

Rx\_Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



## ALAVIR - E

Viên nén bao phim Tenofovir alafenamide 25 mg và Emtricitabine 200 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

### THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

#### Hoạt chất:

Tenofovir alafenamide fumarate tương đương Tenofovir alafenamide.....25 mg

Emtricitabine.....200 mg

**Tá dược vừa đủ:** Cellulose vi tinh thể 101, natri croscarmellose, copovidon, magnesi stearat, tá dược bao phim Opadry II Blue (thành phần: polyvinyl alcohol thủy phân một phần, talc, titan dioxit, macrogol, FD&C blue, oxid sắt đen) và Opadry II White (thành phần: polyvinyl alcohol thủy phân một phần, talc, titan dioxit, macrogol).

### DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim màu xanh biển, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình oval, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HERA”, một mặt có vạch chia liều, cạnh và thành viên lành lặn. Không bẻ đôi viên thuốc.

### CHỈ ĐỊNH

Alavir - E được chỉ định kết hợp với các thuốc kháng virus HIV khác để điều trị cho người lớn và thanh thiếu niên ( $\geq 12$  tuổi và nặng ít nhất 35 kg) nhiễm virus suy giảm miễn dịch ở người loại 1 (HIV-1)

### LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Nên bắt đầu điều trị bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị nhiễm HIV.

#### Liều dùng:

Người lớn và thanh thiếu niên trên 12 tuổi, nặng ít nhất 35 kg: liều dùng như trong bảng 1

**Bảng 1: Liều của Alavir – E theo thuốc kết hợp trong phác đồ điều trị HIV**

Liều Alavir - E	Thuốc kết hợp trong phác đồ điều trị HIV
1 viên/lần/ngày	Atazanavir cùng ritonavir hoặc cobicistat Darunavir cùng ritonavir hoặc cobicistat Lopinavir cùng ritonavir
1 viên/lần/ngày	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapine, rilpivirine, raltegravir

Nếu quên uống một liều dưới 18 tiếng, bệnh nhân uống bù liều đã quên sớm nhất có thể và tiếp tục dùng liều tiếp theo như bình thường.

Nếu quên một liều trên 18 tiếng, bỏ qua liều đã quên và tiếp tục dùng liều tiếp theo như bình thường.

Nếu bệnh nhân bị nôn trong vòng 1 giờ sau khi sử dụng thuốc, cần uống bù 1 viên khác.

#### Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

#### Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở người lớn và thanh thiếu niên ( $\geq 12$  tuổi và nặng ít nhất 35 kg) với độ thanh thải creatinin ước tính ( $Cr_{Cl}$ )  $\geq 30$  ml/phút.

Không nên tiếp tục dùng Alavir – E ở bệnh nhân có  $Cr_{Cl}$  ước tính giảm xuống dưới 30 ml/phút trong quá trình điều trị.

Không cần điều chỉnh liều ở người lớn có bệnh thận giai đoạn cuối ( $Cr_{Cl}$  ước tính  $< 15$  ml/phút) khi chạy thận nhân tạo định kỳ. Tuy nhiên, thường nên tránh sử dụng nhưng Alavir – E có thể được dùng ở những bệnh nhân này khi cân nhắc thấy lợi ích lớn hơn nguy cơ. Vào ngày chạy thận nhân tạo, nên sử dụng thuốc sau khi kết thúc chạy thận nhân tạo. Nên tránh sử dụng Alavir – E ở bệnh nhân có  $Cr_{Cl}$  ước tính  $\geq 15$  ml/phút và  $< 30$  ml/phút, hoặc  $< 15$  ml/phút mà không chạy thận nhân tạo định kỳ, bởi vì tính an toàn của thuốc chưa được thiết lập trong trường hợp này.

Không có sẵn dữ liệu để đưa ra liều khuyến cáo cho trẻ em dưới 18 tuổi bị bệnh thận giai đoạn cuối.

#### *Bệnh nhân suy gan*

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

#### *Trẻ em*

Tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em dưới 12 tuổi hoặc cân nặng dưới 35 kg chưa được thiết lập. Không có dữ liệu có sẵn.

#### **Cách dùng:**

Thuốc được dùng đường uống, 1 lần/ngày, cùng hoặc không cùng với thức ăn. Không nhai, nghiền hoặc bẻ nhỏ viên thuốc.

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

#### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

Trong khi liệu pháp kháng virus HIV đã được chứng minh có hiệu quả ức chế virus và làm giảm đáng kể nguy cơ lây nhiễm qua đường tình dục, nhưng cũng không thể loại trừ nguy cơ còn lại. Nên thực hiện các biện pháp ngăn ngừa lây nhiễm theo các hướng dẫn quốc gia.

#### *Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và virus viêm gan B hoặc C*

Bệnh nhân viêm gan B hoặc C mạn tính được điều trị với liệu pháp kháng virus HIV tăng nguy cơ gặp phải các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở gan và có khả năng gây tử vong.

Tính an toàn và hiệu quả của Alavir – E ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV-1 và virus viêm gan C (HCV) chưa được thiết lập.

Tenofovir alafenamide có hoạt lực đối với virus viêm gan B (HBV). Ngừng dùng Alavir – E ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV có thể liên quan đến đợt cấp nặng của viêm gan. Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV ngừng dùng Alavir – E cần được theo dõi chặt chẽ xét nghiệm và lâm sàng ít nhất vài tháng sau khi ngừng điều trị.

#### *Bệnh gan*

Tính an toàn và hiệu quả của Alavir – E ở bệnh nhân có các rối loạn gan tiềm ẩn đáng kể vẫn chưa được thiết lập.

Bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan từ trước, bao gồm viêm gan mạn tính hoạt động, tăng tần suất bất thường về chức năng gan trong quá trình điều trị phối hợp các thuốc kháng virus HIV (CART) và cần được kiểm soát theo quy trình tiêu chuẩn. Nếu có bằng chứng cho thấy cho thấy bệnh gan ở những bệnh nhân này trầm trọng hơn, cân nhắc ngừng hoặc gián đoạn điều trị.

#### *Cân nặng và các thông số chuyển hóa*

Tăng cân và nồng độ lipid, glucose máu có thể xảy ra trong điều trị kháng virus HIV. Những chỉ số này có thể một phần liên quan đến kiểm soát bệnh và lối sống. Đối với lipid, có một vài trường hợp chứng minh liên quan đến điều trị, trong khi tăng cân không có bằng chứng liên quan đến điều trị cụ thể nào. Thực hiện theo dõi nồng độ lipid và glucose trong máu để thiết lập hướng dẫn điều trị HIV. Rối loạn lipid máu nên được kiểm soát thích hợp trên lâm sàng.

