efavirenz 時類似。

**Nelfinavir：**在未受感染的志願者給與 nelfinavir（每 8 小時 750mg）與 STOCRIT 時-nelfinavir 的 AUC 和 C<sub>max</sub> 分別升高 20%和 21%。Nelfinavir 與 STOCRIT 併用的耐受性良好，無需調整劑量。

**Indinavir：**未受感染的健康受試者同時服用 efavirenz（每天一次，每次 600mg）和高劑量的 indinavir（每 8 小時給與 1000mg）時，與單獨服用標準劑量的 indinavir（每 8 小時給與 800mg）比較，其 indinavir 的血中濃度對時間之曲線下面積(AUC)和最高血中濃度(C<sub>max</sub>)分別下降約 33-46% 及 5-29%。受到 HIV-感染的受試者同時服用 efavirenz（每天一次，給與 600mg）和高劑量的 indinavir（每 8 小時給與 1000mg）時，與單獨服用標準劑量的 indinavir（每 8 小時給與 800mg）比較，亦可觀察到 indinavir 的 AUC 和 C<sub>max</sub> 受到類似的影響。當與 efavirenz 併用時，indinavir 最適當的劑量仍不清楚。indinavir 劑量增加到 每 8 小時 1000mg 仍無法補償因服用 efavirenz 所增加的 indinavir 代謝作用。在比較兩組未受感染的健康受試者(n=14)同時服用 efavirenz(每天一次, 每次 600mg)與 indinavir/ritonavir(每天兩次, 每次 800/100mg) 和不服用 efavirenz 而只服用 indinavir/ritonavir(每天兩次, 每次 800/100mg) 其 indinavir 的 AUC、C<sub>min</sub> 和 C<sub>max</sub> 分別下降約 25%、50% 及 17%。當 indinavir/ritonavir 及 efavirenz 併用時，indinavir 之最低血中濃度(C<sub>min</sub>)幾何平均數(0.33 mg/L)高於單獨給與 800mg indinavir（每 8 小時給與的時間內）的平均最低血中濃度(0.15 mg/L)。efavirenz 併用 indinavir/ritonavir 與單獨給與 efavirenz(每天一次，每次 600mg)的藥物動力學是相當的。相較於未受感染的志願者數據，受到 HIV-1 感染的病人(n=6)服用 efavirenz(每天一次，每次 600mg)和併用 indinavir/ritonavir(每天兩次，每次 800/100mg)，其 indinavir 與 efavirenz 的藥物動力學二者相當。

**Ritonavir：**對未經感染的志願者給與 STOCRIT 600mg（每天一次，睡前給藥）和 ritonavir 500mg（每 12 小時給藥一次）時，這種組

合方式的耐受性不良，而且有較高頻率的不良臨床經驗（如：暈眩、噁心、感覺異常）和檢驗值異常（肝臟酵素升高）。建議當 STOCRIT 與 ritonavir 併用時須監測肝臟酵素值。

**Saquinavir：**未受感染志願者接受 saquinavir 軟膠囊(每 8 小時給與 1200mg)與 STOCRIT 併用時，saquinavir 的 AUC 和 C<sub>max</sub> 分別降低約 62% 及 45-50%。因此不建議當 saquinavir 是療程中唯一的蛋白酶抑制劑時與 STOCRIT 併用。

**Saquinavir/ Ritonavir：**STOCRIT 與 saquinavir 及 ritonavir 併用可能潛在的交互作用尚無資料。**類核苷反轉錄酶抑制劑(Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors)：** efavirenz 與 zidovudine 及 lamivudine 併用之交互作用，曾在感染 HIV 病人進行研究。未發現其臨床重要性的藥物動力學交互作用。STOCRIT 與其他 NRTIs 的交互作用尚未研究過。由於 NRTIs 的代謝方式與 efavirenz 不相同，因此不太可能與 efavirenz 競爭代謝酶素和排除途徑，故預期不會發生臨床重要性的交互作用。

