

**EFAVIRENZ**

**Tên chung quốc tế:** Efavirenz.

**Mã ATC:** J05AG03.

**Loại thuốc:** Thuốc kháng retrovirus thuộc nhóm ức chế enzym phiên mã ngược non-nucleosid.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nang: 50 mg, 100 mg, 200 mg.

Viên nén bao phim: 200 mg, 600 mg.

**Dược lực học**

Efavirenz có tác dụng ức chế enzym phiên mã ngược của HIV-1. Thuốc gắn trực tiếp, không cạnh tranh vào enzym DNA polymerase phụ thuộc RNA, làm rối loạn vị trí xúc tác và ức chế tác dụng của enzym này, từ đó ức chế sự nhân lên của virus.

Efavirenz có tác dụng chọn lọc cao trên enzym phiên mã ngược của HIV-1, thuốc không ức chế enzym polymerase của tế bào, bao gồm các polymerase alpha, beta, gamma hoặc delta của tế bào người bình thường, nên ít gây tác dụng độc lên tế bào.

**Kháng thuốc:**

Cơ chế gây kháng thuốc của efavirenz có thể do đột biến enzym phiên mã ngược của HIV, một đột biến đơn cũng có thể gây ra sự đề kháng với efavirenz. Thuốc bị kháng nhanh chóng nếu được sử dụng đơn độc để điều trị HIV-1.

Khi sử dụng các phác đồ có chứa efavirenz cần cân nhắc hiện tượng kháng chéo. Theo đó, đã thấy có hiện tượng kháng chéo giữa efavirenz và thuốc kháng virus nhóm ức chế enzym phiên mã ngược non-nucleosid như delavirdin, nevirapin. Khả năng kháng chéo giữa efavirenz và các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược nucleosid là thấp do các thuốc gắn lên các vị trí khác nhau trên enzym phiên mã ngược và có cơ chế tác dụng khác nhau. Efavirenz và các thuốc ức chế protease cũng thường không có kháng chéo do có đích enzym tác dụng khác nhau.

**Dược động học**

**Hấp thu:** Sinh khả dụng của efavirenz bị ảnh hưởng bởi thức ăn, cả nồng độ đỉnh trong huyết tương và AUC đều tăng khi uống efavirenz cùng với bữa ăn, do đó nên uống efavirenz lúc đói. Nồng độ đỉnh trong huyết tương cũng đạt được 3 - 5 giờ sau mỗi lần uống.

**Phân bố:** Efavirenz liên kết với protein huyết tương với tỷ lệ 99,5 - 99,75%. Thuốc đi qua hàng rào máu - não và có trong dịch não - tủy.

**Chuyển hóa:** Efavirenz được chuyển hóa qua gan, chủ yếu bởi các isoenzym CYP3A và CYP2B6 của cytochrom P450. Thuốc gây cảm ứng enzym và tự làm tăng chuyển hóa. Do đó nửa đời thải trừ giảm từ 52 - 76 giờ sau khi uống một liều duy nhất xuống 40 - 55 giờ sau khi uống liều 200 - 400 mg/ngày trong 10 ngày. Ngoài ra, cũng do hiện tượng tự làm tăng chuyển hóa, nồng độ thuốc trong huyết tương ở đối tượng uống efavirenz dài ngày cũng thấp hơn so với đối tượng uống 1 liều duy nhất.

**Thải trừ:** Nửa đời thải trừ của thuốc kéo dài hơn ở đối tượng bị bệnh gan mạn tính. Khoảng 14 - 34% thuốc được đào thải theo nước tiểu chủ yếu dưới dạng chuyển hóa và 16 - 61% được đào thải theo phân chủ yếu dưới dạng thuốc không thay đổi. Efavirenz ít có khả năng bị loại khỏi cơ thể bằng chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân màng bụng do thuốc liên kết mạnh với protein và chỉ dưới 1% thuốc được đào thải trong nước tiểu dưới dạng không đổi.

**Suy giảm chức năng gan - thận:** Dược động học của efavirenz không thay đổi trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan nhẹ (Child-Pugh độ A), tuy nhiên chưa đủ dữ liệu để đánh giá trên đối tượng suy giảm chức năng gan mức độ vừa và nặng (Child-Pugh độ B

hoặc C). Dữ liệu về dược động học ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận cũng còn rất hạn chế.