### *Rối loạn chức năng của ty thể sau khi tiếp xúc trong tử cung*

Các chất tương tự nucleosid và nucleotid có thể ảnh hưởng đến chức năng của ty thể ở nhiều mức độ, thể hiện rõ nhất khi điều trị với stavudine, didanosine và zidovudine. Đã có báo cáo về rối loạn chức năng ty thể ở sơ sinh HIV âm tính do tiếp xúc trong tử cung và/hoặc sau khi sinh với chất tương tự nucleosid, chủ yếu liên quan đến điều trị bằng các phác đồ chứa zidovudine. Các phản ứng không mong muốn chính được báo cáo là rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính) và các rối loạn chuyển hóa (tăng lactat, tăng lipid máu). Những trường hợp này thường thoáng qua. Rối loạn thần kinh khởi phát muộn được báo cáo với tần suất hiếm gặp (tăng trương lực cơ, co giật, hành vi bất thường). Các rối loạn thần kinh thoáng qua hay vĩnh viễn hiện vẫn chưa được biết. Những phát hiện này cần được xem xét cho bất kỳ trẻ nào tiếp xúc với chất tương tự nucleosid hay nucleotid trong tử cung, có biểu hiện lâm sàng nặng không rõ nguyên nhân, đặc biệt là những phát hiện về thần kinh. Những phát hiện này không ảnh hưởng đến khuyến cáo quốc gia hiện tại về liệu pháp kháng virus HIV ở phụ nữ mang thai để ngăn ngừa lây truyền dọc HIV.

### *Hội chứng phục hồi miễn dịch*

Ở những bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng tại thời điểm bắt đầu điều trị phối hợp các thuốc kháng virus HIV (CART), phản ứng viêm không triệu chứng hoặc các tác nhân gây bệnh cơ hội còn lại có thể phát sinh và gây ra biểu hiện lâm sàng nghiêm trọng hoặc các triệu chứng trở nên nặng hơn. Thông thường, những phản ứng này được quan sát thấy trong vòng vài tuần hoặc vài tháng đầu tiên bắt đầu CART, như viêm võng mạc do virus *Cytomegalo*, nhiễm khuẩn toàn thân hoặc tại chỗ do vi khuẩn *Mycobacterium* và viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci*. Bất kỳ triệu chứng viêm nào cũng cần được đánh giá và điều trị khi cần thiết.

Rối loạn tự miễn dịch (bệnh Graves và viêm gan tự miễn dịch) đã được báo cáo xảy ra khi có sự phục hồi miễn dịch. Tuy nhiên, thời gian khởi phát thay đổi nhiều hơn và có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

### *Bệnh nhân nhiễm HIV-1 có chứa các đột biến*

Tránh sử dụng Alavir – E ở bệnh nhân nhiễm HIV-1 có đột biến K65R đã qua điều trị thuốc kháng virus.

### *Điều trị bộ ba nucleosid*

Có báo cáo tăng tỷ lệ thất bại với điều trị virus và xuất hiện đề kháng ở giai đoạn đầu khi sử dụng tenofovir disoproxil kết hợp với lamivudine và abacavir cũng như lamivudine và didanosine với phác đồ liều một lần/ngày. Vì vậy tình trạng tương tự có thể gặp phải khi dùng Alavir – E với một thuốc tương tự nucleosid thứ 3.

### *Nhiễm trùng cơ hội*

Bệnh nhân sử dụng Alavir – E hoặc bất kỳ thuốc kháng virus HIV khác có thể tiếp tục xuất hiện nhiễm trùng cơ hội và các biến chứng nhiễm HIV khác, do đó cần duy trì theo dõi lâm sàng chặt chẽ bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh nhân bị các bệnh liên quan đến HIV.

### *Hoại tử xương*

Mặc dù có nhiều nguyên nhân dẫn đến hoại tử xương (bao gồm sử dụng corticosteroid, uống rượu, suy giảm miễn dịch nặng, chỉ số khối cơ cao), các trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo đặc biệt ở những người nhiễm HIV giai đoạn tiến triển hoặc tiếp xúc lâu dài với các thuốc kháng virus HIV. Bệnh nhân cần được tư vấn nếu gặp phải đau khớp, cứng khớp hoặc khó khăn trong việc di chuyển.

### *Nhiễm độc thận*

Nguy cơ nhiễm độc thận vì tiếp xúc lâu dài với nồng độ thấp của tenofovir do sử dụng tenofovir alafenamide không thể được loại trừ.

*Bệnh nhân với bệnh thận giai đoạn cuối chạy thận nhân tạo định kỳ*

Nói chung, nên tránh sử dụng Alavir – E ở người lớn có bệnh thận giai đoạn cuối ( $Cr_{Cl}$  ước tính  $< 15$  ml/phút) khi chạy thận nhân tạo định kỳ, nhưng có thể được dùng ở những bệnh nhân này khi lợi ích lớn hơn nguy cơ. Trong nghiên cứu emtricitabine + tenofovir alafenamide kết hợp với elvitegravir + cobicistat dưới dạng một viên nén phối hợp liều cố định (E/C/F/TAF) ở người lớn bệnh thận giai đoạn cuối ( $Cr_{Cl}$  ước tính  $< 15$  ml/phút) khi chạy thận nhân tạo định kỳ, hiệu quả được duy trì trong 48 tuần nhưng nồng độ emtricitabine cao hơn đáng kể so với người có chức năng thận bình thường. Mặc dù không có vấn đề an toàn nào mới được xác định, nhưng hệ quả của tăng nồng độ emtricitabine vẫn không chắc chắn.

*Phối hợp với các thuốc khác*

Không khuyến cáo phối hợp Alavir – E với các thuốc chống động kinh (carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital và phenytoin), các thuốc kháng sinh (rifampicin, rifabutin, rifapentine), thảo dược St. John's wort và các chất ức chế HIV protease (PIs) khác ngoài atazanavir, lopinavir và darunavir.

Không dùng đồng thời Alavir – E với các sản phẩm chứa tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, emtricitabine, lamivudine hoặc adefovir dipivoxil.

## **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

### ***Phụ nữ có thai:***

Không có nghiên cứu đầy đủ và đối chứng của phối hợp tenofovir alafenamide với emtricitabine hay từng thành phần của thuốc ở phụ nữ mang thai. Dữ liệu còn giới hạn hoặc không có khi sử dụng tenofovir alafenamide trên phụ nữ mang thai (kết quả với dưới 300 phụ nữ mang thai). Tuy nhiên, đã có lượng lớn dữ liệu ở phụ nữ có thai (kết quả trên 1000 người tiếp xúc) cho thấy không có độc tính đối với thai nhi/trẻ sơ sinh có liên quan đến sử dụng emtricitabine.

Các nghiên cứu ở động vật không cho thấy tác động có hại trực tiếp hay gián tiếp của emtricitabine liên quan đến các thông số sinh sản, mang thai, sự phát triển của thai nhi, sinh con và phát triển sau sinh. Các nghiên cứu của tenofovir alafenamide ở động vật không cho thấy bằng chứng nào về tác hại của thuốc đối với các thông số sinh sản, mang thai hoặc sự phát triển của thai nhi.

Nên sử dụng Alavir – E trong thai kỳ chỉ khi lợi ích cao hơn nguy cơ.

### ***Phụ nữ cho con bú***

Chưa biết liệu tenofovir alafenamide có được tiết vào sữa mẹ hay không. Emtricitabine được bài tiết qua sữa mẹ. Tuy nhiên, các nghiên cứu ở động vật cho thấy tenofovir bài tiết qua sữa. Thiếu dữ liệu về ảnh hưởng của tenofovir và emtricitabine ở trẻ sơ sinh. Do đó, không nên sử dụng Alavir – E khi cho con bú.

Để tránh lây nhiễm HIV cho trẻ sơ sinh, khuyến cáo phụ nữ nhiễm HIV không cho con bú trong bất kỳ trường hợp nào.

