

Tenofovir disoproxil 300mg & Emtricitabine 200mg

**EDAR-EM**

FILM-COATED TABLETS

BOX OF 1 BLISTER X 10S

**EDAR-EM**

Tenofovir disoproxil 300mg & Emtricitabine 200mg

Rx Prescription Drug

Tenofovir disoproxil 300mg & Emtricitabine 200mg

**EDAR-EM**

Tenofovir disoproxil 300mg & Emtricitabine 200mg

**Composition:**

Each film coated tablet contains :

Tenofovir Disoproxil Fumarate ... 300 mg

Emtricitabine .....200mg

Colour: Brilliant Blue & Titanium Dioxide.

**Dosage:**

As directed by the physician.

Store in cool dry place below 30°C.

Protect from light.

Keep out of reach of children

Carefully read the accompanying instructions before use.

**Product Specification:** Inhouse

**Indication, Contra-indication dosage, side effects refer to enclosed pack.**

Code No. : MH / DRUGS / AD / 284-A

Batch No. :

Mfg. Date : dd/mm/yy

Exp. Date : dd/mm/yy

Visa No. :

**Rx:** Thuốc bán theo đơn

Tên thuốc: Viên nén bao phim EDAR-EM

SDK:

Thành Phần: Mỗi viên nén bao phim chứa

Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg

Emtricitabine 200mg

Chỉ định, chống chỉ định, T.iêu dùng và các thông tin khác: Xem tờ hướng dẫn sử dụng

Hộp 1 vỉ x 10 viên

Bảo quản nơi khô mát, dưới 30°C. Tránh ánh sáng

Nhà sản xuất:

ATRA PHARMACEUTICAL LTD. Ấn Độ

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

DNNK.

Manufactured in India by:

**ATRA PHARMACEUTICALS LTD.**

Address: .At: H 19 MIDC Waluj.

Aurangabad 431133, India.



ATRA (03) (08)

Blister Width 140 mm

Embossing Zone 7 mm

4 mm

Embossing Zone 7 mm

Blister Width 140 mm

**EDAR-EM**

Tenofvir disoproxil Fumarate 300 mg & Emtricitabine 200 mg Tablets

**Composition:**  
Each film coated tablet contains :  
Tenofvir Disoproxil Fumarate ... 300 mg  
Emtricitabine ..... 200 mg  
Colours: Indigo Carmine & Titanium Dioxide.

**Dosage:** As directed by the physician.  
Store in cool, dry place below 30°C.  
Protect from light.  
Keep out of reach of children.

**EDAR-EM EDAR-EM EDAR-EM**

B.No.: M dd/mm/yy E dd/mm/yy

**EDAR-EM EDAR-EM EDAR-EM**

B.No.: M dd/mm/yy E dd/mm/yy

**EDAR-EM EDAR-EM EDAR-EM**

**EDAR-EM**

Tenofvir disoproxil Fumarate 300 mg & Emtricitabine 200 mg Tablets

**Composition:**  
Each film coated tablet contains :  
Tenofvir Disoproxil Fumarate ... 300 mg  
Emtricitabine ..... 200 mg  
Colours: Indigo Carmine & Titanium Dioxide.

**Dosage:** As directed by the physician.  
Store in cool, dry place below 30°C.  
Protect from light.  
Keep out of reach of children.

**EDAR-EM EDAR-EM EDAR-EM**

B.No.: M dd/mm/yy E dd/mm/yy

**EDAR-EM EDAR-EM EDAR-EM**

B.No.: M dd/mm/yy E dd/mm/yy

**EDAR-EM EDAR-EM EDAR-EM**

Carefully read the accompanying instructions before use.

**Product Specifications :** In-house.  
**For Indications, Contra-indications, Dosage, Side Effects, Administration & Precautions, refer to pack insert inside.**

Mfg. Lic. No. : AD/011

Manufactured in India by:  
**Atra Pharmaceuticals Ltd.**  
H-19, MIDC, Waluj, Aurangabad - 431 133, (MS), INDIA.



101/18/2019/10

**Hướng dẫn sử dụng thuốc:**

*Rx- Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của thầy thuốc.*

**EDAR- EM**

**THÀNH PHẦN:**

Mỗi viên nén bao phim chứa: 200 mg of emtricitabine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate equivalent to tenofovir disoproxil 245 mg.

*Tá dược: Cellulose vi tinh thể, Dibasic Calci Phosphat, Lactose, Povidone K-30, Polysorbate 80, Talc tinh khiết, Magnesi Stearat, Colloidal Silicon dioxit, Tinh bột Natri Glycollat, Tinh bột ngô, Natri Croscarmellose, Titan Dioxit, Indigo Carmine.*

***Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng, nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc.***

**DƯỢC LỰC HỌC**

*Nhóm liệu pháp được học: Các chất ức chế reverse transcriptase nucleoside và nucleotide, mã ATC: J05AR03*

*Cơ chế hoạt động và các tác dụng dược lực học: Emtricitabine là một chất tương đồng nucleoside của cytidine. Tenofovir disoproxil fumarate được biến đổi in vivo thành tenofovir, một chất tương đồng nucleoside monophosphate (nucleotide) của adenosine monophosphate. Cả emtricitabine và tenofovir đều có hoạt tính chuyên biệt cho virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV-1 và HIV-2) và virus viêm gan B.*

Emtricitabine và tenofovir được phosphoryl hoá bởi các enzyme tế bào để tạo thành emtricitabine triphosphate và tenofovir diphosphate riêng biệt. Các nghiên cứu in vitro đã cho thấy cả emtricitabine và tenofovir đều có thể được phosphoryl hoá hoàn toàn khi kết hợp cùng nhau trong tế bào. Emtricitabine triphosphate và tenofovir diphosphate ức chế cạnh tranh HIV-1 reverse transcriptase, làm kết thúc chuỗi DNA.

Cả emtricitabine triphosphate và tenofovir diphosphate đều là các chất ức chế yếu của DNA polymerases ở động vật hữu nhũ và không có bằng chứng in vitro và in vivo về tính gây độc cho ty thể.

***Kinh nghiệm lâm sàng:*** Trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên mở (GS-01-934), những bệnh nhân nhiễm HIV-1 kháng retrovirus-naive dùng hoặc chế độ mỗi ngày một lần emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate và efavirenz (n=255) hoặc một sự kết hợp cố định lamivudine và zidovudine (Combivir) được dùng hai lần mỗi ngày và efavirenz mỗi ngày một lần (n=254). Những bệnh nhân trong nhóm emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate được cho dùng viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate và efavirenz từ tuần 96 đến tuần 144. Tại đường chuẩn các nhóm ngẫu nhiên có HIV-1 RNA huyết tương trung gian tương đồng (5.02 và 5.00 log<sub>10</sub> bản sao/ml) và lượng CD4 (233 và 241 tế bào/mm<sup>3</sup>). Điểm cuối hiệu quả sơ cấp của nghiên cứu này là đạt được và duy trì nồng độ HIV-1 RNA < 400 bản sao/ml trên 48 tuần. Hiệu quả thứ cấp phân tích trên 144 tuần bao gồm tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ HIV-1 RNA < 400 hoặc < 50 bản sao/ml, và thay đổi từ đường chuẩn ở lượng tế bào CD4.

