https://trungtamthuoc.com/

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

DOLUTEGRAVIR LAMIVUDINE TENOFOVIR DISOPROXIL

Viên nén bao phim Dolutegravir 50 mg,
Lamivudine 300 mg, Tenofovir disoproxil 245 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:
Hoạt chất:
Dolutegravir (dưới dạng Dolutegravir sodium) .....50 mg
Lamivudine .....300 mg
Tenofovir disoproxil (dưới dạng Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg) .....245 mg
Tá dược vừa đủ: Microcrystalline cellulose 102, mannitol, povidone K30, sodium starch glycolate (type A), sodium stearyl fumarate, magnesium stearate, lactose monohydrate 200, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, Colorcoat FC4WS-H (thành phần: hydroxy propyl methyl cellulose (5cps), hydroxy propyl methyl cellulose (15 cps), precipitated silica, di butyl sebacate, talcum, titanium dioxide).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim màu trắng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình capsule, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ "HERA", một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn. Không bẻ đôi viên thuốc.

CHỈ ĐỊNH

Viên nén bao phim dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg, tenofovir disoproxil 245 mg (dưới dạng tenofovir disoproxil fumarate 300 mg) là viên kết hợp cố định liều, được chỉ định cho điều trị nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch HIV-1 ở người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi và cân nặng ≥ 40 kg) có khả năng ức chế virus tới nồng độ HIV-1 RNA < 50 bản sao/mL dựa trên phác đồ kết hợp kháng retrovirus hiện nay trong thời gian hơn 3 tháng. Bệnh nhân phải không bị thất bại về virus học trên phác đồ kháng retrovirus trước đó.
Việc lựa chọn viên nén bao phim dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg, tenofovir disoproxil 245 mg để điều trị ở những bệnh nhân đã từng điều trị kháng retrovirus nhiễm HIV-1 nên dựa trên xét nghiệm đề kháng virus của từng người và/hoặc tiền sử điều trị của bệnh nhân. Cần xem xét hướng dẫn điều trị chính thức cho nhiễm HIV-1 (như của WHO).
Không có dữ liệu hỗ trợ việc kết hợp viên nén bao phim dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg, tenofovir disoproxil 245 mg với các thuốc kháng retrovirus khác.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Chỉ nên điều trị với thuốc bởi bác sỹ có kinh nghiệm trong điều trị nhiễm HIV-1.

Liều dùng

Người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi và cân nặng ≥ 40 kg)
Liều khuyến cáo của viên nén bao phim dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg, tenofovir disoproxil 245 mg ở người lớn và thanh thiếu niên là 1 viên/lần/ngày.
Không nên sử dụng thuốc ở người dưới 40 kg vì đây là viên kết hợp cố định liều nên không thể giảm liều.

https://trungtamthuoc.com/

Viên nén bao phim dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg, tenofovir disoproxil 245 mg là viên kết hợp cố định liều và không nên kê đơn cho bệnh nhân yêu cầu điều chỉnh liều. Các sản phẩm riêng biệt của lamivudine, tenofovir disoproxil và dolutegravir hiện có sẵn trong trường hợp chỉ định ngừng hoặc điều chỉnh liều của một trong các thành phần hoạt chất. Trong những trường hợp này, bác sỹ nên tham khảo thông tin của từng thuốc riêng biệt.

Cách dùng

Uống nguyên viên cùng với nước.

Trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng ở trẻ em dưới 12 tuổi do thiếu dữ liệu an toàn và hiệu quả.

Người cao tuổi

Dữ liệu có sẵn bị giới hạn trên việc sử dụng dolutegravir ở bệnh nhân 65 tuổi trở lên. Không có bằng chứng cho thấy bệnh nhân cao tuổi cần một liều khác với người lớn trẻ hơn. Nên sử dụng thận trọng viên nén bao phim dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg, tenofovir disoproxil 245 mg ở người cao tuổi.

Suy thận

Viên nén bao phim dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg, tenofovir disoproxil 245 mg không được khuyến cáo cho người suy thận trung bình hoặc nặng (độ thanh thải creatinin (Cr_{Cl}) < 50 mL/phút). Bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng cần điều chỉnh khoảng liều của lamivudine và tenofovir disoproxil không thể đạt được bằng thuốc kết hợp.

Suy gan

Dược động học của viên nén bao phim dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg, tenofovir disoproxil 245 mg không được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan. Bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận các phản ứng bất lợi.

Nếu ngừng sử dụng viên nén bao phim dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg, tenofovir disoproxil 245 mg ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV, nên theo dõi chặt chẽ bằng chứng của bùng phát viêm gan.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân quá mẫn với dolutegravir, lamivudine, tenofovir hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc. Kết hợp với dofetilide.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Mặc dù ức chế virus bằng liệu pháp kháng retrovirus đã được chứng minh làm giảm đáng kể nguy cơ lây qua đường tình dục, nhưng không thể loại trừ nguy cơ tồn dư. Các biện pháp phòng ngừa lây truyền nên được thực hiện theo các hướng dẫn quốc gia.

Cảnh báo chung

Không nên sử dụng đồng thời viên nén bao phim dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg, tenofovir disoproxil 245 mg với các thuốc khác chứa bất kỳ thành phần cùng hoạt tính nào như dolutegravir, lamivudine hoặc tenofovir disoproxil fumarate, các chất tương tự cytidine như emtricitabine và adefovir dipivoxil.

Truyền nhiễm HIV

Điều trị với viên nén bao phim dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg, tenofovir disoproxil 245 mg không thể loại trừ được nguy cơ truyền nhiễm HIV qua đường tình dục hoặc đường máu, mặc dù nguy cơ có thể giảm. Bệnh nhân nên tiếp tục sử dụng các biện pháp phòng ngừa thích hợp để ngăn ngừa lây truyền HIV.

Bệnh gan

https://trungtamthuoc.com/

Tính an toàn và dược động học của dolutegravir đã không được điều tra ở bệnh nhân bị bệnh gan nặng. Vì thế viên nén bao phim dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg, tenofovir disoproxil 245 mg chỉ nên được sử dụng ở bệnh nhân nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ và theo dõi an toàn chặt chẽ.

Bệnh nhân HIV và đồng nhiễm viêm gan B (HBV) hoặc viêm gan C (HCV)

Bệnh nhân viêm gan B hoặc C mạn tính và được điều trị với phác đồ kết hợp kháng retrovirus có nguy cơ tăng các tác dụng bất lợi nghiêm trọng lên gan hoặc có thể gây tử vong.

Bác sỹ nên tham khảo hướng dẫn điều trị HIV hiện tại cho việc quản lý tối ưu nhiễm HIV ở những bệnh nhân đồng nhiễm HBV.

Lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate cũng là hoạt chất chống lại HBV. Vì thế, ngừng sử dụng viên nén dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg, tenofovir disoproxil 245 mg ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV có thể liên quan đến bùng phát viêm gan cấp tính. Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV ngừng dùng viên nén dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg, tenofovir disoproxil 245 mg phải được theo dõi chặt chẽ cả lâm sàng và xét nghiệm trong ít nhất 4 tháng. Nếu thích hợp, có thể đảm bảo việc tiếp tục điều trị viêm gan B. Ở những bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, không nên ngừng điều trị vì sau khi ngừng có thể xuất hiện đợt bùng phát viêm gan nặng dẫn đến suy gan.

Mối quan tâm đặc biệt về đề kháng nhóm integrase

Quyết định sử dụng dolutegravir với sự xuất hiện của đề kháng nhóm integrase nên xem xét đến hoạt tính của dolutegravir bị giảm đáng kể đối với các chủng virus chứa Q148 + ≥ 2 các đột biến thứ cấp G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Ở mức độ mà dolutegravir cung cấp thêm hiệu quả trong sự hiện diện của sự đề kháng nhóm integrase là không chắc chắn.

Các phản ứng quá mẫn

Các phản ứng quá mẫn đã được báo cáo với dolutegravir, đặc trưng bởi phát ban, triệu chứng thể trạng, và đôi khi, rối loạn chức năng cơ quan, bao gồm phản ứng gan nặng. Cần ngừng ngay dolutegravir và các thuốc nghi ngờ khác nếu có dấu hiệu hoặc triệu chứng của phản ứng quá mẫn (bao gồm, nhưng không giới hạn, phát ban nặng hoặc phát ban cùng với các enzym gan tăng, sốt, khó chịu, mệt mỏi, đau cơ hoặc khớp, phồng rộp, miệng tổn thương, viêm kết mạc, phù mặt, tăng bạch cầu ái toan, phù mạch). Cần theo dõi tình trạng lâm sàng bao gồm aminotransferases và bilirubin trong gan. Trì hoãn trong ngừng điều trị với dolutegravir hoặc các hoạt chất có thể nghi ngờ khác sau khi khởi phát quá mẫn có thể dẫn đến phản ứng dị ứng nguy hiểm đến tín mạng.

Chức năng thận

Tenofovir được đào thải chủ yếu bằng thận thông qua sự kết hợp giữa lọc cầu thận và hoạt động bài tiết ở ống thận. Do đó, độ thanh thải bị giảm ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Có rất ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarate ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận (< 80 mL/phút). Ở những bệnh nhân này, chỉ nên sử dụng viên Dolatevir nếu lợi ích của điều trị được xem là lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn.

Ở bệnh nhân suy thận vừa và nặng, thời gian bán thải của lamivudine trong huyết tương tăng do giảm thanh thải. Khuyến cáo giảm liều cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 mL/phút, không khuyến cáo sử dụng viên Dolatevir cho đối tượng này vì không thể giảm liều phù hợp với thuốc kết hợp.

Suy thận, suy gan, tăng creatinin, giảm phosphat máu và bệnh ống thận gần (bao gồm hội chứng Fanconi) đã được báo cáo với việc sử dụng tenofovir disoproxil fumarate trong thực hành lâm sàng. Khuyến cáo rằng độ thanh thải creatinin được tính toán ở tất cả các bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị và phù hợp về mặt lâm sàng trong quá trình điều trị với Dolatevir. Thường xuyên theo dõi độ thanh thải creatinin và phosphat huyết thanh ở những bệnh nhân có nguy cơ suy thận.

https://trungtamthuoc.com/

Ở những bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil fumarate, chức năng thận cần được đánh giá lại trong vòng 1 tuần, bao gồm đo đường huyết, kali huyết và nồng độ glucose trong nước tiểu, nếu phosphat huyết thanh < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) hoặc độ thanh thải creatinin giảm xuống dưới 50 mL/phút. Cũng nên xem xét sử dụng ngắt quãng với Dolatevir ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin giảm xuống dưới 50 mL/phút hoặc phosphat huyết thanh giảm xuống dưới 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L).