**Chỉ định**

Điều trị nhiễm HIV-1 (dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác) trên đối tượng người lớn hoặc trẻ em trên 3 tuổi và nặng trên 10 kg. Việc sử dụng efavirenz còn chưa thống nhất trên đối tượng trẻ em từ 3 tháng tuổi - 3 tuổi hoặc cân nặng từ 3,5 - 10 kg, cần thêm dữ liệu lâm sàng trên nhóm bệnh nhân này.

Dự phòng sau phơi nhiễm với HIV (dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác) ở người lớn.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với efavirenz.

Phối hợp với các thuốc có tương tác chống chỉ định. Bao gồm: terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil, các alkaloid nấm cựa gà (như ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin và methylergonovin) do efavirenz ức chế CYP3A4 làm giảm chuyển hóa và tăng nguy cơ gặp các độc tính nặng, thậm chí đe dọa tính mạng của các thuốc này (như loạn nhịp tim, kéo dài tác dụng an thần và ức chế hô hấp); cò St. John do nguy cơ giảm nồng độ và tác dụng lâm sàng của efavirenz; elbasvir và grazoprevir do nguy cơ làm giảm tác dụng của elbasvir và grazoprevir.

**Thận trọng**

Phản ứng có hại trên tâm thần đã được ghi nhận trên bệnh nhân sử dụng efavirenz, có thể bao gồm: trầm cảm, ý định tự tử, hành vi tự tử, thái độ hung hãn, hoang tưởng, hưng cảm. Các yếu tố nguy cơ bao gồm: có tiền sử dùng thuốc gây nghiện, có bệnh lý tâm thần, sử dụng các thuốc có tác động lên tâm thần. Trong quá trình lưu hành cũng đã có ghi nhận bệnh nhân tử vong do tự tử, gặp ảo giác, có hành vi loạn thần.

Rối loạn trên thần kinh trung ương đã được ghi nhận khi sử dụng efavirenz với các triệu chứng thường gặp bao gồm: chóng mặt, mất ngủ, buồn ngủ, giảm tập trung, mơ bất thường, ảo giác. Phản ứng thường gặp trong khoảng 1 - 2 ngày đầu dùng thuốc và tự hồi phục trong vòng 2 - 4 tuần đầu điều trị. Khoảng 2% bệnh nhân gặp phản ứng ở mức độ nặng và 2,1% bệnh nhân phải ngừng thuốc do phản ứng có hại. Bệnh nhân cần được lưu ý về nguy cơ gặp phản ứng có hại trên thần kinh sẽ tăng nếu sử dụng rượu, thuốc có tác dụng lên tâm thần trong quá trình điều trị. Bệnh nhân có triệu chứng trên thần kinh trung ương như chóng mặt, giảm tập trung, mệt mỏi, cần tránh các hoạt động cần tập trung như lái xe hoặc vận hành máy móc.

Tình trạng co giật đã được ghi nhận khi sử dụng efavirenz trên cả đối tượng bệnh nhân người lớn và trẻ em, phản ứng thường xuất hiện trên đối tượng đã có tiền sử co giật. Bệnh nhân sử dụng đồng thời các thuốc chống co giật chuyển hóa bước 1 qua gan như phenytoin và phenobarbital nên được chỉnh liều phù hợp (xem mục Tương tác thuốc).

Ban da mức độ nhẹ đến vừa đã được ghi nhận ở bệnh nhân sử dụng efavirenz, triệu chứng thường gặp nhất là hồng ban xuất hiện trong vòng 2 tuần đầu điều trị. Khoảng 1% bệnh nhân xuất hiện ban kèm mụn nước, bong vảy, loét da và 0,1% bệnh nhân gặp các phản ứng nặng như hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson. Có khoảng 1,7% bệnh nhân phải ngừng thuốc do phản ứng có hại nặng trên da.

Đã có ghi nhận một số trường hợp suy gan ở bệnh nhân không có tiền sử bệnh gan hoặc các yếu tố nguy cơ khác. Cần theo dõi enzym gan trước khi bắt đầu điều trị và trong suốt quá trình điều trị.