## **ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Bệnh nhân cần được thông báo chóng mặt đã được báo cáo khi sử dụng tenofovir alafenamide kết hợp emtricitabine.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Không nên sử dụng đồng thời Alavir – E với các thuốc có chứa enofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, emtricitabine, lamivudine hoặc adefovir dipivoxil.

### ***Emtricitabine***

Các nghiên cứu tương tác dược động học thuốc – thuốc trên lâm sàng và *in vitro* cho thấy khả năng tương tác thông qua trung gian CYP liên quan đến emtricitabine với các thuốc

khác là thấp. Phối hợp emtricitabine với các thuốc được thải trừ bằng cách bài tiết chủ động ở ống thận có thể làm tăng nồng độ của emtricitabine, và/hoặc thuốc phối hợp. Các thuốc làm giảm chức năng thận có thể làm tăng nồng độ của emtricitabine.

### **Tenofovir alafenamide**

Tenofovir alafenamide được chuyển hóa bởi P-gp và protein kháng ung thư vú (BCRP). Những thuốc ảnh hưởng mạnh đến hoạt động của P-gp và BCRP có thể dẫn đến thay đổi sự hấp thu của tenofovir alafenamide. Các thuốc gây cảm ứng P-gp (như rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital) dự kiến làm giảm sự hấp thu tenofovir alafenamide, dẫn đến giảm nồng độ tenofovir alafenamide huyết tương, mất hiệu quả điều trị của Alavir – E và xuất hiện đề kháng. Phối hợp Alavir – E với các thuốc khác ức chế hoạt động của P-gp và BCRP (cobicistat, ritonavir, ciclosporin) dự kiến làm tăng hấp thu và nồng độ huyết tương tenofovir alafenamide. Dựa trên dữ liệu của một nghiên cứu *in vitro*, kết hợp tenofovir alafenamide với chất ức chế xanthine oxidase (như febuxostat) không dự kiến làm tăng nồng độ toàn thân của tenofovir trên *in vivo*.

Trên *in vitro*, tenofovir alafenamide không phải là một chất ức chế CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, hay CYP2D6. Nó cũng không phải là chất cảm ứng hay ức chế CYP3A ở *in vivo*. Tenofovir alafenamide là chất nền của OATP1B1 và OATP1B3 trên *in vitro*. Sự phân bố của tenofovir alafenamide trong cơ thể có thể bị ảnh hưởng bởi hoạt tính của OATP1B1 và/hoặc OATP1B3.

### **Các tương tác khác**

Tenofovir alafenamide không ức chế uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 ở người trên *in vitro*. Vẫn chưa biết liệu tenofovir alafenamide ức chế các enzym UGT khác hay không. Emtricitabine không ức chế phản ứng glucuronid hóa của chất nền UGT không đặc hiệu trên *in vitro*.

Thông tin tương tác thuốc của tenofovir alafenamide và emtricitabine với các thuốc có khả năng kết hợp trong bảng 2 (tăng “↑”, giảm “↓”, không thay đổi “↔”).

Các tương tác thuốc được mô tả dựa trên các nghiên cứu được thực hiện với tenofovir alafenamide và emtricitabine, hoặc các tương tác thuốc – thuốc có khả năng xảy ra với Alavir – E.

**Bảng 2: Tương tác giữa tenofovir alafenamide và emtricitabine với các thuốc khác**

<b>Phân loại thuốc theo nhóm điều trị<sup>1</sup></b>	<b>Ảnh hưởng trên các nồng độ thuốc Phần trăm thay đổi trung bình về AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>2</sup></b>	<b>Khuyến cáo phối hợp với tenofovir alafenamide + emtricitabine</b>
<b>Thuốc chống nhiễm trùng</b>		
<b>Kháng nấm</b>		
Itraconazole Ketoconazole	Tương tác không được nghiên cứu. Phối hợp ketoconazole hoặc itraconazole, những chất ức chế mạnh P-gp, dự kiến làm tăng nồng độ huyết tương của tenofovir alafenamide	Khuyến cáo liều emtricitabine/tenofovir alafenamide là 200/10 mg x 1 lần/ngày
Fluconazole Isavuconazole	Tương tác không được nghiên cứu. Phối hợp fluconazole hoặc isavuconazole có thể làm tăng nồng độ huyết tương của tenofovir alafenamide	Liều dùng tùy theo thuốc kháng virus HIV phối hợp

<b>Kháng sinh</b>		
Rifampicin Rifapentine Rifabutin	Tương tác không được nghiên cứu. Phối hợp rifampicin, rifapentine và rifabutin, những chất cảm ứng P-gp, có thể làm giảm nồng độ huyết tương của tenofovir alafenamide, dẫn đến mất hiệu quả điều trị và xuất hiện kháng thuốc.	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời
<b>Thuốc kháng HCV</b>		
Ledipasvir (90 mg/lần/ngày)/sofosbuvir (400 mg/lần/ngày), emtricitabine (200 mg/lần/ngày)/tenofovir alafenamide (10 mg/lần/ngày) <sup>3</sup>	<p><i>Ledipasvir:</i> AUC: ↑ 79% C<sub>max</sub>: ↑ 65% C<sub>min</sub>: ↑ 93%</p> <p><i>Sofosbuvir:</i> AUC: ↑ 47% C<sub>max</sub>: ↑ 29%</p> <p><i>Chất chuyển hóa GS-331007 của sofosbuvir:</i> AUC: ↑ 48% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 66%</p> <p><i>Emtricitabine:</i> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Không yêu cầu điều chỉnh liều ledipasvir hay sofosbuvir. Liều dùng Alavir – E tùy theo thuốc kháng virus HIV phối hợp
Ledipasvir (90 mg/lần/ngày)/sofosbuvir (400 mg/lần/ngày), emtricitabine (200 mg/lần/ngày)/tenofovir alafenamide (25 mg/lần/ngày) <sup>4</sup>	<p><i>Ledipasvir:</i> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><i>Sofosbuvir:</i> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><i>Chất chuyển hóa GS-331007 của sofosbuvir:</i> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><i>Emtricitabine:</i> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↑ 32%</p>	Không yêu cầu điều chỉnh liều ledipasvir hay sofosbuvir. Liều dùng Alavir – E tùy theo thuốc kháng virus HIV phối hợp

	$C_{max}$ : ↔	
Sofosbuvir (400 mg/lần/ngày)/velpatasvir (100 mg/lần/ngày), emtricitabine (200 mg/lần/ngày)/ tenofovir alafenamide (10 mg/lần/ngày) <sup>3</sup>	<p><i>Sofosbuvir:</i> AUC: ↑ 37% <math>C_{max}</math>: ↔ <i>Chất chuyển hóa GS-331007 của sofosbuvir:</i> AUC: ↑ 48% <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↑ 58%</p> <p><i>Velpatasvir:</i> AUC: ↑ 50% <math>C_{max}</math>: ↑ 30% <math>C_{min}</math>: ↑ 60%</p> <p><i>Emtricitabine:</i> AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p><i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↓ 20%</p>	Không yêu cầu điều chỉnh liều velpatasvir, voxilaprevir hay sofosbuvir. Liều dùng Alavir – E tùy theo thuốc kháng virus HIV phối hợp
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg, 1 lần/ngày)/ emtricitabine (200 mg/lần/ngày)/tenofovir alafenamide (10 mg/lần/ngày) <sup>3</sup>	<p><i>Sofosbuvir:</i> AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↑ 27% <i>Chất chuyển hóa GS-331007 của sofosbuvir:</i> AUC: ↑ 43% <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p><i>Velpatasvir:</i> AUC: ↔ <math>C_{min}</math>: ↑ 46% <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p><i>Voxilaprevir:</i> AUC: ↑ 171% <math>C_{min}</math>: ↑ 350% <math>C_{max}</math>: ↑ 92%</p> <p><i>Emtricitabine:</i> AUC: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p><i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↓ 21%</p>	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg, 1 lần/ngày)/ emtricitabine (200	<p><i>Sofosbuvir:</i> AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <i>Chất chuyển hóa GS-331007 của sofosbuvir:</i></p>	Không cần điều chỉnh liều velpatasvir, voxilaprevir hay sofosbuvir. Liều dùng Alavir – E tùy theo thuốc kháng virus HIV phối hợp