Dữ liệu về điểm cuối sơ cấp 48 tuần cho thấy rằng sự kết hợp của emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate và efavirenz có tác dụng kháng virus cao hơn khi so sánh với sự kết hợp cố định của lamivudine và zidovudine (Combivir) với efavirenz như được trình bày ở Bảng 1. Dữ liệu về điểm cuối thứ cấp 144 tuần cũng được trình bày ở Bảng 1.

Bảng 1: Dữ liệu về hiệu quả 48 và 144 tuần từ nghiên cứu GS-01-934 trong đó emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate và efavirenz được dùng cho các bệnh nhân nhiễm HIV-1 kháng retrovirus-naive.

	GS-01-934 Điều trị trong 48 tuần		GS-01-934 Điều trị trong 144 tuần	
	Emtricitabine+ tenofovir disoproxil fumarate + Efavirenz	Lamivudine + zidovudine + efavirenz	Emtricitabine+ tenofovir disoproxil Fumarate + efavirenz*	Lamivudine + Zidovudine + efavirenz
HIV-1 RNA < 400 Bản sao/ml (TLQVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p-value	0.002**		0.004**	
% sai khác (95%CI)	11% (4% to 19%)		13% (4% to 22%)	
HIV-1 RNA < 50 bản sao/ml (TLQVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p-value	0.021**		0.082**	
% sai khác (95%CI)	9% (2% to 17%).		8% (-1% to 17%).	
Thay đổi trung bình từ đường chuẩn của lượng tế bào CD4 (tế bào/mm <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
p-value	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Sai khác (95%CI)	32 (9 to 55)		41 (4 to 79)	

\* Bệnh nhân đang được điều trị bằng emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate và efavirenz được cho dùng viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate cộng với efavirenz từ tuần 96 đến 144.

\* Giá trị p dựa vào Cochran-Mantel-Haenszel Test phân tầng cho đường chuẩn của lượng tế bào CD4.

TLOVR = Time to Loss of Virologic Response

a: Van Elteren Test

Trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên riêng biệt (M02-418), 190 người lớn kháng retrovirus naive cũng được điều trị mỗi ngày một lần với emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate kết hợp với lopinavir/ritonavir được dùng một hay hai lần mỗi ngày. Trong 48 tuần, 70% và 64% bệnh nhân đã cho thấy HIV-1 RNA < 50 bản sao/ml với chế độ dùng riêng biệt một và hai lần mỗi ngày đối với lopinavir/ritonavir. Biến đổi trung bình lượng tế bào CD4 từ đường chuẩn là +185 tế bào/mm<sup>3</sup> và +196 tế bào/mm<sup>3</sup> với chế độ riêng biệt dùng một và hai lần mỗi ngày lopinavir/ritonavir.

Kinh nghiệm lâm sàng giới hạn ở những bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV và HBV gợi ý rằng việc điều trị với emtricitabine hoặc tenofovir disoproxil fumarate trong liệu pháp kết hợp kháng retrovirus để kiểm soát sự nhiễm HIV cũng làm giảm HBV DNA (giảm 3 log<sub>10</sub> hoặc giảm 4 đến 5 log<sub>10</sub> riêng biệt) (xem phần thận trọng và cảnh báo).

#### DƯỢC ĐỘNG HỌC

*Hấp thu:* Tính tương đương sinh học của một viên nén bao phim emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate với một viên nang cứng emtricitabine 200 mg và một viên nén bao phim tenofovir disoproxil fumarate 245 mg được thiết lập theo việc dùng liều đơn cho các đối tượng trẻ khỏe mạnh. Theo sau

việc cho các đối tượng khỏe mạnh uống viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate nhanh chóng được hấp thu và tenofovir disoproxil fumarate được biến đổi thành tenofovir. Nồng độ được hấp thu tối đa của emtricitabine và tenofovir trong huyết thanh quan sát được trong vòng 0.5 đến 3.0 giờ định liều trong trạng thái khỏe mạnh. Việc dùng viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate với thực phẩm làm chậm trễ khoảng ¼ giờ để đạt được nồng độ tenofovir tối đa và làm tăng tenofovir AUC và Cmax khoảng 35% và 15% riêng biệt, khi được dùng với một bữa ăn nhẹ hay nhiều chất béo, so sánh với việc dùng trong trạng thái khỏe mạnh. Để tối ưu hoá sự hấp thu tenofovir, khuyến cáo nên dùng viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate với thực phẩm.

*Phân bố:* Sau khi tiêm tĩnh mạch thể tích phân bố của emtricitabine và tenofovir khoảng 1.4 l/kg và 800 ml/kg riêng biệt. Sau khi uống emtricitabine hoặc tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine và tenofovir được phân bố toàn cơ thể. Sự gắn kết in vitro của emtricitabine với các protein huyết tương người < 4% và độc lập về nồng độ quá phạm vi 0.02 đến 200 µg/ml. Sự gắn kết protein in vitro của tenofovir với protein huyết tương hoặc huyết thanh ít hơn 0.7 và 7.2%, riêng biệt, quá phạm vi nồng độ tenofovir 0.01 đến 25µg/ml.

*Sự biến đổi sinh học:* Có quá trình chuyển hoá giới hạn của emtricitabine. Sự biến đổi sinh học của emtricitabine bao gồm sự oxy hoá nhóm -SH để tạo thành 3'-sulphoxide diastereomers (khoảng 9% liều dùng) và kết hợp với acid glucuronic để tạo thành 2'-O-glucuronide (khoảng 4% liều dùng). Các nghiên cứu in vitro đã xác định rằng không phải tenofovir disoproxil fumarate cũng không phải tenofovir là cơ chất của các enzyme CYP450. Không phải emtricitabine cũng không phải tenofovir ức chế sự chuyển hoá thuốc in vitro được trung gian bởi bất kỳ chất đồng dạng CYP450 người chủ yếu nào tham gia vào sự biến đổi sinh học của thuốc. Cũng vậy, emtricitabine không ức chế uridine-5'-diphosphoglucuronyl transferase, enzyme chịu trách nhiệm glucuronic hóa.