Nên tránh dùng đồng thời Dolatevir với các thuốc gây độc thận (như aminoglycoside, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2). Nếu không thể tránh sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarate với các thuốc gây độc thận, nên theo dõi chức năng thận hàng tuần.

Ảnh hưởng lên xương

Trong một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, giảm mật độ khoáng xương của xương cột sống và thay đổi các chỉ số sinh học xương so với ban đầu đã được quan sát ở cả hai nhóm điều trị, nhưng nhóm điều trị tenofovir disoproxil fumarate lớn hơn đáng kể so với nhóm được điều trị bằng stavudin (mỗi nhóm kết hợp với lamivudine và efavirenz) vào tuần thứ 144. Giảm mật độ khoáng xương của xương hông lớn hơn đáng kể trong nhóm này đến 96 tuần. Tuy nhiên, không có tăng nguy cơ gãy xương hoặc bằng chứng cho các bất thường xương có liên quan đến lâm sàng trong 144 tuần.

Tenofovir đã được nghiên cứu ở trẻ em bị nhiễm HIV-1 từ 12 tuổi trở lên. Trong điều kiện bình thường, mật độ xương tăng nhanh ở nhóm tuổi này. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ trung bình của mật độ xương thấp hơn ở nhóm điều trị tenofovir so với nhóm dùng giả dược. Tăng chiều cao dường như không bị ảnh hưởng. Các dấu hiệu về tăng chiều cao ở những trẻ em được điều trị bằng tenofovir từ 12 tuổi trở lên phù hợp với những tác động được ghi nhận ở người lớn. Do những tác dụng có thể có của tenofovir đối với sự trao đổi chất của xương, nên dùng cho trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi nếu các lợi ích vượt quá nguy cơ.

Các bất thường về xương (thường xuyên gây gãy xương) có thể liên quan đến bệnh ống thận gần. Nếu có nghi ngờ bất thường về xương thì nên tham khảo ý kiến thích hợp.

Nhiễm toan lactic

Nhiễm toan lactic là một biến chứng hiếm nhưng rất nguy hiểm đến tính mạng liên quan đến việc sử dụng thuốc ức chế enzym sao chép ngược nucleoside (NRTI). Một vài thuốc khác nhóm này được biết là gây ra nhiễm toan lactic. Các dữ liệu tiền lâm sàng và lâm sàng cho thấy nguy cơ xảy ra nhiễm toan lactic, được xem là tác dụng mang tính giả định của các chất tương tự nucleoside, rất thấp đối với tenofovir disoproxil fumarate và lamivudine. Tuy nhiên, rủi ro này không thể bị loại trừ. Nhiễm toan lactic có thể xảy ra sau 1 tháng đến vài tháng điều trị NRTI. Bệnh nhân bị tăng lactat huyết có thể không có triệu chứng, bệnh nặng hoặc có các triệu chứng không đặc hiệu như khó thở, mệt mỏi, buồn nôn, nôn, tiêu chảy và đau bụng. Các yếu tố nguy cơ về nhiễm toan lactic liên quan đến NRTI bao gồm giới tính nữ và béo phì. Bệnh nhân có nguy cơ gia tăng nên được giám sát chặt chẽ về lâm sàng. Tuy nhiên, không khuyến cáo sàng lọc tăng lactat máu ở những bệnh nhân không triệu chứng điều trị với NRTI. Các bệnh nhân có triệu chứng thường có nồng độ > 5 mmol/L và cần ngừng tất cả các NRTI. Mức acid lactic > 10 mmol/L thường là trường hợp y tế khẩn cấp.

Rối loạn phân bố mỡ và chuyển hóa

Phác đồ điều trị ARV phối hợp có liên quan với việc phân bố lại mỡ cơ thể (rối loạn phân bố mỡ) ở những bệnh nhân nhiễm HIV. Trong khi đối với một số thuốc kháng retrovirus khác có bằng chứng đáng kể cho phản ứng bất lợi này, bằng chứng cho thấy tenofovir và lamivudine là các tác nhân yếu; thực tế, chuyển từ một chất tương tự thymidine (như stavudine) sang tenofovir đã được chứng minh là làm tăng chất béo chân tay ở những bệnh nhân bị teo mỡ. Một nguy cơ cao về rối loạn phân bố mỡ có liên quan ví dụ như với tuổi già của bệnh nhân, kéo dài thời gian điều trị kháng

https://trungtamthuoc.com/

retrovirus và các rối loạn chuyển hóa liên quan. Xét nghiệm lâm sàng bao gồm đánh giá các dấu hiệu phân bố lại chất béo. Cần xem xét việc đo nồng độ lipid huyết thanh và mức glucose trong máu cũng như việc quản lý thích hợp các rối loạn lipid.

Hội chứng phục hồi miễn dịch

Ở những bệnh nhân HIV bị suy giảm miễn dịch trầm trọng ở thời điểm bắt đầu điều trị thuốc ARV kết hợp (CART), phản ứng viêm với các mầm bệnh cơ hội không có triệu chứng hoặc các mầm bệnh cơ hội tồn tại có thể phát sinh và gây ra các tình trạng lâm sàng nghiêm trọng hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng. Thông thường, các phản ứng như vậy đã được quan sát thấy trong vài tuần đầu hoặc vài tháng bắt đầu CART. Các ví dụ có liên quan là viêm võng mạc do *cytomegalovirus*, nhiễm trùng do mycobacterial toàn thân và/hoặc tại chỗ, và viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* gây ra. Bất kỳ triệu chứng viêm nào cần được đánh giá và điều trị khi cần thiết.

Các rối loạn tự miễn (như bệnh Graves) cũng đã được báo cáo là xảy ra trong quá trình tái tạo miễn dịch, tuy nhiên, thời điểm báo cáo khởi phát biến đổi hơn và những sự kiện này có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

Mức độ sinh hóa gan cao phù hợp với hội chứng phục hồi miễn dịch đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan B và/hoặc C khi bắt đầu điều trị bằng thuốc dolutegravir. Theo dõi sinh hóa gan được khuyến cáo ở những bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan B và/hoặc C. Cần đặc biệt chú ý đến việc bắt đầu điều trị hoặc duy trì liệu pháp viêm gan B hiệu quả (tham khảo các hướng dẫn điều trị) khi bắt đầu phác đồ điều trị dựa trên dolutegravir trên bệnh nhân đồng nhiễm HBV.

Rối loạn chức năng ty thể

Các chất tương tự nucleoside và nucleotide đã được chứng minh, trong *in vitro* và *in vivo*, gây ra một mức độ khác nhau của sự suy giảm ty thể. Đã có báo cáo về rối loạn chức năng ty lạp thể ở trẻ sơ sinh âm tính HIV phơi nhiễm trong tử cung và/hoặc sau sinh với các chất tương tự nucleoside. Các tác dụng bất lợi chính được báo cáo là rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính) và rối loạn chuyển hóa (tăng lactat huyết, tăng mỡ máu). Những sự kiện này thường mang tính tạm thời. Một số rối loạn thần kinh muộn đã được báo cáo (tăng trương lực cơ, co giật, hành vi bất thường). Các rối loạn thần kinh là thoáng qua hoặc vĩnh viễn hiện nay không rõ. Bất cứ trẻ em nào bị phơi nhiễm trong tử cung với các chất tương tự như nucleoside và nucleotide, ngay cả trẻ có HIV âm tính, cần được theo dõi lâm sàng và xét nghiệm và cần được điều tra đầy đủ về rối loạn chức năng ty lạp thể có thể xảy ra trong trường hợp có các dấu hiệu hoặc triệu chứng có liên quan. Những phát hiện này không ảnh hưởng đến các khuyến cáo hiện nay của quốc gia về sử dụng liệu pháp kháng retrovirus ở phụ nữ có thai để ngăn ngừa lây lan HIV theo chiều dọc.

Viêm tụy

Điều trị với viên nén dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg, tenofovir disoproxil 245 mg cần được ngừng ngay nếu có dấu hiệu lâm sàng, triệu chứng hoặc các bất thường trong phòng thí nghiệm gợi ý viêm tụy xảy ra.

Nhiễm trùng cơ hội

Bệnh nhân được điều trị kháng retrovirus có thể tiếp tục phát triển các nhiễm trùng cơ hội và các biến chứng khác của nhiễm HIV. Do đó bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ bởi các bác sỹ hoặc các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khoẻ có kinh nghiệm trong điều trị nhiễm HIV.

Các tương tác thuốc

Các yếu tố làm giảm nồng độ của dolutegravir nên tránh khi có sự đề kháng của nhóm integrase. Điều này bao gồm việc sử dụng đồng thời với các sản phẩm thuốc làm giảm nồng độ dolutegravir (như các chất kháng acid chứa magnesi/nhôm, chất bổ sung sắt và calci, vitamin và các chất gây

https://trungtamthuoc.com/

cảm ứng, etravirine (không được tăng cường các chất ức chế protease), tipranavir/ritonavir, rifampicin, một số thuốc chống động kinh).

Dolutegravir làm tăng nồng độ metformin. Nên cân nhắc điều chỉnh liều lượng của metformin khi bắt đầu và ngừng sử dụng đồng thời dolotegravir với metformin, để duy trì sự kiểm soát đường huyết. Metformin được thải trừ qua thận và do đó phải theo dõi chức năng thận khi điều trị đồng thời với dolutegravir. Sự kết hợp này có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic ở bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin ở giai đoạn 3a [Cr_{Cl}] 45 – 59 mL/phút) và khuyến cáo cần thận trọng. Xem xét giảm liều metformin.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời dolotegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil 50 mg/300 mg/245 mg và didanosine vì nồng độ didanosine tăng lên đáng kể sau khi dùng chung với tenofovir disoproxil fumarate.

Hoại tử xương

Mặc dù nguyên nhân được xem là đa tác nhân (bao gồm sử dụng corticosteroid, biphosphonate, uống rượu, ức chế miễn dịch nặng, chỉ số khối cơ thể cao hơn), trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo ở những bệnh nhân có bệnh HIV tiến triển và/hoặc tiếp xúc lâu dài với CART. Bệnh nhân nên được tư vấn để tìm lời khuyên y tế nếu họ gặp đau nhức khớp, cứng khớp hoặc khó vận động.