mg/lần/ngày)/tenofovir alafenamide (25 mg/lần/ngày) <sup>4</sup>	<p>AUC: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p><i>Velpatasvir</i>:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><i>Voxilaprevir</i>:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><i>Emtricitabine</i>:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><i>Tenofovir alafenamide</i>:</p> <p>AUC: ↑ 52%</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 32%</p>	
<b>Thuốc kháng virus HIV</b>		
<b>Ức chế protease</b>		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg, 1 lần/ngày) Tenofovir alafenamide (10 mg)	<p><i>Tenofovir alafenamide</i>:</p> <p>AUC: ↑ 75%</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 80%</p> <p><i>Atazanavir</i>:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p>	Khuyến cáo liều emtricitabine/tenofovir alafenamide là 200/10 mg x 1 lần/ngày
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg, 1 lần/ngày) Tenofovir alafenamide (10 mg)	<p><i>Tenofovir alafenamide</i>:</p> <p>AUC: ↑ 91%</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 77%</p> <p><i>Atazanavir</i>:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p>	Khuyến cáo liều emtricitabine/tenofovir alafenamide là 200/10 mg x 1 lần/ngày
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg, 1 lần/ngày) Tenofovir alafenamide (25 mg/lần/ngày) <sup>5</sup>	<p><i>Tenofovir alafenamide</i>:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><i>Tenofovir</i>:</p> <p>AUC: ↑ 224%</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 216%</p> <p>C<sub>min</sub>: ↑ 221%</p> <p><i>Darunavir</i>:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p>	Khuyến cáo liều emtricitabine/tenofovir alafenamide là 200/10 mg x 1 lần/ngày
Darunavir/ritonavir	<p><i>Tenofovir alafenamide</i>:</p> <p>AUC: ↔</p>	Khuyến cáo liều emtricitabine/tenofovir

(800 mg/100 mg, 1 lần/ngày) Tenofovir alafenamide (10 mg/lần/ngày)	$C_{max}$ : ↔ <i>Tenofovir</i> : AUC: ↑ 105% $C_{max}$ : ↑ 142% <i>Darunavir</i> : AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔	alafenamide là 200/10 mg x 1 lần/ngày
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg, 1 lần/ngày) Tenofovir alafenamide (10 mg/lần/ngày)	<i>Tenofovir alafenamide</i> AUC: ↑ 47% $C_{max}$ : ↑ 119% <i>Lopinavir</i> : AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔	Khuyến cáo liều emtricitabine/tenofovir alafenamide là 200/10 mg x 1 lần/ngày
Tipranavir/ritonavir	Tương tác không được nghiên cứu. Tipranavir/ritonavir cảm ứng P-gp. Dự kiến giảm nồng độ tenofovir alafenamide khi sử dụng tipranavir/ritonavir phối hợp với Alavir – E	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời
Các chất ức chế protease khác	Chưa được biết	Không có sẵn dữ liệu để xây dựng liều khuyến cáo khi phối hợp với các chất ức chế protease khác
<b>Thuốc kháng virus HIV khác</b>		
Dolutegravir (50 mg/lần/ngày) Tenofovir alafenamide (10 mg/lần/ngày) <sup>3</sup>	<i>Tenofovir alafenamide</i> : AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ <i>Dolutegravir</i> : AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔	Khuyến cáo liều emtricitabine/tenofovir alafenamide là 200/25 mg x 1 lần/ngày
Rilpivirine (25 mg/lần/ngày) Tenofovir alafenamide (25 mg/lần/ngày)	<i>Tenofovir alafenamide</i> : AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ <i>Rilpivirine</i> : AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔	Khuyến cáo liều emtricitabine/tenofovir alafenamide là 200/25 mg x 1 lần/ngày
Efavirenz (600 mg/lần/ngày) Tenofovir alafenamide (40 mg/lần/ngày) <sup>4</sup>	<i>Tenofovir alafenamide</i> AUC: ↓ 14% $C_{max}$ : ↓ 22%	Khuyến cáo liều emtricitabine/tenofovir alafenamide là 200/25 mg x 1 lần/ngày
Maraviroc Nevirapine	Tương tác không được nghiên cứu. Nồng độ tenofovir	Khuyến cáo liều emtricitabine/tenofovir

Raltegravir	alafenamide dự kiến không bị ảnh hưởng bởi maraviroc, nevirapine hay raltegravir, và cũng dự kiến không ảnh hưởng đến chuyển hóa, thải trừ liên quan đến maraviroc, nevirapine, raltegravir	alafenamide là 200/25 mg x 1 lần/ngày
<b>Chống động kinh</b>		
Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	Tương tác không được nghiên cứu. Phối hợp oxcarbazepine, phenytoin hoặc phenobarbital, chất cảm ứng P-gp, có thể làm giảm nồng độ tenofovir alafenamide huyết tương, dẫn đến mất hiệu quả điều trị và xuất hiện kháng thuốc.	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời
Carbamazepine (điều chỉnh từ 100 mg đến 300 mg, 2 lần/ngày), emtricitabine/tenofovir alafenamide (200 mg/25 mg, 1 lần/ngày) <sup>5,6</sup>	<i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↓ 55% C <sub>max</sub> : ↓ 57% Sử dụng đồng thời carbamazepine, một chất cảm ứng P-gp, làm giảm nồng độ huyết tương tenofovir alafenamide, dẫn đến mất hiệu quả điều trị và xuất hiện kháng thuốc.	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời
<b>Chống trầm cảm</b>		
Sertraline (50 mg/lần/ngày), tenofovir alafenamide (10 mg/lần/ngày) <sup>3</sup>	<i>Tenofovir alafenamide:</i> AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ <i>Sertraline:</i> AUC: ↑ 9% C <sub>max</sub> : ↑ 14%	Không yêu cầu điều chỉnh liều sertraline. Liều dùng Alavir – E tùy theo thuốc kháng virus HIV phối hợp
<b>Thảo dược</b>		
St. John's wort ( <i>hypericum perforatum</i> )	Tương tác không được nghiên cứu. Sử dụng đồng thời với St. John's wort, chất cảm ứng P-gp, có thể làm giảm nồng độ tenofovir alafenamide huyết tương, dẫn đến mất hiệu quả điều trị và xuất hiện đề kháng.	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời
<b>Thuốc ức chế miễn dịch</b>		
Ciclosporin	Tương tác không được nghiên cứu. Phối hợp với ciclosporin, chất ức chế P-gp mạnh, dự kiến làm tăng nồng độ huyết tương của tenofovir alafenamide.	Khuyến cáo liều emtricitabine/tenofovir alafenamide là 200/10 mg x 1 lần/ngày
<b>Thuốc tránh thai đường uống</b>		

