

ĐS. Phạm Thị Bích Thủy

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

Rx **AGIFOVIR-E**

Thuốc bán theo đơn

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

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

Không dùng thuốc quá thời hạn sử dụng ghi trên nhãn

Thành phần: Công thức cho 1 viên:

Tenofovir disoproxil fumarat.....300 mg

Emtricitabin.....200 mg

Tá dược vđ.....1 viên.

(DC Lactose, Croscarmellose natri, Natri starch glycolat, Microcrystallin cellulose 112, Colloidal silicon dioxid, Magnesi stearat, Hydroxypropyl methylcellulose 606, Talc, Titan dioxid, Phẩm màu indigo carmin lake, Polyethylen glycol 6000, Polysorbat 80).

Mô tả sản phẩm: Viên nén dài, bao phim màu xanh, một mặt có hình logo công ty, một mặt có vạch, kích thước 9,5 mm x 21 mm.

Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Thuốc dùng cho bệnh gì:

Thuốc kết hợp liều cố định emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat 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 emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat trong điều trị kháng retrovirus dựa chủ yếu vào các nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân chưa từng điều trị trước đó.

Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng:

Cách dùng:

Nên uống thuốc cùng với thức ăn vì thức ăn làm tăng sự hấp thu của tenofovir từ viên kết hợp.

Nếu bệnh nhân khó nuốt, có thể phân tán viên thuốc trong khoảng 100 ml nước, nước cam hoặc nước nho và uống ngay sau khi pha.

Liều dùng:

Người lớn: Liều khuyến cáo là uống 01 viên, một lần trong ngày.

Khi cần phải ngừng điều trị một trong hai thành phần của viên kết hợp hoặc khi cần điều chỉnh liều, nên sử dụng các chế phẩm có chứa riêng từng thành phần emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat.

Trẻ em và vị thành niên: Tính an toàn và hiệu quả của viên kết hợp liều cố định emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat chưa được khẳng định ở bệnh nhân dưới 18 tuổi. Do đó, không nên dùng viên kết hợp cho trẻ em và thiếu niên.

Người già: Không có đủ dữ liệu để đưa ra khuyến cáo về liều dùng cho bệnh nhân trên 65 tuổi. Tuy nhiên, không cần thiết phải điều chỉnh liều khuyến cáo cho người lớn trừ khi có bằng chứng của tình trạng suy thận.

Suy chức năng thận: Các thông số hấp thu của emtricitabin và tenofovir có thể tăng đáng kể khi

thuốc emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat được dùng cho các bệnh nhân bị suy thận vừa đến nghiêm trọng do emtricitabin and tenofovir được loại bỏ chủ yếu qua sự bài tiết ở thận.

- Cần điều chỉnh khoảng cách giữa các liều của thuốc emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat theo bảng dưới đây:

	Thanh thải creatinin (ml/phút)	
	50-80	30-49
Khoảng cách giữa liều khuyến cáo	Mỗi 24 giờ (không cần điều chỉnh)	Mỗi 48 giờ

- Không nên dùng viên kết hợp cho bệnh nhân suy thận rất nặng (có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) và ở những bệnh nhân phải thẩm tách máu vì không thể giảm liều viên kết hợp cho phù hợp với yêu cầu điều trị.

Suy gan: không thấy cần phải điều chỉnh liều cho những bệnh nhân này.

Khi nào không nên dùng thuốc này:

Bệnh nhân mẫn cảm với tenofovir, emtricitabin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bệnh thận nặng.

Tác dụng không mong muốn (ADR):

Thường gặp nhất (ADR > 1/10):

- Thần kinh trung ương: Đau đầu, chóng mặt, mất ngủ, trầm cảm, suy nhược, ra mồ hôi và đau cơ.
- Tiêu hóa: Buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng, đầy hơi, khó tiêu, chán ăn.
- Cơ xương và mô liên kết: Tăng creatin kinase.

Thường gặp (1/100 < ADR < 1/10):

- Máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu trung tính.
- Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng triglycerid máu, tăng đường huyết, thiếu bạch cầu trung tính, nhiễm acid lactic thường kèm theo nhiễm mỡ gan. Giảm phosphat huyết cũng thường xảy ra.
- Tiêu hóa: Tăng amylase tuyến tụy, tăng lipase huyết thanh.
- Gan: Tăng bilirubin máu, tăng AST và/hoặc tăng ALT.
- Da và mô dưới da: Phản ứng dị ứng, mề đay, ban da, ban mụn mủ, ban dát sần, ngứa, đổi màu da (tăng sắc tố da).
- Rối loạn toàn thân: Suy nhược, đau cơ, rối loạn việc phân bố mỡ, bệnh lý ở thần kinh ngoại biên, viêm tụy.

