

เอกสารกำกับยาฉบับภาษาไทยสำหรับแพทย์

เอ็ดดูแรนท์® (ริลพิไวรัสีน (INN: rilpivirine)) ยาเม็ดเคลือบฟิล์มขนาด 25 มิลลิกรัม

ชื่อผลิตภัณฑ์

เอ็ดดูแรนท์® (ริลพิไวรัสีน) ยาเม็ดเคลือบฟิล์มขนาด 25 มิลลิกรัม

รูปแบบของยาและความแรง

รูปแบบของยา	ยาเม็ดเคลือบฟิล์มกลมมนทั้งสองด้านสีขาวถึงสีออกขาว เส้นผ่านศูนย์กลาง 6.4 มิลลิเมตร ด้านหนึ่งมีการปั๊มจมนตัวอักษร "TMC" อีกด้านหนึ่งมีตัวเลข "25"
ความแรง	ยาเม็ดเคลือบฟิล์มแต่ละเม็ดประกอบด้วย ริลพิไวรัสีน ไฮโดรคลอไรด์ เทียบเท่ากับ ริลพิไวรัสีน 25 มิลลิกรัม สารปรุงแต่งยา ยาเม็ดแต่ละเม็ดประกอบด้วย แคลโคตส โมโนไฮเดรต 56 มิลลิกรัม

สำหรับสารปรุงแต่งยา ดูหัวข้อ *รายการสารปรุงแต่งยา*

ข้อมูลทางคลินิก

ข้อบ่งใช้

เอ็ดดูแรนท์ใช้ร่วมกับยาต้านรีโทรไวรัสชนิดอื่น ๆ สำหรับรักษาการติดเชื้อเอชไอวี ชนิดที่ 1 (human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)) ในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี และมีน้ำหนักอย่างน้อย 35 กิโลกรัมที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อน และมี ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100,000 HIV-1 RNA copies ต่อมิลลิลิตร เมื่อเริ่มการรักษา

ข้อจำกัดในการใช้งาน:

ผู้ป่วยที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์จำนวนมากที่มี HIV-1 RNA มากกว่า 100,000 copies ต่อมิลลิลิตร ในช่วงเริ่มต้นของการรักษาพบความล้มเหลวของไวรัส (HIV-1 RNA \geq 50 copies ต่อมิลลิลิตร) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์ที่มี HIV-1 RNA น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100,000 copies ต่อมิลลิลิตร (ดูหัวข้อ *การศึกษาทางคลินิก*)

ขนาดยาและการบริหารยา

ต้องให้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับยาต้านรีโทรไวรัสชนิดอื่น ๆ เสมอ

ขนาดยา (ผู้ใหญ่)

30 ขนาดที่แนะนำของเอ็ดดูแรนท์ คือ รับประทานยาเม็ดขนาด 25 มิลลิกรัม 1 เม็ด วันละครั้ง โดย
31 รับประทานพร้อมอาหาร (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา – คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์*)

32 **การปรับขนาดยาเมื่อให้ร่วมกับยา rifabutin**

33 สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาเอ็ดดูแรนท์ร่วมกับยา rifabutin ควรเพิ่มขนาดยาของเอ็ดดูแรนท์เป็น 50
34 มิลลิกรัม (ยาเม็ด เม็ดละ 25 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด) วันละครั้ง รับประทานพร้อมอาหาร เมื่อหยุด
35 การใช้ยาร่วมกับยา rifabutin ควรลดขนาดยาของเอ็ดดูแรนท์เป็น 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง รับประทาน
36 พร้อมอาหาร (ดูหัวข้อ *ปฏิกริยาระหว่างยา*)

37 **การลิมรับประทานยา**

38 หากผู้ป่วยลิมรับประทานเอ็ดดูแรนท์ภายใน 12 ชั่วโมงของเวลาที่รับประทานปกติ ผู้ป่วยควร
39 รับประทานเอ็ดดูแรนท์พร้อมอาหารทันทีที่ทำได้ และรับประทานยามื้อถัดไปตามตารางเวลาปกติ
40 หากผู้ป่วยลิมรับประทานยานานกว่า 12 ชั่วโมง ผู้ป่วยไม่ควรรับประทานยามื้อที่ลิมนี้ แต่ให้
41 รับประทานยามื้อต่อไปตามตารางเวลาปกติ ยกเว้นจะได้รับคำแนะนำที่แตกต่างจากแพทย์

42 **ประชากรกลุ่มพิเศษ**

43 **เด็ก (อายุ 12 ถึง 17 ปี)**

44 ขนาดที่แนะนำของเอ็ดดูแรนท์ คือ รับประทานยาเม็ดขนาด 25 มิลลิกรัม 1 เม็ด วันละครั้ง โดย
45 รับประทานพร้อมอาหาร (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์*)

46 **เด็ก (อายุน้อยกว่า 12 ปี)**

47 ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลของเอ็ดดูแรนท์ในเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี (ดูหัวข้อ
48 *คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์*) ไม่แนะนำให้รักษาด้วยเอ็ดดูแรนท์ในเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี

49 **ผู้สูงอายุ (อายุตั้งแต่ 65 ปี เป็นต้นไป)**

50 ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์*)

51 **ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง**

52 ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดของเอ็ดดูแรนท์ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัช
53 จลนศาสตร์*)

54 **ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง**

55 ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดของเอ็ดดูแรนท์ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องแบบเล็กน้อยหรือปานกลาง
56 (Child-Pugh score A หรือ B) ยังไม่มีการศึกษาถึงการใช้เอ็ดดูแรนท์ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง
57 แบบรุนแรง (Child-Pugh score C) (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์*)

58 **ระยะตั้งครรภ์และระยะหลังคลอด**

59 ขนาดที่แนะนำของเอ็ดดูแรนท์ในผู้ป่วยตั้งครรภ์คือ รับประทานยาเม็ดขนาด 25 มิลลิกรัม 1 เม็ด วัน
60 ละครั้ง โดยรับประทานพร้อมอาหาร พบการลดลงของระดับยาริลพีไวรัสในขณะตั้งครรภ์ ดังนั้นควรมีการ
61 ตรวจปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load) อย่างใกล้ชิด (ดูหัวข้อ *การตั้งครรภ์ การให้นมบุตรและ
62 ภาวะเจริญพันธุ์ และ เภสัชจลนศาสตร์ - ประชากรกลุ่มพิเศษ - ระยะตั้งครรภ์และระยะหลังคลอด*)

63 **ข้อห้ามใช้**

- 64 ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ต่อตัวยาริลพิไวรีนหรือสารปรุงแต่งยาชนิดอื่น
 65 ๆ
- 66 ห้ามใช้เม็ดดูแรนที่ร่วมกับยาในรายการต่อไปนี้ เนื่องจากจะทำให้ความเข้มข้นของริลพิไวรีนใน
 67 พลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (เนื่องจากเป็นตัวเหนี่ยวนาเอนไซม์ CYP3A หรือเพิ่มค่าพีเอช (pH)
 68 ของกระเพาะอาหาร) ซึ่งอาจส่งผลให้สูญเสียประสิทธิผลในการรักษาของเม็ดดูแรนที่ได้ (ดูหัวข้อ
 69 *ปฏิกริยาระหว่างยา*)
- 70 • กลุ่มยาต้านชัก (anticonvulsants) ได้แก่ carbamazepine oxcarbazepine
 71 phenobarbital phenytoin
 - 72 • กลุ่มยาต้านไมโคแบคทีเรีย (antimycobacterials) ได้แก่ rifampicin rifapentine
 - 73 • กลุ่มยายับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารชนิด proton pump inhibitors เช่น
 74 omeprazole esomeprazole lansoprazole pantoprazole rabeprazole
 - 75 • systemic dexamethasone ซึ่งเป็นยากลุ่ม glucocorticoid ยกเว้นใช้สำหรับรักษาเพียง
 76 ครั้งเดียว (single dose)
 - 77 • สมุนไพรเซนต์จอห์นเวิร์ต (St John's wort (*Hypericum perforatum*))

78 คำเตือนและข้อควรระวัง

79 การติดต่อของเชื้อเอชไอวี

80 ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำว่าการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสในปัจจุบันไม่ได้ทำให้หายขาดจากการติด
 81 เชื้อเอชไอวี และยังไม่ได้รับการพิสูจน์ว่าสามารถป้องกันการติดต่อของเชื้อเอชไอวีไปสู่ผู้อื่นผ่านทาง
 82 เลือดหรือเพศสัมพันธ์ได้ การป้องกันการติดต่อของเชื้อเอชไอวีที่เหมาะสมควรทำอย่างต่อเนื่อง

83 ภาวะล้มเหลวทางไวรัส (Virological failure) และการพัฒนาของการดื้อยา

84 ในการวิเคราะห์ข้อมูลรวมจากการศึกษาระยะที่ 3 ตลอด 96 สัปดาห์ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเม็ดดู
 85 แรนที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) มากกว่า 100000 HIV-1
 86 RNA copies ต่อมิลลิลิตร จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure)
 87 มากกว่าเมื่อเทียบกับผู้ที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) น้อยกว่าหรือ
 88 เท่ากับ 100000 HIV-1 RNA copies ต่อมิลลิลิตร ในกลุ่มที่ได้รับเม็ดดูแรนที่มีความเสี่ยงในการเกิด
 89 ภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) สูงขึ้นใน 48 สัปดาห์แรกของการศึกษาเหล่านี้ ในขณะที่
 90 พบอัตราการเกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ต่ำที่คล้ายคลึงกันในแต่ละกลุ่มที่ได้รับ
 91 การรักษาในสัปดาห์ที่ 48 ถึง 96 (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์*) ผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสใน
 92 กระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) มากกว่า 100000 HIV-1 RNA copies ต่อมิลลิลิตร และมี
 93 ภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) จะมีอัตราการดื้อต่อยากลุ่ม NNRTI มากกว่า ผู้ป่วยที่
 94 ได้รับเม็ดดูแรนและมี virologic failure จะมีการดื้อต่อ lamivudine/emtricitabine มากกว่าผู้ป่วยที่
 95 ได้รับ efavirenz และมี virologic failure (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์*) ควรมีการพิจารณา
 96 ข้อมูลนี้เมื่อจะเริ่มการรักษาด้วยเม็ดดูแรนที่

97

98 ไม่พบข้อมูลใหม่ในผู้ป่วยเด็กอายุ 12 ถึง 17 ปีในการศึกษา TMC278-C213

99 ปฏิกริยากับยาอื่นๆ

100 ควรระมัดระวังการใช้เ็ด็ดดูแรนที่ร่วมกับยาอื่นที่อาจส่งผลกระทบต่อระดับของริลพิไวรีนในร่างกาย
 101 สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่างยา ดูหัวข้อ *ปฏิกิริยาระหว่างยา*

102 **กลุ่มอาการอักเสบจากภาวะฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (Immune reconstitution** 103 **inflammatory syndrome)**

104 มีรายงานถึงการเกิดกลุ่มอาการอักเสบจากภาวะฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (immune reconstitution
 105 inflammatory syndrome) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสหลายชนิดร่วมกัน
 106 (combination) รวมทั้งเ็ด็ดดูแรนที่ ระหว่างช่วงต้นของการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสหลายชนิด
 107 ร่วมกัน ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันอาจมีการตอบสนองด้านการอักเสบต่อโรคติดเชื้อ
 108 ฉวย โอกาสที่สงบแล้วหรือที่ยังหลงเหลืออยู่ (เช่น *Mycobacterium avium* complex
 109 cytomegalovirus ปลอดภัยจากเชื้อ *Pneumocystis jiroveci* และวัณโรค) ซึ่งอาจมีความ
 110 จำเป็นต้องได้รับการประเมินและรักษาเพิ่มเติม มีรายงานว่าเกิดความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันตัวเอง
 111 (autoimmune) เช่น โรคเกรฟส์ (Graves' disease) และโรคตับอักเสบเหตุภูมิคุ้มกันตนเอง
 112 (autoimmune hepatitis) เมื่อมีกลุ่มอาการอักเสบจากภาวะฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (immune
 113 reconstitution inflammatory syndrome) อย่างไรก็ตาม เวลาที่เกิดมีความหลากหลายมาก และ
 114 อาจเกิดหลายเดือนหลังเริ่มใช้ยา (ดูหัวข้อ *อาการไม่พึงประสงค์*)

115 **ปฏิกิริยาระหว่างยา**

116 **ยาที่มีผลกระทบต่อระดับของริลพิไวรีนในร่างกาย**

117 ริลพิไวรีนจะถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP)3A เป็นหลัก และยาที่เหนี่ยวนำ
 118 หรือยับยั้งเอนไซม์ CYP3A อาจส่งผลกระทบต่อการศึกษาการกำจัดยาของริลพิไวรีน (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัช*
 119 *จลนศาสตร์*) การให้ เ็ด็ดดูแรนที่ร่วมกับยาชนิดอื่นที่มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A อาจส่งผลให้
 120 ความเข้มข้นของริลพิไวรีนในพลาสมาลดลง ซึ่งทำให้ผลการรักษาของเ็ด็ดดูแรนที่ลดลงได้ การให้
 121 เ็ด็ดดูแรนที่ร่วมกับยาชนิดอื่นที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP3A อาจส่งผลให้ความเข้มข้นของริลพิไวรีนใน
 122 พลาสมาเพิ่มขึ้น

123 การให้เ็ด็ดดูแรนที่ร่วมกับยาชนิดอื่นที่มีผลเพิ่มค่าพีเอช (pH) ของกระเพาะอาหารอาจส่งผลให้ความ
 124 เข้มข้นของริลพิไวรีน ในพลาสมาลดลง ซึ่งทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาของเ็ด็ดดูแรนที่ลดลงได้

125 **ยาที่ได้รับผลกระทบจากการใช้ ริลพิไวรีน**

126 เ็ด็ดดูแรนที่ขนาด 25 มิลลิกรัม ต่อวัน ไม่น่าจะมีความสัมพันธ์ทางคลินิกต่อปริมาณของยาชนิดอื่น
 127 ในร่างกายที่ถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP

128 ปฏิกิริยาระหว่างยากับยาต้านรีโทรไวรัสบางชนิดและยาชนิดอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยาต้านรีโทรไวรัสทั้งที่มี
 129 ข้อมูลยืนยันและมีเหตุผลในทางทฤษฎี ได้แสดงในตารางที่ 1 และ 2 ด้านล่างตามลำดับ

130 **ตารางแสดงปฏิกิริยาระหว่างยา**

131 ปฏิกิริยาระหว่างริลพิไวรีน กับยาชนิดอื่นที่ให้ร่วมกันได้แสดงในตารางด้านล่าง (เพิ่มขึ้นระบุเป็น "↑"
 132 ลดลงระบุเป็น "↓" ไม่เปลี่ยนแปลงระบุเป็น "↔" ไม่มีข้อมูลระบุเป็น "NA")

133

ตารางที่ 1: อันตรกิริยาระหว่างยาของ rilpivirine เมื่อให้ร่วมกับยาด้านรีโทรไวรัสและยาด้านไวรัสชนิดอื่น