Người cao tuổi

Bệnh nhân người cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận, do đó cần thận trọng khi điều trị với tenofovir disoproxil fumarate cho đối tượng này.

Tá dược

Sản phẩm này chứa lactose, do đó cần thận trọng ở bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp được galactose, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose – galactose.

Thuốc chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản "không chứa natri".

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

Phụ nữ có thai

Lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra những tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp của tenofovir disoproxil fumarate đối với sự phát triển của thai phụ, phát triển của thai nhi, sự sinh đẻ hoặc sự phát triển sau sinh. Ở người, sự an toàn của tenofovir trong thai kỳ chưa được thiết lập đầy đủ. Số lượng đầy đủ của sự phơi nhiễm trong ba tháng đầu tiên đã được theo dõi, tuy nhiên, phát hiện ít nhất là tăng gấp hai lần nguy cơ khuyết tật bẩm sinh về mặt tổng thể. Không thấy gia tăng khuyết tật khi sinh.

Không có tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh đã được báo cáo cho lamivudine. Tuy nhiên, không thể loại trừ nguy cơ cho thai nhi.

Dolutegravir

Có rất ít số liệu từ việc sử dụng dolutegravir ở phụ nữ có thai. Tác dụng của dolutegravir đối với thai kỳ ở người chưa được biết. Trong các nghiên cứu độc tính về sinh sản ở động vật, dolutegravir được cho thấy qua hàng rào nhau thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra các tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với độc tính sinh sản. Dolutegravir nên được sử dụng trong thời gian mang thai chỉ khi lợi ích cao hơn nguy cơ tiềm ẩn đối với bào thai.

Phụ nữ cho con bú

Lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate

Trong các nghiên cứu trên động vật, người ta đã chỉ ra rằng tenofovir được bài tiết ra sữa. Không biết liệu tenofovir có bài tiết trong sữa người hay không. Lamivudine được bài tiết vào sữa mẹ.

https://trungtamthuoc.com/

Những khuyến cáo hiện nay về HIV và cho con bú sữa mẹ (ví dụ như của WHO) cần được tham khảo trước khi tư vấn cho bệnh nhân về vấn đề này. Các lựa chọn ưu tiên có thể khác nhau tùy thuộc vào hoàn cảnh địa phương.

Dolutegravir

Không biết liệu dolutegravir có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Dữ liệu độc tính ở động vật đã cho thấy sự bài tiết của dolutegravir trong sữa. Ở những con chuột đang cho con bú dùng liều đơn 50 mg/kg sau khi sinh 10 ngày, dolutegravir được phát hiện trong sữa ở nồng độ thường cao hơn máu. Khuyến cáo rằng phụ nữ nhiễm HIV không cho trẻ bú mẹ trong bất kỳ trường hợp nào để tránh lây truyền HIV.

Khả năng sinh sản

Dolutegravir

Không có dữ liệu về tác động của dolutegravir đối với khả năng sinh sản của nam hay nữ. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy dolutegravir không có ảnh hưởng đối với khả năng sinh sản của nam hay nữ.

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

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của dolutegravir lên khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Tuy nhiên, bệnh nhân cần được thông báo rằng chóng mặt được báo cáo trong quá trình điều trị với dolutegravir. Tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và phản ứng bất lợi của dolutegravir nên được ghi nhớ khi xem xét khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc của bệnh nhân.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Tương tác liên quan đến lamivudine

Sử dụng đồng thời với trimethoprim/sulfamethoxazole làm nồng độ của lamivudine tăng lên khoảng 40%. Không cần thiết phải điều chỉnh liều dolotegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil 50 mg/300 mg/245 mg. Lamivudine không ảnh hưởng đến dược động học của trimethoprim hay sulfamethoxazole.

Tương tác liên quan đến tenofovir

Didanosine

Không nên dùng chung tenofovir disoproxil fumarate và didanosine.

Các thuốc được thải trừ qua thận

Vì tenofovir chủ yếu được thải trừ bởi thận, nên dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarate với các sản phẩm làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh bài tiết qua ống thận thông qua các protein vận chuyển hOAT 1, hOAT 3 hoặc MRP 4 (ví dụ cidofovir) có thể làm tăng nồng độ tenofovir huyết thanh và/hoặc các thuốc dùng đồng thời.

Nên tránh sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarate với một sản phẩm thuốc độc thận, như aminoglycoside, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2.

Sử dụng tacrolimus có thể ảnh hưởng đến chức năng thận, nên theo dõi chặt chẽ khi dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarate.

Tương tác giữa tenofovir disoproxil fumarate và các thuốc khác

Tương tác giữa lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 300 mg/300 mg và các chất ức chế HIV protease, cũng như các thuốc kháng virus khác với chất ức chế protease, được liệt kê trong bảng dưới đây (tăng phơi nhiễm là "↑", giảm phơi nhiễm là "↓", không thay đổi là "↔", hai lần một ngày một lần là "b.i.d.", và một lần một ngày là "q.d.").

https://trungtamthuoc.com/

Thuốc theo phạm vi điều trị (liều là mg)	*Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc Trung bình % thay đổi trong AUC, C_{max}, C_{min}*	*Khuyến nghị liên quan đến dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarate 300 mg*
Kháng retrovirus		
Ức chế protease		
Atazanavir (400 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C_{max}: ↓ 21% C_{min}: ↓ 40% Tenofovir: AUC: ↑ 24% C_{max}: ↑ 14% C_{min}: ↑ 22%	Nếu atazanavir và lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 300 mg/ 300 mg được dùng đồng thời, atazanavir nên được sử dụng ở liều 300 q.d. cùng với ritonavir 100 q.d.
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C_{max}: ↓ 28% C_{min}: ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↑ 34% C_{min}: ↑ 29%	Không cần điều chỉnh liều. Nồng độ tenofovir tăng có thể có làm tăng các tác dụng không mong muốn, bao gồm rối loạn chức năng thận. Cần theo dõi chức năng thận chặt chẽ.
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Không có ảnh hưởng đáng kể lên các thông số PK của lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51%	Không cần điều chỉnh liều. Nồng độ tenofovir tăng có thể làm tăng các tác dụng không mong muốn, bao gồm rối loạn chức năng thận. Cần theo dõi chức năng thận chặt chẽ.
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Không có ảnh hưởng đáng kể lên các thông số PK của darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	Không cần điều chỉnh liều. Nồng độ tenofovir tăng có thể làm tăng các tác dụng không mong muốn, bao gồm rối loạn chức năng thận. Cần theo dõi chức năng thận chặt chẽ.
NRTIs (Các thuốc ức chế enzym sao chép ngược nucleosid)		
Didanosine (400 q.d.)	Dùng kết hợp tenofovir disoproxil và didanosine dẫn đến tăng nồng độ didanosine toàn thân 40 – 60%.	Dùng đồng thời Dolatevir và didanosine không được khuyến cáo. Tăng nồng độ didanosine toàn thân có thể làm tăng nguy cơ các tác dụng phụ liên quan đến didanosine.

https://trungtamthuoc.com/

		Trường hợp hiếm, viêm tụy và nhiễm acid lactic, một số trường hợp tử vong đã được báo cáo. Dùng kết hợp tenofovir disoproxil và didanosine với liều 400 mg/ngày có liên quan đến giảm đáng kể số lượng tế bào CD4, có thể do tương tác nội bào tăng phosphoryl hóa didanosine. Giảm liều 250 mg didanosine cùng với tenofovir disoproxil có liên quan đến báo cáo tăng tỷ lệ điều trị virus thất bại trong một vài kết hợp điều trị nhiễm HIV-1 thử nghiệm.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C_{max}: ↔	Tenofovir disoproxil không nên được sử dụng đồng thời với adefovir dipivoxil.
Entecavir	AUC: ↔ C_{max}: ↔	Không có tương tác dược động học có ý nghĩa trên lâm sàng khi dùng tenofovir disoproxil cùng với entecavir.

Các nghiên cứu thực hiện với các thuốc khác

Không có sự tương tác dược động học đáng kể về lâm sàng khi dùng lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 300 mg/300 mg cùng với indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ritonavir tăng cường), methadone, ribavirin, rifampicin, tacrolimus, hoặc thuốc tránh thai hormone norgestimate/ethinyl oestradiol.

Ảnh hưởng của thức ăn

Tenofovir disoproxil fumarate phải được dùng chung với thức ăn vì thức ăn làm tăng khả dụng sinh học của tenofovir.

Các tương tác liên quan đến dolutegravir

Ảnh hưởng của các tác nhân khác lên dược động học của dolutegravir

Tất cả các yếu tố làm giảm nồng độ của dolutegravir nên tránh khi có sự đề kháng integrase. Dolutegravir được loại bỏ chủ yếu qua sự trao đổi chất của UGT1A1. Dolutegravir cũng là cơ chất của UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, và BCRP, do đó các thuốc gây cảm ứng những enzym này có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương của dolutegravir và làm giảm hiệu quả điều trị của dolutegravir.

Sử dụng đồng thời dolutegravir và các thuốc khác ức chế những enzym này có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của dolutegravir. Sự hấp thu dolutegravir bị giảm bởi các thuốc kháng acid.

Ảnh hưởng của dolutegravir lên dược động học của các thuốc khác

In vivo, dolutegravir không có ảnh hưởng lên midazolam, một đầu dò CYP3A4. Dựa trên dữ liệu *in vivo* và/hoặc *in vitro*, dolutegravir không được dự kiến sẽ ảnh hưởng đến dược động học của các thuốc là cơ chất của bất kỳ loại enzym hoặc chất vận chuyển chính như CYP3A4, CYP2C9 và P-gp.

https://trungtamthuoc.com/

In vitro, dolutegravir ức chế vận chuyển cation hữu cơ 2 ở thận (OCT2) và chất vận chuyển đa thuốc và chất độc (MATE) 1. *In vivo*, giảm độ thanh thải creatinin xuống 10 – 14% (tỷ lệ bài tiết phụ thuộc vào vận chuyển OCT2 và MATE-1) đã được quan sát thấy ở bệnh nhân. *In vivo*, dolutegravir có thể làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương những thuốc bài tiết phụ thuộc vào OCT2 hoặc MATE-1 (ví dụ dofetilide, metformin).