Ít gặp (1/1000 < ADR < 1/100):

- Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu.
- Tổn thương thận: Có thể gây tổn thương thận nhưng ít gây suy thận. Phải theo dõi chức năng thận chặt chẽ trên bệnh nhân sử dụng thuốc.

Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này:

Các sản phẩm trong thành phần công thức có chứa hoạt chất: Tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamid, lamivudin và adefovir.

Nên thông báo cho bác sỹ điều trị những thuốc đang dùng.

Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc:

Uống liều bị quên ngay lúc nhớ ra. Nếu liều đó gần với lần dùng thuốc tiếp theo, bỏ qua liều bị quên và tiếp tục uống thuốc theo đúng thời gian qui định. Không dùng 2 liều cùng lúc. Không thay đổi liều hoặc ngưng thuốc.

Cần bảo quản thuốc này như thế nào:

Để ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều:

Triệu chứng quá liều khi dùng liều cao chưa có ghi nhận.

Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo:

Gọi cho bác sỹ của bạn hoặc đến ngay cơ sở y tế gần nhất.

Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này:

Các tình trạng cần thận trọng:

Không nên dùng viên kết hợp này đồng thời với các thuốc khác có chứa emtricitabin, tenofovir disoproxil (dưới dạng fumarat) hoặc các đồng đẳng cytidin khác, như lamivudin và zalcitabin.

Liệu pháp kết hợp 3 nucleosid: Đã có báo cáo về tỷ lệ thất bại cao trong điều trị kháng virus và xuất hiện chủng kháng thuốc vào giai đoạn sớm khi tenofovir disoproxil fumarat được kết hợp với lamivudin và abacavir cũng như với lamivudin và didanosin trong phác đồ ngày một lần. Lamivudin và emtricitabin có cấu trúc rất giống nhau và hai chất này cũng có sự giống nhau về dược động học và dược lực học. Do đó, có thể xuất hiện những vấn đề giống nhau khi dùng viên kết hợp đồng thời với một thuốc tương tự nucleosid thứ ba.

Thuốc này có chứa lactose. Vì vậy, những bệnh nhân bị các vấn đề di truyền hiếm gặp như bất dung nạp galactose, thiếu men lapp-lactase, hoặc kém hấp thu gluco-galactose không nên dùng thuốc này.

Suy thận: Emtricitabin và tenofovir được thải trừ chủ yếu qua thận bằng cách lọc ở cầu thận kết hợp với bài tiết chủ động qua ống thận. Các thông số hấp thu của emtricitabin và tenofovir có thể tăng đáng kể ở những bệnh nhân bị suy thận mức độ từ trung bình đến nặng. Do đó, cần phải điều chỉnh khoảng cách giữa các lần uống thuốc đối với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 30 đến 49 ml/phút. Không nên dùng viên kết hợp liều cố định emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút hoặc những bệnh nhân cần phải thăm tách máu, vì không thể giảm liều viên kết hợp cho phù hợp với yêu cầu điều trị.

- Nếu phosphat huyết thanh < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) hoặc độ thanh thải creatinin bị giảm xuống < 50 ml/phút, chức năng thận cần được đánh giá lại trong vòng 1 tuần, bao gồm cả đo nồng độ glucose máu, kali máu và glucose nước tiểu, và khoảng cách giữa các lần dùng thuốc cần được điều chỉnh. Cũng nên cân nhắc ngừng điều trị với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút hoặc phosphat huyết thanh giảm xuống < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).
- Nên tránh dùng viên kết hợp khi đang dùng hoặc mới dùng trước đó không lâu một thuốc gây độc thận.
- Nên tránh dùng viên kết hợp với các bệnh nhân đã điều trị kháng retrovirus trước đó mà nhiễm HIV-1 có mang đột biến K65R.

Bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV và virus viêm gan B hoặc viêm gan C: Bệnh nhân bị viêm gan B hoặc C mạn tính, khi điều trị bằng phác đồ kháng retrovirus phối hợp sẽ có nguy cơ cao bị biến chứng nặng ở gan và có thể tử vong.

- Bộc phát viêm gan đã xảy ra sau khi ngừng điều trị emtricitabin hoặc tenofovir disoproxil fumarat.
- Bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV và HBV phải được giám sát chặt chẽ cả về lâm sàng và xét nghiệm trong thời gian ít nhất vài tháng sau khi ngừng điều trị bằng thuốc kết hợp.