*Sự thải loại:* Emtricitabine được thải chủ yếu qua thận với sự thu hồi hoàn toàn liều đạt được trong nước tiểu (khoảng 86%) và phân (khoảng 14%). 13% liều lượng emtricitabine được thu hồi trong nước tiểu như là ba chất chuyển hoá. Sự thanh thải hệ thống của emtricitabine trung bình 307 ml/min. Sau khi uống, chu kỳ bán thải của emtricitabine xấp xỉ 10 giờ.

Tenofovir được thải chủ yếu qua thận bởi cả sự lọc và hệ thống vận chuyển qua ống chủ động với xấp xỉ 70%-80% liều lượng tiết ra không đổi trong nước tiểu sau khi tiêm tĩnh mạch. Sự thải loại rõ ràng của trung bình khoảng 307 ml/phút. Sự thải loại qua thận đã được ước tính khoảng 210 ml/phút, vượt quá tỷ lệ lọc ở cầu thận. Điều này chỉ ra rằng sự tiết qua ống thận chủ động là một phần quan trọng của sự thải loại tenofovir. Sau khi uống, chu kỳ bán thải của tenofovir khoảng 12 đến 18 giờ.

*Tuổi, giới tính và sắc tộc:* Dược động học của emtricitabine và tenofovir tương tự nhau ở bệnh nhân nam và nữ. Nói chung, dược động học của emtricitabine ở em bé, trẻ nhỏ và thiếu niên (4 tháng tuổi đến 18 tuổi) tương tự như ở người lớn. Các nghiên cứu dược động học của tenofovir chưa được thực hiện ở trẻ nhỏ và thiếu niên (dưới 18 tuổi). Các nghiên cứu dược động học của emtricitabine hoặc tenofovir chưa được thực hiện ở người cao tuổi (trên 65 tuổi).

*Suy thận:* Dược động học của emtricitabine và tenofovir sau khi dùng đồng thời các thuốc pha chế riêng biệt hoặc khi dùng viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vẫn chưa được nghiên cứu ở các bệnh nhân suy chức năng thận. Các thông số dược động học được xác định sau khi dùng các liều đơn emtricitabine 200 mg hoặc tenofovir disoproxil 245 mg cho bệnh nhân không nhiễm HIV bị suy thận với mức độ khác nhau. Mức độ suy thận được xác định theo sự thanh thải creatinine chuẩn (CrCl) (chức năng thận bình thường khi CrCl > 80 ml/phút; suy nhẹ với CrCl = 50-79 ml/phút; suy vừa với CrCl = 30-49 ml/phút và suy nặng với CrCl = 10-29 ml/phút).

Tiếp xúc thuốc emtricitabine trung bình (%CV) từ 12 (25%)µgh/ml ở các đối tượng có chức năng thận bình thường, đến 20 (6%)µgh/ml, 25 (23%) µgh/ml và 34 (6%) mg.h/ml, ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa và nặng riêng biệt.

Tiếp xúc thuốc emtricitabine trung bình (%CV) từ 2,185 (12%) ngh/ml ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường đến 3,064 (30%) ngh/ml, 6,009 (42%) ngh/ml và 15,985 (45%) ngh/ml, ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa và nặng riêng biệt.

Khoảng cách giữa liều tăng lên khi dùng viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ở những bệnh nhân bị suy thận vừa được mong muốn làm cho nồng độ huyết tương đỉnh cao hơn và mức độ C<sub>min</sub> thấp hơn khi so sánh với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Những suy luận lâm sàng của điều này vẫn chưa được biết.

Ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối (ESRD) cần thẩm tách máu, giữa sự thẩm tách sự tiếp xúc thuốc tăng đáng kể hơn 72 giờ đến 53 (19%) µg/h/ml emtricitabine, và hơn 48 giờ đến 42,857 (29%) ng/ml tenofovir.

Khuyến cáo rằng khoảng cách giữa liều của viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate được biến đổi ở bệnh nhân thải loại creatinine giữa 30 and 49 ml/phút. Viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate tablets không thích hợp cho bệnh nhân với CrCl < 30ml/phút hoặc cho những bệnh nhân đang thẩm tách máu (xem phần 4.2).

*Suy gan: Dược động học của viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều của viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ở bệnh nhân suy gan.*

Dược động học của emtricitabine chưa được nghiên cứu trên các đối tượng không nhiễm HBV với mức độ suy chức năng gan khác nhau. Nói chung, dược động học của emtricitabine ở các đối tượng nhiễm HBV tương tự như ở các đối tượng khỏe mạnh và nhiễm HIV.

Một liều đơn 245 mg tenofovir disoproxil được dùng cho bệnh nhân không nhiễm HIV với mức suy gan khác nhau được xác định theo sự phân loại Child-Pugh-Turcotte (CPT). Dược động học Tenofovir không thay đổi đáng kể ở các đối tượng suy gan gợi ý rằng không cần điều chỉnh liều ở những đối tượng này. C<sub>max</sub> của tenofovir trung bình (%CV) và các giá trị AUC<sub>0-∞</sub> riêng biệt là 223 (34.8%) ng/ml và 2,050 (50.8%) ngh/ml, ở những đối tượng bình thường so sánh với 289 (46.0%) ng/ml và 2,310 (43.5%) ngh/ml ở những đối tượng suy gan vừa, và 305 (24.8%) ng/ml và 2,740 (44.0%) ngh/ml ở những đối tượng suy gan nặng.

#### **CHỈ ĐỊNH:**

HIV-1: Thuốc kết hợp liều cố định Emtricitabine và Tenofovir disoproxil fumarate được chỉ định trong liệu pháp kết hợp thuốc kháng retrovirus cho người lớn bị nhiễm HIV-1.

Sự khẳng định lợi ích của thuốc phối hợp Emtricitabine và Tenofovir disoproxil fumarate trong điều trị kháng retrovirus dựa chủ yếu vào các nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân chưa từng điều trị trước đó.

#### **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG:**

Liệu pháp nên được bắt đầu bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh nhiễm HIV.

##### *Liều lượng*

*Người lớn:* Liều đề nghị cho điều trị HIV hoặc điều trị viêm gan B mãn tính là uống 1 viên 1 lần/ngày cùng với bữa ăn. Để tối ưu hoá sự hấp thu tenofovir, khuyến cáo nên dùng thuốc emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate kèm với thức ăn. Ngay cả một bữa ăn nhẹ cũng cải thiện sự hấp thu tenofovir từ thuốc hỗn hợp (xem phần dược động học)

Khi chỉ định ngừng liệu pháp với một trong các thành phần của thuốc emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate hoặc khi cần thay đổi liều lượng cần có sẵn các thuốc emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate pha chế riêng rẽ. Xin vui lòng tham khảo Phần Tóm tắt các đặc tính sản phẩm của các sản phẩm thuốc này.