**非類核苷反轉錄酶抑制劑(Non-nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors)：** STOCRIT 與其他 NNRTIs 併用狀況尚未研究過。

**抗微生物藥物(Antimicrobial Agents)**

**Rifamycins：**對 12 名未受感染的志願者試驗結果，rifampin 之作用使 efavirenz 之 AUC 減少 26%，也使 C<sub>max</sub> 減低 20%。與 rifampin 併用時，STOCRIT 的劑量須增加至每日 800 mg。與 STOCRIT 併用時不建議調整 rifampin 的劑量。一個以未受感染的志願者試驗，投與 efavirenz 使 rifabutin 的 C<sub>max</sub> 及 AUC 分別減少 32%及 38%，及增加 rifabutin 廓清率，rifabutin 並沒有顯著地影響到 efavirenz 的藥物動力學。這些數據顯示與 efavirenz 併用時，rifabutin 需增加 50% 的每日劑量，當 rifabutin 一週 2 或 3 次與 efavirenz 併用時，rifabutin 的治療劑量可能需加倍。

**巨環環類抗生素(Macrolide Antibiotics)**

**Azithromycin：**當未受感染的志願者投與單劑量的 azithromycin 及多劑量的 STOCRIT 後，未發生具臨床重要性的藥物動力學交互作用。當 azithromycin 與 STOCRIT 併用時，無需調整劑量。

**Clarithromycin：**併服 STOCRIT 每天一次 400mg 及 clarithromycin 每 12 小時服用 500mg，持續七天之後，efavirenz 會明顯影響 clarithromycin 的藥物動力學。當與 STOCRIT 併用時，clarithromycin 的 AUC 和 C<sub>max</sub> 分別降低約 39% 及 26%；然而 clarithromycin 之氫基代謝物(hydroxymetabolite)的 AUC 和 C<sub>max</sub> 則分別升高 34% 和 49%。這些 Clarithromycin 血漿濃度之改變所代表的臨床意義尚不清楚。在未受感染的志願者投與 STOCRIT 和 clarithromycin 後，有 46% 的人會產生皮疹。與 clarithromycin 併用時，建議無須調整 STOCRIT 的劑量。但可考慮選用其他 clarithromycin 的替代藥物。尚未研究過其他的巨脂環類抗生素（如 erythromycin）與 STOCRIT 併用會發生的狀況。

**抗黴菌藥物**

**Voriconazole：**在未受感染的志願者中，將 efavirenz（每天一次口服 400 mg)和 voriconazole（每 12 小時口服 200 mg)併用會發生一種雙向的交互作用。Voriconazole 的穩定狀態 AUC 及 C<sub>max</sub> 會分別降低 77 % 及 61 %。而 efavirenz 的穩定狀態 AUC 及 C<sub>max</sub> 則會分別升高 44 % 及 38 %。因此，標準劑量的 efavirenz 和 voriconazole 禁止併用(參見「禁忌」)。

在未受感染的志願者，併用 efavirenz（每天一次口服 300 mg)和 voriconazole（一天兩次 300 mg)，和單獨使用 voriconazole 200 mg 一天兩次時相比較，voriconazole 的 AUC 及 C<sub>max</sub> 分別降低 55 % 及 36 %；和單獨服用 efavirenz 600 mg 每天一次時相比較，efavirenz 的 AUC 一樣，但 C<sub>max</sub> 降低 14 %。

在未受感染的志願者，併用 efavirenz（每天一次口服 300 mg)和 voriconazole（一天兩次 400 mg)，和單獨服用 voriconazole 200 mg 一天兩次時相比較，voriconazole 的 AUC 降低 7 % 及 C<sub>max</sub> 降低 23 %。這些差異不被認為具臨床意義。和單獨使用 efavirenz 600 mg 每天一次時相比較，efavirenz 的 AUC 降低 17 %，而 C<sub>max</sub> 一樣。當 efavirenz 和 voriconazole 併用時，voriconazole 的維持劑量應該增加至 400 mg 一天兩次，而 efavirenz 劑量應降低 50%，亦即每天一次 300 mg。當停止 voriconazole 治療時，efavirenz 應恢復至起始劑量。

<sup>®</sup> Registered trademark of Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A.  
Copy right © 2008 Merck & Co., Inc. All rights reserved.