In vitro, dolutegravir ức chế vận chuyển hấp thu qua thận, vận chuyển anion hữu cơ (OAT1) và OAT3. Dựa trên dữ liệu dược động học *in vivo* của tenofovir, cơ chất DAT còn hạn chế, sự ức chế OAT1 trong cơ thể là không chắc. Ức chế OAT3 chưa được nghiên cứu *in vivo*. Dolutegravir có thể làm tăng nồng độ các thuốc trong huyết thanh có sự bài tiết phụ thuộc vào OAT3.

Sự tương tác được thiết lập và theo lý thuyết với các thuốc kháng retrovirus đã được lựa chọn và các sản phẩm thuốc không phải thuốc kháng retrovirus được liệt kê trong bảng dưới.

Bảng tương tác với dolutegravir

Tương tác giữa dolutegravir và các thuốc dùng đồng thời được liệt kê trong bảng (tăng là "↑", giảm là "↓", không thay đổi là "↔", diện tích dưới đường cong nồng độ so với đường cong thời gian là "AUC", nồng độ quan sát tối đa là "C_{max}", nồng độ vào cuối khoảng liều dùng là "Cτ").

Thuốc theo phạm vi điều trị	***Thay đổi trung bình do tương tác***	***Các khuyến cáo liên quan đến phối hợp thuốc***
Các thuốc kháng virus HIV		
Thuốc ức chế enzym sao chép ngược không phải nucleoside		
Etravirine không tăng cường chất ức chế protease	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% Cτ ↓ 88% Etravirine ↔ (cảm ứng enzym CYP3A và UGT1A1)	Etravirine không tăng cường chất ức chế protease làm giảm nồng độ dolutegravir trong huyết tương. Liều khuyến cáo của dolutegravir là 50 mg x 2 lần/ngày cho bệnh nhân dùng etravirine không tăng cường chất ức chế protease. Không sử dụng dolutegravir với etravirine nếu không dùng đồng thời atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir hoặc lopinavir/ritonavir ở bệnh nhân kháng INI.
Lopinavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% Cτ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Không cần điều chỉnh liều.
Darunavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% Cτ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Không cần điều chỉnh liều.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57%	Liều khuyến cáo của dolutegravir là 50 mg x 2 lần/ngày khi dùng đồng thời với

https://trungtamthuoc.com/

	C_{max} ↓ 39% Cτ ↓ 75% Efavirenz ↔ (kiểm soát tiền sử) (cảm ứng enzym CYP3A và UGT1A1)	efavirenz. Nên xem xét sự có mặt của các loại kết hợp thay thế đề kháng integrase khác mà không bao gồm efavirenz.
Nevirapine	Dolutegravir ↓ (Chưa được nghiên cứu, mức độ phơi nhiễm giảm tương tự như enfavirenz do cảm ứng)	Liều khuyến cáo của dolutegravir là 50 mg x 2 lần/ngày khi phối hợp với nevirapine. Nên xem xét sự có mặt của các loại kết hợp thay thế đề kháng integrase khác mà không bao gồm nevirapine.
Rilpivirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% Cτ ↑ 22% Rilpivirine ↔	Không cần điều chỉnh liều.
Thuốc ức chế men sao chép ngược nucleoside (NRTI)		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% Cτ ↓ 8% Tenofovir ↔	Không cần điều chỉnh liều.
Chất ức chế protease		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% Cτ ↑ 180% Atazanavir ↔ (kiểm soát tiền sử) (ức chế enzym CYP3A và UGT1A1)	Không cần điều chỉnh liều. Không nên dùng dolutegravir cao hơn 50 mg x 2 lần/ngày khi kết hợp với atazanavir do thiếu dữ liệu.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% Cτ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (ức chế enzym CYP3A và UGT1A1)	Không cần điều chỉnh liều. Không nên dùng dolutegravir cao hơn 50 mg x 2 lần/ngày khi kết hợp với atazanavir do thiếu dữ liệu.
Tipranavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% Cτ ↓ 76% (cảm ứng enzym CYP3A và UGT1A1)	Liều khuyến cáo của dolutegravir là 50 mg x 2 lần/ngày khi phối hợp với tipranavir/ritonavir nếu không có kháng integrase. Nên tránh phối hợp này khi có mặt sự đề kháng integrase.
Fosamprenavir/ ritonavir	Dolutegravir↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% Cτ ↓ 49%	Không cần điều chỉnh liều khi không có kháng integrase. Với sự có mặt của các kết hợp thay thế đề kháng integrase, các

https://trungtamthuoc.com/

	(cảm ứng enzym CYP3A và UGT1A1)	loại kết hợp thay thế không bao gồm fosamprenavir/ritonavir nên được xem xét.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6%	Không cần điều chỉnh liều.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% Cτ ↓ 38% (cảm ứng enzym CYP3A và UGT1A1)	Không cần điều chỉnh liều.
Các thuốc kháng virus khác		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% Cτ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir không làm thay đổi nồng độ trong huyết tương của dolutegravir đến mức có liên quan về mặt lâm sàng. Dolutegravir không làm thay đổi nồng độ daclatasvir trong huyết tương. Không cần điều chỉnh liều.
Các thuốc khác		
Thuốc chẹn kênh kali		
Fampridine (dalfampridine)	Fampridine ↑	Phối hợp với dolutegravir có khả năng gây co giật do tăng nồng độ fampridine trong huyết tương thông qua sự ức chế của chất vận chuyển OCT2. Chưa có nghiên cứu nào về phối hợp này. Chống chỉ định kết hợp fampridine với dolutegravir.
Thuốc chống co giật		
Carbamazepine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% Cτ ↓ 73%	Liều khuyến cáo của dolutegravir là 50 mg x 2 lần/ngày khi phối hợp với carbamazepine. Các lựa chọn thay thế cho carbamazepine nên được sử dụng khi có thể đối với bệnh nhân kháng INI.
Phenobarbital Phenytoin Oxcarbazepine	Dolutegravir ↓ (Chưa nghiên cứu, dự đoán giảm do cảm ứng các enzym CYP3A và UGT1A1, giảm nồng độ tương tự như quan sát được ở carbamazepine)	Liều khuyến cáo của dolutegravir là 50 mg x 2 lần/ngày khi phối hợp với các thuốc gây cảm ứng này. Các phối hợp thay thế không bao gồm những thuốc cảm ứng chuyển hóa này nên được sử dụng khi có thể đối với bệnh nhân kháng INI.
Thuốc kháng nấm Azole		
Ketoconazole Fluconazole Itraconazole	Dolutegravir ↔ (Chưa nghiên cứu)	Không cần điều chỉnh liều. Dựa trên dữ liệu từ các chất ức chế CYP3A4 khác, không dự kiến sự gia tăng rõ rệt.

https://trungtamthuoc.com/

Posaconazole Voriconazole		
Thảo dược		
St. John's wort	Dolutegravir ↓ (Chưa nghiên cứu, dự đoán giảm do cảm ứng các enzym CYP3A và UGT1A1, giảm nồng độ tương tự như quan sát được ở carbamazepine)	Liều khuyến cáo của dolutegravir là 50 mg x 2 lần/ngày khi phối hợp với *St. John's wort*. Nên sử dụng các kết hợp thay thế không bao gồm *St. John's wort* khi có thể đối với bệnh nhân kháng INI.
Thuốc kháng acid và các sản phẩm bổ sung		
Thuốc kháng acid chứa nhôm/magnesi	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% (Liên kết phức hợp với các ion nhiều hóa trị)	Nên uống các thuốc kháng acid có chứa magnesi/nhôm cách xa thời gian dùng dolutegravir (tối thiểu sau 2 giờ hoặc trước 6 giờ).
Bổ sung calci	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (Liên kết phức hợp với các ion nhiều hóa trị)	Bổ sung calci, sắt hay multivitamin cần được sử dụng cách xa thời điểm dùng dolutegravir (tối thiểu 2 giờ sau hoặc 6 giờ trước khi uống thuốc này).
Bổ sung sắt	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56% (Liên kết phức hợp với các ion nhiều hóa trị)	
Multivitamin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C_{24} ↓ 32% (Liên kết phức hợp với các ion nhiều hóa trị)	
Corticosteroid		
Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% C_{τ} ↑ 17%	Không cần điều chỉnh liều.
Thuốc điều trị đái tháo đường		
Metformin	Metformin ↑ Khi phối hợp với dolutegravir 50 mg x 1 lần/ngày: Metformin AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% Khi phối hợp với dolutegravir 50 mg x 2 lần/ngày:	Cần cân nhắc điều chỉnh liều metformin khi bắt đầu và ngừng phối hợp thuốc này với metformin để duy trì kiểm soát đường huyết. Ở bệnh nhân suy thận trung bình, nên cân nhắc điều chỉnh liều metformin khi phối hợp với dolutegravir, vì tăng nguy cơ nhiễm acid lactic ở bệnh nhân suy thận trung bình do tăng nồng độ metformin.

https://trungtamthuoc.com/

	Metformin AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111%	
Thuốc kháng Mycobacteria		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% Cτ ↓ 72% (cảm ứng enzym CYP3A và UGT1A1)	Liều khuyến cáo của dolutegravir là 50 mg x 2 lần/ngày khi phối hợp với rifampicin. Nên tránh phối hợp này khi có mặt sự đề kháng integrase.
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% Cτ ↓ 30% (cảm ứng enzym CYP3A và UGT1A1)	Không cần điều chỉnh liều.
Thuốc tránh thai đường uống		
Ethinyl estradiol (EE) và Norgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	Dolutegravir không có tác dụng dược lực học đối với hormon tạo hoàng thể (LH), hormon kích thích nang trứng (FSH) và progesterone. Không cần điều chỉnh liều thuốc tránh thai đường uống khi phối hợp với dolutegravir.
Thuốc giảm đau		
Methadone	Dolutegravir ↔ Methadone ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% Cτ ↓ 1%	Không cần điều chỉnh liều của 2 thuốc.

Trẻ em

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

Tương kỵ

Không có.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate

Các tác dụng bất lợi được xem là ít nhất có thể liên quan đến điều trị bằng lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan và tần suất. Các tần suất được xác định là rất thường gặp (ADR > 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10000), không rõ (tần số không thể ước lượng được từ dữ liệu sẵn có).

Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết

Rất thường gặp: Giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu (đôi khi nặng), giảm tiểu cầu.

Rất hiếm gặp: Bất sản hồng cầu đơn thuần.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Rất thường gặp: Giảm phosphat huyết.