*Trẻ em và thiếu niên:* Không khuyến dùng thuốc emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate ở trẻ nhỏ hơn 18 tuổi do thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả (xem phần dược động học)

*Người cao tuổi:* Không có sẵn dữ liệu về liều lượng khuyến cáo cho các bệnh nhân trên 65 tuổi. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều lượng hằng ngày khuyến dùng cho người lớn trừ phi có dấu hiệu suy thận.

*Suy chức năng thận:* Tiếp xúc với emtricitabine và tenofovir có thể tăng đáng kể khi thuốc emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate được dùng cho các bệnh nhân bị suy thận vừa đến nghiêm trọng khi emtricitabine and tenofovir được loại bỏ chủ yếu qua sự bài tiết ở thận.

Dữ liệu giới hạn từ các nghiên cứu ủng hộ liều dùng mỗi ngày một lần tenofovir disoproxil fumarate với emtricitabine ở các bệnh nhân bị suy thận nhẹ (thanh thải creatinine 50-80ml/phút). Cần điều chỉnh khoảng cách giữa các liều của thuốc emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, tuy nhiên ở tất cả bệnh nhân bị suy thận vừa phải (thanh thải creatinine giữa 30 và 49ml/phút). Các chỉ dẫn về điều chỉnh khoảng cách giữa các liều cho nhóm này dưới đây được dựa vào mô hình của dữ liệu động được học đơn liều ở những đối tượng không bị nhiễm HIV với các mức độ suy thận khác nhau. Chưa có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả ở những bệnh nhân thải loại creatinine giữa 30 và 49ml/phút được điều trị tenofovir disoproxil fumarate với emtricitabine sử dụng sự điều chỉnh khoảng cách giữa liều này. Do đó, đáp ứng lâm sàng với việc điều trị và chức năng thận nên được giám sát chặt chẽ ở những bệnh nhân này (xem phần thận trọng và cảnh báo).

	Thanh thải Creatinine (ml/min)*	
	50-80	30-49
<b>Khoảng cách giữa liều khuyến cáo</b>	Mỗi 24 giờ (không cần điều chỉnh) •	Mỗi 48 giờ

Sử dụng thể trọng lý tưởng (gây) đã được ước tính

Viên nén Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate không được khuyến cáo cho các bệnh nhân bị suy thận nặng (thanh thải creatinine < 30 ml/phút) và ở những bệnh nhân cần thăm tách máu vì không thể đạt được sự giảm liều thích hợp với viên nén hỗn hợp.

*Bệnh suy gan:* Động dược học của viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate và emtricitabine vẫn chưa được nghiên cứu ở các bệnh nhân bị suy gan. Động dược học của tenofovir đã được nghiên cứu ở các bệnh nhân bị suy gan và không cần điều chỉnh liều của tenofovir disoproxil fumarate ở những bệnh nhân này. Dựa vào cơ chế trao đổi chất tối thiểu ở gan và sự thải loại emtricitabine qua đường thận. Không cần điều chỉnh liều lượng viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ở những bệnh nhân bị suy gan (xem các phần Thận trọng và cảnh báo và được động học).

Nếu ngưng sử dụng viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ở những bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV và HBV, nên giám sát chặt chẽ những bệnh nhân này để tìm các dấu hiệu kích phát bệnh viêm gan (xem phần Thận trọng và cảnh báo).

*Cách dùng:*

Nếu bệnh nhân gặp khó khăn khi nuốt, có thể nghiền viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate trong khoảng 100ml nước trắng, nước cam ép hoặc nước nho ép và uống ngay.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với những hoạt chất emtricitabine, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarate hoặc bất kỳ tá dược nào.

#### THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO

Viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate không được dùng kèm với các sản phẩm thuốc khác có chứa emtricitabine, tenofovir disoproxil (như fumarate) hoặc các chất tương tự cytidine khác như lamivudine và zalcitabine (xem phần tương tác thuốc).

*Liệu pháp Triple nucleoside:* Đã có những báo cáo về tỷ lệ cao sự thất bại về virus học và sự kháng cấp của sự đề kháng ở một giai đoạn sớm khi tenofovir disoproxil fumarate được phối hợp với lamivudine và abacavir cũng như với lamivudine và didanosine như một chế độ điều trị mỗi ngày một lần. Có sự tương đồng cấu trúc chặt chẽ giữa lamivudine và emtricitabine và những tương đồng trong được động học của hai tác nhân này. Do đó, có thể thấy được những vấn đề giống nhau nếu viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate được dùng cùng với một chất tương đồng nucleoside thứ ba.

Những bệnh nhân đang được điều trị với viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate hoặc bất kỳ liệu pháp kháng retrovirus nào khác có thể tiếp tục tăng sự xâm nhiễm cơ hội và các biến

chúng khác của sự nhiễm HIV, và vì thế vẫn nên được theo dõi lâm sàng bởi những bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh nhân nhiễm các bệnh liên đới với HIV.

Bệnh nhân phải được hỏi ý kiến về những liệu pháp kháng retrovirus, bao gồm viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, vẫn chưa được chứng minh ngăn chặn nguy cơ truyền nhiễm HIV sang người khác qua quan hệ tình dục hoặc qua đường máu. Phải tiếp tục sử dụng những biện pháp phòng ngừa thích hợp.

*Bệnh suy thận: Emtricitabine và tenofovir được bài tiết chủ yếu qua thận bởi sự kết hợp lọc ở cầu thận và tiết qua ống thận chủ động. Suy thận, suy chức năng thận, creatinine tăng, giảm phosphat trong máu và bệnh tiểu đường tháo đường (bao gồm hội chứng Fanconi) đã được báo cáo khi sử dụng tenofovir disoproxil fumarate trong lâm sàng (xem phần tác dụng ngoại ý).*

Sự thanh thải creatinine được tính toán khuyến cáo ở tất cả bệnh nhân trước khi bắt đầu liệu pháp với viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate và chức năng thận (thanh thải creatinine và phosphate thanh thải) cũng được kiểm tra mỗi bốn tuần trong năm đầu tiên và sau đó là mỗi ba tháng. Ở những bệnh nhân có nguy cơ suy thận nên được xem xét để kiểm tra chức năng thận thường xuyên hơn.

Tiếp xúc emtricitabine và tenofovir có thể tăng rõ rệt ở những bệnh nhân suy thận vừa hoặc nặng và cần điều chỉnh khoảng cách giữa liều ở những bệnh nhân với sự độ thanh thải creatinine giữa 30 và 49 ml/phút (xem phần liều lượng cách dùng và được động học). Tính an toàn và hiệu quả của viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ở những bệnh nhân độ thanh thải creatinine giữa 30 và 49 ml/phút vẫn chưa được chứng minh và vì vậy lợi ích tiềm năng của liệu pháp emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate nên được đánh giá với nguy cơ gây độc thận tiềm tàng. Giám sát cẩn thận các dấu hiệu gây độc, như làm suy chức năng thận, và những biến đổi về lượng virus cần có ở những bệnh nhân bị suy thận trước đó ngay khi đã bắt đầu dùng viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ở những khoảng cách giữa liều được kéo dài. Không khuyến cáo dùng viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate cho những bệnh nhân độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút hoặc những bệnh nhân cần thăm tách máu, vì những thay đổi liều lượng cần cho emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate không thể đạt được với viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (xem phần liều lượng và cách dùng).