**Itraconazole**：在未受感染的志願者，併用 efavirenz（每天一次口服 600 mg）和 itraconazole（每 12 小時口服 200 mg），和單獨使用 itraconazole 時相比較，itraconazole 的穩定狀態 AUC、C<sub>max</sub> 及 C<sub>min</sub> 分別降低 39％、37％及 44％，hydroxyitraconazole 的穩定狀態 AUC、C<sub>max</sub> 及 C<sub>min</sub> 分別降低 37％、35％及 43％。Efavirenz 的藥物動力學不受影響。因為無 itraconazole 的建議劑量可供參考，應考慮使用其他抗黴菌藥物治療。

**Fluconazole**：未受感染的志願者併用 fluconazole 與 STOCRIT 時，未發現具有臨床重要性的藥物動力學交互作用。該兩種藥物併用時，無需調整劑量。STOCRIT 與其他 imidazole 及 triazole 類抗黴菌藥物（如 itraconazole 及 ketoconazole）併用時，尚未研究過可能的藥物交互作用。

**降血脂藥物**

針對未受感染的志願者所進行的研究顯示，將 efavirenz 和 atorvastatin、pravastatin 或 simvastatin 等 HMG-CoA 還原酶抑制劑併用時，這些 statin 類藥物的血中濃度會出現降低的現象。應定期監測膽固醇濃度。可能必須調整 statin 類藥物的劑量。

**Atorvastatin**：在未受感染的志願者中，和單獨使用 atorvastatin 時相比較，將 efavirenz（每天一次口服 600 mg）和 atorvastatin（每天一次口服 10 mg）併用會使 atorvastatin 的穩定狀態 AUC 及 C<sub>max</sub> 分別降低 43% 及 12%，使 2-hydroxy atorvastatin 的穩定狀態 AUC 及 C<sub>max</sub> 分別降低 35% 及 13%，使 4-hydroxy atorvastatin 的穩定狀態 AUC 及 C<sub>max</sub> 分別降低 4% 及 47%，並使整體活性 HMG-Coa 還原酶抑制劑的穩定狀態 AUC 及 C<sub>max</sub> 分別降低 34% 及 20%。

**Pravastatin**：在未受感染的志願者中，和單獨使用 pravastatin 時相比較，將 efavirenz（每天一次口服 600 mg）和 pravastatin（每天一次口服 40 mg）併用會使 pravastatin 的穩定狀態 AUC 及 C<sub>max</sub> 分別降低 40% 及 18%。

**Simvastatin**：在未受感染的志願者中，和單獨使用 simvastatin 時相比較，將 efavirenz（每天一次口服 600 mg）和 simvastatin（每天一次口服 40 mg）併用會使 simvastatin 的穩定狀態 AUC 及 C<sub>max</sub> 分別降低 69% 及 76%，使 simvastatin acid 的穩定狀態 AUC 及 C<sub>max</sub> 分別降低 58% 及 51%，使整體活性 HMG-Coa 還原酶抑制劑的穩定狀態 AUC 及 C<sub>max</sub> 分別降低 60% 及 62%，並使整體 HMG-CoA 還原酶抑制劑的穩定狀態 AUC 及 C<sub>max</sub> 分別降低 60% 及 70%。

將 efavirenz 和 atorvastatin、pravastatin 或 simvastatin 併用並不會影響 efavirenz 的 AUC 值或 C<sub>max</sub> 值。因此無需調整 efavirenz 的劑量。

**抗癲癇藥物**

**Carbamazepine**：在未受感染的志願者中，將 efavirenz（每天一次口服 600 mg）和 carbamazepine（每天一次 400 mg）併用會發生一種雙向的交互作用。Carbamazepine 的穩定狀態 AUC、C<sub>max</sub> 及 C<sub>min</sub> 會分別降低 27%、20% 及 35%，而 efavirenz 的穩定狀態 AUC、C<sub>max</sub> 及 C<sub>min</sub> 則會分別降低 36%、21% 及 47%。具活性之 carbamazepine 環氧化代謝產物的穩定狀態 AUC、C<sub>max</sub> 及 C<sub>min</sub> 仍維持不變。應定期監測 carbamazepine 的血中濃度。目前並無任何將較高劑量之這兩種藥物併用的相關資料可供參考，因此無法提供任何劑量建議，此時應考慮改用不同的抗癲癇藥物。