Ít gặp: Hạ kali máu.

Hiếm gặp: Nhiễm toan lactic.

Rối loạn hệ thần kinh

https://trungtamthuoc.com/

Rất thường gặp: Chóng mặt.
Thường gặp: Đau đầu và mất ngủ.
Rất hiếm gặp: Bệnh thần kinh ngoại vi.
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất
Thường gặp: Ho, triệu chứng mũi.
Rối loạn tiêu hóa
Rất thường gặp: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn.
Thường gặp: Đau bụng, chướng bụng, đầy hơi.
Hiếm gặp: Viêm tụy, tăng amylase huyết thanh.
Rối loạn gan mật
Ít gặp: Enzym gan tăng.
Hiếm gặp: Viêm gan, gan nhiễm mỡ.
Rối loạn da và mô dưới da
Rất thường gặp: Phát ban.
Thường gặp: Rụng tóc.
Hiếm gặp: Phù mạch.
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết
Thường gặp: Đau khớp, rối loạn cơ.
Ít gặp: Tiêu cơ vân, yếu cơ.
Hiếm gặp: Nhuyễn xương (biểu hiện như đau xương và thường xuyên gãy xương), bệnh cơ.
Không rõ: Hoại tử xương.
Rối loạn thận và tiết niệu
Ít gặp: Tăng creatinin, bệnh ống thận gần (bao gồm hội chứng Fanconi).
Hiếm gặp: Suy thận cấp, suy thận, hoại tử ống thận cấp tính, viêm thận (bao gồm viêm thận kẽ cấp tính), bệnh đái nhạt do thận.
Rối loạn toàn thân và tại chỗ
Rất thường gặp: Suy nhược.
Thường gặp: Mệt mỏi, khó chịu, sốt.
Không rõ: Hội chứng phục hồi miễn dịch.
Các phản ứng bất lợi sau, đã được liệt kê theo hệ cơ quan như trên, có thể xuất hiện là kết quả của bệnh ống thận gần như: tiêu cơ vân, yếu cơ, nhuyễn xương (biểu hiện như đau xương và thường xuyên gãy xương), hạ kali máu, bệnh cơ và giảm phosphat máu. Những sự kiện này không được xem là liên quan nhân quả với liệu pháp tenofovir disoproxil fumarate khi không có bệnh ống thận gần.
Ở những bệnh nhân bị nhiễm HBV, các bằng chứng lâm sàng và xét nghiệm cho thấy sự gia tăng viêm gan đã xảy ra sau khi ngừng điều trị HBV.
Dolutegravir
Tóm tắt dữ liệu an toàn
Các phản ứng có hại ít nhất có thể liên quan đến dolutegravir được liệt kê theo hệ cơ quan và tần suất. Các tần suất được xác định là rất thường gặp (ADR > 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10000), không rõ (tần số không thể ước lượng được từ dữ liệu sẵn có).
Rối loạn hệ miễn dịch
Ít gặp: Quá mẫn, hội chứng phục hồi miễn dịch.
Rối loạn tâm thần
Thường gặp: Mất ngủ, giấc mơ bất thường, trầm cảm, lo lắng.

https://trungtamthuoc.com/

Ít gặp: Ý tưởng tự tử hay cố gắng tự sát (đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử trầm cảm hoặc bệnh tâm thần).

Rối loạn hệ thần kinh

Rất thường gặp: Đau đầu.

Thường gặp: Chóng mặt.

Rối loạn tiêu hóa

Rất thường gặp: Buồn nôn, tiêu chảy.

Thường gặp: Nôn, đầy hơi, đau bụng trên, đau bụng, bụng khó chịu.

Rối loạn gan mật

Thường gặp: Tăng alanine aminotransferase (ALT) và/hoặc aspartate aminotransferase (AST).

Ít gặp: Viêm gan.

Hiếm gặp: Suy gan cấp tính, tăng bilirubin (phối hợp với tăng các transaminase).

Rối loạn da và mô dưới da

Thường gặp: Phát ban, ngứa.

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết

Ít gặp: Đau khớp, đau cơ.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ

Thường gặp: Mệt mỏi.

Xét nghiệm

Thường gặp: Tăng creatine phosphokinase (CPK).

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn

Thay đổi trong xét nghiệm sinh hóa

Tăng creatinin huyết thanh xảy ra trong tuần đầu điều trị với dolutegravir và duy trì ổn định thông qua 48 tuần. Sự thay đổi so với ban đầu là 9,96 µmol/L đã được quan sát thấy sau 48 tuần điều trị. Tăng creatinin được so sánh bởi các phác đồ nền khác nhau. Những thay đổi này không được xem là có liên quan lâm sàng vì chúng không phản ánh sự thay đổi tỷ lệ lọc cầu thận.

Đồng nhiễm với viêm gan B hoặc C

Trong các nghiên cứu pha III, bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan B và/hoặc C được phép đăng ký vào nghiên cứu, với điều kiện các bài kiểm tra về gan không vượt quá 5 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN). Nhìn chung, dữ liệu an toàn của bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan B và/hoặc C tương tự như ở bệnh nhân viêm gan B hoặc C, mặc dù tỷ lệ bất thường AST và ALT cao hơn ở nhóm đồng nhiễm viêm gan B và/hoặc C cho tất cả các nhóm điều trị. Mức độ tăng cao về sinh hóa gan phù hợp với hội chứng phục hồi miễn dịch đã được quan sát thấy ở một số đối tượng đồng nhiễm viêm gan B và/hoặc C khi bắt đầu điều trị bằng dolutegravir, đặc biệt ở những người đã ngừng điều trị chống viêm gan B.

Hội chứng phục hồi miễn dịch

Ở những bệnh nhân nhiễm HIV bị suy yếu miễn dịch nặng ở thời điểm bắt đầu điều trị kháng retrovirus kết hợp (CART), có thể xảy ra phản ứng viêm đối với những trường hợp nhiễm trùng cơ hội không có triệu chứng hoặc sót lại. Các rối loạn tự miễn (như bệnh Graves và viêm gan tự miễn) cũng đã được báo cáo, tuy nhiên, thời gian khởi phát được báo cáo có thể thay đổi nhiều hơn và những sự kiện này có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

Liệu pháp phối hợp điều trị ARV có liên quan đến các bất thường về chuyển hoá như tăng cân nặng, tăng lipid và glucose máu.

Trẻ em

Dựa vào dữ liệu có sẵn ở trẻ vị thành niên bị giới hạn (từ 12 đến dưới 18 tuổi và cân nặng ít nhất 40 kg), không có thêm các phản ứng bất lợi ngoài những triệu chứng ở người trưởng thành.

https://trungtamthuoc.com/

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate

Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân phải được theo dõi bằng chứng về độc tính và điều trị hỗ trợ tiêu chuẩn áp dụng khi cần thiết. Tenofovir có thể được loại bỏ bằng thẩm tách máu; độ thanh thải huyết thanh trung bình của tenofovir là 134 mL/phút. Việc loại bỏ tenofovir bằng thẩm phân phúc mạc chưa được nghiên cứu.

Vì một lượng lamivudine không đáng kể đã được loại bỏ bằng cách thẩm tách máu (4 giờ), chạy thận nhân tạo liên tục và chạy thận nhân tạo tự động, thì không biết liệu thẩm tách máu liên tục có mang lại lợi ích lâm sàng trong một sự kiện quá liều lamivudine hay không.

Dolutegravir

Hiện tại, có rất ít kinh nghiệm với quá liều dolutegravir.

Kinh nghiệm còn hạn chế với liều cao hơn (lên đến 250 mg ở người khỏe mạnh) cho thấy không có triệu chứng hoặc dấu hiệu cụ thể nào, ngoài danh sách phản ứng bất lợi được liệt kê ở trên.

Xử trí phải được chỉ định lâm sàng hoặc theo khuyến cáo của trung tâm chống độc quốc gia, nếu có. Không có điều trị cụ thể cho quá liều của dolutegravir. Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân cần được điều trị hỗ trợ với sự theo dõi thích hợp. Vì dolutegravir liên kết mạnh với các protein huyết tương, nên không chắc rằng thuốc sẽ được loại bỏ đáng kể bằng cách lọc máu.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Phối hợp thuốc điều trị nhiễm HIV.

Mã ATC: J05AR27

Lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate

Cơ chế tác dụng và tác động dược lực học

Lamivudine, đồng phân của 2'-deoxy-3'-thiacytidine, là một chất tương tự dideoxynucleoside. Tenofovir disoproxil fumarate được chuyển đổi *in vivo* thành tenofovir, chất tương tự nucleoside monophosphate (nucleotide) của adenosine monophosphate.

Lamivudine và tenofovir được phosphoryl hoá bởi các enzym tế bào tạo thành lamivudine triphosphate và tenofovir diphosphate. Lamivudine triphosphate và tenofovir diphosphate ức chế cạnh tranh sự phiên mã ngược HIV-1 (RT), dẫn đến kết thúc chuỗi DNA. Cả hai chất đều hoạt động chống HIV-1 và HIV-2, cũng như chống virus viêm gan B.

Đề kháng

Trong nhiều trường hợp khi một phác đồ điều trị có chứa lamivudine thất bại, đột biến M184V sẽ xuất hiện vào giai đoạn sớm. M184V gây ra sự đề kháng cao đối với lamivudine (giảm nhạy cảm > 300 lần). Virus M184V sao chép ít hơn so với các loại virus hoang dã.

Dữ liệu *in vitro* có xu hướng cho thấy việc tiếp tục sử dụng lamivudine trong một phác đồ điều trị kháng retrovirus mặc dù sự phát triển của M184V có thể cung cấp các hoạt động chống retrovirus còn sót lại (có thể thông qua việc điều trị virus). Sự liên quan đến lâm sàng của những phát hiện này không được xác định.

Đề kháng chéo do đột biến M184V bị giới hạn trong nhóm các chất ức chế nucleoside/nucleotide của các thuốc kháng retrovirus. Zidovudine và stavudine duy trì các hoạt động kháng retrovirus chống lại HIV-1 kháng lamivudine. Abacavir duy trì các hoạt tính kháng retrovirus chống lại chủng HIV-1 kháng lamivudine chỉ có đột biến M184V. Đột biến M184V cho thấy giảm < 4 lần độ nhạy cảm với didanosine; ý nghĩa lâm sàng của điều này không được biết.