Nếu phosphat huyết thanh < 1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) hoặc độ thanh thải creatinine bị giảm đến < 50ml/phút ở bất kỳ bệnh nhân nào đang được điều trị bằng viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, nên đánh giá lại chức năng thận trong vòng một tuần, bao gồm các thông số về glucose, kali trong máu và nồng độ glucose trong nước tiểu (xem phần tác dụng ngoại ý, bệnh tiểu đường tháo đường). Khoảng cách giữa liều của viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate nên được điều chỉnh nếu sự độ thanh thải creatinine giảm đến < 50 ml/phút (xem phần liều lượng và cách dùng). Nên xem xét ngưng điều trị với viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ở những bệnh nhân độ thanh thải creatinine giảm đến < 50 ml/phút hoặc phosphat huyết thanh giảm đến < 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l).

Tránh sử dụng viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate đồng thời hoặc gần với việc dùng được phẩm gây độc thận (xem phần tương tác thuốc).

Tránh sử dụng viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ở những bệnh nhân đã từng kháng retrovirus với HIV-1 có mang đột biến K65R (xem phần được lực học).

Trong một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát 144 tuần so sánh tenofovir disoproxil fumarate với stavudine trong sự kết hợp với lamivudine và efavirenz ở những bệnh nhân kháng retrovirus naive, quan sát thấy có sự giảm nhỏ mật độ khoáng của xương hông và xương sống ở cả hai nhóm điều trị. Sự giảm mật độ khoáng của xương sống và làm thay đổi các dấu chỉ sinh học trong xương từ đường chuẩn lớn hơn đáng kể so với ở nhóm được điều trị tenofovir disoproxil fumarate trong 144 tuần. Sự giảm mật độ khoáng của xương hông lớn hơn đáng kể ở nhóm này đến 96 tuần. Tuy nhiên, không có nguy cơ tăng gãy hay bằng chứng về các bất thường xương liên quan đến lâm sàng khi vượt quá 144 tuần. Nên tiến hành hội chẩn thích hợp nếu nghi ngờ có các bất thường về xương.

*Bệnh nhân bị nhiễm đồng thời HIV và virus viêm gan B hoặc C: Bệnh nhân bị viêm gan B hoặc C mãn tính được điều trị với liệu pháp kháng retrovirus có nguy cơ tăng các phản ứng gây hại gan tiềm năng và nghiêm trọng.*



Bác sĩ nên tham khảo các chỉ dẫn điều trị HIV hiện thời để kiểm soát tối ưu sự nhiễm HIV ở những bệnh nhân bị nhiễm đồng thời virus viêm gan B (HBV).

Trong trường hợp dùng liệu pháp kháng virus đồng thời cho bệnh viêm gan B và C, cũng xin vui lòng tham khảo phần Tóm tắt về các đặc tính sản phẩm của các dược phẩm này.

Tính an toàn và hiệu quả của viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vẫn chưa được chứng minh cho việc điều trị bệnh nhiễm HBV mãn tính. Emtricitabine và tenofovir riêng rẽ và được phối hợp đã cho thấy hoạt tính chống lại HBV trong các nghiên cứu động dược học (xem phần dược lực học). Thí nghiệm lâm sàng giới hạn cho thấy rằng emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate có hoạt tính kháng HBV khi được dùng trong liệu pháp kết hợp kháng retrovirus để kiểm soát nhiễm HIV.

Sự kịch phát của bệnh viêm gan có thể xảy ra ở những bệnh nhân nhiễm HIV đồng thời bị nhiễm HBV tiếp sau việc ngưng liệu pháp dùng tenofovir disoproxil fumarate. Sự kịch phát như thế đã được thấy tiếp sau sự ngưng liệu pháp dùng emtricitabine ở những bệnh nhân nhiễm HBV mà không nhiễm đồng thời HIV và đã được phát hiện chủ yếu qua sự tăng alanine aminotransferase (ALT) trong huyết thanh bên cạnh sự tái xuất hiện DNA của HBV. Một số trong các bệnh nhân này, sự tái hoạt hoá HBV đi kèm với bệnh gan nặng hơn, bao gồm sự mất bù và suy chức năng gan. Những bệnh nhân nhiễm HIV đồng thời nhiễm HBV nên được tiếp tục giám sát chặt chẽ cả lâm sàng và thực nghiệm trong ít nhất vài tháng sau khi ngưng điều trị với viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. Không đủ bằng chứng để xác định việc bắt đầu lại tenofovir disoproxil fumarate hoặc emtricitabine làm thay đổi quá trình kịch phát sau điều trị của bệnh viêm gan.

*Bệnh gan: Tính an toàn và hiệu quả của viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate* vẫn chưa được chứng minh ở những bệnh nhân rối loạn gan. Động dược học của viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate và emtricitabine vẫn chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy gan. Động dược học của tenofovir đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan và không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này. Dựa vào quá trình chuyển hoá tối thiểu ở gan và sự loại thải emtricitabine qua đường thận, không cần điều chỉnh liều của viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ở những bệnh nhân suy thận (xem phần dược động học).

Những bệnh nhân bị chức năng thận bất thường trước đó, bao gồm viêm gan chủ động mãn tính, có tần số mất chức năng gan tăng lên trong liệu pháp kháng retrovirus kết hợp và nên được giám sát theo phương pháp chuẩn. Nếu có bằng chứng bệnh gan nặng hơn ở những bệnh nhân đó, nên xem xét để gián đoạn hay ngưng điều trị.

*Nhiễm acid Lactic: Nhiễm acid Lactic, thường kết hợp với nhiễm mỡ gan, đã được báo cáo* với việc dùng các chất tương đồng nucleoside. Các triệu chứng sớm (triệu chứng lactacid huyết cao) bao gồm các triệu chứng nhẹ (buồn nôn, ói mửa và đau bụng), khó chịu không chuyên biệt, mất cảm giác ngon miệng, sút cân, các triệu chứng hô hấp (thở nhanh và/ hoặc sâu) hoặc các triệu chứng thần kinh (yếu thần kinh vận động). Bệnh nhiễm acid Lactic gây tử vong cao và có thể kèm với viêm tụy, suy chức năng gan hoặc suy chức năng thận. Bệnh nhiễm acid Lactic thường xảy ra sau một vài hay nhiều tháng điều trị.