其它抗癲癇藥物：關於 efavirenz 和 phenytoin、phenobarbital 或其它屬於 CYP450 同功酵素受質之抗癲癇藥物間的潛在交互作用，目前並無任何資料可供參考。將 efavirenz 和這些藥物併用時，個別藥物的血中濃度可能會出現降低或升高的現象，因此應定期監測血中濃度。目前尚未曾針對 efavirenz 和 vigabatrin 或 gabapentin 進行過具體的交互作用研究。由於 vigabatrin 和 gabapentin 都是以未改變的型式經由尿液排出體外，不太可能會和 efavirenz 競爭相同的代謝酵素與排除途徑，因此應該不會發生臨床上明顯的交互作用。

**與其他藥物交互作用**

**制酸劑 / famotidine**：在未受感染的志願者，氧化鋁/氧化鎂類的制酸劑及 famotidine 均不會改變 efavirenz 之吸收。此項結果顯示如果其他藥物改變胃中酸鹼度，預期並不會影響 efavirenz 之吸收。

**賀爾蒙類避孕劑（hormonal contraceptives）**

**口服**：當口服避孕藥(ethinyl estradiol 0.035 mg/norgestimate 0.25 mg 一天一次)與 efavirenz 併用 14 天，efavirenz 並不會影響 ethinyl estradiol 的濃度，但 norelgestromin 和 norgestimate 的活性代謝物 levonorgestrel 的血中濃度會因為 efavirenz 而顯著降低

(norelgestromin 之 AUC、Cmax 及 Cmin 分別降低 64%、46% 及 82%；levonorgestrel 之 AUC、Cmax 及 Cmin 分別降低 83%、80% 及 86%)。這些改變所代表的臨床意義尚不清楚。單劑 ethinyl estradiol/norgestimát 對 efavirenz 的血中濃度均無影響。注射劑：有關 efavirenz 和血管注射賀爾蒙類避孕劑的資訊有限。在一為期有三個月的 depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) 和 efavirenz 藥物交互作用研究，所有受試者的 progesterone 血中濃度均在 5 ng/ml 以下，與抑制排卵情形一樣。

**植入劑**：目前尚未曾針對 etonogestrel 與 efavirenz 進行過交互作用研究。或可預測 etonogestrel 血中濃度會降低(CYP3A4 誘導作用)，且曾經有服用 efavirenz 患者使用 etonogestrel 避孕失敗的偶發性上市後使用報告。**Methadone**：針對感染 HIV 患者以靜脈注射投藥的一項研究中，efavirenz 與 methadone 併用導致 methadone 血中濃度降低且出現脫癮徵兆(signs of opiate withdrawal)。曾為減輕脫癮症狀而將 methadone 之劑量升高平均約 22%。須監視患者是否有脫癮徵兆，需要時應提高 methadone 劑量以減輕脫癮症狀。

**St. John's wort（貫葉連翹、Hypericum perforatum）**：針對未受 HIV 感染之志願者的研究結果顯示，當 St. John's wort 與 indinavir 併用時，indinavir 的血中濃度會大幅降低。此現象肇因於 CYP3A4 的誘導作用。由於 efavirenz 亦是經由 CYP3A4 代謝，或可預測 hypericum 萃取物也會使 efavirenz 或其他藉由 CYP3A4 代謝的 NNRTIs 類藥物的血中濃度降低，此種藥物交互作用可能導致失去療效或形成抗藥性。因此，不建議 STOCRIT 與 St. John's wort（貫葉連翹，Hypericum perforatum）或含有 St. John's wort 的產品一起併用。

**Antidepressants**：paroxetine 和 efavirenz 併用時，對於藥物動力學參數之影響不具臨床重要性。所以當同時服用 paroxetine 和 efavirenz 時，不需調整 paroxetine 或 efavirenz 的劑量。Sertraline 並不會顯著地影響 efavirenz 藥物動力學性質，但 efavirenz 會降低 sertraline 之 C<sub>max</sub>、C<sub>24</sub> 和 AUC 約 28.6-46.3%。當服用 sertraline 且需同時服用 efavirenz 時，應該增加 sertraline 的劑量來補償因 efavirenz 誘導而促進 sertraline 的代謝作用。Sertraline 需增加的劑量視臨床反應而定。