Hội chứng phục hồi miễn dịch đã được báo cáo ở các bệnh nhân sử dụng phác đồ phối hợp thuốc kháng retrovirus. Trong giai đoạn đầu điều trị, các đáp ứng miễn dịch của bệnh nhân có thể gây phản

ứng viêm với các bệnh nhiễm trùng tiềm tàng hoặc nhiễm trùng cơ hội sẵn có và cần được khám và điều trị phù hợp.

Các phác đồ kháng retrovirus ức chế hiệu quả sự nhân lên của virus và làm giảm nguy cơ lây truyền qua đường tình dục nhưng không thể loại trừ nguy cơ này. Do đó cần lưu ý tuân thủ các biện pháp dự phòng lây truyền qua đường tình dục.

#### Thời kỳ mang thai

Một số báo cáo hồi cứu đã ghi nhận trẻ em bị dị tật ống thần kinh sinh ra từ bà mẹ điều trị bằng các phác đồ có chứa efavirenz trong 3 tháng đầu thai kỳ. Tuy dữ liệu hiện có cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ trẻ gặp các dị tật bẩm sinh lớn so với tỷ lệ trong cộng đồng (khoảng 2,7%) nhưng vẫn chưa đủ để đánh giá nguy cơ này. Các nghiên cứu trên động vật cũng đã ghi nhận các dị tật tương tự. Do nguy cơ về dị tật ống thần kinh trên thai nhi, efavirenz nên được sử dụng hết sức thận trọng trên bệnh nhân mang thai 3 tháng đầu và cần trao đổi về nguy cơ dị tật thai nhi với bệnh nhân.

#### Thời kỳ cho con bú

Efavirenz được bài tiết vào sữa mẹ, tuy nhiên còn thiếu dữ liệu về ảnh hưởng của thuốc lên trẻ bú mẹ. Phụ nữ nhiễm HIV sau khi sinh con có thể dùng efavirenz nhưng cần cân nhắc thận trọng việc cho trẻ bú mẹ do nguy cơ lây truyền HIV, tăng nguy cơ kháng thuốc trên trẻ đã bị nhiễm HIV và nguy cơ xảy ra phản ứng có hại nghiêm trọng do thuốc trên trẻ. Nếu nuôi con bằng sữa mẹ, người mẹ phải tuân thủ điều trị tốt để đạt được tải lượng HIV dưới ngưỡng ức chế, tốt nhất là dưới ngưỡng phát hiện.

#### Tác dụng không mong muốn (ADR)

##### Rất thường gặp

Da và mô dưới da: nổi ban.

##### Thường gặp

Chuyển hóa: tăng triglycerid huyết.

Da và mô dưới da: ngứa.

Gan mật: tăng AST, ALT, GGT.

Tâm thần: giấc mơ bất thường, lo âu, trầm cảm, mất ngủ.

Thần kinh: mất thăng bằng và phối hợp vận động do rối loạn tiêu não, mất tập trung, chóng mặt, đau đầu, buồn ngủ.

Tiêu hóa: đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Toàn thân: mệt mỏi.

##### Ít gặp

Chuyển hóa: tăng cholesterol huyết.

Da và mô dưới da: ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson.

Gan mật: viêm gan cấp.

Hệ sinh dục và tuyến vú: chứng vú to ở nam.

Mạch: nóng bừng mặt.

Mắt: nhìn mờ.

Miễn dịch: phản ứng quá mẫn.

Tâm thần: mất ổn định cảm xúc, phản ứng hung hãn, lú lẫn, hưng phấn quá mức, ảo giác, hưng cảm, ảo tưởng, loạn thần, có ý định hoặc hành vi tự tử.

Thần kinh: kích thích, hay quên, mất điều hòa, mất phối hợp vận động, co giật, ý nghĩ bất thường, run.

Tai và tiền đình: ù tai, chóng mặt.

Tiêu hóa: viêm tụy.

##### Hiếm gặp

Da và mô dưới da: viêm da do ánh nắng.

Gan mật: suy gan.

Tâm thần: ảo tưởng, cơn hoảng loạn, tử vong do tự tử.

#### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Bệnh nhân có triệu chứng nặng trên tâm thần như: trầm cảm nặng, rối loạn tâm thần, có ý định tự tử cần đến ngay cơ sở điều trị để đánh giá nguyên nhân và cân nhắc có tiếp tục sử dụng efavirenz hay không.