ยาที่ให้ร่วมกัน	ขนาดของยา ที่ให้ร่วมกัน	ชื่อยาที่จะ ประเมิน	ความ เข้มข้น สูงสุด (C _{max})	พื้นที่ใต้ กราฟ (AUC)	ความ เข้มข้น ต่ำสุด (C _{min})
-----------------	----------------------------	------------------------	--	-----------------------------	--

ยากลุ่ม HIV NUCLEOSIDE หรือ NUCLEOTIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS (NRTIs/N[t]RTIs)

Didanosine*#	400 มิลลิกรัม วันละครั้ง	didanosine rilpivirine	↔ ↔	↑ 12% ↔	NA ↔
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับ didanosine ควรรับประทาน didanosine ขณะท้องว่างและอย่างน้อย 2 ชั่วโมงก่อน หรืออย่างน้อย 4 ชั่วโมงหลังจากที่รับประทานเอ็ดดูแรนท์ (ซึ่งควรรับประทานพร้อมอาหาร)					
Tenofovir disoproxil fumarate*#	300 มิลลิกรัม วันละครั้ง	tenofovir rilpivirine	↑ 19% ↔	↑ 23% ↔	↑ 24% ↔
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับ tenofovir disoproxil fumarate					
ยาชนิดอื่น ๆ ในกลุ่ม NRTIs (abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine และ zidovudine)	เนื่องจากวิถีในการกำจัดยาของรีลพิไวรัส และยาชนิดอื่น ๆ ในกลุ่ม NRTIs มีความแตกต่างกัน จึงคาดว่าจะไม่มีปฏิกิริยาระหว่างยาที่มีความสัมพันธ์ทางคลินิกเมื่อให้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับเอ็ดดูแรนท์				

ยากลุ่ม HIV NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS (NNRTIs)

ยากลุ่ม NNRTIs (delavirdine, efavirenz, etravirine, nevirapine)	ไม่แนะนำให้ใช้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับยากลุ่ม NNRTIs				
---	--	--	--	--	--

ยากลุ่ม HIV PROTEASE INHIBITORS (PIs) เมื่อให้ร่วมกับ ritonavir ในขนาดต่ำ

Darunavir/ritonavir*#	800/100 มิลลิกรัม วันละครั้ง	darunavir rilpivirine	↔ ↑ 79%	↔ ↑ 130%	↓ 11% ↑ 178%
การใช้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับ darunavir/ritonavir อาจส่งผลให้ความเข้มข้นของรีลพิไวรัส ในพลาสมาเพิ่มขึ้น (เนื่องจากการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A) ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดเอ็ดดูแรนท์เมื่อให้ร่วมกับ darunavir/ritonavir					
		lopinavir	↔	↔	↓ 11%

ตารางที่ 1: อันตรกิริยาระหว่างยาของ rilpivirine เมื่อให้ร่วมกับยาด้านรีโทรไวรัสและยาด้านไวรัสชนิดอื่น

ยาที่ให้ร่วมกัน	ขนาดของยา ที่ให้ร่วมกัน	ชื่อยาที่จะ ประเมิน	ความ เข้มข้น สูงสุด (C _{max})	พื้นที่ใต้ กราฟ (AUC)	ความ เข้มข้น ต่ำสุด (C _{min})
Lopinavir/ritonavir (แคปซูลชนิดนิ่ม)*#	400/100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	rilpivirine	↑ 29%	↑ 52%	↑ 74%
การใช้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับ lopinavir/ritonavir อาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรัส ในพลาสมาสูงขึ้น (เนื่องจากการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A) ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดเอ็ดดูแรนท์เมื่อให้ร่วมกับ lopinavir/ritonavir					
boosted PIs ชนิดอื่น ๆ (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	การใช้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับ boosted PIs อาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรัส ในพลาสมาสูงขึ้น (เนื่องจากการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A) คาดว่าเอ็ดดูแรนท์จะไม่มีผลต่อความเข้มข้นในพลาสมาของยากลุ่ม PIs ที่ให้ร่วมกัน				
ยากลุ่ม HIV PROTEASE INHIBITORS (PIs) เมื่อไม่ได้ให้ร่วมกับ ritonavir ในขนาดต่ำ					
Unboosted PIs (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	การใช้เอ็ดดู แรนท์ร่วมกับ unboosted PIs อาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรัส ในพลาสมาสูงขึ้น (เนื่องจากการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A) คาดว่าเอ็ดดูแรนท์ จะไม่มีผลต่อความเข้มข้นในพลาสมาของยากลุ่ม PIs ที่ให้ร่วมกัน				
ยากลุ่ม CCR5 ANTAGONISTS					
Maraviroc	คาดว่าจะไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีความเกี่ยวเนื่องทางคลินิกเมื่อให้เอ็ดดู แรนท์ร่วมกับ maraviroc				
ยากลุ่ม HIV INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITORS					
Cabotegravir	30 มิลลิกรัม วันละครั้ง	cabotegravir	↔	↔	↔
		rilpivirine	↔	↔	↓ 8%
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับ cabotegravir					
Raltegravir*	400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	raltegravir	↑ 10%	↑ 9%	↑ 27%
		rilpivirine	↔	↔	↔
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับ raltegravir					
ยาด้านไวรัสชนิดอื่น ๆ					
Ribavirin	คาดว่าจะไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีความเกี่ยวเนื่องทางคลินิกเมื่อให้เอ็ดดู แรนท์ร่วมกับ ribavirin				

ตารางที่ 1: อันตรกิริยาระหว่างยาของ rilpivirine เมื่อให้ร่วมกับยาด้านรีโทรไวรัสและยาด้านไวรัสชนิดอื่น

ยาที่ให้ร่วมกัน	ขนาดของยา ที่ให้ร่วมกัน	ชื่อยาที่จะ ประเมิน	ความ เข้มข้น สูงสุด (C _{max})	พื้นที่ใต้ กราฟ (AUC)	ความ เข้มข้น ต่ำสุด (C _{min})
Simeprevir*	150 มิลลิกรัม วันละครั้ง	simeprevir rilpivirine	↑ 10% ↔	↔ ↔	↔ ↑ 25%

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาใดยาหนึ่งเมื่อให้เอ็ดดูแรนทร่วมด้วยกับ simeprevir

* ปฏิกริยาระหว่างเอ็ดดูแรนทกับยาอื่นได้รับการประเมินในช่วงที่ทำการศึกษาดังกล่าว สอนอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ ทั้งหมดนอกเหนือจากนี้ที่ทำการแสดงจะได้จากการคาดการณ์

การศึกษาเกี่ยวกับปฏิกริยาระหว่างยานี้ได้กระทำในขนาดยาที่สูงกว่าขนาดของเอ็ดดูแรนทที่แนะนำเพื่อเป็นการประเมินผลสูงสุดต่อยาอื่นที่ให้ร่วมด้วย ขนาดยาที่แนะนำได้ถูกนำไปใช้กับขนาดของเอ็ดดูแรนทที่แนะนำ ได้แก่ 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง

134

ตารางที่ 2: ปฏิกริยาระหว่างยาของ ริลพิไวรัส เมื่อให้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่ไม่ใช่ยาด้านรีโทรไวรัส

ยาที่ให้ร่วมกัน	ขนาดของยาที่ ให้ร่วมกัน	ชื่อยาที่จะ ประเมิน	ความ เข้มข้น สูงสุด (C _{max})	พื้นที่ใต้ กราฟ (AUC)	ความ เข้มข้น ต่ำสุด (C _{min})
-----------------	----------------------------	------------------------	--	-----------------------------	--

ยาด้านการเต้นของหัวใจผิดจังหวะ

Digoxin*	0.5 มิลลิกรัมครั้งเดียว	digoxin	↔	↔	↔
----------	-------------------------	---------	---	---	---

NA

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อใช้เอ็ดดูแรนทร่วมด้วยกับ digoxin

ยารักษาโรคเบาหวาน

Metformin*	850 มิลลิกรัมครั้งเดียว	metformin	↔	↔	↔
------------	-------------------------	-----------	---	---	---

NA

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อใช้เอ็ดดู แรนทร่วมด้วยกับ metformin

ยาด้านชัก

Carbamazepine	ไม่ควรใช้เอ็ดดูแรนทร่วมด้วยกับยาด้านชักเหล่านี้ เนื่องจากอาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ				
Oxcarbazepine	ริลพิไวรัส ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (เนื่องจากการเหนี่ยวนำเอนไซม์				
Phenobarbital	CYP3A) ซึ่งอาจทำให้สูญเสียประสิทธิผลในการรักษาของเอ็ดดูแรนทได้				
Phenytoin					

ยาด้านเชื้อรากลุ่ม AZOLE

Ketoconazole*#	400 มิลลิกรัม วัน	ketoconazole	↔	↓ 24%	↓ 66%
	ละครั้ง	ริลพิไวรัส	↑ 30%	↑ 49%	↑ 76%

ตารางที่ 2: ปฏิกริยาระหว่างยาของ ริลพิไวรัส เมื่อให้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่ไม่ใช่ยาต้านรีโทรไวรัส

ยาที่ให้ร่วมกัน	ขนาดของยาที่ให้ร่วมกัน	ชื่อยาที่จะประเมิน	ความเข้มข้นสูงสุด (C _{max})	พื้นที่ใต้กราฟ (AUC)	ความเข้มข้นต่ำสุด (C _{min})
Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole		การใช้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับยาด้านเชื้อรากลุ่ม azole อาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรัส ในพลาสมาสูงขึ้น (เนื่องจากการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A) ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดเอ็ดดูแรนท์เมื่อให้ร่วมกับยาด้านเชื้อรากลุ่ม azole			

ยาด้านไมโคแบคทีเรีย

Rifabutin*	300 มิลลิกรัม วัน ละครั้ง	rifabutin	↔	↔	↔
		25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin	↔	↔	↔
	300 มิลลิกรัม วัน ละครั้ง	ริลพิไวรัส (25 มิลลิกรัม วันละครั้ง)	↓ 31%	↓ 42%	↓ 48%
	300 มิลลิกรัม วัน ละครั้ง	ริลพิไวรัส (50 มิลลิกรัม วันละครั้ง)	↑ 43%	↑ 16%	↔

(เมื่อเปรียบเทียบกับ rilpivirine ขนาด 25 มิลลิกรัมวันละครั้งแบบให้เป็นยาเดี่ยว ๆ)

การใช้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับ rifabutin อาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรัส ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (เนื่องจากการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A) ซึ่งอาจทำให้สูญเสียประสิทธิภาพในการรักษาของเอ็ดดูแรนท์ได้ ตลอดเวลาที่ใช้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับ rifabutin ควรเพิ่มขนาดยาเอ็ดดูแรนท์จาก 25 มิลลิกรัมวันละครั้งเป็น 50 มิลลิกรัมวันละครั้ง เมื่อหยุดใช้ rifabutin ร่วมด้วย ควรลดขนาดยาเอ็ดดูแรนท์เหลือ 25 มิลลิกรัมวันละครั้ง

Rifampicin*#	600 มิลลิกรัม วัน ละครั้ง	rifampicin	↔	↔	NA
		25-desacetyl-rifampicin	↔	↓ 9%	NA

ตารางที่ 2: ปฏิกริยาระหว่างยาของ ริลพิไวริน เมื่อให้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่ไม่ใช่ยาต้านรีโทรไวรัส

ยาที่ให้ร่วมกัน	ขนาดของยาที่ให้ร่วมกัน	ชื่อยาที่จะประเมิน	ความเข้มข้นสูงสุด (C _{max})	พื้นที่ใต้กราฟ (AUC)	ความเข้มข้นต่ำสุด (C _{min})
Rifapentine		ริลพิไวริน	↓ 69%	↓ 80%	↓ 89%
<p>ไม่ควรใช้เม็ดดูแรนที่ร่วมกับ rifampicin หรือ rifapentine เนื่องจากอาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวริน ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (เนื่องจากการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A) ซึ่งอาจทำให้สูญเสียประสิทธิผลในการรักษาของเม็ดดูแรนที่ได้</p>					

ยาปฏิชีวนะกลุ่ม MACROLIDE

Clarithromycin	การใช้เม็ดดูแรนที่ร่วมกับ clarithromycin หรือ erythromycin อาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวริน ในพลาสมาสูงขึ้น (เนื่องจากการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A) หากเป็นไปได้ควรพิจารณาใช้ยาชนิดอื่น เช่น azithromycin				
Erythromycin					

ยากลุ่ม GLUCOCORTICOIDS

Dexamethasone (systemic)	ไม่ควรใช้เม็ดดูแรนที่ร่วมกับ systemic dexamethasone เนื่องจากอาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวริน ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (เนื่องจากการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A) ซึ่งอาจทำให้สูญเสียประสิทธิผลในการรักษาของเม็ดดูแรนที่ได้ ควรพิจารณาการรักษาด้วยยาชนิดอื่น โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องรักษาเป็นระยะเวลานาน				
--------------------------	---	--	--	--	--

ยากลุ่ม PROTON PUMP INHIBITORS

Omeprazole*#	20 มิลลิกรัม วันละครั้ง	omeprazole	↓ 14%	↓ 14%	NA
		ริลพิไวริน	↓ 40%	↓ 40%	↓ 33%
Lansoprazole	ไม่ควรใช้เม็ดดูแรนที่ร่วมกับยากลุ่ม proton pump inhibitors เนื่องจากอาจส่งผลให้ความเข้มข้นของริลพิไวรินในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (เนื่องจากการทำให้ pH ของกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น) ซึ่งอาจทำให้สูญเสียประสิทธิผลในการรักษาของเม็ดดูแรนที่ได้				
Rabeprazole					
Pantoprazole					
Esomeprazole					

ยากลุ่ม H₂-RECEPTOR ANTAGONISTS

Famotidine*#	40 มิลลิกรัม ครั้งเดียว โดยรับประทานก่อน ริลพิไวริน 12 ชั่วโมง	ริลพิไวริน	↔	↓ 9%	NA
--------------	--	------------	---	------	----

ตารางที่ 2: ปฏิกริยาระหว่างยาของ ริลพิไวรีน เมื่อให้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่ไม่ใช่ยาต้านรีโทรไวรัส

ยาที่ให้ร่วมกัน	ขนาดของยาที่ให้ร่วมกัน	ชื่อยาที่จะประเมิน	ความเข้มข้นสูงสุด (C _{max})	พื้นที่ใต้กราฟ (AUC)	ความเข้มข้นต่ำสุด (C _{min})
	40 มิลลิกรัม ครั้งเดียว โดยรับประทานก่อน ริลพิไวรีน 2 ชั่วโมง	ริลพิไวรีน	↓ 85%	↓ 76%	NA
	40 มิลลิกรัม ครั้งเดียว โดยรับประทานหลัง ริลพิไวรีน 4 ชั่วโมง	ริลพิไวรีน	↑ 21%	↑ 13%	NA
Cimetidine Nizatidine Ranitidine	ควรระมัดระวังการใช้เ็ด็ดดูแรนท์ร่วมกับยากลุ่ม H ₂ -receptor antagonists เนื่องจากอาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรีน ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (เนื่องจากทำให้ค่าพีเอช (pH) ของกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น) ควรให้ยากลุ่ม H ₂ -receptor antagonists อย่างน้อย 12 ชั่วโมงก่อน หรืออย่างน้อย 4 ชั่วโมงหลังให้เ็ด็ดดูแรนท์เท่านั้น				