**Cetirizine**:cetirizine 對於 efavirenz 之藥物動力學參數之影響不具臨床重要性。Efavirenz 會使 cetirizine 之 C<sub>max</sub> 降低 24%，但對於 cetirizine 之 AUC 沒有影響。這些變化預期不具有臨床重要性。Efavirenz 與 cetirizine 併用時，二者均不需要調整劑量。

**Lorazepam**：efavirenz 會使 lorazepam 之 C<sub>max</sub> 和 AUC 分別增加 16.3%和 7.3%。efavirenz 對於 lorazepam 之藥物動力學交互作用之影響大概臨床上不具重要性。Efavirenz 與 lorazepam 併用時，二者均不需要調整劑量。

**Calcium channel blockers**: 在未受感染的志願者，併用 efavirenz（每天一次口服 600 mg）和 diltiazem（每天一次口服 240 mg），和單獨使用 diltiazem 時相比較，diltiazem 的穩定狀態 AUC、C<sub>max</sub> 及 C<sub>min</sub> 分別降低 69%、60% 及 63%；而 desacetyl diltiazem 穩定狀態 AUC、C<sub>max</sub> 及 C<sub>min</sub> 分別降低 75%、64% 及 62%；而 N-monodesmethyl diltiazem 穩定狀態 AUC、C<sub>max</sub> 及 C<sub>min</sub> 分別降低 37%、28% 及 37%。Diltiazem 劑量調整應以臨床反應為指導(參考 diltiazem 產品說明書)。

雖然 efavirenz 的藥物動力學參數有些許增加(11%-16%)，這些變化不被認為具有臨床意義，因此，當併用 diltiazem 時，不需要調整 efavirenz 的劑量。

目前尚未曾針對 efavirenz 和其他為 CYP3A4 enzyme 受質的 calcium channel blockers(如: verapamil, felodipine, nifedipine, nicardipine)潛在交互作用資料可供參考.當 efavirenz 與這些藥品其中之一併用時,可能會降低 calcium channel blocker 之血中濃度.劑量調整應以臨床反應為指導(參考 calcium channel blocker 相關製告者的產品說明書)。

**Cannabinoid test（大麻檢測法）交互作用**:Efavirenz 不會與 cannabinoid 接受體結合。曾有報告未受感染志願者服用 STOCRIT 後，尿液 cannabinoid test 呈陽陽性。此種偽陽性結果僅出現在採用 CEDIA DAU Multi-Level THC assay 方法進行篩檢時，並不會見於其他大麻檢測法（含陽性反應之確認試驗等）。

**副作用**

臨床試驗中 efavirenz 之一般耐受良好。STOCRIT 已於超過 9000

名患者進行臨床研究。其中一組收錄 1008 名患者，每日服用 600 mg efavirenz 且併用蛋白酶抑制劑及/或 NRTIs 之對照臨床試驗結果，最常被報告之與治療有關，嚴重程度至少為中度，且至少有 5% 患者曾經報告過的非預期反應包括皮疹(11.6%)、暈眩(8.5%)、噁心(8.0%)、頭痛(5.7%)、和疲倦(5.5%)，然而噁心在對照組的發生率比較高。與 efavirenz 有關的最明顯的非預期反應為皮疹和神經系統症狀。將 STOCRIT 和食物併服可能會提高 efavirenz 的藥學量，並可能導致不良反應發生率升高（參見「注意事項」）。其他在全部臨床試驗中曾經過過的發生率較不頻繁，具有臨床意義且與治療有關的非預期反應尚包括：過敏反應，協調異常，運動失調，精神混亂，昏迷，眩暈，嘔吐，腹瀉，肝炎，注意力破壞，失眠，焦慮，夢境異常，嗜睡，抑鬱，思想異常，情緒激動，健忘，妄想，情緒不安定，異常欣快，幻覺以及精神病。

上市使用後會報告過的其他非預期反應包括神經官能症，妄想狂反應，小腦協調和平衡異常、抽搐、搔癢、腹痛、視覺模糊、潮紅、男性女乳症、肝衰竭、光過敏性皮膚炎、和體脂肪重新分配與積蓄，例如在頸背、乳房、腹部和腹腔區域、耳鳴和震顫。