Các rối loạn thần kinh thường tự hồi phục trong vòng 2 - 4 tuần đầu điều trị. Sử dụng thuốc trước khi đi ngủ giúp giảm tác động của các phản ứng này và nên được áp dụng trong tuần đầu điều trị, có thể kéo dài hơn ở các bệnh nhân đang gặp ADR trên thần kinh. Giảm liều hoặc chia nhỏ liều efavirenz không cho thấy lợi ích trong việc giảm ADR trên thần kinh do thuốc.

Trong đa số các trường hợp phát ban, phản ứng sẽ tự hồi phục sau 1 tháng mà không cần ngừng thuốc. Cần nhắc sử dụng thêm thuốc kháng histamin và corticoid để giúp bệnh nhân dung nạp thuốc tốt hơn và cải thiện nhanh triệu chứng phát ban. Trong trường hợp gặp phát ban nặng đi kèm mụn nước, bong vảy, loét niêm mạc hoặc sốt, cần ngừng sử dụng efavirenz phải đổi sang phác đồ khác không chứa efavirenz.

Cần cân nhắc ngừng sử dụng efavirenz trên bệnh nhân có tăng transaminase huyết thanh trên 5 lần so với giá trị bình thường hoặc bệnh nhân tăng enzym gan kèm theo các triệu chứng lâm sàng của viêm gan hoặc bệnh gan mất bù.

Nếu ngừng sử dụng efavirenz do phản ứng có hại, cần ngừng tất cả các thuốc trong phác đồ kháng retrovirus đang sử dụng và bắt đầu sử dụng lại ở cùng thời điểm. Tránh dùng thuốc đơn độc để tránh nguy cơ kháng thuốc.

#### Liều lượng và cách dùng

Việc lựa chọn phác đồ và sử dụng efavirenz cần căn cứ theo các Hướng dẫn điều trị HIV/AIDS do Bộ Y tế ban hành.

##### Cách dùng

Efavirenz được dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác theo phác đồ. Không được sử dụng thuốc đơn độc do sẽ bị kháng nhanh chóng. Việc lựa chọn thuốc phối hợp với efavirenz cần cân nhắc nguy cơ kháng chéo trên bệnh nhân.

Thuốc được uống vào lúc đói do thức ăn có thể làm tăng hấp thu và tăng nguy cơ gặp phản ứng có hại do thuốc. Trong giai đoạn đầu nên uống thuốc trước lúc đi ngủ để thuốc được dung nạp tốt hơn, giảm thiểu các phản ứng có hại trên hệ thần kinh.

Cần sử dụng dạng bào chế phù hợp với đối tượng bệnh nhân. Trong trường hợp bệnh nhân là trẻ nhỏ không uống được thuốc dạng viên, có thể mở viên nang và trộn bột thuốc với 1 - 2 thìa thức ăn mềm để cho trẻ ăn. Sau đó cần trộn tiếp khoảng 2 thìa thức ăn để lấy hết phần thuốc còn sót lại. Trong vòng 2 giờ tiếp theo không nên cho trẻ ăn thêm thức ăn.

##### Liều lượng

##### Điều trị nhiễm HIV

Người lớn và trẻ em trên 40 kg: Sử dụng liều 600 mg/lần × 1 lần/ngày.

Trẻ em từ 3 tháng tuổi và cân nặng trên 3,5 kg: Thuốc được sử dụng 1 lần/ngày, liều dùng mỗi lần được tính như sau:

Trường hợp có dạng viên 50 mg

Cân nặng (kg)	Liều dùng (mg)
3,5 đến < 5	100
5 đến < 7,5	150
7,5 đến < 15	200
15 đến < 20	250
20 đến < 25	300
25 đến < 32,5	350
32,5 đến < 40	400
≥ 40	600

Trường hợp có dạng viên nén có vạch khứa để bẻ: viên 200 mg có 1 vạch khứa và viên 600 mg có vạch khứa kép (1 mặt có 1 vạch và 1 mặt có 2 vạch).