ยาลดกรด

ยาลดกรด (เช่น aluminium หรือ magnesium hydroxide calcium carbonate)	ควรระมัดระวังการใช้เ็ด็ดดูแรนท์ร่วมกับยาลดกรด เนื่องจากอาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรีน ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (เนื่องจากทำให้ค่าพีเอช (pH) ของกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น) ควรให้ยาลดกรดอย่างน้อย 2 ชั่วโมงก่อน หรืออย่างน้อย 4 ชั่วโมงหลังให้เ็ด็ดดูแรนท์เท่านั้น				
---	--	--	--	--	--

ยาบรรเทาอาการปวดชนิดเสพติด

Methadone*	60-100 มิลลิกรัม ต่อวัน โดยให้ขนาดยาแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย	R(-) methadone	↓ 14%	↓ 16%	↓ 22%
		S(+) methadone	↓ 13%	↓ 16%	↓ 21%
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อเริ่มให้ methadone ร่วมกับเ็ด็ดดูแรนท์ อย่างไรก็ตาม ควรมีการเฝ้าติดตามทางคลินิก เนื่องจากการให้ methadone อย่างต่อเนื่องอาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยบางราย					

ผลิตภัณฑ์สมุนไพร

ตารางที่ 2: ปฏิกริยาระหว่างยาของ ริลพิไวรีน เมื่อให้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่ไม่ใช่ยาต้านรีโทรไวรัส

ยาที่ให้ร่วมกัน	ขนาดของยาที่ให้ร่วมกัน	ชื่อยาที่จะประเมิน	ความเข้มข้นสูงสุด (C _{max})	พื้นที่ใต้กราฟ (AUC)	ความเข้มข้นต่ำสุด (C _{min})
เซนต์จอห์นเวิร์ด (St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>))	ไม่ควรใช้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับผลิตภัณฑ์ที่มีเซนต์จอห์นเวิร์ด (<i>St John's wort</i>) (<i>Hypericum perforatum</i>) เป็นส่วนประกอบ เนื่องจากอาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรีนในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (เนื่องจากการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A) ซึ่งอาจทำให้สูญเสียประสิทธิภาพในการรักษาของเอ็ดดูแรนท์ได้				
ยาบรรเทาอาการปวด					
Acetaminophen*# (paracetamol)	500 มิลลิกรัม ครั้งเดียว	acetaminophen ริลพิไวรีน	↔	↔	NA
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับ acetaminophen (paracetamol)					
ยาคุมกำเนิดที่มี ESTROGEN เป็นส่วนประกอบหลัก					
Ethinylestradiol* Norethindrone*	0.035 มิลลิกรัม วันละครั้ง	ethinylestradiol	↑ 17%	↔	↔
	1 มิลลิกรัม วันละครั้ง	norethindrone	↔	↔	↔
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับยาคุมกำเนิดที่มี estrogen และ/หรือ progesterone เป็นส่วนประกอบหลัก					
ยากลุ่ม HMG CO-A REDUCTASE INHIBITORS					
Atorvastatin*#	40 มิลลิกรัม วันละครั้ง	atorvastatin ริลพิไวรีน	↑ 35%	↔	↓ 15%
			↓ 9%	↔	↔
Fluvastatin	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับยากลุ่ม HMG Co-A reductase inhibitor				
Lovastatin					
Pitavastatin					
Pravastatin					
Rosuvastatin					
Simvastatin					
ยากลุ่ม PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 (PDE-5) INHIBITOR					
Sildenafil*#	50 มิลลิกรัม ครั้งเดียว	sildenafil ริลพิไวรีน	↔	↔	NA
			↔	↔	↔
Vardenafil	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับยากลุ่ม PDE-5 inhibitor				
Tadalafil					

ตารางที่ 2: ปฏิกริยาระหว่างยาของ ริลพิไวรัส เมื่อให้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่ไม่ใช่ยาต้านรีโทรไวรัส

ยาที่ให้ร่วมกัน	ขนาดของยาที่ให้ร่วมกัน	ชื่อยาที่จะประเมิน	ความเข้มข้นสูงสุด (C _{max})	พื้นที่ใต้กราฟ (AUC)	ความเข้มข้นต่ำสุด (C _{min})
-----------------	------------------------	--------------------	---------------------------------------	----------------------	---------------------------------------

* ปฏิกริยาระหว่างเอ็ดดูแรนท์กับยาอื่นได้รับการประเมินในช่วงที่ทำการศึกษาดังกล่าว ส่วนอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ ทั้งหมดนอกเหนือจากนี้ที่ทำการแสดงจะได้จากการคาดการณ์

การศึกษาเกี่ยวกับปฏิกริยาระหว่างยาได้กระทำในขนาดยาที่สูงกว่าขนาดของเอ็ดดูแรนท์ที่แนะนำเพื่อเป็นการประเมินผลสูงสุดต่อยาอื่นที่ให้ร่วมด้วย ขนาดยาที่แนะนำได้ถูกนำไปใช้กับขนาดของเอ็ดดูแรนท์ที่แนะนำ ได้แก่ 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง† การศึกษาเกี่ยวกับปฏิกริยาระหว่างยานี้จะดำเนินการในขนาดยาที่สูงกว่าขนาดของเอ็ดดูแรนท์ที่แนะนำ

135

136 ยาที่ทำให้ช่วง QT ยาวขึ้น

137 ยังมีข้อมูลอย่างจำกัดเกี่ยวกับความเป็นไปได้ของการเกิดปฏิกริยาทางเภสัชพลศาสตร์ระหว่างริลพิไว
138 ริน กับยาที่ทำให้ช่วง QTc ของภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้น การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีแสดง
139 ให้เห็นว่าการให้ริลพิไวรัส ในขนาดสูงกว่าขนาดที่ใช้ในการรักษา (75 มิลลิกรัม วันละครั้งและ 300
140 มิลลิกรัม วันละครั้ง) ทำให้มีช่วง QTc ของภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้น (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัช
141 พลศาสตร์*) ควรใช้เอ็ดดูแรนท์ด้วยความระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาที่ทราบว่ามีความเสี่ยงทำให้เกิด
142 ภาวะ Torsade de Pointes

143 การตั้งครรภ์ การให้นมบุตรและภาวะเจริญพันธุ์

144 การคุมกำเนิดในเพศชายและเพศหญิง

145 ในการศึกษาวินิจฉัยเพื่อหาผลของเอ็ดดูแรนท์เมื่อให้ร่วมกับยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานแสดงให้เห็นว่า
146 เอ็ดดูแรนท์ไม่มาจะลดประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน จึงสามารถใช้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับ
147 ยาคุมกำเนิดที่มี estrogen และ/หรือ progesterone เป็นส่วนประกอบหลักร่วมกันได้โดยไม่
148 จำเป็นต้องปรับขนาดยา (ดูหัวข้อ *ปฏิกริยาระหว่างยา*)

149 การตั้งครรภ์

150 ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุมอย่างดีหรือการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของเอ็ดดูแรนท์
151 ในสตรีมีครรภ์ การศึกษาในสัตว์พบว่าไม่มีหลักฐานเกี่ยวกับความเป็นพิษต่อตัวอ่อนหรือทารกในครรภ์
152 หรือผลต่อหน้าที่ของระบบสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ *ข้อมูลที่ไม่ใช่คลินิก*) ไม่มีผลก่อทารกวิรูป
153 (teratogenicity) เมื่อให้ริลพิไวรัส ในหนูแรทและกระต่าย ความเข้มข้นสูงสุดของยาที่ไม่ทำให้เกิด
154 เกิดผลไม่พึงประสงค์ (No Observed Adverse Effects Levels, NOAELs) ต่อตัวอ่อนหรือทารกใน
155 ครรภ์ในหนูแรทและกระต่ายเท่ากับ 15 และ 70 เท่า ตามลำดับของขนาดยาที่แนะนำในมนุษย์ซึ่ง
156 เท่ากับ 25 มิลลิกรัมวันละครั้ง (ดูหัวข้อ *ข้อมูลที่ไม่ใช่คลินิก*)

157

158 ได้มีการจัดตั้งศูนย์ลงทะเบียนข้อมูลป้องกันการติดเชื้อไวรัสระหว่างตั้งครรภ์ (Antiretroviral
159 Pregnancy Registry, <http://www.apregistry.com>) เพื่อติดตามผลของมารดาที่มีต่อทารกในหญิง
160 ตั้งครรภ์การศึกษานี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้าแบบสมัครใจลงทะเบียน แบบเชิงสังเกตได้ถูกออกแบบ
161 มาเพื่อรวบรวมและประเมินข้อมูลเกี่ยวกับผลของการตั้งครรภ์จากการได้รับยาต้านรีโทรไวรัส สำหรับ

162 ยาริลพิไวรัส การใช้ยาในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์พบว่า มีความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติ
163 แต่กำเนิดเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 เท่า ไม่พบความผิดปกติเพิ่มขึ้นจนถึงปัจจุบัน

164

165 การใช้ริลพิไวรัสรวมในสูตรยาพื้นฐานได้ถูกประเมินในการศึกษารวิจัยทางคลินิกของหญิงตั้งครรภ์
166 จำนวน 19 ราย ในช่วงไตรมาสที่ 2, 3 และระยะหลังคลอด ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ได้แสดง
167 ปริมาณยาทั้งหมดจากพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ของยาริลพิไวรัสซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของสูตรยาต้านเชื้อ
168 โทรไวรัสในหญิงตั้งครรภ์มีค่าต่ำกว่าระยะหลังคลอด (6-12 สัปดาห์) ประมาณร้อยละ 30 ค่าการ
169 ตอบสนองทางไวรัสวิทยา (Virologic response) ได้ถูกเก็บตลอดการศึกษา ไม่พบการติดต่อระหว่าง
170 แม่สู่ลูกในทารกทั้งหมด 10 รายที่เกิดจากแม่ที่มีเชื้อเอชไอวี และเข้าร่วมในการทดลองจนจบ ผู้ป่วยมี
171 ความทนต่อยาริลพิไวรัสอย่างดีระหว่างตั้งครรภ์และระยะหลังคลอด ไม่พบข้อมูลความปลอดภัยใหม่
172 เมื่อเทียบกับข้อมูลความปลอดภัยเดิมของริลพิไวรัสในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ เอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) (ดู
173 หัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์-ประชากรกลุ่มพิเศษ – ระยะตั้งครรภ์และระยะหลังคลอด*)

174

175 ควรใช้เฝ้าดูแรนที่ระหว่างการตั้งครรภ์เฉพาะในกรณีที่พิจารณาแล้วว่ามีความเสี่ยง

176 การให้นมบุตร

177 ยังไม่ทราบว่ายาริลพิไวรัสถูกขับออกมาทางน้ำนมของมนุษย์หรือไม่ แต่เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการ
178 ติดต่อของเชื้อเอชไอวี (HIV) และความเป็นไปได้ที่จะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อเด็กทารกที่
179 ได้รับน้ำนมมารดา ควรแนะนำไม่ให้มารดาให้นมบุตรหากกำลังได้รับเฝ้าดูแรนที่

180 ภาวะเจริญพันธุ์

181 ยังไม่มีข้อมูลในมนุษย์เกี่ยวกับผลของริลพิไวรัสต่อภาวะเจริญพันธุ์ การศึกษาที่ทำในหนูแรทไม่พบ
182 ผลต่อการเลือกคู่หรือการเจริญพันธุ์เมื่อให้ริลพิไวรัสที่ขนาดสูงถึง 400 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ซึ่ง
183 เป็นขนาดที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อแม่ (ดูหัวข้อ *ข้อมูลที่ไม่ใช่คลินิก*) โดยขนาดยานี้จะเทียบได้
184 กับการได้รับยาสูงกว่าขนาดยาที่แนะนำในมนุษย์ซึ่งเท่ากับ 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง ประมาณ 40 เท่า

185 ผลต่อความสามารถในการขับขี้และการใช้เครื่องจักร

186 เฝ้าดูแรนที่ไม่มีผลหรือมีผลน้อยมากต่อความสามารถในการขับขี้และการใช้เครื่องจักร

187 อาการไม่พึงประสงค์

188 ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากการศึกษารวิจัยทางคลินิก

189 เนื้อหาดลอดส่วนนี้จะเป็นการรายงานปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์คือเหตุการณ์ไม่
190 พึงประสงค์ที่ถูกพิจารณาแล้วที่มีความสัมพันธ์กับการใช้ริลพิไวรัส จากการประเมินอย่างครอบคลุม
191 จากข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีอยู่ แต่ยังไม่สามารถระบุถึงความสัมพันธ์เชิงสาเหตุในผู้ป่วยแต่
192 ละรายได้อย่างแน่นอนว่าเป็นผลจากการใช้ริลพิไวรัส นอกจากนี้ เนื่องจากการศึกษารวิจัยทางคลินิกมี
193 การทำภายใต้สภาวะที่มีความหลากหลาย อัตราของการเกิดปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่พบในการ
194 ศึกษารวิจัยทางคลินิกของยาชนิดหนึ่งจึงไม่สามารถนำไปเปรียบเทียบกับอัตราที่พบในการ

195 ศึกษาวิจัยทางคลินิกของยาชนิดอื่น และอาจจะไม่สะท้อนให้เห็นถึงอัตราที่พบได้ในการใช้ยาในทาง
196 เวชปฏิบัติ

197 **ปฏิริยาไม่พึงประสงค์จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกในผู้ป่วยผู้ใหญ่**

198 การประเมินความปลอดภัยได้จากข้อมูลรวมที่สัปดาห์ที่ 96 ของผู้ป่วยจำนวน 1368 ราย ในการศึกษา
199 วิจัยระยะที่ 3 ชื่อ TMC278-C209 (ECHO) และ TMC278-C215 (THRIVE) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ
200 เอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อน โดยผู้ป่วยจำนวน
201 686 รายจะได้รับเอ็ดดูแรนท (ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง) (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์*)
202 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยาในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนทและกลุ่มที่ได้รับ efavirenz เท่ากับ
203 104.3 และ 104.1 สัปดาห์ ตามลำดับ ปฏิริยาไม่พึงประสงค์ (adverse reaction) ส่วนใหญ่ เกิดใน
204 48 สัปดาห์แรกของการรักษา

205

206 ในการศึกษาระยะที่ 3 ชื่อ ECHO และ THRIVE ตลอด 96 สัปดาห์พบว่าปฏิริยาไม่พึงประสงค์ที่มี
207 รายงานบ่อยที่สุดจากการใช้เอ็ดดูแรนท (มากกว่า 2%) และมีความรุนแรงในระดับที่ 2 เป็นอย่างต่ำ
208 ได้แก่ ซึมเศร้า ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ ระดับเอนไซม์ transaminases สูงขึ้นและผื่นผิวหนัง (ดู
209 ตารางที่ 3 สำหรับรายละเอียดทั้งหมดของปฏิริยาไม่พึงประสงค์)