兒童出現非預期反應的型態和發生率一般會與成人類似，唯有皮疹例外，兒童發生皮疹較頻繁而且程度經常較成人為嚴重。**皮疹(rash)**:在臨床試驗中，每天接受 STOCRIT 600mg 的病患 有 26% 會發生皮疹，而對照組則有 17%的病患有此反應。18%服用 STOCRIT 病患的皮疹被認為與藥物有關。服用 STOCRIT 病患發生嚴重皮疹的比率低於 1%，有約 1.7% 的病患因皮疹而停止治療。多形性紅斑或 Stevens-Johnson 症候群的發生率為 0.14%。

57 位接受 efavirenz 治療的兒童有 26 位(46%)報告發生皮疹，其中 3 位(5%)程度嚴重。可考慮在開始 efavirenz 治療之前，事先以適當的抗組織胺預防。

皮疹通常是輕度至中度的皮膚斑丘疹，一般在開始 STOCRIT 治療的頭二星期內發生。大部份的病患持續使用 STOCRIT 治療，一個月之內皮疹即消失。因為皮疹而停止治療的病患可再重新使用 STOCRIT。重新使用 STOCRIT 時，建議服用適當的抗組織胺或類固醇（參見「注意事項」）。

使用 STOCRIT 於曾經併用其他非類核苷反轉錄酶抑制劑 (NNRTI) 病患的經驗有限。有 19 位因皮疹而停用 nevirapine 的病患改接受 STOCRIT 治療，其中 9 位在接受 STOCRIT 治療後發生輕度至中度的皮疹，其中 2 位因皮疹而停用 STOCRIT。

**精神症狀**:有報告指出接受 efavirenz 治療的患者曾出現嚴重的精神方面不良反應。在一項對照臨床試驗中，1008 位病人接受含有 efavirenz 之療法平均達 1.6 年，另有 635 位病人則接受對照的治療方式平均達 1.3 年。在這些接受 efavirenz 或對照藥品治療的病人中，出現嚴重的精神方面不良反應發生率分別是：嚴重憂鬱症(1.6%, 0.6%)、自殺念頭(0.6%, 0.3%)、非致命性的自殺企圖(0.4%, 0%)、侵略性行為(0.4%, 0.3%)、偏執狂反應(0.4%, 0.3%)和狂躁反應(0.1%, 0%)。有精神病史的病人似乎較容易出現這些嚴重的精神方面不良反應，這類病人出現上述不良反應的發生率從狂躁反應的 0.3%至嚴重憂鬱症和自殺念頭的 2.0%。在上市後的使用經驗中，亦有一些偶發性的自殺、妄想和精神病行為的報告，然而由這些報告尚不能斷定使用 efavirenz 與發生這類不良反應的結果關聯性。

**神經系統症狀**：在臨床試驗中，每天接受 STOCRIT 600mg 時病患的副作用包括（但不限於此）暈眩、失眠、思睡、注意力不集中和夢境異常等症狀。在臨床試驗中，STOCRIT 600mg 併用其他抗反轉錄病毒藥物時，19.4% 的病患發生中度至重度的神經系統症狀，而對照治療組則有 9% 服用 STOCRIT 600mg 有 2.0%病患的症狀嚴重，而對照治療組則有 1.3%症狀嚴重。在臨床試驗中，2.1%接受每天 STOCRIT 600mg 的病患曾因神經系統症狀而停用 STOCRIT。

神經系統症狀通常在開始 STOCRIT 治療後的第一天或第二天發生，一般在 2 至 4 個星期內會消失。一項臨床試驗之每月調查結果，第 4 至 48 週之間出現至少中度嚴重的神經系統症狀，在接受 efavirenz 療程病人的發生率約 5%-9%，而對照治療組的發生率為 3%-5%。未受感染的志願者受試時，代表性的神經系統症狀約在給藥後一小時（中間值）發生，而約持續三小時（中間值）。由於睡前給藥可增加對這些神經系統症狀的耐受性，治療的前幾星期和病患症狀持續發生時，建議可在睡前給藥（參見用量和用法）。降低