Nên ngưng điều trị với các chất tương đồng nucleoside khi có các triệu chứng tăng cao acid lactic và nhiễm chất chuyển hoá/acid lactic, chứng gan to dần, hoặc mức aminotransferase tăng nhanh.

Nên đề phòng khi dùng các chất tương đồng nucleoside cho bất kỳ bệnh nhân nào (đặc biệt là phụ nữ bị béo phì) bị chứng gan to, viêm gan hoặc có các nhân tố nguy cơ khác được biết là do bệnh gan và gan nhiễm mỡ (bao gồm một số dược phẩm và rượu). Những bệnh nhân nhiễm đồng thời viêm gan C được điều trị với alpha interferon và ribavirin có thể gặp rủi ro đặc biệt.

Bệnh nhân có nguy cơ cao nên được theo dõi chặt chẽ.

Loạn dưỡng Lipid: Liệu pháp kháng retrovirus kết hợp được kèm với sự phân bố lại chất béo trong cơ thể (sự loạn dưỡng Lipid) ở những bệnh nhân HIV. Hậu quả lâu dài của những hậu quả này hiện nay vẫn chưa được biết. Hiểu biết về cơ chế vẫn chưa được đầy đủ. Giả thuyết có mối liên quan giữa chứng tích mỡ nội tạng và các chất ức chế protease và bệnh teo mỡ và các chất ức chế nucleoside reverse transcriptase. Nguy cơ lớn hơn về loạn dưỡng Lipid có liên quan với các nhân tố riêng rẽ như tuổi cao và các nhân tố liên quan đến thuốc như thời gian điều trị kháng retrovirus dài hơn và kèm theo sự rối loạn chuyển hoá. Việc kiểm tra lâm sàng nên bao gồm sự đánh giá các dấu hiệu vật lý của

sự phân bố lại chất béo. Nên xem xét thông số lipid huyết thanh lạnh mạnh và glucose trong máu. Nên kiểm soát lâm sàng thích hợp sự loạn dưỡng Lipid (xem phần tác dụng ngoại ý).

Tenofovir có liên quan về mặt cấu trúc với các chất tương đồng nucleoside do đó nguy cơ loạn dưỡng Lipid không thể được loại trừ. Tuy nhiên, dữ liệu lâm sàng 144 tuần từ những bệnh nhân kháng retrovirus naive cho thấy rằng nguy cơ loạn dưỡng Lipid thấp hơn ở tenofovir disoproxil fumarate so với ở stavudine khi dùng với lamivudine và efavirenz.

*Mất chức năng ty thể: Những chất tương đồng nucleoside và nucleotide đã được chứng minh in vitro và in vivo làm tổn hại ty thể ở mức độ khác nhau. Đã có những báo cáo về sự mất chức năng ty thể ở trẻ nhỏ âm tính với HIV biểu hiện trước và/ hoặc sau khi sinh với các chất tương đồng nucleoside. Những hậu quả có hại chủ yếu được báo cáo là sự rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu hạt), rối loạn chuyển hoá (tăng lactate huyết, tăng lipid huyết). Những hậu quả này thường xảy ra nhất thời. Một vài rối loạn thần kinh bắt đầu muộn đã được báo cáo (tăng trương lực cơ, co giật, hành vi bất thường). Hiện nay vẫn chưa biết những rối loạn thần kinh này ngăn ngừa hay kéo dài. Bất kỳ đứa trẻ nào biểu hiện trước khi sinh các chất tương đồng nucleoside và nucleotide, ngay cả những trẻ âm tính với HIV cũng nên được theo dõi chặt chẽ về lâm sàng và thực nghiệm và được kiểm tra đầy đủ việc có thể mất chức năng ty thể trong trường hợp có các dấu hiệu hoặc triệu chứng thích hợp. Các phát hiện này không ảnh hưởng đến khuyến cáo của quốc gia hiện nay về sử dụng liệu pháp kháng retrovirus ở phụ nữ có thai nhằm ngăn ngừa sự truyền dọc của HIV.*

*Hội chứng tái hoạt hoá miễn dịch (Immune Reactivation Syndrome): Ở những bệnh nhân nhiễm HIV với sự suy giảm miễn dịch nặng tại thời điểm thiết lập liệu pháp kháng retrovirus kết hợp (CART), một phản ứng viêm với các tác nhân gây bệnh không có triệu chứng hoặc sốt lại có thể xảy ra và gây ra các trạng thái lâm sàng, hoặc làm cho các triệu chứng nghiêm trọng hơn. Tiêu biểu như các phản ứng đã được quan sát trong vài tuần hoặc tháng đầu tiên khi bắt đầu liệu pháp CART. Những ví dụ tiêu biểu như viêm võng mạc do cytomegalovirus, nhiễm mycobacteria phổ biến và/hoặc trọng tâm, và viêm phổi do Pneumocystis carinii. Bất kỳ triệu chứng viêm nào cũng nên được đánh giá và điều trị khi cần thiết.*

*Hoại tử xương (Osteonecrosis): Mặc dù nguyên nhân bệnh được xem xét là do nhiều nhân tố (bao gồm việc sử dụng corticosteroid, uống rượu, ức chế miễn dịch nghiêm trọng, chỉ số khối lượng cơ thể cao), những trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo đặc biệt ở những bệnh nhân HIV cấp tiến và/hoặc dùng lâu dài liệu pháp kháng retrovirus kết hợp (CART). Bệnh nhân được khuyến nên theo các chỉ dẫn y khoa nếu họ bị nhức và đau khớp, giong khớp hoặc cử động khó khăn.*

Việc sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarate và didanosine: không được khuyến cáo. Việc sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarate và didanosine làm tăng 40-60% khi tiếp xúc toàn thân với didanosine có thể làm tăng nguy cơ của các hậu quả có hại liên quan đến didanosine (xem phần tương tác thuốc). Những trường hợp viêm tụy và nhiễm acid lactic hiếm gặp, đôi khi gây chết người đã được báo cáo. Việc sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarate và didanosine với liều lượng 400 mg mỗi ngày đã làm giảm đáng kể một lượng tế bào CD4, có thể là nhờ một tương tác nội bào làm tăng didanosine được phosphoryl hoá (hoạt động). Liều giảm 250 mg didanosine được dùng đồng thời với liệu pháp tenofovir disoproxil fumarate kèm theo các báo cáo về tỷ lệ cao của sự thất bại virus học trong nhiều sự phối hợp được thử nghiệm.

Viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate chứa lactose monohydrate. Do đó, những bệnh nhân bị các vấn đề không dung nạp galactose di truyền hiếm gặp, sự thiếu hụt Lapp lactase, hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC:**

Những nghiên cứu tương tác chỉ được tiến hành ở người lớn.