Bệnh gan: Tính an toàn và hiệu quả của viên kết hợp liều cố định emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat chưa được xác định ở những bệnh nhân có các rối loạn nặng ở gan. Dược động học của thuốc kết hợp và của emtricitabin chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy gan. Dược động học của tenofovir đã được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan và không thấy cần thiết phải điều chỉnh liều cho những bệnh nhân này. Dựa trên việc emtricitabin chỉ chuyển hóa phần nhỏ ở gan và đường thải trừ chủ yếu là qua thận, dường như không cần phải điều chỉnh liều cho những bệnh nhân suy gan.

Nhiễm acid lactic: Đã gặp các trường hợp nhiễm acid lactic, thường kèm theo gan nhiễm mỡ, khi sử dụng các chất tương tự nucleosid. Các dấu hiệu sớm (tăng lactat máu triệu chứng) bao gồm các triệu chứng tiêu hóa nhẹ (buồn nôn, nôn và đau bụng), mệt mỏi không đặc hiệu, ăn kém ngon, giảm cân, các triệu chứng hô hấp (thở chậm và/hoặc sâu) hoặc các triệu chứng thần kinh (kể cả yếu vận động). Nhiễm acid lactic có tỷ lệ tử vong cao và thường kèm theo viêm tụy, suy gan hoặc suy thận. Nhiễm acid lactic thường xuất hiện sau một vài hoặc nhiều tháng điều trị. Nên ngừng điều trị bằng các chất tương tự nucleosid khi có các dấu hiệu tăng lactat máu và nhiễm acid lactic/chuyển hóa, phì đại gan tiến triển, hoặc men gan tăng nhanh. Cần thận trọng khi dùng các chất tương tự nucleosid cho bất kỳ bệnh nhân nào (đặc biệt là phụ nữ béo phì) bị phì đại gan, viêm gan hoặc có các yếu tố nguy cơ bị bệnh gan đã biết và gan nhiễm mỡ (kể cả một số thuốc nhất định và cồn). Các bệnh nhân đồng thời nhiễm viêm gan C và được điều trị bằng alpha interferon và ribavirin có thể có nguy cơ đặc biệt.

Loạn dưỡng mỡ: Phác đồ điều trị phối hợp thuốc chống retrovirus thường gây ra tái phân bố mỡ trong cơ thể (loạn dưỡng mỡ) ở bệnh nhân nhiễm HIV. Nguy cơ cao của loạn dưỡng mỡ có liên quan tới những yếu tố có tính chất cá nhân như tuổi cao, và những yếu tố liên quan tới thuốc như thời gian điều trị thuốc kháng retrovirus kéo dài và liên quan tới những rối loạn chuyển hoá. Nên làm xét nghiệm lipid huyết thanh và glucose máu. Rối loạn lipid cũng nên được điều trị một cách phù hợp theo lâm sàng. Tenofovir có liên quan về cấu trúc với các thuốc tương tự nucleosid do đó thể không loại trừ nguy cơ loạn dưỡng mỡ. Tuy nhiên, nguy cơ của loạn dưỡng mỡ với tenofovir disoproxil fumarat là thấp hơn so với stavudin khi dùng kết hợp với lamivudin và efavirenz.

Rối loạn chức năng ty thể: Các chất tương tự nucleosid và nucleotid đã được chứng minh *in vitro* và *in vivo* là gây huỷ hoại ty thể ở nhiều mức độ khác nhau. Các tác dụng bất lợi chính là các rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính), các rối loạn chuyển hoá (tăng lactat máu, tăng lipid máu). Những tác dụng có hại này thường là nhất thời. Một số rối loạn thần kinh khởi phát muộn (tăng trương lực, co giật, rối loạn hành vi).

Hội chứng phục hồi miễn dịch: Bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nặng tại thời điểm sử dụng phác đồ phối hợp thuốc chống retrovirus (CART), phản ứng viêm không triệu chứng hoặc các nhiễm trùng cơ hội sẽ có thể xuất hiện và gây nên tình trạng lâm sàng trầm trọng hoặc làm các triệu chứng bị nặng lên. Các phản ứng như trên thường xuất hiện trong vài tuần hoặc vài tháng đầu tiên từ khi bắt đầu liệu pháp chống retrovirus phối hợp. Các biểu hiện liên quan là viêm võng mạc do *Cytomegalovirus*.

Các khuyến cáo dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Nếu dự định mang thai, đang mang thai hoặc cho con bú, phải tham khảo ý kiến bác sỹ.

Tác động của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Chưa có nghiên cứu cho thấy tác dụng của thuốc ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, bệnh nhân cần được thông báo về khả năng gây chóng mặt khi điều trị bằng emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat.

Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ:

Đang sử dụng loại thuốc khác, bao gồm cả thuốc kê đơn và không kê đơn, thuốc từ dược liệu hoặc thực phẩm chức năng.