<p>Norgestimate (0,180 mg/0,215 mg/ 0,250 mg, 1 lần/ngày), ethinyl estradiol (0,025 mg/lần/ngày), emtricitabine/tenofovir alafenamide (200/25 mg, 1 lần/ngày)<sup>5</sup></p>	<p><i>Norelgestromin</i> AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ <i>Norgestrel</i>: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ <i>Ethinylestradiol</i>: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Không yêu cầu điều chỉnh liều norgestimate/ethinyl estradiol. Liều dùng Alavir – E tùy theo thuốc kháng virus HIV phối hợp.</p>
<p><b>Thuốc an thần/thuốc ngủ</b></p>		
<p>Midazolam đường uống (2,5 mg đơn liều), tenofovir alafenamide (25 mg/lần/ngày)</p>	<p><i>Midazolam</i>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Không yêu cầu điều chỉnh liều midazolam. Liều dùng Alavir – E tùy theo thuốc kháng virus HIV phối hợp.</p>
<p>Midazolam đường tĩnh mạch (1 mg đơn liều), tenofovir alafenamide (25 mg/lần/ngày)</p>	<p><i>Midazolam</i>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	

1. Khi liều dùng được cung cấp, đây là liều sử dụng trong các nghiên cứu tương tác thuốc – thuốc trên lâm sàng.
2. Khi có sẵn dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác thuốc – thuốc.
3. Nghiên cứu được thực hiện với viên nén phối hợp liều cố định elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide.
4. Nghiên cứu được thực hiện với viên nén phối hợp liều cố định emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide.
5. Nghiên cứu được thực hiện với viên nén phối hợp liều cố định emtricitabine/tenofovir alafenamide.
6. Emtricitabine/tenofovir alafenamide được uống cùng bữa ăn trong nghiên cứu này.
7. Nghiên cứu được thực hiện với bổ sung voxilaprevir 100 mg để đạt được nồng độ voxilaprevir dự kiến ở bệnh nhân nhiễm HCV.

## TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

### Tóm tắt dữ liệu an toàn:

Đánh giá tác dụng không mong muốn dựa trên dữ liệu an toàn từ các nghiên cứu pha 2 và 3 ở 3112 bệnh nhân nhiễm HIV-1 dùng thuốc chứa emtricitabine và tenofovir alafenamide cùng với dữ liệu sau khi thuốc lưu hành trên thị trường. Trong nghiên cứu lâm sàng ở 866 bệnh nhân người lớn chưa từng điều trị dùng emtricitabine và tenofovir alafenamide cùng elvitegravir và cobicistat dưới dạng viên nén phối hợp liều cố định elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir alafenamide (dạng fumarate) 10 mg (E/C/F/TAF) trong 144 tuần, tác dụng phụ thường gặp nhất là tiêu chảy (7%), buồn nôn (11%) và đau đầu (6%).

### Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10)

- Tiêu hóa: Buồn nôn

### Thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10)

- Tiêu hóa: Tiêu chảy, nôn, đau bụng, đầy hơi

- Tâm thần: Giấc mơ bất thường
  - Hệ thần kinh: Đau đầu, chóng mặt
  - Da và tổ chức dưới da: Phát ban
  - Rối loạn chung và tại chỗ: Mệt mỏi
- Ít gặp ( $1/1000 \leq ADR < 1/100$ )**
- Máu và hệ thống lympho: Thiếu máu
  - Tiêu hóa: Khó tiêu
  - Da và tổ chức dưới da: Phù mạch, ngứa, mày đay
  - Cơ xương và mô liên kết: Đau khớp

**Các tác dụng không mong muốn chọn lọc:**

*Hội chứng phục hồi miễn dịch:*

Ở những bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng tại thời điểm bắt đầu điều trị phối hợp các thuốc kháng virus HIV (CART), phản ứng viêm không triệu chứng hoặc các tác nhân gây bệnh cơ hội còn lại có thể phát sinh. Rối loạn tự miễn dịch (bệnh Graves và viêm gan tự miễn dịch) đã được báo cáo xảy ra khi có sự phục hồi miễn dịch. Tuy nhiên, thời gian khởi phát thay đổi nhiều hơn và có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

*Hoại tử xương:*

Các trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo đặc biệt ở những người có các yếu tố nguy cơ thường được biết, bệnh HIV giai đoạn tiến triển hoặc tiếp xúc lâu dài với các thuốc kháng virus HIV. Tần suất chưa được biết.

*Thay đổi các kết quả xét nghiệm lipid:*

Trong các nghiên cứu ở bệnh nhân chưa từng điều trị, ghi nhận thấy sự gia tăng các thông số lipid lúc đói, lipoprotein cholesterol tỷ trọng thấp (LDL) và lipoprotein cholesterol tỷ trọng cao (HDL) đo trực tiếp, triglycerid so với ban đầu vào tuần 144 ở cả hai nhóm điều trị với tenofovir alafenamide fumarate và tenofovir disoproxil fumarate. Sự gia tăng trung bình từ ban đầu của các thông số này cao hơn ở nhóm E/C/F/TAF so với nhóm elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil (dạng fumarate) 245 mg (E/C/F/TDF) ở tuần 144 ( $p < 0,001$  cho sự khác nhau giữa các nhóm điều trị về tổng cholesterol lúc đói, LDL và HDL cholesterol đo trực tiếp, triglycerid). Sự thay đổi trung bình (Q1, Q3) từ ban đầu về tỷ số giữa tổng cholesterol và HDL – cholesterol vào tuần 144 là 0,2 (-0,3; 0,7) ở nhóm E/C/F/TAF và 0,1 (-0,4; 0,6) ở nhóm E/C/F/TDF ( $p = 0,006$  cho sự khác biệt giữa các nhóm).

Trong một nghiên cứu ở bệnh nhân ức chế virus chuyển từ emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate sang emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate trong khi đang duy trì thuốc kháng virus HIV thứ 3, có sự gia tăng so với ban đầu của các thông số lipid lúc đói, tổng cholesterol, LDL cholesterol đo trực tiếp và triglycerid ở nhóm dùng emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate khi so sánh với sự thay đổi nhỏ ở nhóm emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ( $p = 0,009$  cho sự khác biệt giữa các nhóm so với ban đầu). Có rất ít thay đổi so với ban đầu về giá trị trung bình lúc đói của HDL cholesterol và glucose, hoặc tỷ số giữa tổng cholesterol khi đói và HDL cholesterol ở cả hai nhánh điều trị vào tuần 96. Không có sự thay đổi nào được xem là có liên quan trên lâm sàng.

Ở một nghiên cứu trên bệnh nhân người lớn ức chế virus chuyển từ abacavir/lamivudine sang emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate trong khi duy trì thuốc kháng virus HIV thứ 3, có sự thay đổi nhỏ về các thông số của lipid.

*Các thông số chuyển hóa:*

Cân nặng, nồng độ lipid và glucose máu có thể tăng khi điều trị với thuốc kháng virus HIV.