Cân nặng (kg)	Liều dùng
10 đến < 14	1 viên 200 mg hoặc 1/3 viên 600 mg
14 đến < 20	1,5 viên 200 mg hoặc 1/2 viên 600 mg
20 đến < 25	1,5 viên 200 mg hoặc 1/2 viên 600 mg
25 đến < 35	2 viên 200 mg hoặc 2/3 viên 600 mg

Hiệu chỉnh liều: Sử dụng efavirenz phối hợp với một số thuốc có tương tác dược động học cần phải tiến hành hiệu chỉnh liều efavirenz phù hợp, chi tiết xem tại phần Tương tác thuốc.

Trẻ em dưới 3 tháng tuổi hoặc nặng dưới 3,5 kg: Chưa có đủ dữ liệu về hiệu quả và độ an toàn trên đối tượng này.

Người cao tuổi: Số lượng bệnh nhân trên 65 tuổi được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng chưa đủ để đánh giá sự khác biệt trong đáp ứng thuốc so với bệnh nhân trẻ tuổi. Cần cân nhắc liều dùng efavirenz trên đối tượng này do đây là đối tượng có tỷ lệ cao bị suy giảm chức năng gan, thận, có bệnh lý tim mạch cũng như các bệnh mắc kèm khác và sử dụng đồng thời nhiều thuốc hơn người trẻ tuổi.

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan: Dùng liều thông thường trên đối tượng suy gan nhẹ và cần rất thận trọng trên đối tượng suy giảm chức năng gan trung bình và nặng. Bệnh nhân cần được theo dõi các ADR liên quan đến liều, đặc biệt là phản ứng trên hệ thần kinh. Bệnh nhân suy giảm chức năng thận: Tuy tác dụng dược động học chưa được nghiên cứu, nhưng chỉ có một lượng rất ít (< 1% liều) đào thải dưới dạng không đổi qua nước tiểu, nên ít tác dụng đến thải trừ efavirenz.

#### Dự phòng sau phơi nhiễm với HIV

Liều dùng và cách dùng tương tự như trong trường hợp điều trị HIV-1 ở bệnh nhân người lớn. Thời gian dự phòng kéo dài 28 ngày.

#### Tương tác thuốc

Efavirenz là chất cảm ứng các enzym CYP3A4, CYP2B6 và UGT1A1, do đó có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương của các thuốc chuyển hóa qua hệ enzym này. Trên *in vitro*, efavirenz cũng là một chất ức chế CYP3A4 do đó có thể làm tăng nồng độ của một số thuốc trong giai đoạn đầu và cần cẩn thận trọng với các thuốc có khoảng điều trị hẹp.

Một số thuốc hoặc thức ăn gây ức chế CYP3A4 hoặc CYP2B6 có thể làm tăng nồng độ của efavirenz. Ngược lại, một số thuốc gây cảm ứng các enzym này có thể làm giảm nồng độ efavirenz.

Các tương tác thuốc chống chỉ định của efavirenz được liệt kê tại phần Chống chỉ định. Ngoài ra, efavirenz cũng không được khuyến cáo phối hợp với *Ginkgo biloba*.

Một số tương tác đáng chú ý khác của efavirenz bao gồm:

#### Thuốc kháng virus HIV: Nhóm ức chế protease

Atazanavir/ritonavir: Giảm  $C_{min}$ , tăng  $C_{max}$  của atazanavir. Tránh phối hợp, nếu cần phối hợp thì tăng liều atazanavir/ritonavir 400/200 mg và theo dõi tình trạng lâm sàng.

Darunavir/ritonavir: Giảm AUC,  $C_{min}$ ,  $C_{max}$  của darunavir, tăng AUC,  $C_{min}$ ,  $C_{max}$  của efavirenz. Cần sử dụng darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg, 2 lần/ngày.

Lopinavir/ritonavir: Giảm nồng độ của lopinavir. Tăng liều lopinavir/ritonavir thêm 33% hoặc 500/125 mg/lần  $\times$  2 lần/ngày, lưu ý theo dõi bệnh nhân do một số đối tượng cần mức liều cao hơn nữa.

#### Thuốc kháng virus viêm gan B, C

Boceprevir: Giảm tác dụng của boceprevir. Tránh phối hợp.

Elbasvir/grazoprevir: Giảm tác dụng của elbasvir và grazoprevir. Không phối hợp.

Pibrentasvir/glecaprevir: Giảm tác dụng của pibrentasvir và glecaprevir. Tránh phối hợp.