Đột biến K65R được phát sinh trong *in vitro* khi HIV-1 được nuôi cấy với sự có mặt của nồng độ tenofovir ngày càng tăng. Nó cũng có thể xuất hiện *in vivo* sau khi thất bại về virus học của một

https://trungtamthuoc.com/

phác đồ điều trị bao gồm tenofovir. K65R làm giảm nhạy cảm tenofovir *in vitro* khoảng 2 lần, và có liên quan đến việc thiếu đáp ứng với các phác đồ có chứa tenofovir.

Các nghiên cứu lâm sàng ở các bệnh nhân đã từng điều trị đánh giá hoạt động chống HIV của tenofovir chống lại các chủng HIV-1 với các đột biến tương tự thymidine (TAMs), mà không chọn lọc lên tenofovir. Những bệnh nhân HIV biểu hiện 3 hoặc nhiều TAM bao gồm cả đột biến M41L hoặc L210W cho thấy giảm đáp ứng với tenofovir.

Không có nghiên cứu cụ thể nào được tiến hành với tenofovir disoproxil fumarate kết hợp lamivudine và dolutegravir ở thanh thiếu niên.

Dolutegravir

Cơ chế tác dụng

Dolutegravir ức chế integrase HIV bằng cách liên kết với vị trí hoạt động integrase và ngăn chặn bước chuyển của việc tích hợp Deoxyribonucleic acid retrovirus (DNA). Đây là điều cần thiết cho chu kỳ sao chép HIV.

Ảnh hưởng dược lực học

Hoạt tính kháng virus trong nuôi cấy tế bào

IC_{50} của dolutegravir trong các chủng phòng thí nghiệm khác nhau sử dụng PBMC là 0,5 nM, và khi sử dụng các tế bào MT-4, nó dao động từ 0,7 – 2 nM. Các IC_{50} tương tự được thấy ở những phân lập lâm sàng mà không có sự khác biệt lớn giữa các phân nhóm; trong một bảng gồm 24 phân lập HIV-1 của các nhóm A, B, C, D, E, F, G và nhóm O thì giá trị IC_{50} trung bình là 0,2 nM (khoảng 0,02 – 2,14). IC_{50} có ý nghĩa đối với 3 dòng phân lập HIV-2 là 0,18 nM (khoảng 0,09 – 0,61).

Hoạt tính kháng virus kết hợp với các thuốc kháng virus khác

Không thấy tác dụng đối kháng *in vitro* được quan sát với dolutegravir và các thuốc kháng retrovirus khác: stavudine, abacavir, efavirenz, nevirapine, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc và raltegravir. Ngoài ra, không có tác dụng đối kháng đối với dolutegravir và adefovir, và ribavirin không có tác dụng rõ ràng đối với hoạt động của dolutegravir.

Ảnh hưởng lên huyết thanh người

Trong 100% huyết thanh người, sự thay đổi nồng độ protein trung bình là 75 lần, dẫn đến protein điều chỉnh IC90 là 0,064 µg/mL.

Đề kháng

Đề kháng *in vitro*

Sự nuôi cấy phân lập được sử dụng để nghiên cứu sự đề kháng tiến triển *in vitro*. Khi sử dụng chủng phòng thí nghiệm HIV-1 IIIB trong hơn 112 ngày, các đột biến xuất hiện chậm, với sự thay thế ở các vị trí S153Y và F, dẫn đến sự thay đổi độ nhạy tối đa là 4 (khoảng 2 – 4). Những đột biến này không được thấy ở những bệnh nhân điều trị với dolutegravir trong các nghiên cứu lâm sàng. Sử dụng chủng NL432, đột biến E92Q (FC 3) và G193E (cũng FC 3) được lựa chọn. Đột biến E92Q đã được thấy ở những bệnh nhân có tiền sử kháng raltegravir đã được điều trị bằng dolutegravir (liệt kê dưới dạng đột biến thứ phát của dolutegravir).

Trong các thử nghiệm khác bằng cách sử dụng các phân lập lâm sàng của phân nhóm B, đột biến R263K đã được thấy trong cả năm chủng (sau 20 tuần và trở đi). Trong phân nhóm C (n = 2) và A/G (n = 2) phân lập sự thay thế integrase R263K đã được thấy trong một phân lập, và G118R trong hai phân lập. R263K được báo cáo từ hai bệnh nhân đã từng dùng ART, bệnh nhân chưa từng INI với phân nhóm B và C trong chương trình lâm sàng, nhưng không có ảnh hưởng đến tính nhạy cảm của dolutegravir *in vitro*, G118R làm giảm tính nhạy cảm của dolutegravir trong các đột biến trực tiếp (FC 10) nhưng không thấy ở những bệnh nhân dùng dolutegravir trong chương trình pha III.

Các đột biến nguyên phát raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q và T66I) không ảnh hưởng đến tính nhạy cảm *in vitro* của dolutegravir khi đột biến đơn. Khi các đột

https://trungtamthuoc.com/

biến được liệt kê dưới dạng các đột biến liên quan đến ức chế integrase thứ phát (đối với raltegravir/elvitegravir) được bổ sung vào những đột biến cơ bản này trong các thí nghiệm với đột biến tại chỗ, sự nhạy cảm của dolutegravir vẫn không thay đổi (FC < 2 so với virus hoang dã), ngoại trừ trường hợp đột biến Q148, khi FC là 5 – 10 hoặc cao hơn được nhìn thấy với sự kết hợp của một số đột biến thứ cấp nhất định. Hiệu quả của các đột biến Q148 (H/R/K) cũng đã được xác minh trong các thí nghiệm với các đột biến trực tiếp. Trong giai đoạn nuôi cấy phân lập với chủng NL432, bắt đầu với các đột biến trực tiếp vùng có chứa N155H hoặc E92Q, không thấy có sự đề kháng (FC không thay đổi khoảng 1). Ngược lại, bắt đầu với đột biến chứa đột biến Q148H (FC 1), một loạt các đột biến thứ phát đã được nhìn thấy với sự gia tăng kết quả của FC với các giá trị > 10.

Một giá trị cắt giảm hình thái lâm sàng có liên quan (FC với virus hoang dại) chưa được xác định, đề kháng kiểu gen là một kết quả tốt hơn được dự báo.

705 đề kháng raltegravir phân lập từ bệnh nhân đã từng điều trị raltegravir được phân tích tính nhạy cảm với dolutegravir. Dolutegravir có ít hơn hoặc bằng 10 FC so với 94% trong số 705 chủng lâm sàng.

Đề kháng *in vivo*

Ở những bệnh nhân không được điều trị trước đó được sử dụng dolutegravir + 2 NRTI ở pha IIb và pha III, không thấy sự kháng thuốc đối với nhóm integrase, hoặc đối với nhóm NRTI (n = 1118 theo dõi 48 – 96 tuần).

Ở những bệnh nhân điều trị thất bại trước đây, nhưng chưa từng điều trị với nhóm integrase (nghiên cứu SAILING), sự thay thế các thuốc ức chế integrase được quan sát ở 4/354 bệnh nhân (theo dõi 48 tuần) được điều trị với dolutegravir, kết hợp với một điều tra viên lựa chọn phác đồ nền (BR). Trong bốn đối tượng này, hai đối tượng có sự thay thế integrase R263K duy nhất, với FC tối đa là 1,93, một đối tượng đã thay thế integrase V15IV/I polymorphic, với FC tối đa là 0,92 và một đối tượng đã có các đột biến integrase từ trước và được cho là đã từng điều trị với integrase hoặc bị nhiễm virus kháng integrase do truyền nhiễm. Sự đột biến R263K cũng được thấy *in vitro* (xem ở trên).

Với sự hiện diện của kháng integrase (nghiên cứu VIKING-3), các đột biến sau đây đã được thấy ở 32 bệnh nhân theo đề cương định nghĩa thất bại về mặt virus học (PDVF) thông qua tuần 24 và với các kiểu gen kết hợp (tất cả đều được điều trị với dolutegravir 50 mg x 2 lần/ngày + các tác nhân nền tối ưu): L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 9), E138K/A/T (n = 8), G140S S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), N155H (n = 1) và E157E/Q (n = 1). Đề kháng integrase điển hình trong điều trị thường xuất hiện ở bệnh nhân có tiền sử đột biến Q148 (ban đầu hoặc tiền sử). Năm đối tượng khác đã trải qua PDVF giữa tuần 24 và 48, và 2 trong số 5 đối tượng có đột biến trong điều trị. Đột biến hoặc hỗn hợp đột biến trong điều trị được quan sát là L74I (n = 1), N155H (n = 2).

Nghiên cứu VIKING-4 đã kiểm tra dolutegravir (cộng với phương pháp điều trị nền tối ưu) ở những bệnh nhân có đề kháng gen thứ cấp đối với INIs sàng lọc ở 30 đối tượng. Các đột biến trong điều trị quan sát thấy phù hợp với những đột biến trong nghiên cứu VIKING-3.

Ảnh hưởng trên điện tâm đồ

Không thấy hiệu quả liên quan ở khoảng QTc, với liều vượt quá liều lâm sàng khoảng ba lần.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Lamivudine

Hấp thu và sinh khả dụng

Lamivudine được hấp thu nhanh sau khi uống. Sinh khả dụng từ 80 đến 85%. Sau khi uống, thời gian trung bình (t_{max}) để đạt được nồng độ tối đa trong huyết thanh (C_{max}) là khoảng một giờ. Dựa trên số liệu thu được từ một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, ở liều điều trị 150 mg x 2 lần/ngày, giá trị trung bình C_{max} và C_{min} của lamivudine tương ứng ở trạng thái ổn định trong

https://trungtamthuoc.com/

huyết tương là 1,2 µg/mL (24%) và 0,09 µg/mL (27%). Giá trị AUC trung bình sau khi uống thuốc 12 giờ là 4,7 µg.giờ/mL (18%). Ở liều điều trị 300 mg x 1 lần/ngày, giá trị C_{max} và C_{min} và AUC 24 giờ trung bình tương ứng là 2,0 µg/mL (26%), 0,04 g/mL (34%) và 8,9 µg.giờ/mL (21%).
Sử dụng đồng thời lamivudine với thức ăn làm chậm trễ t_{max} và C_{max} thấp hơn (giảm 47%). Tuy nhiên, mức độ (dựa trên AUC) hấp thu của lamivudine không bị ảnh hưởng.