Động dược học ở trạng thái ổn định của emtricitabine và tenofovir không bị ảnh hưởng khi emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate được dùng cùng nhau so với mỗi loại thuốc được định liều riêng rẽ.

Những nghiên cứu tương tác động dược học in vitro và lâm sàng đã cho thấy tiềm năng thấp của các tương tác qua trung gian CYP450 bao gồm emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate với các dược phẩm khác.

Những tương tác tiêu biểu cho emtricitabine:

In vitro, emtricitabine không ức chế quá trình chuyển hoá được trung gian bởi bất kỳ đồng phân CYP450 ở người nào sau đây: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 và 3A4. Emtricitabine không ức chế enzyme chịu trách nhiệm glucuronic hóa.

Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng khi emtricitabine được dùng đồng thời với indinavir, zidovudine, stavudine hoặc famciclovir.

Emtricitabine được loại thải chủ yếu qua lọc ở cầu thận và tiết chủ động ở ống thận. Ngoại trừ famciclovir và tenofovir disoproxil fumarate, vẫn chưa đánh giá được tác dụng của việc dùng đồng thời emtricitabine với các dược phẩm được bài tiết qua đường thận, hoặc các dược phẩm khác được biết là có ảnh hưởng đến chức năng thận. Việc sử dụng đồng thời viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate với các dược phẩm được loại thải qua sự tiết chủ động ở ống thận có thể dẫn đến sự gia tăng nồng độ trong huyết thanh của emtricitabine hoặc một dược phẩm được dùng kèm nhờ sự cạnh tranh con đường loại thải này.

Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc dùng đồng thời emtricitabine và các chất tương đồng cytidine. Do đó, không nên dùng viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate kết hợp với lamivudine hoặc zalcitabine để điều trị nhiễm HIV (xem phần thận trọng và cảnh báo).

*Những tương tác tiêu biểu cho tenofovir:*

Việc dùng đồng thời lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir hoặc saquinavir (ritonavir) với tenofovir disoproxil fumarate không gây ra bất kỳ phản ứng lâm sàng tiêu biểu nào.

Khi tenofovir disoproxil fumarate được dùng với lopinavir/ritonavir, không quan sát thấy thay đổi nào trong động dược học của lopinavir và ritonavir. Tenofovir AUC tăng xấp xỉ 30% khi tenofovir disoproxil fumarate được dùng với lopinavir/ritonavir. Nồng độ tenofovir cao hơn có thể có tiềm năng gây ra các hậu quả có hại liên quan đến tenofovir, bao gồm rối loạn chức năng thận.

Khi thuốc nang didanosine tan trong ruột được dùng trước 2 giờ hoặc đồng thời với tenofovir disoproxil fumarate, AUC của didanosine tăng trung bình 48% và 60% riêng biệt. Mức tăng trung bình AUC của didanosine là 44% khi viên nén đệm được dùng 1 giờ trước tenofovir. Trong cả hai trường hợp các thông số động dược học của tenofovir được dùng với một bữa ăn nhẹ không bị thay đổi. Việc dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarate và didanosine không được khuyến cáo (xem phần thận trọng và cảnh báo).

Khi tenofovir disoproxil fumarate được dùng với atazanavir, quan sát thấy có sự giảm nồng độ atazanavir (giảm 25% và 40% AUC và C<sub>min</sub> riêng biệt so với atazanavir 400 mg). Khi ritonavir được bổ sung vào atazanavir, tác động tiêu cực của tenofovir trên atazanavir C<sub>min</sub> bị giảm đáng kể, trong khi lượng giảm AUC cũng giống thế (giảm 25% và 26% AUC và C<sub>min</sub> riêng biệt so với atazanavir/ritonavir 300/100 mg). Việc dùng đồng thời atazanavir/ritonavir với tenofovir làm tăng tiếp xúc với tenofovir. Nồng độ tenofovir cao hơn có thể tiềm tàng những hậu quả có hại liên quan đến tenofovir, bao gồm rối loạn chức năng thận.

Tenofovir được thải loại qua thận, nhờ cả lọc và tiết chủ động qua thể vận chuyển anion hữu cơ 1 (hOAT1). Việc dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarate với các dược phẩm khác cũng được tiết chủ động nhờ thể vận chuyển anion (như cidotovir) có thể làm tăng nồng độ tenofovir hoặc của dược phẩm được dùng kèm.

Tenofovir disoproxil fumarate chưa được đánh giá ở những bệnh nhân đang dùng thuốc có hại cho thận (như aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2). Tránh dùng tenofovir disoproxil fumarate đồng thời hoặc gần với một dược phẩm có hại cho thận. Nên kiểm tra chức năng thận hàng tuần nếu dùng đồng thời viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate và không tránh được các tác nhân hại thận (xem phần 4.4).

Việc dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarate và methadone, ribavirin, rifampicin, adefovir dipivoxil hoặc hormone tránh thai norgestimate/ethinyl oestradiol không gây tương tác động dược học.

*Những tương tác tiêu biểu của viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate:*

Việc dùng đồng thời tacrolimus với sản phẩm kết hợp emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate không gây bất kỳ tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào.

#### **PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ:**

##### ***Sử dụng cho phụ nữ mang thai***

Không đủ dữ liệu sẵn có ở những trường hợp mang thai tiếp xúc với emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra các tác hại trực tiếp hay gián tiếp của emtricitabine hoặc tenofovir disoproxil fumarate đối với sự mang thai, phát triển phôi/ bào thai, sinh con hoặc sự phát triển sau sinh.

Tuy nhiên, không nên dùng viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate trong suốt thai kỳ trừ phi không có phương pháp nào khác.

Việc dùng viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate phải được kèm tác dụng tránh thai hiệu quả.

##### ***Phụ nữ cho con bú***

Không biết emtricitabine hoặc tenofovir có được tiết trong sữa người hay không.

Khuyến cáo phụ nữ nhiễm HIV không cho con bú trong bất kỳ hoàn cảnh nào để tránh truyền HIV cho trẻ.

#### **TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ SỬ DỤNG MÁY MÓC:**

Không nghiên cứu nào về tác động trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc được thực hiện. Tuy nhiên, những bệnh nhân nên được biết về sự chóng mặt đã được báo cáo trong khi điều trị với cả emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate.

#### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:**

Trong một nghiên cứu mở lâm sàng ngẫu nhiên trên những bệnh nhân kháng retrovirus naive (GS-01-934; xem phần dược lực học), bệnh nhân dùng emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate và efavirenz trong 144 tuần (dùng như công thức kết hợp viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, cộng thêm efavirenz từ tuần 96). Dữ liệu về tính an toàn của emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate phù hợp với thí nghiệm trước đây với các tác nhân này khi một trong chúng được dùng với các tác nhân kháng retrovirus khác. Các phản ứng có hại được báo cáo thường xuyên nhất xem như có thể hay gần như có liên quan với emtricitabine và/hoặc tenofovir disoproxil fumarate là buồn nôn (12%) và tiêu chảy (7%).