Phụ nữ dự định có thai, đang có thai hoặc cho con bú.

Người có vấn đề về thận.

Người có vấn đề về gan.

Người bị nhiễm đồng thời HIV và virus viêm gan B hoặc viêm gan C.

Người bị nhiễm acid lactic.

Người bị loạn dưỡng mỡ.

Người bị rối loạn chức năng ty thể.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.



Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm
27 Nguyễn Thái Học, P. Mỹ Bình, TP. Long Xuyên, An Giang
Sản xuất tại: Chi nhánh Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm
Nhà máy sản xuất Dược phẩm Agimexpharm
Đường Vũ Trọng Phụng, Khóm Thạnh An,
P. Mỹ Thới, TP. Long Xuyên, An Giang
Tel: 0296 3857300 Fax: 0296 3857301

Phy

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc: .../.../...

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

Các đặc tính dược lực học, dược động học:

Các đặc tính dược lực học:

- **Cơ chế tác dụng và hiệu lực dược lực học:** Emtricitabin là một đồng đẳng nucleosid thuộc nhóm cytidin. Trong cơ thể, Tenofovir disoproxil fumarat được chuyển thành tenofovir, một đồng đẳng nucleosid monophosphat (nucleotid) của adenosin monophosphat. Cả emtricitabin và tenofovir đều có hoạt tính đặc hiệu đối với virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV-1 và HIV-2) và virus viêm gan B. Emtricitabin và tenofovir được phosphoryl hóa bởi các enzym trong tế bào để tạo thành emtricitabin triphosphat và tenofovir diphosphat, tương ứng. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng cả emtricitabin và tenofovir đều có thể bị phosphoryl hóa hoàn toàn khi dùng kết hợp với nhau trong tế bào. Emtricitabin triphosphat và tenofovir diphosphat ức chế cạnh tranh men sao chép ngược HIV-1, làm kết thúc chuỗi DNA.
- Cả emtricitabin triphosphat và tenofovir diphosphat đều là chất ức chế yếu đối với polymerase DNA của động vật có vú và không có dấu hiệu độc tính đối với ty thể cả *in vitro* và *in vivo*.
- **Hoạt tính kháng virus *in vitro*:** Hoạt tính hiệp đồng kháng virus đã được thấy đối với viên kết hợp emtricitabin và tenofovir *in vitro*. Đã thấy có hiệu lực cộng hoặc hiệp đồng trong các nghiên cứu phối hợp thuốc với các thuốc ức chế protease và với các thuốc ức chế men sao chép ngược HIV nucleosid và non-nucleosid.

Dược lực học Tenofovir

- Tenofovir là thuốc kháng retrovirus (ARV). Thuốc ức chế sự phiên mã ngược làm cho DNA của virus không được tạo thành để tấn công vào nhân tế bào vật chủ.
- Tenofovir disoproxil fumarat có cấu trúc một nucleotid diester vòng xoắn tương tự adenosin monophosphat. Tenofovir disoproxil fumarat trải qua sự thủy phân diester ban đầu chuyển thành Tenofovir và tiếp theo là quá trình phosphoryl hóa nhờ các men trong tế bào tạo thành Tenofovir diphosphat. Tenofovir diphosphat ức chế hoạt tính của men sao chép ngược HIV-1 bằng cách cạnh tranh với chất nền tự nhiên deoxyadenosin-5' triphosphat và, sau khi gắn kết vào DNA, kết thúc chuỗi DNA.
- Tenofovir diphosphat là chất ức chế yếu men α và β -DNA polymerase của động vật có vú và men γ -DNA polymerase ở động vật có xương sống.

Dược lực học Emtricitabin:

- Khi xâm nhập vào lympho bào T (tế bào CD4), HIV sử dụng enzyme phiên mã ngược (reverse transcriptase) chuyển ARN của virus thành AND. AND mới tạo thành sẽ hòa nhập vào nhân tế bào CD4, điều khiển sự tổng hợp các protein cần thiết để tạo virus mới.
- Emtricitabin được phosphoryl hóa bởi enzyme tế bào thành emtricitabin 5' – triphosphat, có tác dụng ức chế cạnh tranh với enzym reverse transcriptase của HIV – 1, dẫn tới ức chế sự nhân lên của HIV-1 trong cơ thể. Emtricitabin làm giảm lượng HIV-1 trong máu và làm tăng lượng tế bào CD4 nên có thể kéo dài cuộc sống, cải thiện triệu chứng bệnh và giảm khởi phát các nhiễm trùng cơ hội khi hệ thống miễn dịch suy yếu.