### **Trẻ em**

Tính an toàn của emtricitabine và tenofovir alafenamide được đánh giá thông qua 48 tuần trong một nghiên cứu lâm sàng nhãn mở ở những trẻ em từ 12 đến dưới 18 tuổi nhiễm HIV-1 chưa từng được điều trị dùng emtricitabine và tenofovir alafenamide cùng elvitegravir và cobicistat dưới dạng viên nén phối hợp liều cố định. Dữ liệu an toàn của emtricitabine và tenofovir alafenamide khi dùng chung với elvitegravir và cobicistat ở 50 trẻ vị thành niên và thanh thiếu niên tương tự như người lớn.

### **Các đối tượng đặc biệt khác**

#### **Bệnh nhân suy thận**

Tính an toàn của emtricitabine và tenofovir alafenamide được đánh giá thông qua một nghiên cứu lâm sàng nhãn mở 144 tuần ở 248 bệnh nhân nhiễm HIV-1 chưa từng điều trị ( $n = 6$ ) hoặc đã ức chế virus ( $n = 242$ ) bị suy thận nhẹ đến vừa (tốc độ lọc cầu thận được ước tính bằng phương pháp Cockcroft-Gault [ $eGFR_{CG}$ ]: 30 – 69 ml/phút) dùng emtricitabine và tenofovir alafenamide cùng elvitegravir và cobicistat dưới dạng viên nén phối hợp liều cố định. Dữ liệu an toàn ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa tương tự như bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Tính an toàn của emtricitabine và tenofovir alafenamide được đánh giá thông qua một nghiên cứu lâm sàng nhãn mở 48 tuần, đơn nhánh ở 55 bệnh nhân nhiễm HIV-1 đã ức chế virus bị bệnh thận giai đoạn cuối ( $eGFR_{CG} < 15$  ml/phút) chạy thận nhân tạo định kỳ uống emtricitabine và tenofovir kết hợp elvitegravir và cobicistat dưới dạng viên nén phối hợp liều cố định. Không có vấn đề an toàn mới nào được xác định ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối chạy thận nhân tạo định kỳ dùng emtricitabine và tenofovir alafenamide, đồng thời với elvitegravir và cobicistat dưới dạng viên nén phối hợp liều cố định.

#### **Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV**

Tính an toàn của emtricitabine và tenofovir alafenamide kết hợp elvitegravir và cobicistat dưới dạng viên nén phối hợp liều cố định (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide [E/C/F/TAF]) được đánh giá thông qua một nghiên cứu lâm sàng nhãn mở ở 72 bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV nhận điều trị HIV, tuần 48, bệnh nhân chuyển từ phác đồ kháng virus HIV khác (bao gồm tenofovir disoproxil fumarate ở 69 trên 72 bệnh nhân) sang E/C/F/TAF. Dựa trên dữ liệu hạn chế này, tính an toàn của emtricitabine và tenofovir alafenamide khi kết hợp elvitegravir và cobicistat dưới dạng viên nén phối hợp liều cố định, ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV, tương tự như bệnh nhân chỉ nhiễm HIV-1.

### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân cần được giám sát các triệu chứng độc tính.

Điều trị quá liều Alavir – E bao gồm các biện pháp hỗ trợ chung như theo dõi các dấu hiệu sống còn cũng như quan sát tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Emtricitabine có thể được loại bỏ bằng chạy thận nhân tạo, khoảng 30% liều emtricitabine trong 3 giờ thẩm phân bắt đầu trong vòng 1,5 giờ sau khi dùng emtricitabine. Tenofovir được loại bỏ hiệu quả bằng cách chạy thận nhân tạo với hệ số khoảng 54%. Chưa biết liệu emtricitabine hoặc tenofovir có thể được loại bỏ bằng thẩm phân phúc mạc hay không.

### **ĐƯỢC LỰC HỌC**

**Nhóm dược lý:** Thuốc phối hợp kháng virus toàn thân, điều trị nhiễm HIV.

**Mã ATC:** J05AR17

#### **Cơ chế hoạt động:**

Emtricitabine là một chất ức chế enzyme phiên mã ngược nucleosid (NRTI) và là chất tương tự nucleosid của 2'-deoxycytidine. Emtricitabine được phosphoryl hóa bằng các enzym trong tế bào để tạo thành emtricitabine triphosphate. Emtricitabine triphosphate ức chế sự sao chép của HIV thông qua kết hợp với acid deoxyribonucleic (DNA) của virus bằng

enzym phiên mã ngược HIV (RT), dẫn đến kết thúc chuỗi DNA. Emtricitabine có hoạt tính chống lại HIV-1, HIV-2 và HBV.

Tenofovir alafenamide là một chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleotid (NtRTI) và là tiền chất phosphonamidate của tenofovir (trung tự 2'-deoxyadenosine monophosphate). Tenofovir alafenamide xâm nhập vào tế bào và do tính tăng ổn định trong huyết tương cùng hoạt hóa nội bào thông qua quá trình thủy phân bởi cathepsin A, tenofovir alafenamide hiệu quả hơn tenofovir disoproxil fumarate trong việc tập trung nồng độ tenofovir trong các tế bào máu ngoại vi đơn nhân (PBMC) hoặc các tế bào đích của HIV bao gồm các tế bào lympho và đại thực bào. Tenofovir nội bào tiếp tục được phosphoryl hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý là tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate ức chế sự sao chép HIV thông qua kết hợp với DNA virus bằng enzym phiên mã ngược HIV, dẫn đến chấm dứt chuỗi DNA. Tenofovir có hoạt tính chống lại HIV-1, HIV-2 và HBV.

#### ***Hoạt tính kháng virus in vitro***

Emtricitabine và tenofovir alafenamide được chứng minh có hoạt tính kháng virus hiệp đồng trong nuôi cấy tế bào. Không có sự đối kháng nào được ghi nhận khi kết hợp emtricitabine hay tenofovir alafenamide với các thuốc kháng virus HIV khác.

Hoạt tính kháng virus của emtricitabine đối với các phân lập của tiểu thể B HIV-1 trong phòng thí nghiệm và trên lâm sàng được đánh giá trên các dòng tế bào lymphoblastoid, dòng tế bào MAGI CCR5 và các PBMC. Giá trị nồng độ 50% hiệu quả ( $EC_{50}$ ) của emtricitabine trong khoảng 0,0013 đến 0,64  $\mu$ M. Emtricitabine không thể hiện hoạt tính kháng virus với các nhánh A, B, C, D, E, F, G của HIV-1 trong nuôi cấy tế bào (giá trị  $EC_{50}$  trong khoảng 0,007 đến 0,075  $\mu$ M) và cho thấy hoạt tính chống lại chủng đặc hiệu của HIV-2 (giá trị  $EC_{50}$  trong khoảng 0,007 đến 1,5  $\mu$ M).

Hoạt tính kháng virus của tenofovir alafenamide đối với các phân lập của tiểu thể B HIV-1 trong phòng thí nghiệm và trên lâm sàng được đánh giá trên các dòng tế bào lymphoblastoid, PBMCs, các tế bào bạch cầu đơn nhân/đại thực bào đầu tiên và tế bào lympho T – CD4+. Giá trị  $EC_{50}$  của tenofovir alafenamide trong khoảng 2,0 đến 14,7 nM. Tenofovir alafenamide không thể hiện hoạt tính kháng virus với tất cả các nhóm của HIV-1 (M, N và O), bao gồm các tiểu thể A, B, C, D, E, F và G (giá trị  $EC_{50}$  trong khoảng 0,1 đến 12 nM) và cho thấy hoạt tính chống lại chủng đặc hiệu của HIV-2 (giá trị  $EC_{50}$  trong khoảng 0,91 đến 2,63 nM).