Phân bố

Các nghiên cứu tiêm tĩnh mạch với lamivudine cho thấy thể tích phân bố là 1,3 L/kg.
Lamivudine có dược động học tuyến tính trong khoảng liều điều trị và liên kết hạn chế với albumin (< 16 – 36% với albumin huyết tương trong các nghiên cứu *in vitro*).
Những dữ liệu hạn chế cho thấy lamivudine vào hệ thần kinh trung ương và dịch não tủy (CSF). Tỷ lệ trung bình nồng độ lamivudine trong dịch não tủy/huyết thanh sau 2 – 4 giờ uống thuốc vào khoảng 0,12. Hiện còn chưa biết mức độ thâm nhập hay mối quan hệ với bất kỳ hiệu quả lâm sàng nào.

Chuyển hóa

Chuyển hóa lamivudine là một con đường chuyển hóa nhỏ. Lamivudine được thải trừ chủ yếu ở dạng không thay đổi do bài tiết qua thận. Tương tác chuyển hóa của lamivudine với các thuốc khác là thấp do mức độ chuyển hóa qua gan nhỏ (5 – 10%) và tỷ lệ liên kết với protein huyết tương thấp.

Thải trừ

Thời gian bán thải quan sát được của lamivudine từ 5 – 7 giờ, của lamivudine triphosphate nội bào được ước tính khoảng 16 - 19 giờ. Độ thanh thải toàn thân trung bình của lamivudine vào khoảng 0,32 L/giờ/kg, chủ yếu là thanh thải ở thận (> 70%) qua hệ thống vận chuyển cation hữu cơ.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận:

Nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận cho thấy rằng việc thải trừ lamivudine bị ảnh hưởng bởi rối loạn chức năng thận. Giảm liều cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 mL/phút.

Tenofovir disoproxil fumarate

Tenofovir disoproxil là một tiền chất este hòa tan trong nước được chuyển đổi nhanh chóng thành tenofovir và formaldehyde trong *in vivo*.
Tenofovir được chuyển hóa nội bào thành tenofovir monophosphate và thành phần có hoạt tính, tenofovir diphosphate.

Hấp thu

Sau khi uống, tenofovir disoproxil fumarate được hấp thu nhanh chóng và chuyển sang tenofovir. Nồng độ tối đa của tenofovir trong huyết thanh thu được trong vòng một giờ khi uống lúc đói và hai giờ khi uống cùng bữa ăn. Sinh khả dụng của tenofovir từ tenofovir disoproxil fumarate ở bệnh nhân uống lúc đói khoảng 25%. Dùng tenofovir disoproxil cùng với bữa ăn nhiều chất béo làm tăng sinh khả dụng đường uống, tăng AUC khoảng 40% và C_{max} khoảng 14%. Sau khi uống liều đầu tiên tenofovir disoproxil ở bệnh nhân lúc no, C_{max} trung bình trong huyết thanh từ 213 đến 375 ng/mL. Tuy nhiên, dùng tenofovir disoproxil với bữa ăn nhẹ không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của tenofovir.

Phân bố

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định của tenofovir ước tính xấp xỉ 800 mL/kg. Sau khi uống tenofovir disoproxil, tenofovir được phân bố vào hầu hết các mô với nồng độ cao nhất ở thận, gan và đường ruột (nghiên cứu tiền lâm sàng). *In vitro*, tỷ lệ liên kết với protein huyết tương hoặc huyết thanh của tenofovir tương ứng nhỏ hơn 0,7 và 7,2%, nồng độ tenofovir trong khoảng 0,01 đến 25 µg/mL.

Chuyển hóa

https://trungtamthuoc.com/

Các nghiên cứu *in vitro* đã xác định cả tenofovir disoproxil và tenofovir đều không là chất nền của các enzym CYP450. Hơn nữa, ở nồng độ cao hơn đáng kể (khoảng 300 lần) trong *in vivo*, tenofovir không ức chế chuyển hóa thuốc qua trung gian *in vitro* bởi bất kỳ các đồng dạng CYP450 chính nào ở người có liên quan đến chuyển hóa thuốc (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, hoặc CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil tại nồng độ 100 µmol/L không ảnh hưởng lên bất kỳ đồng dạng CYP450 nào, ngoại trừ CYP1A1/2, có sự giảm chuyển hóa chất nền CYP1A1/2 nhỏ (6%) nhưng có ý nghĩa thống kê. Dựa trên những dữ liệu này, không có tương tác đáng kể về mặt lâm sàng liên quan đến tenofovir disoproxil và các thuốc được chuyển hóa bởi CYP450.

Thải trừ

Tenofovir được thải trừ chủ yếu qua thận bằng lọc và hệ thống vận chuyển chủ động qua ống thận với khoảng 70 – 80% liều được bài tiết qua nước tiểu ở dạng không đổi sau khi tiêm tĩnh mạch. Tổng độ thanh thải ước tính khoảng 230 mL/giờ/kg (khoảng 300 mL/phút). Độ thanh thải thận ước tính khoảng 160 mL/giờ/kg (khoảng 210 mL/phút), vượt quá tốc độ lọc cầu thận. Điều này cho thấy hoạt động bài tiết chủ động qua ống thận là một phần quan trọng để thải trừ tenofovir. Sau khi uống, thời gian bán thải của tenofovir khoảng 12 đến 18 giờ.

Các nghiên cứu đã thiết lập con đường bài tiết chủ động qua ống thận của tenofovir là dòng chảy vào tế bào ống lượn gần bằng các chất vận chuyển anion hữu cơ ở người (hOAT) 1 và 3 và vận chuyển vào nước tiểu bằng protein kháng đa thuốc 4 (MRP4).

Đối tượng đặc biệt

Tuổi và giới tính

Dữ liệu giới hạn về dược động học của tenofovir ở phụ nữ cho thấy không có ảnh hưởng lớn về giới tính. Nồng độ của tenofovir ở bệnh nhân thanh thiếu niên uống liều hàng ngày của tenofovir disoproxil 245 mg tương tự như ở người lớn dùng liều tenofovir disoproxil 245 mg mỗi ngày một lần. Các nghiên cứu dược động học không được thực hiện ở người cao tuổi (trên 65 tuổi). Dược động học không được nghiên cứu cụ thể trên các chủng tộc khác nhau.

Suy thận

Các thông số dược động học của tenofovir được xác định sau khi dùng đơn liều tenofovir disoproxil 245 mg cho 40 người lớn không nhiễm HIV, HBV với các cấp độ suy thận khác nhau dựa vào hệ số thanh thải creatinin (Cr_{Cl}) ban đầu (chức năng thận bình thường Cr_{Cl} > 80 mL/phút, suy thận nhẹ Cr_{Cl} 50 – 79 mL/phút, suy thận trung bình Cr_{Cl} 30 – 49 mL/phút, suy thận nặng Cr_{Cl} 10 – 29 mL/phút). Nồng độ (%CV) tenofovir trung bình tăng từ 2185 (12%) ng.giờ/mL ở các đối tượng có chức năng thận bình thường lên 3.064 (30%) ng.giờ/ml, 6.009 (42%) ng.giờ/mL và 15.985 (45%) ng.giờ/mL, tương ứng ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng.

Ở những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (Cr_{Cl} < 10 mL/phút) cần thẩm phân máu, nồng độ tenofovir giữa các lần thẩm phân về cơ bản tăng lên đáng kể trong 48 giờ, đạt được C_{max} trung bình là 1.032 ng/mL và $AUC_{0\text{-}48\ giờ}$ trung bình là 42.857 ng.giờ/mL.

Khuyến cáo điều chỉnh khoảng cách liều tenofovir disoproxil 245 mg ở người lớn có độ thanh thải creatinin < 50 mL/phút hoặc ở những bệnh nhân đã bị ESRD và cần thẩm phân máu.

Dược động học của tenofovir ở bệnh nhân không thẩm phân máu có độ thanh thải creatinin < 10 mL/phút và ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối được kiểm soát bởi thẩm phân phúc mạc hoặc các hình thức khác chưa được nghiên cứu.

Dược động học của tenofovir ở trẻ em bị suy giảm chức năng thận chưa được nghiên cứu. Chưa có dữ liệu thích hợp để khuyến cáo liều dùng.

Suy gan

Liều đơn tenofovir disoproxil 245 mg được dùng cho người lớn không nhiễm HIV, không nhiễm HIV với các cấp độ suy gan khác nhau theo phân loại Child-Pugh-Turcotte (CPT). Dược động học

https://trungtamthuoc.com/

của tenofovir không thay đổi đáng kể ở các đối tượng suy gan khác nhau, do đó không cần điều chỉnh liều ở những đối tượng này. Giá trị C_{max} và $AUC_{0-\infty}$ trung bình của tenofovir, tương ứng là 223 (34,8%) ng/mL và 2.050 (50,8%) ng.giờ/mL ở người bình thường so với 289 (46,0%) ng/mL và 2.310 (43,5%) ng.giờ/mL ở người suy gan vừa và 305 (24,8%) ng/mL và 2.740 (44,0%) ng.giờ/mL ở người suy gan nặng.

Dược động học nội tế bào

Ở tế bào máu đơn nhân ngoại vi người không tăng sinh, thời gian bán thải của tenofovir diphosphate khoảng 50 giờ, trong khi thời gian bán thải ở tế bào máu đơn nhân ngoại vi được kích thích phytohaemagglutinin khoảng 10 giờ.

Dolutegravir

Dược động học dolutegravir tương tự nhau giữa các đối tượng khỏe mạnh và nhiễm HIV. Sự biến đổi PK của dolutegravir từ thấp đến trung bình. Trong nghiên cứu pha I ở những người khỏe mạnh, CVb% giữa các đối tượng với AUC và C_{max} dao động từ khoảng 20 đến 40% và C_τ từ 30 đến 65% trong các nghiên cứu. Sự biến đổi PK của dolutegravir giữa các đối tượng nhiễm HIV cao hơn so với những người khỏe mạnh. Sự biến thiên bên trong đối tượng (CVw%) thấp hơn sự biến thiên giữa các đối tượng.