Các phản ứng có hại được xem như ít nhất có thể liên quan đến việc điều trị bằng các mảnh phần của viên nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate từ thử nghiệm lâm sàng và thí nghiệm sau khi sử dụng được nêu trong danh sách bên dưới theo tần số tuyệt đối và loại hệ cơ quan trong cơ thể. Trong mỗi nhóm tần số, các tác động không mong muốn được trình bày theo thứ tự tính nghiêm trọng giảm dần. Tần số được xác định rất phổ biến ( $\geq 1/10$ ), phổ biến ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), không phổ biến ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), hiếm ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ) hoặc rất hiếm ( $< 1/10,000$ ) bao gồm các báo cáo riêng biệt, hoặc không biết (được nhận biết qua sự theo dõi tính an toàn sau khi sử dụng và không thể đánh giá được tần số từ dữ liệu có sẵn).

##### ***Rối loạn máu và hệ bạch huyết:***

Phổ biến: giảm bạch cầu hạt

Không phổ biến: thiếu máu

##### ***Rối loạn hệ miễn dịch:***

Phổ biến: phản ứng dị ứng

##### ***Rối loạn qua trình chuyển hoá và dinh dưỡng:***

Rất phổ biến: giảm phosphat huyết

Phổ biến: tăng đường huyết, tăng triglycerid huyết

Hiếm: nhiễm acid lactic

Bệnh nhiễm acid lactic thường kèm theo chứng gan nhiễm mỡ, đã được báo cáo khi dùng các chất tương đồng nucleoside (xem phần thận trọng và cảnh báo).

##### ***Rối loạn tâm thần:***

Phổ biến: mất ngủ, giấc mơ bất thường

Rối loạn hệ thần kinh:

Rất phổ biến: đau đầu, chóng mặt.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:

Rất hiếm: Khó thở

*Rối loạn dạ dày-ruột:*

Rất phổ biến: tiêu chảy, ói mửa, buồn nôn.

Phổ biến: lipase huyết thanh tăng, amylase tăng gồm amylase tụy tăng, đau bụng, khó tiêu, đầy hơi.

Hiếm: Viêm tụy

*Rối loạn gan mật:*

Phổ biến: tăng transaminases, hyperbilirubinaemia.

Rất hiếm: viêm gan

*Rối loạn da và mô dưới da:*

Phổ biến: chứng nổi mề đay, phát ban, nốt sần, ban đỏ sần, ngứa, phát ban và màu da biến đổi (tăng sắc tố).

*Rối loạn cơ xương và mô liên kết:*

Rất phổ biến: creatine kinase tăng

Không biết: loạn dưỡng cơ, chứng nhuyễn xương (cả hai được kèm với bệnh ống thận gần)

*Rối loạn thận và nước tiểu:*

Hiếm: suy chức năng thận (cấp tính và mãn tính), bệnh ống gần bao gồm hội chứng Fanconi, creatinine tăng, nước tiểu có protein

Rất hiếm: hoại tử ống cấp

Không biết: viêm thận (bao gồm viêm kẽ thận cấp tính), sỏi thận do thận.

*Rối loạn tổng quát và sử dụng các điều kiện vị trí:*

Phổ biến: đau, suy nhược

Hơn nữa phổ biến bệnh thiếu máu và rất phổ biến sự đổi màu da (tăng sắc tố) khi dùng emtricitabine cho bệnh nhi.

Bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV/HBV hoặc HCV: Chỉ một lượng bệnh nhân giới hạn bị nhiễm đồng thời HBV (n=13) hoặc HCV (n=26) trong nghiên cứu GS-01-934. Dữ liệu về phản ứng có hại của emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate ở những bệnh nhân bị nhiễm đồng thời với HIV/HBV hoặc HIV/HCV giống với phản ứng quan sát được ở những bệnh nhân nhiễm HIV mà không bị đồng nhiễm. Tuy nhiên, như mong muốn ở nhóm bệnh nhân này, sự gia tăng AST và ALT xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm nhiễm HIV nói chung.

Liệu pháp kháng retrovirus kết hợp kèm theo những bất thường về chuyển hoá như tăng triglycerid huyết, tăng cholesterol trong máu, kháng insulin, tăng glucose máu và hyperlactataemia (xem phần thận trọng và cảnh báo).

Liệu pháp kháng retrovirus kết hợp kèm theo sự phân bố lại chất béo trong cơ thể (lipodystrophy) ở những bệnh nhân HIV bao gồm sự mất chất béo dưới da bề mặt và ngoại vi, tăng chất béo nội tạng và bụng, chứng phì ngực và sự tích tụ chất béo dorsocervical (bướu buffalo) (xem phần thận trọng và cảnh báo).

Những bệnh nhân nhiễm bị suy giảm miễn dịch nặng ở thời điểm bắt đầu liệu pháp kháng retrovirus kết hợp (CART), có thể xảy ra phản ứng viêm với sự xâm nhiễm không có triệu chứng hoặc cơ hội sót lại (xem phần thận trọng và cảnh báo).

Những trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo, đặc biệt ở những bệnh nhân có những nhân tố nguy cơ đã được nhận biết tổng quát, bệnh HIV cấp tiến hoặc điều trị lâu dài với liệu pháp kháng retrovirus kết hợp (CART). Tần số của trường hợp này vẫn chưa được biết (xem phần thận trọng và cảnh báo).

**Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.**

## QUÁ LIỀU:

Nếu việc dùng quá liều xảy ra bệnh nhân phải được kiểm tra bằng chứng về độc tính (xem phần tác dụng ngoại ý), và áp dụng điều trị hỗ trợ theo chuẩn khi cần thiết.

Đến 30% liều emtricitabine và gần 10% liều tenofovir có thể bị loại bỏ qua sự thẩm tách máu. Không biết được emtricitabine hoặc tenofovir có bị loại bỏ qua sự thẩm tách ở màng bụng hay không.

**BẢO QUẢN:**

Bảo quản ở nơi khô mát không quá 30°C. Tránh ánh sáng.  
Đề xa tầm với trẻ em.

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

*Không dùng thuốc khi đã hết hạn sử dụng ghi trên bao bì.*

**ĐÓNG GÓI:** Hộp chứa 1 vỉ x 10 viên nén.

**Sản xuất bởi:**

**Atra Pharmaceuticals Ltd.,**

H-19, MIDC Waluj, Aurangabad 431 133, India.



PHÓ CỤC TRƯỞNG  
*Nguyễn Văn Thanh*