#### ***Đề kháng***

##### ***In vitro***

Giảm nhạy cảm với emtricitabine có liên quan đến các đột biến M184V/I ở HIV-1 RT. Các phân lập HIV-1 giảm nhạy cảm với tenofovir alafenamide biểu hiện một đột biến K65R ở HIV-1 RT; ngoài ra, một đột biến K70E ở HIV-1 RT được ghi nhận tạm thời.

##### ***Ở bệnh nhân chưa từng điều trị***

Trong một phân tích tổng hợp các bệnh nhân chưa từng điều trị kháng virus HIV dùng emtricitabine và tenofovir alafenamide (10 mg) cùng với elvitegravir và cobicistat dưới dạng viên nén phối hợp liều cố định ở nghiên cứu pha 3, xác định kiểu gen được thực hiện trên các phân lập HIV-1 huyết tương từ tất cả bệnh nhân với HIV-1 RNA  $\geq$  400 bản sao/ml khi xác nhận thất bại với điều trị virus, ở tuần 144, hoặc tại thời điểm ngừng nghiên cứu thuốc sớm. Qua tuần 144, ghi nhận xuất hiện một hoặc nhiều hơn các đột biến liên quan đến đề kháng emtricitabine, tenofovir alafenamide, hoặc elvitegravir đầu tiên ở các phân lập HIV-1 từ 12 trên 22 bệnh nhân với dữ liệu kiểu gen có thể đánh giá từ ban đầu và các phân lập thất bại điều trị với E/C/F/TAF (12 trên 866 bệnh nhân [1,4%]) so với 12 trên 20 phân lập thất bại điều trị từ những bệnh nhân có dữ liệu kiểu gen có thể đánh giá trong

nhóm E/C/F/TDF (12 trên 867 bệnh nhân [1,4%]). Ở nhóm E/C/F/TAF, các đột biến xuất hiện là M184V/I (n = 11) và K65R/N (n = 2) ở RT và T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1), và N155H (n = 2) trong integrase. Các phân lập HIV-1 từ 12 bệnh nhân xuất hiện đề kháng trong nhóm E/C/F/TDF, các đột biến xuất hiện là M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4), và L210W (n = 1) trong RT và E92Q/V (n = 4) và Q148R (n = 2), N155H/S (n=3) trong integrase. Hầu hết các phân lập HIV-1 từ các bệnh nhân ở trong cả hai nhóm điều trị xuất hiện các đột biến đề kháng với elvitegravir trong integrase cũng như xuất hiện các đột biến đề kháng với emtricitabine ở RT.

#### *Ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV*

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân đã ức chế virus HIV đồng nhiễm viêm gan B mạn tính, dùng emtricitabine và tenofovir alafenamide kết hợp elvitegravir và cobicistat dưới dạng viên nén phối hợp liều cố định (E/C/F/TAF), trong 48 tuần, 2 bệnh nhân đủ điều kiện để phân tích kháng thuốc. Ở hai bệnh nhân này, không có sự thay thế acid amin nào liên quan đến sự đề kháng với bất kỳ thành phần nào của E/C/F/TAF được xác định ở HBV và HIV-1.

#### *Đề kháng chéo ở bệnh nhân nhiễm HIV-1, chưa từng điều trị hoặc đã ức chế virus*

Các virus đề kháng emtricitabine có sự thay thế M184V/I đề kháng chéo với lamivudine, nhưng vẫn duy trì nhạy cảm với didanosine, stavudine, tenofovir và zidovudine.

Các đột biến K65R và K70E dẫn đến giảm nhạy cảm với abacavir, didanosine, lamivudine, emtricitabine và tenofovir, nhưng duy trì nhạy cảm với zidovudine.

HIV-1 đề kháng đa nucleosid với đột biến thêm hai T69S hoặc với một phức hợp đột biến Q151M bao gồm K65R cho thấy giảm nhạy cảm với tenofovir alafenamide.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

#### *Hấp thu:*

Emtricitabine được hấp thu nhanh và rộng rãi sau khi uống với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1 – 2 giờ sau khi dùng. Sau khi uống đa liều emtricitabine ở 20 người nhiễm HIV-1, nồng độ đỉnh ( $C_{max}$ ) của emtricitabine ở trạng thái ổn định (trung bình  $\pm$  SD) là  $1,8 \pm 0,7$   $\mu\text{g/ml}$  và diện tích dưới đường cong sau 24 giờ (AUC) là  $10 \pm 3,1$   $\mu\text{g.giờ/ml}$ . Nồng độ đáy huyết tương trung bình ở trạng thái ổn định sau 24 giờ uống thuốc bằng hoặc cao hơn giá trị  $IC_{90}$  *in vitro* trung bình đối với hoạt tính kháng HIV-1.

Nồng độ emtricitabine toàn thân không bị ảnh hưởng khi emtricitabine được uống cùng thức ăn.

Sau khi uống tenofovir alafenamide cùng thức ăn ở người khỏe mạnh, nồng độ đỉnh trong huyết tương của tenofovir alafenamide đạt được khoảng 1 giờ dưới dạng F/TAF (25 mg) hoặc E/C/F/TAF (10 mg).  $C_{max}$  và  $AUC_{last}$  trung bình (trung bình  $\pm$  SD) khi no sau khi dùng liều đơn tenofovir alafenamide 25 mg trong kết hợp emtricitabine và tenofovir alafenamide tương ứng là  $0,21 \pm 0,13$   $\mu\text{g/ml}$  và  $0,25 \pm 0,11$   $\mu\text{g.giờ/ml}$ .  $C_{max}$  và  $AUC_{last}$  sau khi dùng liều đơn tenofovir alafenamide 10 mg trong kết hợp E/C/F/TAF tương ứng là  $0,21 \pm 0,10$   $\mu\text{g/ml}$  và  $0,25 \pm 0,08$   $\mu\text{g.giờ/ml}$ .

Liên quan đến điều kiện ăn uống, sử dụng tenofovir alafenamide với bữa ăn giàu chất béo (khoảng 800 kcal, 50% chất béo) dẫn đến giảm  $C_{max}$  (15 – 37%) và tăng  $AUC_{last}$  (17 – 77%) của tenofovir alafenamide.

#### *Phân bố:*

Trên *in vitro*, tỷ lệ emtricitabine liên kết với protein huyết tương người bé hơn 4% và không phụ thuộc vào nồng độ trong khoảng 0,02 – 200  $\mu\text{g/ml}$ . Ở nồng độ đỉnh trong huyết tương, tỷ số nồng độ thuốc trung bình giữa huyết tương và máu xấp xỉ 1,0 và tỷ số nồng độ thuốc trung bình giữa tinh dịch và huyết tương gần bằng 4,0.

Trên *in vitro*, tỷ lệ tenofovir liên kết với protein huyết tương người bé hơn 0,7% và không phụ thuộc vào nồng độ trong khoảng 0,01 – 25 µg/ml. Trên *ex vivo*, khoảng 80% tenofovir alafenamide liên kết với protein huyết tương người ở các mẫu thu được trong các nghiên cứu lâm sàng.