Các đặc tính dược động học:

Dược động học Tenofovir:

- Sau khi uống, tenofovir disoproxil fumarat được hấp thu nhanh và chuyển thành tenofovir, với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau 1 đến 2 giờ. Sinh khả dụng thuốc khoảng 25 % nhưng tăng khi dùng tenofovir disoproxil fumarat với bữa ăn giàu chất béo.
- Tenofovir phân bố rộng rãi trong các mô, đặc biệt ở thận và gan. Sự gắn kết với protein huyết tương thấp hơn 1% và với protein huyết thanh khoảng 7%.
- Thời gian bán thải kết thúc của tenofovir từ 12 đến 18 giờ. Tenofovir bài tiết chủ yếu qua nước tiểu bằng cả hai cách bài tiết qua ống thận và lọc qua cầu thận. Tenofovir được loại bằng thẩm phân máu.

Dược động học Emtricitabin:

- Emtricitabin được hấp thu nhanh qua đường uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1 đến 2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của emtricitabin khoảng 93%. Uống thuốc cùng với bữa ăn giàu chất béo không ảnh hưởng đến AUC của emtricitabin, vì vậy thuốc có thể uống cùng hay không cùng bữa ăn.
- Emtricitabin liên kết với protein huyết tương với tỷ lệ nhỏ hơn 4% và không phụ thuộc vào nồng độ (khoảng 0,02 - 200 µg/ml). Emtricitabin phân bố rộng khắp trong cơ thể, cả trong nội bào và dịch ngoại bào.
- Emtricitabin được chuyển hóa rất ít. Sinh chuyển hóa của emtricitabin gồm sự oxy hóa nhóm thiol (khoảng 9% liều dùng) và kết hợp với acid glucuronic thành 2'-O-glucuronid (khoảng 4% liều dùng).
- Emtricitabin được bài tiết chủ yếu qua thận (khoảng 86%) và một phần qua phân (14%). Thời gian bán thải của emtricitabin khoảng 10 giờ.

Chỉ định, liều dùng, cách dùng, chống chỉ định:

Chỉ định:

Thuốc kết hợp liều cố định emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat 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 emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat 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:

Người lớn: Liều khuyến cáo là uống 01 viên/lần/ngày.

Khi cần phải ngừng điều trị một trong hai thành phần của viên kết hợp hoặc khi cần điều chỉnh liều, nên sử dụng các chế phẩm có chứa riêng từng thành phần emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat.

Trẻ em và vị thành niên: Tính an toàn và hiệu quả của viên kết hợp liều cố định emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat chưa được khẳng định ở bệnh nhân dưới 18 tuổi. Do đó, không nên dùng viên kết hợp cho trẻ em và thiếu niên.

Người già: Không có đủ dữ liệu để đưa ra khuyến cáo về liều dùng cho bệnh nhân trên 65 tuổi. Tuy nhiên, không cần thiết phải điều chỉnh liều khuyến cáo cho người lớn trừ khi có bằng chứng của tình trạng suy thận.

Suy chức năng thận: Các thông số hấp thu của emtricitabin và tenofovir có thể tăng đáng kể khi thuốc emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat được dùng cho các bệnh nhân bị suy thận vừa đến nghiêm trọng do emtricitabin and tenofovir được loại bỏ chủ yếu qua sự bài tiết ở thận.

- Cần điều chỉnh khoảng cách giữa các liều của thuốc emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat theo bảng dưới đây:

	Thanh thải creatinin (ml/phút)	
	50-80	30-49
Khoảng cách giữa liều khuyến cáo	Mỗi 24 giờ (không cần điều chỉnh)	Mỗi 48 giờ

- Không nên dùng viên kết hợp cho bệnh nhân suy thận rất nặng (có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) và ở những bệnh nhân phải thẩm tách máu vì không thể giảm liều viên kết hợp cho phù hợp với yêu cầu điều trị.
- *Suy gan*: không thấy cần phải điều chỉnh liều cho những bệnh nhân này.

Cách dùng:

Nên uống thuốc cùng với thức ăn vì thức ăn làm tăng sự hấp thu của tenofovir từ viên kết hợp. Nếu bệnh nhân khó nuốt, có thể phân tán viên thuốc trong khoảng 100 ml nước, nước cam hoặc nước nho và uống ngay sau khi pha.

Chống chỉ định:

Bệnh nhân mẫn cảm với tenofovir, emtricitabin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.
Bệnh thận nặng.

Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc:

Các tình trạng cần thận trọng:

Không nên dùng viên kết hợp này đồng thời với các thuốc khác có chứa emtricitabin, tenofovir disoproxil (dưới dạng fumarat) hoặc các đồng đẳng cytidin khác, như lamivudin và zalcitabin.