Telaprevir: Có thể làm giảm AUC,  $C_{min}$ ,  $C_{max}$  của cả telaprevir và efavirenz. Sử dụng liều telaprevir 1,125 mg mỗi 8 giờ.

Simeprevir: Giảm AUC,  $C_{min}$ ,  $C_{max}$  của cả simeprevir. Tránh phối hợp.

Velpatasvir/sofosbuvir: Giảm tác dụng velpatasvir. Tránh phối hợp.

Velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir: Giảm tác dụng velpatasvir và voxilaprevir. Tránh phối hợp.

#### Thuốc kháng sinh

Clarithromycin: Giảm AUC,  $C_{max}$  của clarithromycin, tăng AUC và  $C_{max}$  của chất chuyển hóa 14-OH của clarithromycin, tăng  $C_{max}$  của efavirenz: Cần nhắc thay clarithromycin bằng các thuốc khác, như azithromycin.

Rifabutin: Giảm nồng độ của rifabutin và efavirenz. Tăng liều rifabutin 50% nếu dùng rifabutin hàng ngày, tăng gấp đôi liều rifabutin nếu dùng rifabutin liều 2 - 3 lần/tuần, cần theo dõi dung nạp và đáp ứng virus học của bệnh nhân.

Rifampicin: Giảm AUC,  $C_{min}$ ,  $C_{max}$  của efavirenz. Tăng liều efavirenz lên 800 mg/lần/ngày ở bệnh nhân cân nặng trên 50 kg, theo dõi tình trạng dung nạp và đáp ứng virus học trên bệnh nhân.

#### Thuốc kháng nấm

Itraconazol: Giảm AUC,  $C_{min}$ ,  $C_{max}$  của itraconazol. Không phối hợp, sử dụng thuốc chống nấm khác.

Ketoconazol: Giảm tác dụng ketoconazol. Tránh phối hợp, nên sử dụng thuốc chống nấm khác.

Posaconazol: Giảm AUC,  $C_{max}$  của posaconazol. Tránh phối hợp trừ trường hợp lợi ích vượt trội nguy cơ.

Voriconazol: Giảm AUC,  $C_{max}$  của voriconazol. Tăng liều voriconazol 400 mg/lần  $\times$  2 lần/ngày, giảm 50% liều efavirenz (ví dụ từ 600 mg xuống 300 mg, 1 lần/ngày).

#### Thuốc chống sốt rét

Artemether/lumefantrin: Giảm hiệu quả của artemether, dihydroartemisinin, lumefantrin. Sử dụng thuốc chống sốt rét khác do nguy cơ kéo dài khoảng QT.

Atovaquone và proguanil hydrochlorid: Giảm nồng độ của atovaquone và proguanil. Tránh phối hợp trừ trường hợp thực sự cần thiết.

#### Thuốc chống đông

Warfarin, acenocoumarol: Có thể làm thay đổi nồng độ thuốc chống đông trong huyết tương và thay đổi hiệu quả của các thuốc này. Chỉnh liều warfarin và acenocoumarol nếu cần thiết.

#### Thuốc chống động kinh

Carbamazepin: Giảm nồng độ của carbamazepin và efavirenz. Tránh phối hợp, trong trường hợp bắt buộc cần giám sát nồng độ carbamazepin.

Phenytoin, phenobarbital và các thuốc chống động kinh chuyển hóa qua CYP450: Làm thay đổi nồng độ trong huyết tương của các thuốc chống động kinh. Theo dõi định kỳ nồng độ thuốc chống động kinh.

#### Thuốc chống trầm cảm

##### Thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin

Sertralin: Giảm AUC,  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  của sertralin. Tăng liều sertralin theo đáp ứng lâm sàng.

##### Thuốc ức chế tái hấp thu noradrenalin và dopamin

Bupropion: Giảm AUC,  $C_{max}$  của bupropion, tăng  $C_{max}$  của hydroxybupropion. Tăng liều bupropion theo đáp ứng lâm sàng, lưu ý không vượt quá liều khuyến cáo tối đa.

#### Thuốc tim mạch

##### Thuốc chẹn kênh calci

**Diltiazem:** Giảm nồng độ của diltiazem và các chất chuyển hóa của diltiazem, tăng AUC,  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  của efavirenz. Chính liều diltiazem theo đáp ứng lâm sàng.