#### *Chuyển hóa*

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy emtricitabine không phải là một chất ức chế enzym CYP ở người. Sau khi sử dụng emtricitabine – [<sup>14</sup>C], liều emtricitabine được thu hồi hoàn toàn trong nước tiểu (khoảng 86%) và phân (khoảng 14%). 13% liều được tìm thấy trong nước tiểu dưới ba dạng chất chuyển hóa giả định. Sự chuyển hóa của emtricitabine bao gồm quá trình oxi hóa một nửa nhóm thiol để hình thành các đồng phân lập thể 3' – sulfoxide (khoảng 9% liều) và liên hợp với acid glucuronic thành 2' – O – glucuronide (khoảng 4% liều). Không xác định được chất chuyển hóa khác.

Chuyển hóa là con đường thải trừ chính của tenofovir alafenamide ở người, trên 80% liều uống. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tenofovir alafenamide được chuyển hóa thành tenofovir (chất chuyển hóa chính) bởi carboxylesterase-1 trong tế bào gan, và bởi cathepsin A trong tế bào máu ngoại vi đơn nhân (bao gồm tế bào lympho và các tế bào đích khác của HIV) và đại thực bào. Trên *in vivo*, tenofovir alafenamide được thủy phân trong các tế bào thành tenofovir (chất chuyển hóa chính), được phosphoryl hóa tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính là tenofovir diphosphate. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở người, uống một liều 10 mg tenofovir alafenamide (cùng với emtricitabine, elvitegravir và cobicistat) dẫn đến nồng độ tenofovir diphosphate tăng cao hơn 4 lần trong các PBMC và nồng độ tenofovir huyết tương thấp hơn trên 90% so với khi uống liều 245 mg tenofovir disoproxil dưới dạng fumarate (cùng với emtricitabine, elvitegravir và cobicistat).

*In vitro*, tenofovir alafenamide không được chuyển hóa bởi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, hoặc CYP2D6. Tenofovir alafenamide được chuyển hóa rất ít bởi CYP3A4. Sau khi phối hợp với efavirenz, một chất cảm ứng vừa CYP3A, nồng độ tenofovir alafenamide không bị ảnh hưởng đáng kể. Sau khi dùng tenofovir alafenamide, đồng vị phóng xạ [<sup>14</sup>C] trong huyết tương cho thấy dữ liệu phụ thuộc thời gian của tenofovir alafenamide dưới nhiều dạng nhất trong vài giờ đầu và acid uric trong thời gian còn lại.

#### *Thải trừ:*

Emtricitabine chủ yếu được bài tiết qua thận, liều được thu hồi hoàn toàn trong nước tiểu (khoảng 86%) và phân (khoảng 14%). 13% liều emtricitabine được tìm thấy trong nước tiểu dưới ba dạng chất chuyển hóa. Độ thanh thải toàn thân trung bình 307 ml/phút. Sau khi uống, thời gian bán thải của emtricitabine vào khoảng 10 giờ.

Sự đào thải qua thận của tenofovir alafenamide nguyên trạng rất ít, ít hơn 1% liều được loại bỏ trong nước tiểu. Tenofovir alafenamide được thải trừ chủ yếu sau khi chuyển hóa thành tenofovir. Tenofovir alafenamide và tenofovir có thời gian bán thải trung bình trong huyết tương tương ứng là 0,51 và 32,37 giờ. Tenofovir được thải trừ ra khỏi cơ thể bởi thận thông qua lọc cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận.

#### ***Dược động học ở đối tượng đặc biệt***

##### *Tuổi, giới tính và chủng tộc*

Không có sự khác biệt liên quan trên lâm sàng về dược động học theo tuổi, giới tính hoặc chủng tộc được ghi nhận đối với emtricitabine hay tenofovir alafenamide.

##### *Nhi khoa*

Nồng độ emtricitabine và tenofovir alafenamide (kết hợp elvitegravir và cobicistat) đạt được ở 24 bệnh nhân nhi từ 12 đến dưới 18 tuổi dùng emtricitabine và tenofovir alafenamide kết hợp elvitegravir và cobicistat tương tự như nồng độ đạt được ở người lớn chưa từng điều trị.

### *Suy thận*

Không có sự khác nhau liên quan đến lâm sàng về dược động học của tenofovir alafenamide hoặc tenofovir được ghi nhận giữa người khỏe mạnh và bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin ước tính  $15 \text{ ml/phút} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/phút}$ ) trong nghiên cứu pha 1 của tenofovir alafenamide. Trong một nghiên cứu pha 1 riêng biệt của emtricitabine, nồng độ emtricitabine toàn thân trung bình cao hơn ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin ước tính  $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/phút}$ ) ( $33,7 \mu\text{g.giờ/ml}$ ) so với người có chức năng thận bình thường ( $11,8 \mu\text{g.giờ/ml}$ ). Tính an toàn của emtricitabine và tenofovir alafenamide chưa được thiết lập ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin ước tính  $15 \text{ ml/phút} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/phút}$ ).

Nồng độ emtricitabine và tenofovir ở 12 bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối (độ thanh thải creatinin ước tính  $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/phút}$ ) chạy thận nhân tạo định kỳ dùng emtricitabine và tenofovir alafenamide kết hợp elvitegravir và cobicistat dưới dạng viên nén phối hợp liều cố định (E/C/F/TAF) tăng cao đáng kể so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Không có sự khác biệt lên quan đến lâm sàng về các thông số dược động học của tenofovir alafenamide được ghi nhận ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối chạy thận nhân tạo định kỳ so với người bình thường. Không có vấn đề an toàn nào mới ở bệnh nhân với bệnh thận giai đoạn cuối chạy thận nhân tạo định kỳ dùng emtricitabine và tenofovir alafenamide kết hợp elvitegravir và cobicistat dưới dạng viên nén phối hợp liều cố định.

Không có dữ liệu dược động học của emtricitabine và tenofovir alafenamide ở bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối ( $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/phút}$ ) không chạy thận nhân tạo định kỳ. Tính an toàn của emtricitabine và tenofovir alafenamide chưa được thiết lập ở đối tượng này.

### *Suy gan*

Dược động học của emtricitabine chưa được nghiên cứu ở người suy gan, tuy nhiên, emtricitabine không được chuyển hóa đáng kể bởi các enzym gan, do đó nên hạn chế với người suy gan.

Sự thay đổi có liên quan trên lâm sàng về dược động học của tenofovir alafenamide hoặc chất chuyển hóa tenofovir của nó không được ghi nhận ở bệnh nhân suy gan nhẹ và vừa. Ở bệnh nhân suy gan nặng, tổng nồng độ huyết tương của tenofovir alafenamide và tenofovir thấp hơn người có chức năng gan bình thường. Nồng độ tenofovir alafenamide huyết tương tự do tương tự nhau ở người suy gan nặng và chức năng gan bình thường.

### *Đồng nhiễm virus viêm gan B và/hoặc viêm gan C*

Dược động học của emtricitabine và tenofovir alafenamide chưa được đánh giá đầy đủ ở bệnh nhân đồng nhiễm virus viêm gan B và/hoặc viêm gan C.

### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:**

Hộp 1 chai x 30 viên.

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới  $30^{\circ}\text{C}$ .

### **TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

Nhà sản xuất.

### **HẠN DÙNG**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

### **Công ty TNHH Sinh dược phẩm HERA**

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.