Liệu pháp kết hợp 3 nucleosid: Đã có báo cáo về tỷ lệ thất bại cao trong điều trị kháng virus và xuất hiện chủng kháng thuốc vào giai đoạn sớm khi tenofovir disoproxil fumarat được kết hợp với lamivudin và abacavir cũng như với lamivudin và didanosin trong phác đồ ngày một lần. Lamivudin và emtricitabin có cấu trúc rất giống nhau và hai chất này cũng có sự giống nhau về dược động học và dược lực học. Do đó, có thể xuất hiện những vấn đề giống nhau khi dùng viên kết hợp đồng thời với một thuốc tương tự nucleosid thứ ba.

Thuốc này có chứa lactose. Vì vậy, những bệnh nhân bị các vấn đề di truyền hiếm gặp như bất dung nạp galactose, thiếu men lapp-lactase, hoặc kém hấp thu gluco-galactose không nên dùng thuốc này.

Suy thận: Emtricitabin và tenofovir được thải trừ chủ yếu qua thận bằng cách lọc ở cầu thận kết hợp với bài tiết chủ động qua ống thận. Các thông số hấp thu của emtricitabin và tenofovir có thể tăng đáng kể ở những bệnh nhân bị suy thận mức độ từ trung bình đến nặng. Do đó, cần phải điều chỉnh khoảng cách giữa các lần uống thuốc đối với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 30 đến 49 ml/phút. Không nên dùng viên kết hợp liều cố định emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút hoặc những bệnh nhân cần phải thẩm tách máu, vì không thể giảm liều viên kết hợp cho phù hợp với yêu cầu điều trị.

- Nếu phosphat huyết thanh < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) hoặc độ thanh thải creatinin bị giảm xuống < 50 ml/phút, chức năng thận cần được đánh giá lại trong vòng 1 tuần, bao gồm cả đo nồng độ glucose máu, kali máu và glucose nước tiểu, và khoảng cách giữa các lần dùng thuốc cần được điều chỉnh. Cũng nên cân nhắc ngừng điều trị với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút hoặc phosphat huyết thanh giảm xuống < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).
- Nên tránh dùng viên kết hợp khi đang dùng hoặc mới dùng trước đó không lâu một thuốc gây độc thận.
- Nên tránh dùng viên kết hợp với các bệnh nhân đã điều trị kháng retrovirus trước đó mà nhiễm HIV-1 có mang đột biến K65R.

Bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV và virus viêm gan B hoặc viêm gan C: Bệnh nhân bị viêm gan B hoặc C mạn tính, khi điều trị bằng phác đồ kháng retrovirus phối hợp sẽ có nguy cơ cao bị

279-C
TỶ
ÂN
HÂM
HARM
V-T-AN C

biến chứng nặng ở gan và có thể tử vong.

- Bộc phát viêm gan đã xảy ra sau khi ngừng điều trị emtricitabin hoặc tenofovir disoproxil fumarat.
- Bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV và HBV phải được giám sát chặt chẽ cả về lâm sàng và xét nghiệm trong thời gian ít nhất vài tháng sau khi ngừng điều trị bằng thuốc kết hợp.

Bệnh gan: Tính an toàn và hiệu quả của viên kết hợp liều cố định emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat chưa được xác định ở những bệnh nhân có các rối loạn nặng ở gan. Được động học của thuốc kết hợp và của emtricitabin chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy gan. Được động học của tenofovir đã được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan và không thấy cần thiết phải điều chỉnh liều cho những bệnh nhân này. Dựa trên việc emtricitabin chỉ chuyển hóa phần nhỏ ở gan và đường thải trừ chủ yếu là qua thận, dường như không cần phải điều chỉnh liều cho những bệnh nhân suy gan.

Nhiễm acid lactic: Đã gặp các trường hợp nhiễm acid lactic, thường kèm theo gan nhiễm mỡ, khi sử dụng các chất tương tự nucleosid. Các dấu hiệu sớm (tăng lactat máu triệu chứng) bao gồm các triệu chứng tiêu hóa nhẹ (buồn nôn, nôn và đau bụng), mệt mỏi không đặc hiệu, ăn kém ngon, giảm cân, các triệu chứng hô hấp (thở chậm và/hoặc sâu) hoặc các triệu chứng thần kinh (kể cả yếu vận động). Nhiễm acid lactic có tỷ lệ tử vong cao và thường kèm theo viêm tụy, suy gan hoặc suy thận. Nhiễm acid lactic thường xuất hiện sau một vài hoặc nhiều tháng điều trị. Nên ngừng điều trị bằng các chất tương tự nucleosid khi có các dấu hiệu tăng lactat máu và nhiễm acid lactic/chuyển hóa, phì đại gan tiến triển, hoặc men gan tăng nhanh. Cần thận trọng khi dùng các chất tương tự nucleosid cho bất kỳ bệnh nhân nào (đặc biệt là phụ nữ béo phì) bị phì đại gan, viêm gan hoặc có các yếu tố nguy cơ bị bệnh gan đã biết và gan nhiễm mỡ (kể cả một số thuốc nhất định và cồn). Các bệnh nhân đồng thời nhiễm viêm gan C và được điều trị bằng alpha interferon và ribavirin có thể có nguy cơ đặc biệt.