**Verapamil, felodipin, nifedipin và nicardipin:** Chưa được nghiên cứu cụ thể, tuy nhiên efavirenz có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương của các thuốc chẹn kênh calci chuyển hóa qua CYP3A4. Chính liều thuốc chẹn kênh calci dựa trên đáp ứng lâm sàng.

**Thuốc hạ lipid huyết**

**Thuốc ức chế HMG Co-A Reductase**

**Atorvastatin:** Giảm nồng độ của atorvastatin và các chất chuyển hóa của atorvastatin. Theo dõi định kỳ nồng độ cholesterol, chỉnh liều atorvastatin nếu cần.

**Pravastatin:** Giảm AUC,  $C_{max}$  của pravastatin. Theo dõi định kỳ nồng độ cholesterol, chỉnh liều pravastatin nếu cần.

**Simvastatin:** Giảm AUC,  $C_{max}$  của simvastatin. Theo dõi định kỳ nồng độ cholesterol, chỉnh liều simvastatin nếu cần.

**Thuốc tránh thai**

**Ethinylloestradiol + Norgestimat:** Giảm tác dụng của các chất chuyển hóa có hoạt tính của norgestimat. Cần nhắc sử dụng thêm các biện pháp tránh thai dạng hàng rào.

**Depomedroxyprogesteron acetat:** Có thể thay đổi nồng độ medroxyprogesteron acetat. Cần nhắc sử dụng thêm các biện pháp tránh thai dạng hàng rào.

**Etonogestrel:** Chưa được nghiên cứu, tuy nhiên efavirenz được dự đoán sẽ làm giảm nồng độ của etonogestrel, một số báo cáo cũng đã ghi nhận tình trạng tránh thai thất bại khi phối hợp thuốc. Cần nhắc sử dụng thêm các biện pháp tránh thai dạng hàng rào.

**Thuốc ức chế miễn dịch**

Các thuốc ức chế miễn dịch chuyển hóa qua CYP3A4 (như cyclosporin, tacrolimus, sirolimus): Chưa được nghiên cứu, tuy nhiên efavirenz được dự đoán sẽ làm giảm nồng độ của với các thuốc ức chế miễn dịch này. Hiệu chỉnh liều thuốc ức chế miễn dịch, khi bắt đầu hoặc ngừng phối hợp cần theo dõi nồng độ thuốc ức chế miễn dịch trong tối thiểu 2 tuần đến khi đạt mức ổn định.

**Thuốc giảm đau/thuốc opioid**

**Methadon:** Giảm AUC và  $C_{max}$  của methadon. Cần theo dõi triệu chứng cai thuốc và chỉnh liều methadon (nếu cần).

### Quá liều và xử trí

**Triệu chứng:** Đã ghi nhận một số trường hợp uống efavirenz 600 mg/lần  $\times$  2 lần/ngày gặp các rối loạn trên thần kinh. Một trường hợp có cơ cơ không kiểm soát.

**Xử trí:** Efavirenz không có thuốc giải độc đặc hiệu, điều trị quá liều chỉ là điều trị triệu chứng, bao gồm theo dõi các chỉ số sinh tồn và tình trạng lâm sàng. Có thể uống than hoạt tính để loại bỏ phần thuốc chưa được hấp thu. Thuốc gắn nhiều vào protein nên lọc máu không có hiệu quả trong việc tách thuốc khỏi huyết tương.

**Cập nhật lần cuối:** 2018.

## EMPAGLIFLOZIN

**Tên chung quốc tế:** Empagliflozin.

**Mã ATC:** A10BK03.

**Loại thuốc:** Thuốc ức chế protein đồng vận chuyển Na-glucose 2 (SGLT2).

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén bao phim: 10 mg, 25 mg.

**Được lực học**

Empagliflozin là chất ức chế mạnh ( $IC_{50}$ : 1,3 nmol), chọn lọc và có hồi phục protein đồng vận chuyển Na-glucose 2 (SGLT2), chất

chịu trách nhiệm chính cho quá trình tái hấp thu glucose từ dịch lọc cầu thận trở lại vòng tuần hoàn. Thông qua việc ức chế SGLT2, empagliflozin cải thiện kiểm soát đường huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 theo cơ chế giảm tái hấp thu glucose ở thận dẫn tới tăng bài tiết glucose qua nước tiểu. Lượng glucose được loại bỏ qua thận theo cơ chế tăng glucose niệu phụ thuộc vào nồng độ glucose máu và độ lọc cầu thận (GFR).

Ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2, bài tiết glucose qua nước tiểu tăng lên ngay lập tức sau khi dùng liều đầu tiên empagliflozin và tiếp tục trong khoảng 24 giờ cho tới liều tiếp theo. Tăng bài tiết glucose niệu được duy trì tại thời điểm cuối tuần thứ 4 của giai đoạn điều trị, trung bình khoảng 78 g/ngày khi dùng empagliflozin 25 mg một lần mỗi ngày. Tăng thải trừ glucose niệu làm giảm ngay lập tức nồng độ glucose trong huyết tương ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Empagliflozin cải thiện cả mức đường huyết đói và đường huyết sau khi ăn. Cơ chế tác dụng của empagliflozin độc lập với chức năng tế bào beta và con đường điều hòa đường huyết của insulin, điều này góp phần làm giảm nguy cơ hạ đường huyết. Sự cải thiện chỉ số mô hình đánh giá chức năng tế bào beta bằng hằng định nội môi (HOMA beta-cell) đã được quan sát.

Empagliflozin không ức chế các chất vận chuyển glucose khác đóng vai trò quan trọng đối với việc vận chuyển glucose vào các mô ngoại vi do có tính chọn lọc đối với SGLT2, chất vận chuyển glucose được biểu hiện chọn lọc ở thận. Tính chọn lọc của thuốc với SGLT2 cao hơn gấp 5 000 lần so với SGLT1 ( $IC_{50}$  là 6 278 nmol), chất vận chuyển chính chịu trách nhiệm hấp thu glucose ở ruột.

Bên cạnh đó, sử dụng empagliflozin còn làm tăng bài tiết natri dẫn đến lợi tiểu thâm thấu và giảm thể tích nội mạch. Tăng glucose niệu khi dùng empagliflozin đi kèm với tác dụng lợi tiểu có thể góp phần làm giảm huyết áp trung bình và ổn định. Lợi niệu do tăng glucose và natri trong nước tiểu, và lợi niệu thâm thấu được quan sát thấy khi dùng empagliflozin có thể góp phần cải thiện các chỉ số nghiên cứu về tim mạch.

Ngoài ra, bài tiết glucose niệu cũng làm mất calo, liên quan đến việc giảm mỡ và giảm trọng lượng cơ thể.

### Được động học

**Hấp thu:** Sau khi uống, empagliflozin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được với  $T_{max}$  trung bình là 1,5 giờ sau khi dùng thuốc. Sau đó, nồng độ huyết tương giảm theo 2 pha với một pha phân bố nhanh và một pha thải trừ tương đối chậm. AUC huyết tương và  $C_{max}$  trung bình ở trạng thái ổn định lần lượt là 4 740 nmol  $\times$  giờ/lít và 687 nmol/lít khi dùng empagliflozin liều 25 mg một lần mỗi ngày. Nồng độ toàn thân của empagliflozin tăng tỉ lệ với liều. Các thông số được động học ở liều đơn và ở trạng thái ổn định của empagliflozin là tương tự cho thấy được động học tuyến tính theo thời gian. Không có khác biệt liên quan lâm sàng giữa được động học của empagliflozin trên người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Sử dụng 25 mg empagliflozin sau khi dùng bữa ăn giàu chất béo và nhiều calo dẫn tới nồng độ thuốc thấp hơn một chút; AUC giảm khoảng 16% và  $C_{max}$  giảm khoảng 36% so với dùng khi đói. Ảnh hưởng của thức ăn tới được động học empagliflozin được xem là không có liên quan trên lâm sàng và empagliflozin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

**Phân bố:** Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định biểu kiến được ước tính là 73,8 lít dựa trên phân tích được động học quần thể. Sau khi dùng dung dịch uống [ $^{14}C$ ]-empagliflozin ở người tình nguyện khỏe mạnh, tỉ lệ phân bố trong hồng cầu xấp xỉ 37% và gắn kết protein huyết tương là khoảng 86%.