210

211 ปฏิริยาไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่มีการรายงานระหว่างการรักษาด้วยเอ็ดดูแรนทขนาด 25 มิลลิกรัม
212 ต่อวัน จะมีความรุนแรงในระดับ 1 ถึง 2 มีการรายงานปฏิริยาไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงในระดับ 3
213 หรือ 4 ในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนทและกลุ่มที่ได้รับ efavirenz 3.6% และ 5.9% ตามลำดับ ปฏิริยา
214 ไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงในระดับ 3 หรือ 4 ที่มีการรายงานบ่อยที่สุด (รายงานในผู้ป่วยมากกว่า 1
215 รายในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนท) ได้แก่ เอนไซม์ transaminases เพิ่มขึ้น (พบ 1.6% ในกลุ่มที่ได้รับ
216 เอ็ดดูแรนท และ 2.9% ในกลุ่มที่ได้รับ efavirenz) ซึมเศร้า (พบ 0.7% และ 0.7% ตามลำดับ) ปวด
217 ท้อง (0.4% และ 0.1% ตามลำดับ) เวียนศีรษะ (พบ 0.3% และ 0.4% ตามลำดับ) และผื่นผิวหนัง
218 (พบ 0.3% และ 0.6% ตามลำดับ) ผู้ป่วย 1.7% ในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนทต้องหยุดการรักษาไป
219 เนื่องจากปฏิริยาไม่พึงประสงค์เทียบกับผู้ป่วย 4.0% ในกลุ่มที่ได้รับ efavirenz ในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดู
220 แรนทพบว่าปฏิริยาไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่ทำให้ต้องหยุดยามีอุบัติการณ์น้อยกว่า 0.5% ในกลุ่มที่
221 ได้รับ efavirenz พบว่าปฏิริยาไม่พึงประสงค์ที่เป็นสาเหตุหลักของการหยุดยา ได้แก่ ผื่นผิวหนัง
222 (1.5%) เอนไซม์ transaminases เพิ่มขึ้น (0.7%) ซึมเศร้า (0.6%) และผื่นผื่นปกติ (0.6%)

223

224 ปฏิริยาไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงอย่างน้อยในระดับปานกลาง (ตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป) ที่มีการ
225 รายงานในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยเอ็ดดู แรนทได้สรุปในตารางที่ 3 โดยปฏิริยาไม่พึง
226 ประสงค์จะเรียงตามกลุ่มอวัยวะตามระบบ (system organ class, SOC) และความถี่

227

ตารางที่ 3: ปฏิริยาไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงอย่างน้อยในระดับปานกลาง (ตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป) ที่มีการรายงานในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวี ชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อน และได้รับการรักษาด้วยเอ็ดดูแรนท

กลุ่มอวัยวะตามระบบ ปฏิบัติการไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ)	ข้อมูลรวมจากการวิเคราะห์การศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ชื่อ ECHO และ THRIVE ในสัปดาห์ที่ 96		
	เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	ความแตกต่างใน การรักษา (Treatment Different) (95% CI)
ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมและภาวะโภชนาการ			
ความอยากอาหารลดลง	1.2%	0.6%	0.6 (-0.4; 1.6)
ความผิดปกติทางจิตเวช			
ซึมเศร้า	4.1%	3.2%	0.9 (-1.1; 2.8)
นอนไม่หลับ	3.5%	3.5%	0 (-2.0; 1.9)
ผื่นผื่นผิดปกติ*†	1.6%	4.0%	-2.4 (-4.1; -0.6)
ความผิดปกติของการนอน หลับ	1.3%	0.9%	0.4 (-0.7; 1.5)
อารมณ์ซึมเศร้า	0.4%	0.3%	0.1 (-0.5; 0.8)
ความผิดปกติของระบบประสาท			
ปวดศีรษะ*	3.5%	3.8%	-0.3 (-2.3; 1.7)
เวียนศีรษะ*#	1.0%	6.7%	-5.7 (-7.7; -3.7)
ง่วงซึม	0.7%	1.3%	-0.6 (-1.7; 0.5)
ความผิดปกติของทางเดินอาหาร			
ปวดท้อง	2.0%	1.9%	0.1 (-1.3; 1.6)
คลื่นไส้*	1.3%	2.8%	-1.5 (-3.0; 0)
อาเจียน	1.0%	2.1%	-1.0 (-2.3; 0.3)
ไม่สบายท้อง	0.4%	0.1%	0.3 (-0.3; 0.9)
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง			
ผื่นผิวหนัง*#	2.3%	9.5%	-7.2 (-9.7; -4.7)
ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะ ณ บริเวณบริหารยา			
ล้า	1.6%	2.1%	-0.4 (-1.9; 1.0)
ความผิดปกติจากการตรวจพบ (Investigations)ทางห้องปฏิบัติการ			
เอนไซม์ transaminases เพิ่มขึ้น	2.8%	4.0%	-1.2 (-3.1; 0.7)

BR = ยาสูตรพื้นฐาน (background regimen)

CI = ช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval)

N = จำนวนอาสาสมัครทั้งหมดในแต่ละกลุ่มการรักษา

* การเปรียบเทียบการรักษาได้มีการระบุไว้ก่อนแล้ว (pre-specified) สำหรับปฏิบัติการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ (Fisher's Exact Test)

† p-value < 0.01

p-value < 0.0001

228
 229 ไม่มีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบใหม่ในผู้ป่วยผู้ใหญ่จากการศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ชื่อ ECHO และ
 230 THRIVE ระหว่าง 48 และ 96 สัปดาห์และการศึกษาระยะที่ 2b ชื่อ TMC278-C204 ตลอด
 231 240 สัปดาห์

232 *ความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ*

233 ความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการบางอย่างที่ต้องการการรักษาอย่างเร่งด่วน (มีความ
 234 รุนแรงในระดับ 3 หรือ 4) ที่มีรายงานในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเอ็ดดูแรนท์ ได้แสดงในตารางที่ 4
 235

ตารางที่ 4: ความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการบางอย่างที่ต้องการการรักษาอย่างเร่งด่วน (มีความรุนแรงในระดับ 3 หรือ 4) ที่พบในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อน			
ความผิดปกติของพารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการ (ร้อยละ)	ช่วงที่เป็นพิษตามเกณฑ์ของ DAIDS	ข้อมูลรวมจากการวิเคราะห์การศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ชื่อ ECHO และ THRIVE ในสัปดาห์ที่ 96	
		เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682
โลหิตวิทยา			
ฮีโมโกลบินที่ลดลง	< 4.5 mmol/L < 7.4 g/dL	0.1%	0.6%
จำนวนเกล็ดเลือดที่ลดลง	< 49999/mm ³ < 49999 x 10 ⁹ /L	0.1%	0.3%
จำนวนเม็ดเลือดขาวที่ลดลง	< 1499/mm ³ < 1.499 giga/L	1.2%	1.0%
ค่าชีวเคมี			
ครีเอตินินที่เพิ่มขึ้น	> 1.8 x ULN	0.1%	0.1%
เอนไซม์ AST ที่เพิ่มขึ้น	> 5.0 x ULN	2.3%	3.3%
เอนไซม์ ALT ที่เพิ่มขึ้น	> 5.0 x ULN	1.6%	3.7%
บิลิรูบินที่เพิ่มขึ้น	> 2.5 x ULN	0.7%	0.3%
เอนไซม์ pancreatic amylase ที่เพิ่มขึ้น	> 2 x ULN	3.8%	4.8%
เอนไซม์ lipase ที่เพิ่มขึ้น	> 3 x ULN	0.9%	1.6%
total cholesterol (ในสถานะอดอาหาร) ที่เพิ่มขึ้น*	> 7.77 mmol/L > 300 mg/dL	0.1%	3.3%

ตารางที่ 4: ความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการบางอย่างที่ต้องการการรักษาอย่างเร่งด่วน (มีความรุนแรงในระดับ 3 หรือ 4) ที่พบในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อน			
ความผิดปกติของพารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการ (ร้อยละ)	ช่วงที่เป็นพิษตามเกณฑ์ของ DAIDS	ข้อมูลรวมจากการวิเคราะห์การศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ชื่อ ECHO และ THRIVE ในสัปดาห์ที่ 96	
		เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682
LDL cholesterol (ในสถานะอดอาหาร) ที่เพิ่มขึ้น*	> 4.91 mmol/L ≥ 191 mg/dL	1.5%	5.3%
triglycerides (ในสถานะอดอาหาร) ที่เพิ่มขึ้น*	≥ 8.49 mmol/L ≥ 751 mg/dL	0.6%	3.3%

BR = ยาสูตรพื้นฐาน (background regimen)

ULN = ขีดจำกัดบนของค่าปกติ (upper limit of normal)

N = จำนวนอาสาสมัครในแต่ละกลุ่มการรักษา

* $p \leq 0.001$ จากการวิเคราะห์ด้วย Fisher's Exact test (ความแตกต่างระหว่างความผิดปกติระดับ 3 และ 4 ระหว่างกลุ่มการรักษา 2 กลุ่ม)

หมายเหตุ เปรอร์เซ็นต์จะคำนวณสำหรับจำนวนอาสาสมัครที่มีผลในการวิเคราะห์

236

237 การเปลี่ยนแปลงจากค่าตั้งต้น (baseline) ของค่า total cholesterol LDL-cholesterol
238 HDL-cholesterol และ triglycerides ได้แสดงในตารางที่ 5 ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าตั้ง
239 ต้น (baseline) ในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์จะน้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ efavirenz ผลกระทบ
240 จากการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่ได้แสดงไว้ในที่นี้

241

ตารางที่ 5: ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันจากค่าตั้งต้น (baseline)						
	ข้อมูลรวมจากการวิเคราะห์การศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ชื่อ ECHO และ THRIVE ในสัปดาห์ที่ 96					
	เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686			Efavirenz + BR N = 682		
	ค่าตั้งต้น (Baseline)	สัปดาห์ที่ 96		ค่าตั้งต้น (Baseline)	สัปดาห์ที่ 96	
ค่าเฉลี่ย (95% CI)	ค่าเฉลี่ย (มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร)	ค่าเฉลี่ย (มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร)	การ เปลี่ยนแปลง เฉลี่ย* (มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร)	ค่าเฉลี่ย (มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร)	ค่าเฉลี่ย (มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร)	การ เปลี่ยนแปลง เฉลี่ย* (มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร)
Total cholesterol (ในสภาวะอดอาหาร) [†]	161	167	5	161	190	28
HDL-cholesterol (ในสภาวะอดอาหาร) [†]	41	46	4	40	51	11
LDL-cholesterol (ในสภาวะอดอาหาร) [†]	96	98	1	96	110	14
Triglycerides (ในสภาวะอดอาหาร) [†]	124	117	-7	133	148	12

N = จำนวนอาสาสมัครในแต่ละกลุ่มการรักษา

* การเปลี่ยนแปลงจากค่าตั้งต้น (baseline) คือค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงภายในของผู้ป่วยจากค่าตั้งต้น (baseline) สำหรับผู้ป่วยที่มีค่าที่ baseline และในสัปดาห์ที่ 96

[†] p-value < 0.001 จากการวิเคราะห์ Wilcoxon rank-sum test สำหรับการเปรียบเทียบการรักษาที่เปลี่ยนแปลงจากค่าตั้งต้น (baseline)

242

243

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกในผู้ป่วยเด็ก (อายุ 12 ถึง 17 ปี)

244 การประเมินความปลอดภัยได้จากการวิเคราะห์ที่สำเนาที่ 48 ของการศึกษารายละเอียดที่ 2 แบบ
 245 เปิดเผยข้อมูลการรักษาและมีกลุ่มเดียว ชื่อ TMC278-C213 ซึ่งผู้ป่วยอายุ 12 ถึง 17 ปีจำนวน 36
 246 รายที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อนและมี
 247 น้ำหนักอย่างน้อย 32 กิโลกรัม ได้รับเอ็ดดูแรนท์ (ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง) ร่วมกับยาต้านรีโทร
 248 ไวรัสชนิดอื่น ๆ (ดูหัวข้อ การศึกษาทางคลินิก) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยาสำหรับผู้ป่วย
 249 เท่ากับ 63.5 สัปดาห์ โดยไม่มีผู้ป่วยที่หยุดการรักษาเนื่องจากปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ และไม่พบ
 250 ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ใหม่เมื่อเปรียบเทียบกับที่พบในผู้ใหญ่

251 ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่มีความรุนแรงในระดับที่ 1 หรือ 2 โดยปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบ
 252 บ่อยที่สุด (ทุกระดับ มากกว่าหรือเท่ากับ 10%) คือปวดศีรษะ (พบ 19.4%) ซึมเศร้า (พบ 19.4%)
 253 ง่วงซึม (พบ 13.9%) และคลื่นไส้ (พบ 11.1%) ไม่มีการรายงานความผิดปกติของผลตรวจทาง
 254 ห้องปฏิบัติการที่มีความรุนแรงในระดับ 3-4 สำหรับ AST/ALT หรือปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่มีความ
 255 รุนแรงในระดับ 3-4 ของการที่เอนไซม์ transaminases เพิ่มขึ้น

257 **กลุ่มอาการอักเสบจากภาวะฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (Immune reconstitution** 258 **inflammatory syndrome)**

259 ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (HIV) ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรงขณะที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านรี
 260 โทรไวรัสหลายชนิดร่วมกัน (CART) พบว่าปฏิกิริยาการอักเสบที่มีต่อโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่ไม่มี
 261 อาการหรือที่ยังหลงเหลืออยู่ในร่างกายอาจจะเกิดขึ้นมาใหม่ได้ (กลุ่มอาการอักเสบจากภาวะฟื้นตัว
 262 ของระบบภูมิคุ้มกัน (immune reconstitution inflammatory syndrome)) มีรายงานการเกิดความ
 263 ผิดปกติทางภูมิคุ้มกันตัวเอง (autoimmune) เช่น โรคเกรฟส์ (Graves' disease) และโรคตับอักเสบ
 264 เหตุภูมิคุ้มกันตนเอง เมื่อมีภาวะกลุ่มอาการอักเสบจากภาวะฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (immune
 265 reconstitution inflammatory syndrome) (ดูหัวข้อ *ค่าเดือนและข้อควรระวัง*)

266 **ข้อมูลเพิ่มเติมของประชากรกลุ่มพิเศษ**

267 ***ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ/หรือ ไวรัสตับอักเสบบี ร่วมกับ***

268 ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือไวรัสตับอักเสบบีซึ่งรวมด้วยที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์จะมี
 269 อุบัติการณ์ของการมีเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์แต่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับ
 270 อักเสบบีด้วย โดยข้อสังเกตที่พบนี้จะเหมือนกับที่พบในกลุ่มที่ได้รับ efavirenz ค่าทางเภสัช
 271 จลนศาสตร์ของระดับยาริลพิไวรินในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซึ่งรวมด้วยนี้จะเปรียบเทียบกับ
 272 ได้กับผู้ป่วยที่ไม่ได้มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีด้วย

273 **การได้รับยาเกินขนาด**

274 ไม่มียาแก้พิษที่มีความจำเพาะในกรณีที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์เกินขนาด การได้รับเอ็ดดูแรนท์เกินขนาดใน
 275 มนุษย์มีการพบเพียงจำกัด การรักษาในกรณีที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์เกินขนาดประกอบด้วยการรักษาแบบ
 276 ประคับประคองโดยทั่วไป ประกอบด้วยการติดตามสัญญาณชีพและภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ช่วง QT
 277 interval) ร่วมกับการสังเกตสภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย แนะนำให้ติดต่อศูนย์พิษวิทยาเพื่อขอ
 278 คำแนะนำล่าสุดเกี่ยวกับการจัดการการได้รับยาเกินขนาด เนื่องจากริลพิไวรินจับกับโปรตีนในพลาสมา
 279 ได้ในระดับที่สูง การล้างไตจึงไม่น่าจะช่วยกำจัดสารออกฤทธิ์ออกจากร่างกายได้อย่างมีนัยสำคัญ