Loạn dưỡng mỡ: Phác đồ điều trị phối hợp thuốc chống retrovirus thường gây ra tái phân bố mỡ trong cơ thể (loạn dưỡng mỡ) ở bệnh nhân nhiễm HIV. Nguy cơ cao của loạn dưỡng mỡ có liên quan tới những yếu tố có tính chất cá nhân như tuổi cao, và những yếu tố liên quan tới thuốc như thời gian điều trị thuốc kháng retrovirus kéo dài và liên quan tới những rối loạn chuyển hóa. Nên làm xét nghiệm lipid huyết thanh và glucose máu. Rối loạn lipid cũng nên được điều trị một cách phù hợp theo lâm sàng. Tenofovir có liên quan về cấu trúc với các thuốc tương tự nucleosid do đó thể không loại trừ nguy cơ loạn dưỡng mỡ. Tuy nhiên, nguy cơ của loạn dưỡng mỡ với tenofovir disoproxil fumarat là thấp hơn so với stavudin khi dùng kết hợp với lamivudin và efavirenz.

Rối loạn chức năng ty thể: Các chất tương tự nucleosid và nucleotid đã được chứng minh *in vitro* và *in vivo* là gây hủy hoại ty thể ở nhiều mức độ khác nhau. Các tác dụng bất lợi chính là các rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính), các rối loạn chuyển hóa (tăng lactat máu, tăng lipid máu). Những tác dụng có hại này thường là nhất thời. Một số rối loạn thần kinh khởi phát muộn (tăng trương lực, co giật, rối loạn hành vi).

Hội chứng phục hồi miễn dịch: Bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nặng tại thời điểm sử dụng phác đồ phối hợp thuốc chống retrovirus (CART), phản ứng viêm không triệu chứng hoặc các nhiễm trùng cơ hội sẽ có thể xuất hiện và gây nên tình trạng lâm sàng trầm trọng hoặc làm các triệu chứng bị nặng lên. Các phản ứng như trên thường xuất hiện trong vài tuần hoặc vài tháng đầu tiên từ khi bắt đầu liệu pháp chống retrovirus phối hợp. Các biểu hiện liên quan là viêm võng mạc do *Cytomegalovirus*.

Các khuyến cáo dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Thời kỳ có thai:

- Chưa có thông tin về việc sử dụng emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat trong thời kỳ mang thai. Chỉ nên dùng emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat khi lợi ích được chứng minh nhiều hơn nguy cơ đối với bào thai.

- Tuy nhiên, do nguy cơ nguy hiểm đối với sự phát triển của bào thai chưa được biết nên việc sử dụng emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat ở những phụ nữ độ tuổi sinh sản cần kèm theo các biện pháp tránh thai hiệu quả.

Thời kỳ cho con bú:

- Chưa có thông tin về sự bài tiết của emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat qua sữa mẹ.
- Vì thế, không dùng emtricitabin và tenofovir ở phụ nữ cho con bú. Theo khuyến cáo chung, phụ nữ nhiễm HIV không nên cho con bú để tránh lây truyền HIV cho trẻ.

Tác động của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Chưa có nghiên cứu cho thấy tác dụng của thuốc ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, bệnh nhân cần được thông báo về khả năng gây chóng mặt khi điều trị bằng emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat.

Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:

Tenofovir:

- *Các thuốc chịu ảnh hưởng hoặc chuyển hóa bởi men gan:* Tương tác dược động của với các thuốc ức chế hoặc chất nền của các men gan chưa rõ. Tenofovir và các tiền chất không phải là chất nền của CYP₄₅₀, không ức chế các CYP đồng phân 3A4, 2D6, 2C9, hoặc 2E1 nhưng hơi ức chế nhẹ trên 1A.
- *Các thuốc chịu ảnh hưởng hoặc thải trừ qua thận:* Tenofovir tương tác với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh đào thải qua ống thận (ví dụ: Acyclovir, cidofovir, ganciclovir, valganciclovir, valganciclovir), làm tăng nồng độ tenofovir huyết tương hoặc các thuốc dùng chung.
- *Thuốc ức chế protease HIV:* Tương tác cộng hợp hay đồng vận giữa tenofovir và các chất ức chế protease HIV như amprenavir, atazanavir, indinavir, ritonavir, saquinavir.
- *Thuốc ức chế men sao chép ngược không nucleosid:* Tương tác cộng hợp hay đồng vận giữa tenofovir và các thuốc ức chế men sao chép ngược không nucleosid như delavirdin, efavirenz, nevirapin.
- *Thuốc ức chế men sao chép ngược nucleosid:* Tương tác cộng hợp hay đồng vận giữa tenofovir và các thuốc ức chế men sao chép ngược nucleosid như abacavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, zalcitabin, zidovudin.
- *Các thuốc tránh thai đường uống:* Tương tác dược động không rõ với các thuốc tránh thai đường uống chứa ethinyl estradiol và norgestimat.