Hấp thu

Dolutegravir được hấp thu nhanh sau khi uống, với T_{max} trung bình vào 2 – 3 giờ sau khi uống dạng viên. Thức ăn làm tăng mức độ và làm chậm lại tốc độ hấp thu của dolutegravir. Sinh khả dụng của dolutegravir phụ thuộc vào thành phần bữa ăn: bữa ăn có chất béo thấp, vừa và chất béo cao tương ứng làm tăng $AUC_{0-\infty}$ của dolutegravir tương ứng 33%, 41% và 66%, tăng C_{max} 46%, 52% và 67%, kéo dài T_{max} đến 3, 4 và 5 giờ từ 2 giờ khi đói. Sự gia tăng này có thể có liên quan đến lâm sàng với sự có mặt của một số thuốc kháng integrase. Do đó, dolutegravir được khuyến cáo dùng cùng với thức ăn ở bệnh nhân nhiễm HIV kháng integrase.

Sinh khả dụng tuyệt đối của dolutegravir chưa được thiết lập.

Phân bố

Dolutegravir có tỷ lệ liên kết cao (> 99%) với protein huyết tương dựa trên dữ liệu *in vitro*. Thể tích phân bố biểu kiến là 17 L đến 20 L ở bệnh nhân nhiễm HIV, dựa trên phân tích dược động học dân số. Sự liên kết của dolutegravir với protein huyết tương không phụ thuộc vào nồng độ dolutegravir. Tổng tỷ lệ nồng độ có đánh dấu phóng xạ trong máu và huyết tương liên quan đến thuốc trung bình từ 0,441 đến 0,535, cho thấy mối liên quan tối thiểu của hoạt tính phóng xạ với các thành phần tế bào máu. Phần không liên kết của dolutegravir trong huyết tương tăng lên khi mức albumin huyết thanh thấp (< 35 g/L) ở những bệnh nhân suy gan trung bình.

Dolutegravir có trong dịch não tủy (CSF). Trong 13 đối tượng chưa từng điều trị với phác đồ ổn định dolotegravir cộng abacavir/lamivudine, nồng độ dolutegravir trong CSF trung bình là 18 ng/mL (tương đương với nồng độ không liên kết trong huyết tương và trên IC_{50}).

Dolutegravir có mặt trong hệ sinh dục nữ và nam giới. AUC trong dịch cổ tử cung, mô cổ tử cung và mô âm đạo là 6 – 10% so với trong huyết tương ở trạng thái ổn định. AUC trong tinh dịch là 7% và 17% trong mô trực tràng so với trong huyết tương ở trạng thái ổn định.

Chuyển hóa

Dolutegravir chủ yếu được chuyển hóa bằng quá trình glucuronid hóa thông qua UGT1A1 với một phần nhỏ CYP3A. Dolutegravir là chất tuần hoàn chủ yếu trong huyết tương, thải trừ qua thận của dạng không đổi thấp (< 1% liều). 53% tổng liều uống được thải trừ dưới dạng không đổi trong phân. Không biết liệu tất cả hoặc một phần là do không hấp thu hoặc bài tiết qua mật của hợp chất glucuronid liên hợp, chất này có thể bị phân hủy thêm tạo thành dạng không đổi ban đầu trong lòng ruột. 32% tổng liều uống được bài tiết qua nước tiểu, đại diện bởi ether glucuronid của dolutegravir

https://trungtamthuoc.com/

(18,9% tổng liều), chất chuyển hóa N-dealkyl hóa (3,6% tổng liều) và một chất chuyển hóa được hình thành bởi quá trình oxy hóa ở benzylic carbon (3,0% tổng liều).

Tương tác thuốc

In vitro, dolutegravir không có sự ức chế trực tiếp hoặc ức chế yếu (IC_{50} > 50 µM) các enzym cytochrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT) 1A1 hoặc UGT2B7, hoặc kênh vận chuyển Pgp, BCRP, BSEP, OATPIBI, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 hoặc MRP4. *In vitro*, dolutegravir không cảm ứng CYP1A2, CYP2B6 hoặc CYP3A4. Dựa vào dữ liệu này, dolutegravir không được dự đoán sẽ ảnh hưởng đến dược động học của các thuốc là cơ chất của các enzym hoặc chất vận chuyển chính.

In vitro, dolutegravir không phải là cơ chất của OATP 1B1, OATP 1B3 hoặc OCT 1.

Thải trừ

Dolutegravir có thời gian bán thải cuối cùng khoảng 14 giờ. Độ thanh thải biểu kiến đường uống (CL/F) xấp xỉ 1 L/giờ ở bệnh nhân nhiễm HIV dựa trên phân tích dược động học dân số.

Tuyến tính/phi tuyến tính

Sự tuyến tính của dược động học dolutegravir phụ thuộc vào liều lượng và dạng bào chế. Sau khi uống viên nén, nhìn chung, dolutegravir cho thấy dược động học phi tuyến tính với nồng độ trong huyết tương tăng ít hơn tỷ lệ theo liều từ 2 đến 100 mg. Tuy nhiên, sự gia tăng nồng độ dolutegravir dường như tỷ lệ theo liều từ 25 mg đến 50 mg với dạng viên nén bao phim. Với 50 mg hai lần mỗi ngày, nồng độ trong 24 giờ xấp xỉ gấp đôi so với 50 mg một lần mỗi ngày.

Mối quan hệ dược động học/dược lực học

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, những người nhiễm HIV-1 được điều trị bằng đơn trị liệu dolutegravir (ING111521) đã chứng minh hoạt tính kháng virus nhanh và phụ thuộc liều, với sự suy giảm trung bình RNA HIV-1 là 2,5 $\log_{10}$ vào ngày thứ 11 đối với liều 50 mg. Đáp ứng kháng virus này được duy trì trong 3 đến 4 ngày sau khi dùng liều cuối cùng ở nhóm 50 mg.

Mô hình PK/PD sử dụng dữ liệu tổng hợp từ các nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân đề kháng integrase cho thấy việc tăng liều từ 50 mg x 2 lần/ngày đến 100 mg x 2 lần/ngày có thể làm tăng hiệu quả của dolutegravir ở những bệnh nhân kháng integrase và các phương pháp điều trị bị hạn chế do đa kháng tiến triển. Tỷ lệ người đáp ứng (RNA HIV-1 < 50 bản sao/mL) ở tuần 24 dự đoán sẽ tăng khoảng 4 – 18% ở các đối tượng với Q148 + ≥ 2 đột biến thứ cấp từ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Mặc dù các kết quả mô phỏng không được khẳng định trong các thử nghiệm lâm sàng, liều cao này có thể được xem xét khi có các đột biến thứ cấp Q148 + ≥ 2 từ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I ở những bệnh nhân có các lựa chọn điều trị hạn chế tổng thể do đa kháng tiến triển. Không có dữ liệu lâm sàng về độ an toàn hoặc hiệu quả của liều 100 mg x 2 lần/ngày. Điều trị đồng thời với atazanavir làm tăng nồng độ dolutegravir một cách rõ ràng, và không nên kết hợp với liều cao này, vì tính an toàn với nồng độ dolutegravir chưa được thiết lập.

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Dược động học của dolutegravir ở 10 thanh thiếu niên nhiễm HIV-1 đã từng điều trị bằng thuốc kháng virus (12 đến 17 tuổi) cho thấy liều dolutegravir 50 mg x 1 lần/ngày dẫn đến nồng độ dolutegravir tương đương với nồng độ ghi nhận ở người lớn dùng dolutegravir 50 mg x 1 lần/ngày.

Người cao tuổi

Phân tích dược động học của dolutegravir ở người lớn nhiễm HIV-1 cho thấy không có ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến tuổi lên nồng độ dolutegravir. Dữ liệu dược động học cho dolutegravir ở các đối tượng trên 65 tuổi còn giới hạn.

Suy thận

https://trungtamthuoc.com/

Sự thanh thải qua thận của chất hoạt tính dạng không đổi là một con đường nhỏ để loại bỏ dolutegravir. Một nghiên cứu về dược động học của một liều duy nhất 50 mg dolutegravir được thực hiện ở những bệnh nhân suy thận nặng (CL_{Cr} < 30 mL/phút) và các đối tượng khỏe mạnh đối chứng phù hợp. Nồng độ dolutegravir giảm khoảng 40% ở những bệnh nhân suy thận nặng. Cơ chế giảm chưa rõ. Không cần thiết điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Dolutegravir chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Suy gan

Dolutegravir chủ yếu được chuyển hóa và thải trừ qua gan. Một liều duy nhất 50 mg dolutegravir đã được dùng cho 8 đối tượng bị suy gan trung bình (Child-Pugh nhóm B) và 8 người lớn khỏe mạnh. Trong khi nồng độ của dolutegravir trong huyết tương tương tự nhau, nồng độ dolutetegravir tự do tăng gấp 1,5 đến 2 lần ở những bệnh nhân suy gan trung bình so với nhóm chứng khỏe mạnh. Không cần thiết điều chỉnh liều cho những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Ảnh hưởng của suy gan nặng đối với đặc tính dược động học của dolutegravir chưa được nghiên cứu.

Đa hình trong enzym chuyển hóa thuốc

Không có bằng chứng cho thấy đa hình phổ biến trong các enzym chuyển hóa thuốc làm thay đổi dược động học của dolutegravir đến một mức độ có ý nghĩa lâm sàng. Trong một phân tích tổng hợp sử dụng các mẫu gen được lý học thu thập được trong các nghiên cứu lâm sàng ở những người khỏe mạnh, các đối tượng có gen UGT1A1 (n = 7) chuyển hóa dolutegravir kém có độ thanh thải thấp hơn 32% và AUC cao hơn 46% so với người có kiểu gen liên quan đến sự chuyển hóa bình thường qua UGT1A1 (n = 41).

Giới tính

Các phân tích PK dân số sử dụng dữ liệu dược động học tổng hợp từ các thử nghiệm ở người lớn giai đoạn IIb và giai đoạn III cho thấy không có ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến giới tính.

Chủng tộc

Các phân tích PK dân số sử dụng dữ liệu dược động học tổng hợp từ các thử nghiệm ở người lớn giai đoạn IIb và giai đoạn III cho thấy chủng tộc không có ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến nồng độ dolutegravir. Dược động học của dolutegravir sau khi uống liều đơn cho những người Nhật Bản tương tự như các thông số ghi nhận ở người phương Tây (Hoa Kỳ).

Đồng nhiễm viêm gan B hoặc C

Phân tích dược động học dân số cho thấy sự đồng nhiễm virus viêm gan C không có tác động liên quan lâm sàng đến nồng độ dolutegravir. Có rất ít dữ liệu về các đối tượng đồng nhiễm viêm gan B.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

TCCS.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

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

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh dược phẩm HERA

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