280

281 **คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา**282 **คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์**283 กลุ่มการรักษาทางเภสัชวิทยา: ยาด้านไวรัสสำหรับใช้ทั่วร่างกาย, กลุ่ม NNRTI (non-nucleoside
284 reverse transcriptase inhibitor)

285 ATC code: J05AG05

286 **กลไกการออกฤทธิ์**287 ไรลพิเวอรีนเป็น diarylpurine อยู่ในกลุ่ม NNRTI ของเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) โดยไรลพิเวอรีน
288 จะออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase (RT) แบบ
289 non-competitive แต่ไรลพิเวอรีนไม่ได้ยับยั้งเอนไซม์ DNA polymerases α , β และ γ ในเซลล์ของ
290 มนุษย์291 **ผลทางเภสัชพลศาสตร์**292 **จุลชีววิทยา**293 ฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัสในหลอดทดลอง (*in vitro*)294 ไรลพิเวอรีนมีฤทธิ์ต้านเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 สายพันธุ์มาตรฐาน (wild-type HIV-1) ในห้องปฏิบัติการ
295 ใน T-cell line ที่มีการติดเชื้อแบบเฉียบพลันโดยมีมัธยฐานของค่า EC_{50} สำหรับเชื้อ HIV-1/IIIB
296 เท่ากับ 0.73 นาโนโมลาร์ (0.27 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) อย่างไรก็ตามไรลพิเวอรีนจะแสดงฤทธิ์อย่าง
297 จำกัดในการต้านเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 2 (HIV-2) ในหลอดทดลอง (*in vitro*) โดยมีค่า EC_{50} ในช่วง
298 ตั้งแต่ 2510 ถึง 10830 นาโนโมลาร์ (920 ถึง 3970 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ไม่แนะนำให้ใช้เม็ด
299 แรนที่รักษาการติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 2 (HIV-2) เนื่องจากยังขาดข้อมูลทางคลินิก300 ไรลพิเวอรีนยังแสดงฤทธิ์ต้านเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) กลุ่ม M ที่ค่อนข้างกว้าง (subtype A, B,
301 C, D, F, G, H) โดยเชื้อที่แยกได้เบื้องต้นจะมีค่า EC_{50} ในช่วงตั้งแต่ 0.07 ถึง 1.01 นาโนโมลาร์
302 (0.03 ถึง 0.37 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) และกลุ่ม O โดยเชื้อที่แยกได้เบื้องต้นจะมีค่า EC_{50} ในช่วง
303 ตั้งแต่ 2.88 ถึง 8.45 นาโนโมลาร์ (1.06 ถึง 3.10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)

304

305 ไรลพิเวอรีนจะแสดงฤทธิ์ต้านไวรัสเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยากกลุ่ม N(t)RTIs ได้แก่ abacavir didanosine
306 emtricitabine stavudine และ tenofovir ยากกลุ่ม PIs ได้แก่ amprenavir atazanavir darunavir
307 indinavir lopinavir nelfinavir ritonavir saquinavir และ tipranavir ยากกลุ่ม NNRTIs ได้แก่
308 efavirenz etravirine และ nevirapine ยากกลุ่ม fusion inhibitor ได้แก่ enfuvirtide และยากกลุ่ม
309 entry inhibitor ได้แก่ maraviroc และไรลพิเวอรีนยังแสดงฤทธิ์ต้านไวรัสเพิ่มขึ้น (additive) จนถึง
310 เสริมฤทธิ์ (synergistic) เมื่อให้ร่วมกับยากกลุ่ม NRTIs ได้แก่ lamivudine และ zidovudine และ
311 ยากกลุ่ม integrase inhibitor ได้แก่ raltegravir312 การดีดื้อยา313 ในเซลล์เพาะเชื้อ (*in cell culture*)

314 ไวรัสสายพันธุ์ที่ดื้อริลพิไวรัสจะถูกคัดเลือกมาเพาะในเซลล์โดยเริ่มจากเชื้อไวรัสชนิดที่ 1 สายพันธุ์
315 มาตรฐาน (wild-type HIV-1) ที่มาจากแหล่งและ subtype ต่าง ๆ กัน รวมถึงเชื้อไวรัสชนิดที่ 1
316 (HIV-1) สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาต้าน NNRTI การแทนที่ของกรดอะมิโนที่พบบ่อยที่สุด ประกอบด้วย
317 L100I K101E V108I E138K V179F Y181C H221Y F227C และ M230I

318

319 การดื้อต่อริลพิไวรัส กำหนดจากการเปลี่ยนแปลงจำนวนเท่าของค่า EC₅₀ (FC) เทียบกับ biological
320 cut-off (BCO) ของการวิเคราะห์

321 *ในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน*

322 การวิเคราะห์การดื้อยาใช้นิยามของภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ที่กว้างกว่าที่ใช้ในการ
323 วิเคราะห์ประสิทธิภาพปฏิกิริยา ในการวิเคราะห์การดื้อยารวมจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ใน
324 สัปดาห์ที่ 48 พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 62 ราย (จากทั้งหมด 72 ราย) ที่มีภาวะล้มเหลวทางไวรัส
325 (virologic failure) ในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนทซึ่งมีข้อมูลการดื้อยาทั้งที่ baseline และระยะเวลา
326 จนถึงภาวะล้มเหลว (time to failure) ในการวิเคราะห์นี้การแทนที่ของกรดอะมิโนที่มีความสัมพันธ์
327 กับการดื้อยาต้าน NNRTI ที่พบในภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ต่อริลพิไวรัสอย่างน้อย
328 2 ตำแหน่ง ได้แก่ V90I K101E E138K E138Q V179I Y181C V189I H221Y และ F227C การ
329 กลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุดที่สัปดาห์ที่ 48 เหมือนกับที่สัปดาห์ที่ 96 การศึกษานี้พบว่าการแทนที่ที่
330 ตำแหน่ง V90I และ V189I ที่ baseline ไม่มีผลต่อการตอบสนอง การแทนที่ที่ตำแหน่ง E138K พบ
331 บ่อยที่สุดระหว่างที่ใช้ริลพิไวรัส และมักพบรวมกับการแทนที่ที่ตำแหน่ง M184I

332 ผู้ป่วยที่เกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ต่อเอ็ดดูแรนทที่สามารถพัฒนาไปเป็นการดื้อ
333 ที่สัมพันธ์กับ lamivudine/emtricitabine ได้ มีจำนวนมากกว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส
334 (virologic failure) ต่อ efavirenz

335 จากการวิเคราะห์ข้อมูลรวมในสัปดาห์ที่ 96 ของการดื้อยา พบอัตราการเกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส
336 (virologic failure) ต่ำจากสัปดาห์ที่ 48 ถึงสัปดาห์ที่ 96 ใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่ม (3.2% ในกลุ่มที่ใช้
337 เอ็ดดูแรนทและ 2.3% ในกลุ่มที่ใช้ efavirenz)

338 เมื่อพิจารณาข้อมูลทั้งหมดที่มีจากทั้งในหลอดทดลองและทางคลินิก ตำแหน่งกรดอะมิโนที่น่าจะมี
339 ผลต่อฤทธิ์ของริลพิไวรัส ได้แก่ K101E K101P E138A E138G E138K E138Q E138R V179L
340 Y181C Y181I Y181V Y188L H221Y F227C M230I และ M230L

341 การดื้อยาข้ามกลุ่ม (Cross-resistance)

342 *Site-directed NNRTI mutant virus*

343 การศึกษาเชื้อไวรัสชนิดที่ 1 (HIV-1) จำนวน 67 สายพันธุ์จากห้องปฏิบัติการที่มีการแทนที่กรดอะ
344 มิโน 1 ตัว ณ ตำแหน่ง RT ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการดื้อยาต้าน NNRTI รวมไปถึงที่พบบ่อยที่สุด คือ
345 K103N และ Y181C พบว่าริลพิไวรัสมีฤทธิ์ต่อเชื้อ 64 สายพันธุ์ (96%) จากสายพันธุ์เหล่านี้ การ
346 แทนที่กรดอะมิโน 1 ตัวที่มีความสัมพันธ์ทำให้ความไวต่อริลพิไวรัสลดลง ได้แก่ K101P Y181I
347 และ Y181V การแทนที่ที่ตำแหน่ง K103N ไม่มีผลในการลดความไวต่อริลพิไวรัส แต่เมื่อการแทนที่
348 ที่ตำแหน่ง K103N เกิดรวมกับการแทนที่ที่ตำแหน่ง L100I จะทำให้ความไวต่อ ริลพิไวรัส ลดลง 7
349 เท่า

350 *Recombinant clinical isolates*

351 ไรลพิไวรัสยังคงมีความไว (FC น้อยกว่าหรือเท่ากับ BCO) ต่อ 62% จากเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-
352 1) จำนวน 4786 สายพันธุ์ที่แยกได้ทางคลินิกซึ่งติดต่อกับ efavirenz และ/หรือ nevirapine

353 *ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ HIV-1 ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน*

354 การวิเคราะห์รวมที่สัปดาห์ที่ 48 ของการศึกษารายละเอียดที่ 3 ชื่อ ECHO และ THRIVE อาสาสมัคร
355 จำนวน 31 รายจาก 62 รายที่มีภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ขณะที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์ที่
356 มีข้อมูลการดื้อยาแบบ phenotypic resistance พบว่าสูญเสียความไวรับต่อไรลพิไวรัส ในจำนวนนี้
357 พบว่าผู้ป่วยจำนวน 28 รายติดต่อกับ etravirine ผู้ป่วยจำนวน 27 รายติดต่อกับ efavirenz และผู้ป่วยอีก 14
358 รายติดต่อกับ nevirapine การพบการดื้อข้ามกลุ่มนี้ได้รับการยืนยันจากการวิเคราะห์ข้อมูลรวมในสัปดาห์
359 ที่ 96 ของการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3

360

361 ในการวิเคราะห์ข้อมูลรวมในสัปดาห์ที่ 96 ในกลุ่มที่เกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure)
362 ต่อเอ็ดดูแรนท์ที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100000 copies ต่อมิลลิลิตร
363 และติดต่อกับไรลพิไวรัส มีผู้ป่วยที่เกิดการดื้อข้ามกลุ่มแบบ phenotypic น้อยกว่ากลุ่มที่ใช้เอ็ดดูแรนท์ที่
364 ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้นมีมากกว่า 100000 copies ต่อมิลลิลิตร การเกิดภาวะล้มเหลวทาง
365 ไวรัส (virologic failure) ต่อไรลพิไวรัส ผู้ป่วยหมายเลข 3 4 และ 1 ซึ่งมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด
366 ตั้งต้นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 100000 copies ต่อมิลลิลิตร และติดต่อกับไรลพิไวรัส (ผู้ป่วยทั้งหมด 5 ราย)
367 เกิดการดื้อข้ามกลุ่มต่อ efavirenz etravirine และ nevirapine ตามลำดับเทียบกับการเกิดภาวะ
368 ล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ต่อไรลพิไวรัส ที่ผู้ป่วยหมายเลข 27 28 และ 15 ตำแหน่งใน
369 ผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้นมากกว่า 100000 copies ต่อมิลลิลิตร และติดต่อกับไรลพิไว
370 ริน (ผู้ป่วยทั้งหมด 30 ราย) ตามลำดับ

371 **ผลต่อ QT/QTc interval และสรีรวิทยาไฟฟ้า ของหัวใจ**

372 มีการประเมินผลของเอ็ดดูแรนท์ที่ขนาดที่แนะนำคือ 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง ต่อช่วง QTcF ใน
373 การศึกษาแบบสุ่ม ควบคุมเปรียบเทียบกันยาหลอกและยาที่มีฤทธิ์ในการรักษา (ได้แก่ moxifloxacin
374 ขนาด 400 มิลลิกรัม ต่อวัน) และเป็นการศึกษาที่มีการเปลี่ยนข้ามกลุ่ม (crossover study) ใน
375 อาสาสมัครผู้ใหญ่สุขภาพดีจำนวน 60 ราย มีการวัดทั้งหมด 13 ครั้ง ตลอด 24 ชั่วโมง ที่สถานะคงตัว
376 (steady-state) ของยา พบว่าเอ็ดดูแรนท์ที่ขนาดที่แนะนำคือ 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง ไม่มีผลทาง
377 คลินิกต่อช่วง QTc

378

379 มีการศึกษาในขนาดยาที่สูงกว่าที่ใช้รักษาโดยใช้เอ็ดดูแรนท์ขนาด 75 มิลลิกรัม วันละครั้งและ
380 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในอาสาสมัครผู้ใหญ่สุขภาพดี ความแตกต่างของ maximum mean
381 time-matched (95% upper confidence bound) ของช่วง QTcF จากยาหลอกหลังจาก baseline
382 correction เท่ากับ 10.7 (15.3) และ 23.3 (28.4) มิลลิวินาที ตามลำดับ เมื่อให้เอ็ดดูแรนท์ที่สถานะ
383 คงตัวในขนาด 75 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง ส่งผลให้เกิดความเข้มข้นสูงสุด
384 ของยา (C_{max}) เฉลี่ยประมาณ 2.6 เท่า และ 6.7 เท่า ตามลำดับ ซึ่งมากกว่าค่าเฉลี่ยของความเข้มข้น
385 สูงสุด (C_{max}) ของยาที่สถานะคงตัวซึ่งพบในขนาดแนะนำคือ 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง

386 **การศึกษาทางคลินิก**

387 **ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน**
 388 หลักฐานของประสิทธิภาพของเอ็ดดูแรนท์ที่ได้จากการวิเคราะห์ข้อมูล 96 สัปดาห์ จากการศึกษาวิจัย
 389 ระยะที่ 3 ควบคุมเปรียบเทียบกับยาที่มีฤทธิ์ในการรักษา ปกติ 2 ทาง แบบสุ่ม จำนวน 2 การศึกษา
 390 ได้แก่ TMC278-C209 (ECHO) และ TMC278-C215 (THRIVE) ทั้ง 2 การศึกษานี้มีวิธีวิจัยเหมือนกัน
 391 ยกเว้นมียาสูตรพื้นฐาน (background regimen (BR)) ไม่เหมือนกัน ที่สัปดาห์ที่ 96 พบว่าอัตราการ
 392 ตอบสนองทางไวรัสวิทยา (virologic response rate) [ซึ่งยืนยันด้วยการวัดค่าปริมาณไวรัสในกระแส
 393 เลือด (viral load) ไม่พบ (มี HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 copies ต่อมิลลิลิตร) ได้รับประเมินในผู้ป่วยที่
 394 ได้รับเอ็ดดูแรนท์ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ยาสูตรพื้นฐาน (background regimen)
 395 เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ efavirenz ขนาด 600 มิลลิกรัม วันละครั้งร่วมกับยาสูตรพื้นฐาน (background
 396 regimen) ประสิทธิภาพของเอ็ดดูแรนท์ในแต่ละการศึกษาพบว่ามีประสิทธิภาพใกล้เคียงกันและแสดงให้เห็น
 397 ว่าไม่ได้ด้อยไปกว่า efavirenz
 398 ผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อนที่มี HIV-1
 399 RNA ตั้งแต่ 5000 copies ต่อมิลลิลิตร ขึ้นไปในพลาสมา ถูกคัดเลือกเข้าสู่การศึกษา และมีการคัด
 400 กรองความไวรับต่อยากกลุ่ม N(t)RTIs และไม่มีตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาก
 401 กลุ่ม NNRTI ในการศึกษา ECHO จะมีการกำหนดให้ใช้ ยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) เป็น
 402 ยากลุ่ม N(t)RTIs ได้แก่ tenofovir disoproxil fumarate ร่วมกับ emtricitabine และในการศึกษา
 403 THRIVE จะใช้ยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) เป็นยากลุ่ม N(t)RTIs 2 ชนิดที่ถูกเลือกโดย
 404 ผู้วิจัยซึ่งได้แก่ tenofovir disoproxil fumarate ร่วมกับ emtricitabine หรือ zidovudine ร่วมกับ
 405 lamivudine หรือ abacavir ร่วมกับ lamivudine ในการศึกษา ECHO การสุมจะขึ้นกับปริมาณไวรัสใน
 406 กระแสเลือด (viral load) ที่ทำคัดกรอง ส่วนในการศึกษา THRIVE การสุมจะขึ้นกับปริมาณไวรัสใน
 407 กระแสเลือด (viral load) ที่ทำการคัดกรองและขึ้นกับยากลุ่ม N(t)RTI ที่ใช้เป็น background
 408 regimen
 409 การวิเคราะห์นี้จะรวมเอาผู้ป่วยจำนวน 690 รายจากการศึกษา ECHO และ 678 รายจากการศึกษา
 410 THRIVE ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาครบ 96 สัปดาห์ หรือมีการหยุดการรักษา
 411 ในการวิเคราะห์รวมทั้งการศึกษา ECHO และ THRIVE พบว่าลักษณะพื้นฐานและข้อมูลพื้นฐานมี
 412 ความสมดุลกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์กับกลุ่มที่ได้รับ efavirenz ตารางที่ 6 แสดงถึงลักษณะ
 413 พื้นฐานและโรคพื้นฐานบางอย่างของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์และ efavirenz
 414

ตารางที่ 6: ลักษณะพื้นฐานและโรคพื้นฐานของอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อนในการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE (การวิเคราะห์ข้อมูลรวม)		
	ข้อมูลรวมจากการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE	
	เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682
ลักษณะพื้นฐาน		
ค่ากลางของอายุ, ปี (ช่วง)	36 (18-78)	36 (19-69)
เพศ		

ตารางที่ 6: ลักษณะพื้นฐานและโรคพื้นฐานของอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อนในการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE (การวิเคราะห์ข้อมูลรวม)		
	ข้อมูลรวมจากการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE	
	เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682
ชาย	76%	76%
หญิง	24%	24%
เชื้อชาติ		
ผิวขาว	61%	60%
ผิวดำ/อเมริกันแอฟริกัน	24%	23%
เอเชีย	11%	14%
อื่น ๆ	2%	2%
ไม่อนุญาตให้สอบถาม เนื่องจากมีข้อบังคับท้องถิ่น ของพื้นที่นั้น	1%	1%
ลักษณะของโรคพื้นฐาน		
Median baseline plasma HIV-1 RNA (range), log ₁₀ copies/mL	5.0 (2-7)	5.0 (3-7)
Median baseline CD4+ cell count (range), x 10 ⁶ cells/L	249 (1-888)	260 (1-1137)
เปอร์เซ็นต์ของอาสาสมัครที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีร่วมด้วย	7.3%	9.5%
เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับ background regimen ดังต่อไปนี้	80.2%	80.1%
tenofovir disoproxil fumarate ร่วมกับ emtricitabine	14.7%	15.1%
zidovudine ร่วมกับ lamivudine	5.1%	4.8%
abacavir ร่วมกับ lamivudine		

BR = ยาสูตรพื้นฐาน (background regimen)

415

416

417

ตารางที่ 7 ด้านล่างแสดงผลในด้านประสิทธิภาพที่สัปดาห์ที่ 48 และที่สัปดาห์ 96 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเอ็ดดูแรนท์และ efavirenz จากการวิเคราะห์ข้อมูลรวมจากการศึกษาวิจัย ECHO

418 และ THRIVE อัตราการตอบสนอง (ดูจากปริมาณไวรัสในกระแสเลือด
 419 (viral load) ในระดับที่ตรวจไม่พบนั้นคือน้อยกว่า 50 HIV-1 RNA copies ต่อมิลลิลิตร) ที่สัปดาห์ที่
 420 96 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้เอ็ดดูแรนท์ ใกล้เคียงกับของผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ efavirenz อุบัติการณ์เกิด
 421 ภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ในกลุ่มที่ใช้เอ็ดดูแรนท์สูงกว่าในกลุ่มที่ใช้ efavirenz ที่
 422 สัปดาห์ที่ 96 อย่างไรก็ตามภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ส่วนใหญ่เกิดภายใน 48
 423 สัปดาห์แรกของการรักษา การหยุดใช้ยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ใช้ efavirenz ที่
 424 สัปดาห์ที่ 96 สูงกว่าในกลุ่มที่ใช้เอ็ดดูแรนท์ การหยุดใช้ยาเหล่านี้ส่วนมากพบใน 48 สัปดาห์แรกของ
 425 การรักษา
 426

ตารางที่ 7: ผลลัพธ์ทางไวรัสวิทยา (virologic outcome) ของการรักษาแบบผสมในการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE ในผู้ใหญ่ (การวิเคราะห์ข้อมูลรวมที่สัปดาห์ที่ 48 (ปฐมภูมิ) และสัปดาห์ที่ 96, ITT-TLOVR*)				
เปอร์เซ็นต์	ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 48		ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 96	
	เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682
ได้รับการยืนยันว่าวัดปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load) ไม่ได้ (มี HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 copies ต่อ มิลลิลิตร) ^{§#}	84.3	82.3	77.6	77.6
ภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) [†]	9.0	4.8	11.5	5.9
เสียชีวิต	0.1	0.4	0.1	0.9
มีการหยุดยาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	2.0	6.7	3.8	7.6
มีการหยุดยาเนื่องจากเหตุผลอื่นที่ไม่ใช่เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ [¶]	4.5	5.7	7.0	8.1

N = จำนวนอาสาสมัครในกลุ่มการรักษาแต่ละกลุ่ม

* intent-to-treat ระยะเวลาจนถึงสูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยา (time to loss of virologic response)

§ อาสาสมัครที่มีการตอบสนองทางไวรัสวิทยา (virologic response) (มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load) 2 ครั้งติดกันน้อยกว่า 50 copies ต่อมิลลิลิตร) และมีการตอบสนองต่อเนื่องจนถึงสัปดาห์ที่ 48/96

การทำนายความแตกต่างของอัตราตอบสนอง (95% CI) ที่สัปดาห์ที่ 48: 1.6% (-2.2%; 5.3%) และที่สัปดาห์ที่ 96: -0.4% (-4.6%; 3.8%); p-value ของทั้ง 2 ค่า < 0.0001 (มีความไม่ต่อยกกว่าที่ 12% margin) จาก logistic regression model รวมถึงปัจจัยที่ซับซ้อนในการสุ่มและการศึกษา

† รวมอาสาสมัครที่สามารถวัดปริมาณไวรัสได้ใหม่หลังจากที่เคยวัดไม่ได้แล้ว (rebounder) (ได้รับการยืนยันว่ามีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load) ตั้งแต่ 50 copies ต่อมิลลิลิตร ขึ้นไปหลังจากที่เคยตอบสนองต่อการรักษา) หรือผู้ที่ไม่เคยมีการกดไวรัสได้ (ไม่เคยมีการยืนยันว่ามีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load) น้อยกว่า 50 copies ต่อมิลลิลิตร ทั้งที่ประสิทธิภาพของยายังคงอยู่หรือไม่ประสิทธิภาพแล้ว)

‡ ตัวอย่างเช่น การขาดการติดตามการรักษา (lost to follow-up) ไม่มีวินัยในการรับประทานยา (non-compliance) หรือการถอนความยินยอมในการเข้าร่วมการศึกษารวิจัย (withdrew consent)

427 ที่สัปดาห์ที่ 96 ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของจำนวน CD4+ จากค่าตั้งต้น (baseline) มีค่า +228
 428 x 10⁶ เซลล์ต่อลิตร ในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์ และ +219 x 10⁶ เซลล์ต่อลิตร ในกลุ่มที่ได้รับ
 429 efavirenz ในการวิเคราะห์รวมของการศึกษารวิจัย ECHO และ THRIVE [ความแตกต่างในการรักษาที่
 430 ได้มีการประเมิน (95% CI): 11.3 (-6.8; 29.4)]

431 การวิเคราะห์กลุ่มย่อยของการตอบสนองทางไวรัสวิทยา (virologic response) (มี HIV-1 RNA น้อย
 432 กว่า 50 copies ต่อมิลลิลิตร) ที่ 48 สัปดาห์ และที่ 96 สัปดาห์ ภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic
 433 failure) แยกแยะตามปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) ปริมาณ CD4 และ
 434 ตามยากกลุ่ม NRTIs ที่ใช้เป็น ยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) (ข้อมูลรวมจากการศึกษารวิจัย
 435 ECHO และ THRIVE) ได้แสดงในตารางที่ 8

436

ตารางที่ 8: การตอบสนองทางไวรัสวิทยา (virologic response) (มี HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 copies ต่อมิลลิลิตร) , ITT-TLOVR และภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) แยกแยะตาม ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) และตาม ยากลุ่ม NRTIs ที่ใช้เป็นยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) (การวิเคราะห์ข้อมูลรวมที่สัปดาห์ที่ 48 (ปฐมภูมิ)และสัปดาห์ที่ 96 จากการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE ในผู้ใหญ่)

	ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 48		ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 96			
	เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682		
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 copies ต่อมิลลิลิตร ที่ 48 สัปดาห์* และที่ 96 สัปดาห์ แยกแยะตามปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) ในพลาสมา(copies ต่อมิลลิลิตร)						

ตารางที่ 8: การตอบสนองทางไวรัสวิทยา (virologic response) (มี HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 copies ต่อ มิลลิตร), ITT-TLOVR และภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) แยกแยะตาม ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) และตาม ยากลุ่ม NRTIs ที่ใช้เป็นยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) (การวิเคราะห์ข้อมูลรวมที่สัปดาห์ที่ 48 (ปฐมภูมิ) และสัปดาห์ที่ 96 จากการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE ในผู้ใหญ่)								
	ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 48				ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 96			
	เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686		Efavirenz + BR N = 682		เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686		Efavirenz + BR N = 682	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
ไม่เกิน 100000	368	332 (90.2%)	330	276 (83.6%)	368	309 (84.0%)	329	263 (79.9%)
มากกว่า 100000	318	246 (77.4%)	352	285 (81.0%)	318	223 (70.1%)	353	266 (75.4%)
มากกว่า 100000 แต่ไม่เกิน 500000	249	198 (79.5%)	270	223 (82.6%)	249	178 (71.5%)	270	205 (75.9%)
มากกว่า 500000	69	48 (69.6%)	82	62 (75.6%)	69	45 (65.2%)	83	61 (73.5%)
ภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure)[†] แยกแยะตาม ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) ในพลาสมา (copies ต่อ มิลลิตร)								
ไม่เกิน 100000	368	14 (3.8%)	330	11 (3.3%)	368	21 (5.7%)	329	12 (3.6%)
มากกว่า 100000	318	48 (15.1%)	352	22 (6.3%)	318	58 (18.2%)	353	28 (7.9%)
มากกว่า 100000 แต่ไม่เกิน 500000	249	33 (13.3%)	270	13 (4.8%)	249	43 (17.3%)	270	18 (6.7%)
มากกว่า 500000	69	15 (21.7%)	82	9 (11.0%)	69	15 (21.7%)	83	10 (12.0%)
สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี HIV-RNA น้อยกว่า 50 copies ต่อ มิลลิตร ที่สัปดาห์ที่ 48* และสัปดาห์ที่ 96* แยกแยะตามปริมาณ CD4 ที่ baseline (x 10⁶ เซลล์ต่อลิตร)								

ตารางที่ 8: การตอบสนองทางไวรัสวิทยา (virologic response) (มี HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 copies ต่อ มิลลิลิตร), ITT-TLOVR และภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) แยกแยะตาม ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) และตาม ยากลุ่ม NRTIs ที่ใช้เป็นยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) (การวิเคราะห์ข้อมูลรวมที่สัปดาห์ที่ 48 (ปฐมภูมิ) และสัปดาห์ที่ 96 จากการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE ในผู้ใหญ่)								
	ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 48				ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 96			
	เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686		Efavirenz + BR N = 682		เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686		Efavirenz + BR N = 682	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
น้อยกว่า 50	34	20 (58.8%)	36	29 (80.6%)	34	19 (55.9%)	36	25 (69.4%)
มากกว่าหรือเท่ากับ 50 แต่น้อยกว่า 200	194	156 (80.4%)	175	143 (81.7%)	194	138 (71.1%)	175	131 (74.9%)
มากกว่าหรือเท่ากับ 200 แต่น้อยกว่า 350	313	272 (86.9%)	307	253 (82.4%)	313	252 (80.5%)	307	244 (79.5%)
มากกว่าหรือเท่ากับ 350	144	130 (90.3%)	164	136 (82.9%)	144	123 (85.4%)	164	129 (78.7%)
ภาวะล้มเหลวทางไวรัส (Virologic failure)[†] แยกแยะตามปริมาณ CD4 ที่ baseline (x 10⁶ เซลล์ต่อลิตร)								
น้อยกว่า 50	34	6 (17.6%)	36	1 (2.8%)	34	6 (17.6%)	36	4 (11.1%)
มากกว่าหรือเท่ากับ 50 แต่น้อยกว่า 200	194	27 (13.9%)	175	14 (8.0%)	194	37 (19.1%)	175	14 (8.0%)
มากกว่าหรือเท่ากับ 200 แต่น้อยกว่า 350	313	21 (6.7%)	307	14 (4.6%)	313	26 (8.3%)	307	15 (4.9%)
มากกว่าหรือเท่ากับ 350	144	8 (5.6%)	164	4 (2.4%)	144	10 (6.9%)	164	7 (4.3%)
สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 copies ต่อ มิลลิลิตร ที่สัปดาห์ที่ 48* และที่สัปดาห์ที่ 96* แยกแยะตามยากลุ่ม N(t)RTIs ที่ใช้เป็นยาสูตรพื้นฐาน (background regimen)								

ตารางที่ 8: การตอบสนองทางไวรัสวิทยา (virologic response) (มี HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 copies ต่อ มิลลิลิตร), ITT-TLOVR และภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) แยกแยะตาม ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) และตาม ยากลุ่ม NRTIs ที่ใช้เป็นยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) (การวิเคราะห์ข้อมูลรวมที่สัปดาห์ที่ 48 (ปฐมภูมิ) และสัปดาห์ที่ 96 จากการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE ในผู้ใหญ่)

	ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 48				ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 96			
	เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686		Efavirenz + BR N = 682		เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686		Efavirenz + BR N = 682	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
tenofovir disoproxil fumarate ร่วมกับ emtricitabine	550	459 (83.5%)	546	450 (82.4%)	550	423 (76.9%)	546	422 (77.3%)
zidovudine ร่วมกับ lamivudine	101	88 (87.1%)	103	83 (80.6%)	101	82 (81.2%)	103	79 (76.7%)
abacavir ร่วมกับ lamivudine	35	31 (88.6%)	33	28 (84.8%)	35	27 (77.1%)	33	28 (84.8%)

N = จำนวนอาสาสมัครในแต่ละกลุ่มการรักษา

n = จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการเฝ้าสังเกต

* Imputations according to the TLOVR algorithm

† รวมอาสาสมัครที่สามารถวัดปริมาณไวรัสได้ใหม่หลังจากที่เคยวัดไม่ได้แล้ว (rebounder) (ได้รับการยืนยันว่ามี viral load ตั้งแต่ 50 copies/มิลลิลิตร ขึ้นไปหลังจากที่เคยตอบสนองต่อการรักษา) หรือผู้ที่ไม่เคยมีการกดไวรัสได้ (ไม่เคยมีการยืนยันว่ามี viral load น้อยกว่า 50 copies/มิลลิลิตร ทั้งที่ประสิทธิภาพของยายังคงอยู่หรือไม่มีประสิทธิภาพแล้ว)

437

438 การศึกษา TMC278-C204 เป็นการศึกษาวิจัยระยะที่ 2b ควบคุมเปรียบเทียบกับยาที่มีฤทธิ์ในการ
 439 รักษา แบบสุ่ม ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้าน
 440 รีโทรไวรัสมาก่อน ประกอบด้วย 2 ส่วน โดยส่วนแรกเป็นการปกปิดบางส่วนเพื่อเป็นการหาขนาดยา
 441 (เป็นการปกปิดขนาดเอ็ดดูแรนท์) จนถึง 96 สัปดาห์ ตามด้วยส่วนเปิดเผยชื่อยาซึ่งทำการศึกษาใน
 442 ระยะยาว ในส่วนที่เปิดเผยชื่อยา เมื่อขนาดยาสำหรับการศึกษาในระยะที่ 3 ได้ถูกเลือก ผู้ป่วยเดิมที่
 443 ได้รับการสุ่มให้ได้รับขนาดยาจาก 1 ใน 3 ขนาดของเอ็ดดูแรนท์จะได้รับการรักษาด้วยเอ็ดดูแรนท์ขนาด
 444 ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมจะ
 445 ได้รับ efavirenz ขนาด 600 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) ใน
 446 ทั้ง 2 ส่วนของการศึกษา โดยยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) จะประกอบด้วยยากลุ่ม
 447 N(t)RTIs 2 ชนิดที่ถูกเลือกโดยผู้วิจัยซึ่งได้แก่ zidovudine ร่วมกับ lamivudine หรือ tenofovir
 448 disoproxil fumarate ร่วมกับ emtricitabine

449 การศึกษา TMC278-C204 มีผู้เข้าร่วมทั้งหมด 368 ราย เป็นผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ เอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-
 450 1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนที่มี HIV-1 RNA ในพลาสมาตั้งแต่ 5000 copies ต่อมิลลิลิตร ขึ้น
 451 ไป เคยได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม N(t)RTI หรือ protease inhibitor มาก่อนหน้าเป็นเวลาน้อยกว่า
 452 หรือเท่ากับ 2 สัปดาห์ ไม่เคยได้รับยากกลุ่ม NNRTIs มาก่อน และได้ถูกคัดกรองความไวรับต่อยากลุ่ม
 453 N(t)RTI และไม่มีตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยากกลุ่ม NNRTI
 454 ที่สัปดาห์ที่ 96 สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 copies ต่อมิลลิลิตร ที่ได้รับเอ็ดดูแรน
 455 นท์ขนาด 25 มิลลิกรัม (จำนวน 93 ราย) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ efavirenz (จำนวน 89 ราย)
 456 เท่ากับ 76% และ 71% ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของการเพิ่มขึ้นของจำนวน CD4+ จาก baseline เท่ากับ
 457 146×10^6 เซลล์ต่อลิตร ในผู้ป่วยที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์ขนาด 25 มิลลิกรัม และ 160×10^6 เซลล์ต่อ
 458 ลิตร ในผู้ป่วยที่ได้รับ efavirenz
 459 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาที่สัปดาห์ที่ 96 74% ของผู้ป่วยที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์ยังคงมี
 460 ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load) ในระดับที่ไม่สามารถวัดได้ (มี HIV-1 RNA < 50 copies
 461 ต่อมิลลิลิตร) ที่สัปดาห์ที่ 240 เปรียบเทียบกับ 81% ของผู้ป่วยที่ได้รับ efavirenz ไม่พบสิ่งที่ต้อง
 462 เป็นกังวลเกี่ยวกับความปลอดภัยในการวิเคราะห์ที่สัปดาห์ที่ 240

463
 464

การตั้งครรภ

465 การใช้ริลพิเวรินร่วมในสูตรยาพื้นฐานได้ถูกประเมินในการศึกษาวิจัยทางคลินิกของหญิงตั้งครรภ์
 466 จำนวน 19 ราย ในช่วงไตรมาสที่ 2, 3 และระยะหลังคลอด ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ได้แสดง
 467 ปริมาณยาทั้งหมดจากพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ของยาริลพิเวรินซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของสูตรยาด้านเชื้อริ
 468 โทรไวรัสในหญิงตั้งครรภ์มีค่าต่ำกว่าระยะหลังคลอด (6-12 สัปดาห์) ประมาณร้อยละ 30 ค่าการ
 469 ตอบสนองทางไวรัสวิทยา (Virologic response) ได้ถูกเก็บตลอดการศึกษา ไม่พบการติดต่อระหว่าง
 470 แม่สู่ลูกในทารกทั้งหมด 10 รายที่เกิดจากแม่ที่มีเชื้อเอชไอวี และเข้าร่วมในการทดลองจนจบ ผู้ป่วยมี
 471 การทนต่อยาริลพิเวรินได้อย่างดีระหว่างตั้งครรภ์และระยะหลังคลอด ไม่พบข้อมูลความปลอดภัยใหม่
 472 เมื่อเทียบกับข้อมูลความปลอดภัยเดิมของริลพิเวรินในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1)

473 **ผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (อายุ 12 ปีถึง**
 474 **17 ปี)**

475 เภสัชจลนศาสตร์ ความปลอดภัย ความทนต่อยา และประสิทธิผลของเอ็ดดูแรนท์ขนาด 25 มิลลิกรัม
 476 วันละครั้ง ร่วมกับ ยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) ที่ถูกเลือกโดยผู้วิจัย ซึ่งประกอบด้วยยา
 477 กลุ่ม NRTIs 2 ชนิด ได้รับการประเมินในการศึกษาวิจัย TMC278-C213 ซึ่งเป็นการศึกษาวิจัยระยะที่
 478 2 แบบเปิดเผยข้อมูลการรักษาและมีกลุ่มเดียว โดยทำในอาสาสมัครเด็กอายุ 12 ถึง 17 ปีที่ติดเชื้อ
 479 เอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาด้านรีโทรไวรัสมาก่อนและมีน้ำหนักอย่าง
 480 น้อย 32 กิโลกรัม การวิเคราะห์นี้ประกอบด้วยผู้ป่วย 36 รายที่ได้เสร็จสิ้นการรักษาอย่างน้อย 48
 481 สัปดาห์หรือหยุดการรักษาก่อนหน้านี้

482

483 ผู้ป่วย 36 รายมีค่ากลางของอายุเท่ากับ 14.5 ปี (ช่วง: 12 ถึง 17 ปี) และ 55.6% เป็นเพศหญิง
 484 88.9% เป็นคนผิวดำ และ 11.1% เป็นคนเอเชีย ค่ากลางของ HIV-1 RNA ในพลาสมาตั้งต้น
 485 (median baseline plasma HIV-1 RNA) เท่ากับ 4.8 log₁₀ copies ต่อมิลลิลิตร และค่ากลางของ
 486 จำนวน CD4+ ตั้งต้น (median baseline CD4+ cell count) เท่ากับ 414×10^6 เซลล์ต่อลิตร (ช่วง:
 487 25 ถึง 983×10^6 เซลล์ต่อลิตร)

488

489 สัดส่วนของอาสาสมัครที่มี HIV 1 RNA น้อยกว่า 50 copies ต่อมิลลิลิตรที่สัปดาห์ที่ 48 (TLOVR)
 490 เท่ากับ 72.2% (26/36) สัดส่วนของผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษาในอาสาสมัครที่มีปริมาณไวรัสใน
 491 กระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100000 copies ต่อมิลลิลิตร
 492 (78.6%, 22/28) นั้นสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline
 493 viral load) มากกว่า 100000 copies ต่อมิลลิลิตร (50.0%, 4/8) สัดส่วนของผู้ที่มีภาวะล้มเหลวทาง
 494 ไวรัส (virological failure) เท่ากับ 22.2% (8/36) โดยที่สัดส่วนของผู้ที่มีภาวะล้มเหลวทางไวรัส
 495 (virological failure) ในอาสาสมัครที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) น้อย
 496 กว่าหรือเท่ากับ 100000 copies ต่อมิลลิลิตร (17.9%, 5/28) นั้นต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มี
 497 ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) มากกว่า 100000 copies ต่อมิลลิลิตร
 498 (37.5%, 3/8) มีอาสาสมัคร 1 รายหยุดยาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และมีอาสาสมัคร 1 ราย
 499 หยุดยาเนื่องจากเหตุผลอื่นที่นอกเหนือจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรือภาวะล้มเหลวทางไวรัส
 500 (virological failure) ที่สัปดาห์ที่ 48 ค่าเฉลี่ยของการเพิ่มขึ้นของจำนวน CD4+ จากค่าตั้งต้นเท่ากับ
 501 201.2×10^6 เซลล์ต่อลิตร

502 **คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์**

503 มีการประเมินคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของริลพิไวรินในอาสาสมัครผู้ใหญ่สุขภาพดีและใน
 504 ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อน
 505 พบว่าปริมาณของริลพิไวรินในร่างกายโดยทั่วไปในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) จะต่ำ
 506 กว่าเมื่อเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี

507 **การดูดซึมยา**

508 โดยทั่วไปจะพบความเข้มข้นในพลาสมาสูงสุดของริลพิไวรินภายใน 4-5 ชั่วโมงหลังจากรับประทาน
 509 ยา ยังไม่ทราบถึงชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของเอ็ดดูแรนท์

510 **ผลของอาหารต่อการดูดซึมยา**

511 ปริมาณของริลพิไวรินในร่างกายเมื่อรับประทานเอ็ดดูแรนท์ในขณะท้องว่างจะต่ำกว่าประมาณ 40%
 512 เมื่อเทียบกับการรับประทานพร้อมมื้ออาหารที่ให้พลังงานปกติ (533 กิโลแคลอรี) หรืออาหารที่มี
 513 ไขมันสูงและให้พลังงานสูง (928 กิโลแคลอรี) เมื่อรับประทานเอ็ดดูแรนท์พร้อมกับเครื่องดื่มที่มี
 514 สารอาหารประเภทโปรตีนสูง การได้รับยาต่ำกว่า 50% เปรียบเทียบกับเมื่อรับประทานเอ็ดดูแรนท์
 515 พร้อมอาหาร

516 **การกระจายยา**

517 จากการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) ริลพิไวรินจะจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณ 99.7%
 518 โดยจะจับกับอัลบูมินเป็นหลัก ยังไม่มีการประเมินในมนุษย์ถึงการกระจายของริลพิไวรินไปยังส่วนต่าง
 519 ๆ นอกเหนือจากในพลาสมา (เช่น น้ำหล่อสมองไขสันหลัง สิ่งคัดหลั่งในอวัยวะสืบพันธุ์)

520 **เมแทบอลิซึมยา**

521 การทดลองในหลอดทดลอง (*in vitro*) บ่งชี้ว่าริลพิไวรินมีกระบวนการเมแทบอลิซึมแบบ oxidation
 522 ผ่านทางระบบเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 3A เป็นหลัก

523 **การกำจัดยา**

524 ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดขั้นสุดท้ายของริลพิไวรินมีค่าประมาณ 45 ชั่วโมง หลังจากรับประทาน
 525 ^{14}C -rilpivirine 1 ครั้ง จะสามารถพบกัมมันตรังสีในอุจจาระและปัสสาวะโดยเฉลี่ย 85% และ 6.1%
 526 ตามลำดับ ในอุจจาระจะพบริลพิไวรินในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงโดยเฉลี่ย 25% ของขนาดที่รับประทาน

527 ในปีสภาวะจะพบริลพีไวรัสในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น (น้อยกว่า 1% ของขนาดที่
528 รับประทาน)

529 ประชากรกลุ่มพิเศษ

530 **เด็ก (อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 17 ปี)**

531 ยังไม่มีข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของริลพีไวรัสในผู้ป่วยเด็ก

532 **เด็ก (อายุ 12 ถึง 17 ปี)**

533 เภสัชจลนศาสตร์ของริลพีไวรัสในอาสาสมัครเด็กอายุ 12 ถึง 17 ปีที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1)
534 ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อนซึ่งได้รับเอ็ดดูแรนท์ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละ
535 ครั้ง จะเปรียบเทียบกับได้กับในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามา
536 ก่อนซึ่งได้รับเอ็ดดูแรนท์ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง โดยนำน้ำหนักตัวไม่มีผลกระทบต่อเภสัช
537 จลนศาสตร์ของริลพีไวรัสในอาสาสมัครเด็กในการศึกษาวิจัย TMC278-C213 (33 to 93 กิโลกรัม)
538 คล้ายกับที่สังเกตพบในผู้ใหญ่

539

540 **เด็ก (อายุน้อยกว่า 12 ปี)**

541 ยังไม่มีการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของริลพีไวรัสในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี ไม่สามารถแนะนำ
542 ขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปีได้เนื่องจากยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ (ดูหัวข้อ *ขนาดยาและการ*
543 *บริหารยา*)

544

545 **ผู้สูงอายุ (อายุ 65 ปีเป็นต้นไป)**

546 การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (HIV) แสดงให้เห็นว่าไม่มีความ
547 แตกต่างของเภสัชจลนศาสตร์ของริลพีไวรัส ตลอดช่วงอายุที่ทำการประเมิน (18 ถึง 78 ปี) ไม่
548 จำเป็นต้องปรับขนาดเอ็ดดูแรนท์ในผู้ป่วยสูงอายุ (ดูหัวข้อ *ขนาดยาและการบริหารยา*)