劑量或將每日劑量分次給藥並不會有任何改善，因此不建議採用。**實驗室檢驗發現**

**檢驗值異常:**

**肝臟酵素**：在 1,008 名使用 600 mg efavirenz 治療的患者中，有 3% 出現天冬胺酸轉胺酶(AST)和丙胺酸轉胺酶(ALT)升高超過正常值上限(ULN)五倍以上的現象(在名為 006 的研究中，長期治療後的發生率為 5-8%)。在接受對照藥物治療的患者中也有類似的升高現象(長期治療後的發生率為 5%)。在所有使用 600 mg efavirenz 治療的患者中，有 4%出現γ麩胺酸轉胺酶(GGT)升高超過正常值上限(ULN)五倍以上的現象，在接受對照藥物治療的患者中則有 1.5-2% (長期治療後，使用 efavirenz 治療之患者中的發生率為 7%，接受對照藥物治療之患者中的發生率則為 3%)。接受 efavirenz 治療之患者中的 GGT 單獨升高的現象可能是酵素誘導作用的結果。在長期研究(006)，各治療組都有 1%的患者因發生肝膽系統方面的障礙而中途退出研究。

依據研究 006 的長期數據，共有 137 位接受含 STOCRIT 之療法(治療中位期為 68 週)治療的患者以及 84 位接受對照療法(治療中位期為 56 週)治療的患者在 B 型肝炎(表面抗原陽性)及(C)E 型肝炎(C 型肝炎抗體陽性)的血清篩檢中呈陽性反應。在這些發生聯合感染的患者中，STOCRIT 組有 13%的患者出現 AST 升高超過正常值上限(ULN)五倍以上的現象，對照組則有 7%的患者出現這種現象，此外，STOCRIT 組並有 20%的患者出現 ALT 升高超過正常值上限(ULN)五倍以上的現象，而對照組則有 7%的患者出現這種現象。在發生聯合感染的患者中，接受含 STOCRIT 之療法(治療中位期為 68 週)治療的患者有 3%因發生肝膽系統方面的障礙而中途退出研究，在對照組中則有 2%。在發生聯合感染並接受 STOCRIT 治療的患者中，中途退出研究的原因也包含肝臟藥物的異常現象；在這項研究中，並無任何因發生膽汁鬱滯性肝炎、肝臟衰竭或脂肪肝而中途退出研究的報告(參見「注意事項」)。

**脂肪**：總膽固醇上升 10-20%的現象，曾見於服用 efavirenz 的未受感染志願者。接受 efavirenz+ZDV+3TC 治療的患者，曾發生總膽固醇(非禁食)上升 20%，且高密度脂蛋白(HDL)上升 25%，而接受 efavirenz+HDV 患者的總膽固醇(非禁食)上升 40%且 HDL 上升 35%。Efavirenz 對三酰甘油酯和低密度脂蛋白(LDL)的影響尚未釐清。在另一項研究中，使用 efavirenz+ZDV+3TC 治療 48 週的患者曾出現總膽固醇、HDL 膽固醇、空腹 LDL 膽固醇及空腹三酸甘油酯分別較基礎值升高 21%、24%、18% 及 23%的現象。上述發現的臨床意義目前仍不清楚。

**過量**

一些不小心一天二次服用 600mg 的病患，會報告有神經系統症狀增加的现象。其中一位病患發生自主的肌肉收縮。STOCRIT 過量時必須採用支持性療法；包括監測生命跡象和觀察病患的臨床狀態。可以投與活性碳幫助移除未被吸收的藥物。並沒有特別的解毒劑可治療 STOCRIT 過量，因為 efavirenz 的蛋白質結合率高，因此血液透析法不太可能有效的移除血中的藥物。

**儲存**

STOCRIT 錠劑應儲存於 15-30°C (59-86°F)。

**包裝**

200mg 錠劑: 6-1000 粒瓶裝

600mg 錠劑: 2-1000 粒瓶裝。

**200mg、600mg 錠劑**

製造廠：Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Limited
廠 址：54-68 Fernfield Street, South Granville, N.S.W. 2142 Australia

藥 商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

地 址：台北市敦化南路二段 216 號 14 樓