Emtricitabin:

- Emtricitabin không phải chất ức chế CYP₄₅₀. Vì vậy khả năng CYP₄₅₀ là trung gian trong sự tương tác giữa emtricitabin với các thuốc khác là rất thấp.
- Không có tương tác ý nghĩa lâm sàng khi sử dụng đồng thời emtricitabin với indinavir, zidovudin, stavudin, famciclovir hoặc tenofovir disoproxil fumarat.
- Emtricitabin được bài tiết chủ yếu ở dạng còn hoạt tính qua thận. Ngoài trừ famciclovir và tenofovir disoproxil fumarat, ảnh hưởng của việc sử dụng đồng thời emtricitabin với các thuốc được bài tiết qua thận hay các thuốc gây ảnh hưởng tới chức năng thận chưa được đánh giá. Phối hợp emtricitabin với các thuốc được bài tiết ở dạng còn hoạt tính qua ống thận có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của emtricitabin hoặc thuốc sử dụng đồng thời do xảy ra cạnh tranh bài tiết.
- Hiện chưa có thông báo lâm sàng về sự phối hợp các chất tương tự cytidin. Khuyến không nên phối hợp emtricitabin với lamivudin hoặc zalcitabin cho điều trị nhiễm HIV.

Tác dụng không mong muốn:

Thường gặp nhất (ADR > 1/10):

- Thần kinh trung ương: Đau đầu, chóng mặt, mất ngủ, trầm cảm, suy nhược, ra mồ hôi và đau cơ.
- Tiêu hóa: Buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng, đầy hơi, khó tiêu, chán ăn.

- Cơ xương và mô liên kết: Tăng creatin kinase.

Thường gặp ($1/100 < ADR < 1/10$):

- Máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu trung tính.
- Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng triglycerid máu, tăng đường huyết, thiếu bạch cầu trung tính, nhiễm acid lactic thường kèm theo nhiễm mỡ gan. Giảm phosphat huyết cũng thường xảy ra.
- Tiêu hóa: Tăng amylase tuyến tụy, tăng lipase huyết thanh.
- Gan: Tăng bilirubin máu, tăng AST và/hoặc tăng ALT.
- Da và mô dưới da: Phản ứng dị ứng, mề đay, ban da, ban mụn mủ, ban dát sần, ngứa, đổi màu da (tăng sắc tố da).
- Rối loạn toàn thân: Suy nhược, đau cơ, rối loạn việc phân bố mỡ, bệnh lý ở thần kinh ngoại biên, viêm tụy.

Ít gặp ($1/1000 < ADR < 1/100$):

- Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu.
- Tổn thương thận: Có thể gây tổn thương thận nhưng ít gây suy thận. Phải theo dõi chức năng thận chặt chẽ trên bệnh nhân sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

Triệu chứng quá liều khi dùng liều cao chưa có ghi nhận.

Cách xử trí:

Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân cần được theo dõi dấu hiệu ngộ độc, cần thiết nên sử dụng các biện pháp điều trị nâng đỡ cơ bản. Emtricitabin và tenofovir được loại trừ hiệu quả bằng thẩm phân máu:

- Tenofovir: Với hệ số tách khoảng 54%. Với liều đơn 300 mg, có khoảng 10% liều dùng tenofovir loại trừ trong một kỳ thẩm phân máu kéo dài 4 giờ.
- Emtricitabin: Thẩm phân máu trên 3 giờ có thể loại trừ khoảng 30% liều emtricitabin trong 1,5 giờ đầu (tốc độ dòng máu 400 ml/phút, tốc độ dòng chất thẩm phân 600 ml/phút). Chưa rõ emtricitabin có được loại trừ qua thẩm phân màng bụng hay không.

An Giang, ngày 10 tháng 05 năm 2017

TL. Tổng giám đốc

PTGD. Quản lý Chất lượng



DS. Phạm Thị Bích Thủy

TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Lỗ Minh Hùng