549 **ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง**

550 ยังไม่มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของริลพีไวรัส ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เนื่องจาก
551 มีการขจัดของริลพีไวรัสทางไตเพียงเล็กน้อย ดังนั้น การทำงานที่บกพร่องของไตจะส่งผลต่อการขจัด
552 ออกของริลพีไวรัสเพียงเล็กน้อย เนื่องจากริลพีไวรัสจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ในระดับที่สูง การ
553 ฟอกไต (hemodialysis) หรือล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis) จึงไม่น่าจะช่วยกำจัดสาร
554 ออกฤทธิ์ออกจากร่างกายได้อย่างมีนัยสำคัญ (ดูหัวข้อ *ขนาดยาและการบริหารยา*)

555 **ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง**

556 ริลพีไวรัสถูกเมแทบอลิซึมและถูกขจัดออกทางตับเป็นหลัก ในการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผู้ป่วย
557 จำนวน 8 รายที่มีภาวะตับบกพร่องแบบเล็กน้อย (Child-Pugh score A) กับกลุ่มควบคุมจำนวน 8 ราย
558 และผู้ป่วยจำนวน 8 รายที่มีภาวะตับบกพร่องแบบปานกลาง (Child-Pugh score B) กับกลุ่มควบคุม
559 จำนวน 8 ราย พบว่าปริมาณของริลพีไวรัสในร่างกายเมื่อให้ยาหลายครั้งในผู้ป่วยที่มีการทำงานของ
560 ตับบกพร่องแบบเล็กน้อยสูงขึ้น 47% และในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องแบบปานกลางสูงขึ้น 5% ไม่
561 จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องแบบอ่อนหรือปานกลาง ยังไม่มีการศึกษาถึงการ

562 ไข้เลือดดูแรนท์ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องแบบรุนแรง (Child-Pugh score C) (ดูหัวข้อ *ขนาดยา*
563 *และการบริหารยา*)

564 **การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ/หรือ ไวรัสตับอักเสบบี ร่วมด้วย**

565 การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรบ่งชี้ว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ/หรือ ไวรัสตับอักเสบ
566 ซีร่วมด้วยไม่มีผลที่มีความสัมพันธ์ทางคลินิกต่อปริมาณของ ริลพิเวอรีน ในร่างกาย

567

568 **ระยะตั้งครรภ์และระยะหลังคลอด**

569 ปริมาณของริลพิเวอรีนทั้งหมดที่วัดได้หลังจากรับประทานยา ริลพิเวอรีน 25 มิลลิกรัม วันละครั้งที่เป็น
570 ส่วนหนึ่งของสูตรยาต้านเชื้อรีโทรไวรัสมีค่าต่ำกว่าที่ขณะตั้งครรภ์ (เหมือนกันในไตรมาสที่ 2 และ 3)
571 เมื่อเทียบกับระยะหลังคลอด (ดูตารางที่ 9) การลดลงของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ใน
572 ริลพิเวอรีนที่เป็นอิสระ (unbound) (เช่น สารที่ออกฤทธิ์) ระหว่างตั้งครรภ์น้อยกว่าระยะหลังคลอดเมื่อ
573 เทียบกับปริมาณริลพิเวอรีนทั้งหมด

574 ในสตรีที่ได้รับริลพิเวอรีน 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง ระหว่างไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ ค่าเฉลี่ยของ
575 ความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}), พื้นที่ใต้กราฟใน 24 ชั่วโมง (AUC_{24h}) และความเข้มข้นต่ำสุด (C_{min}) ใน
576 แต่ละบุคคลสำหรับริลพิเวอรีนทั้งหมด มีค่าต่ำกว่าคิดเป็นร้อยละ 21, 29 และ 35 ตามลำดับเมื่อเทียบ
577 กับระยะหลังคลอด ระหว่างไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์ ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}),
578 พื้นที่ใต้กราฟใน 24 ชั่วโมง (AUC_{24h}) และความเข้มข้นต่ำสุด (C_{min}) ในแต่ละบุคคลสำหรับริลพิเวอรีน
579 ทั้งหมด มีค่าต่ำกว่าคิดเป็นร้อยละ 20, 31 และ 42 ตามลำดับเมื่อเทียบกับระยะหลังคลอด
580

ตารางที่ 9: ผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของริลพิเวอรีนทั้งหมดหลังจากได้รับริลพิเวอรีน 25 มิลลิกรัม วันละครั้งที่เป็นส่วนหนึ่งของสูตรยาต้านเชื้อรีโทรไวรัสระหว่างช่วงไตรมาสที่ 2,3 และ ระยะหลังคลอด

ผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของริลพิเวอรีนทั้งหมด (ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, เวลาที่ระดับยาสูงสุด: ค่ากลาง [พิสัย])	ระยะหลังคลอด (6-12 สัปดาห์) (จำนวน 11 ราย)	ตั้งครรภ์ในไตรมาสที่ 2 (จำนวน 15 ราย)	ตั้งครรภ์ในไตรมาสที่ 3 (จำนวน 13 ราย)
ความเข้มข้นต่ำสุด(C_{min}), นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร	84.0 \pm 58.8	54.3 \pm 25.8	52.9 \pm 24.4
ความเข้มข้นสูงสุด(C_{max}), นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร	167 \pm 101	121 \pm 45.9	123 \pm 47.5
เวลาที่ระดับยาสูงสุด, ชั่วโมง	4.00 (2.03-25.08)	4.00 (1.00-9.00)	4.00 (2.00-24.93)
พื้นที่ใต้กราฟใน 24 ชั่วโมง (AUC_{24h}), นาโนกรัม.ชั่วโมงต่อมิลลิลิตร	2714 \pm 1535	1792 \pm 711	1762 \pm 662

581

582 **ประชากรกลุ่มอื่น**

583 **เพศ**

584 ไม่พบความแตกต่างทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับของเภสัชจลนศาสตร์ของริลพิเวอรีนระหว่างเพศชายกับ
585 เพศหญิง

586 **เชื้อชาติ**

587 การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของประชากรในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (HIV) พบว่าเชื้อชาติไม่มีผลที่
588 มีความสัมพันธ์ทางคลินิกต่อปริมาณริลพิเวอรีนในร่างกาย

589

590 **ข้อมูลที่ไม่ใช่คลินิก**591 **การก่อมะเร็งและการก่อให้เกิดการกลายพันธุ์**

592 มีการประเมินความเป็นไปได้ในการก่อมะเร็งของริลพิไวรีนโดยการให้หนูเมาส์และหนูแรทกินยานาน
 593 จนถึง 104 สัปดาห์ โดยหนูเมาส์จะได้รับขนาดยาในแต่ละวันเท่ากับ 20 60 และ 160 มิลลิกรัมต่อ
 594 กิโลกรัมต่อวัน และหนูแรทจะได้รับขนาดยาในแต่ละวันเท่ากับ 40 200 500 และ 1500 มิลลิกรัม
 595 ต่อกิโลกรัมต่อวัน มีการสังเกตพบการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิด hepatocellular adenomas
 596 และ carcinomas ทั้งในหนูเมาส์และหนูแรท มีการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิด follicular cell
 597 adenomas และ/หรือ carcinomas ของต่อมไทรอยด์ในหนูแรท การได้รับริลพิไวรีนไม่ได้ส่งผลให้มี
 598 การเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิด benign หรือ malignant neoplasm ชนิดอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญ
 599 ทางสถิติในหนูเมาส์หรือหนูแรท โดยการเกิดมะเร็งที่ hepatocellular ที่พบในหนูเมาส์และหนูแรทถูก
 600 พิจารณาวามีความจำเพาะต่อสัตว์แทะ (rodent) ซึ่งสัมพันธ์กับการเหนี่ยวนำเอนไซม์ตับ แต่ไม่พบ
 601 กลไกที่เหมือนกันนี้ในมนุษย์ ดังนั้น เนื่องจากเหล่านี้จึงไม่มีความสัมพันธ์กับมนุษย์ การพบการเกิด
 602 มะเร็งที่ follicular cell ถูกพิจารณาว่ามีความจำเพาะต่อหนูแรทซึ่งสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการ
 603 กักจัด thyroxine และไม่ถูกพิจารณาว่ามีความสัมพันธ์กับมนุษย์ ที่ขนาดยาต่ำที่สุดที่ใช้ทดสอบใน
 604 การศึกษาเกี่ยวกับผลก่อมะเร็งพบว่าปริมาณในร่างกาย (ซึ่งขึ้นกับพื้นที่ใต้กราฟ) ต่อริลพิไวรีนซึ่ง
 605 เท่ากับ 21 เท่า (ในหนูเมาส์) และ 3 เท่า (ในหนูแรท) จะมีความสัมพันธ์กับที่พบในมนุษย์ที่ขนาดยา
 606 ที่แนะนำ (25 มิลลิกรัมวันละครั้ง)

607 ริลพิไวรีนมีผลการทดสอบเป็นลบในการวิเคราะห์ในหลอดทดลอง (*in vitro*) Ames reverse
 608 mutation assay การวิเคราะห์ในหลอดทดลอง (*in vitro*) chromosomal aberration assay ในลิ
 609 โฟไซต์ของมนุษย์ และการวิเคราะห์ (*in vitro*) clastogenicity mouse lymphoma assay โดยได้รับ
 610 การทดสอบในสภาวะที่ไม่มีและมีระบบการกระตุ้นเมแทบอลิซึม พบว่าริลพิไวรีนไม่เหนี่ยวนำให้เกิด
 611 การทำลายโครโมโซมในการทดสอบในร่างกายของสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) micronucleus test ในหนู
 612 เมาส์

613 **พิษวิทยา**

614 มีการศึกษาเกี่ยวกับพิษวิทยาในสัตว์ของริลพิไวรีนในหนูเมาส์ หนูแรท กระจ่าง สุนัข และลิง
 615 cynomolgus โดยอวัยวะและระบบเป้าหมายในการศึกษาความเป็นพิษ ได้แก่ ต่อมหมวกไตชั้นนอก
 616 และความสัมพันธ์ต่อชีวิตสังเคราะห์ของสเต็มเซลล์ (หนูเมาส์ หนูแรท สุนัข และลิง cynomolgus)
 617 อวัยวะสืบพันธุ์ (หนูเมาส์เพศเมีย สุนัขเพศผู้และเพศเมีย) ตับ (หนูเมาส์ หนูแรท สุนัข) ต่อม
 618 ไทรอยด์และต่อมใต้สมอง (หนูแรท) ไต (หนูเมาส์ สุนัข) ระบบการสร้างเม็ดเลือด (หนูเมาส์ หนู
 619 แรท สุนัข) และระบบการแข็งตัวของเลือด (หนูแรท)

620 **การศึกษาเกี่ยวกับพิษวิทยาของระบบสืบพันธุ์และการเจริญพันธุ์**

621 การศึกษาในหนูแรทพบว่าริลพิไวรีนที่ขนาดสูงถึง 400 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันซึ่งเป็นขนาดที่มี
 622 ความเป็นพิษต่อแม่ไม่มีผลต่อการจับคู่หรือการเจริญพันธุ์ โดยขนาดยานี้จะเทียบได้กับการได้รับยา
 623 สูงกว่าขนาดยาที่แนะนำในมนุษย์ซึ่งเท่ากับ 25 มิลลิกรัม วันละครั้งประมาณ 40 เท่า การศึกษาใน
 624 สัตว์หลายการศึกษาายังแสดงให้เห็นว่าไม่มีหลักฐานที่เกี่ยวข้องกับความเป็นพิษต่อตัวอ่อนหรือทารก
 625 ในครรภ์ หรือผลต่อการทำงานของระบบสืบพันธุ์ ไม่พบผลก่อการกรูปร่างของริลพิไวรีนในหนูแรทและ

626 กระจาย ความเข้มข้นสูงสุดของยาที่ไม่ทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ (No Observed Adverse Effects
627 Levels, NOAELs) ต่อดั้วอ่อนหรือทารกในครรภ์ในหนูแรทและกระจายเท่ากับ 15 และ 70 เท่า
628 ตามลำดับของขนาดยาที่แนะนำในมนุษย์ ซึ่งเท่ากับ 25 มิลลิกรัมวันละครั้ง การประเมินการ
629 เจริญเติบโตก่อนและหลังคลอดในหนูแรทไม่พบผลของริลฟิวรีนต่อการเจริญเติบโตของลูกหนูแรท
630 ระหว่างช่วงให้นมหรือหลังหย่านม เมื่อแม่ได้รับขนาดยาสูงถึง 400 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน
631

632 ข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชภัณฑ์

633 รายการสารปรุงแต่งยา

634 เม็ดแกน

635 ครอสคาร์เมลโลสโซเดียม (Croscarmellose sodium)
636 แลคโตสโมโนไฮเดรต (Lactose monohydrate)
637 แมกนีเซียมสเตียเรท (Magnesium stearate)
638 โพลีซอร์เบต 20 (Polysorbate 20)
639 โปวีโดน เค 30 (Povidone K30)
640 Silicified ไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลส (Silicified microcrystalline cellulose)

641 ส่วนที่เคลือบเม็ดยา

642 ไฮโปรเมลโลส 2910 6 mPa.s (Hypromellose 2910 6 mPa.s)
643 แลคโตสโมโนไฮเดรต (Lactose monohydrate)
644 โพลีเอทิลีนไกลคอล 3000 (Polyethylene glycol 3000)
645 ไททาเนียมไดออกไซด์ (Titanium dioxide)
646 ไตรอะเซทิน (Triacetin)

647 ความเข้ากันไม่ได้ของตัวยา

648 ไม่มีข้อมูล

649 อายุยา

650 ดูวันหมดอายุบนกล่อง

651 การเก็บรักษา

652 เก็บยาที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส
653 เก็บยาในขวดดั้งเดิมเพื่อป้องกันจากแสง
654 เก็บให้พ้นจากสายตาและมือของเด็ก

655 ลักษณะบรรจุภัณฑ์และขนาดบรรจุ

656 ขวดทำด้วย พอลิเอทิลีนความหนาแน่นสูง (high density polyethylene (HDPE)) ขนาด 75
657 มิลลิลิตร พร้อมฝาปิดซึ่งทำด้วย โพลีโพรพิลีน (polypropylene (PP)) แบบป้องกันเด็กเปิด และมี
658 การบุปิดผนึกแต่ละขวดบรรจุยา 30 เม็ด บรรจุกล่องละ 1 ขวด

659 **ข้อแนะนำการใช้ การจัดการ และการกำจัด**

660 ไม่มีข้อกำหนดพิเศษ

661

662 **ผลิตโดย**

663 Janssen Cilag S.P.A., Latina, อิตาลี

664

665 **เลขทะเบียนตำรับยา**

666 1C 111/56 (N)

667

668 **วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา**

669 17 ตุลาคม 2556

670

671 **วันที่แก้ไขเอกสารกำกับยาล่าสุด**

672 CCDS 23 Aug 2021 + indication follow USPI v. Oct 2022

673

674 **นำเข้าโดย**

675 บริษัท แจนเซน-ซีแลก จำกัด กรุงเทพฯ ประเทศไทย

676 หากต้องการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สงสัยเกิดจากการใช้ยา กรุณาติดต่อบริษัทฯ ผ่านอีเมล

677 aepqjacth@its.jnj.com

678 หากท่านต้องการข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ กรุณาติดต่อบริษัทฯ ผ่านอีเมล

679 medinfosea@its.jnj.com

680

681 **คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข**

682 ยานี้อาจเป็นพิษร้ายแรงต่อตับ