



30 Tablets

Rx only

600 mg/200 mg/300 mg

(Efavirenz, Emtricitabin and Tenofovir Disoproxil Fumarat Tablets)

TRUSTIVA

TRUSTIVA

(Efavirenz, Emtricitabin and Tenofovir Disoproxil Fumarat Tablets)

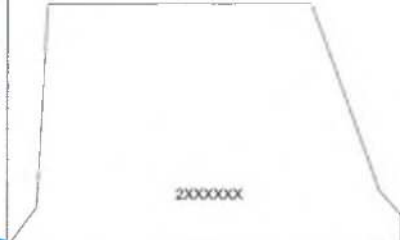
600 mg/200 mg/300 mg

Note to pharmacist: Do not cover ALERT box with pharmacy label.

ALERT: Find out about medicines that should NOT be taken with efavirenz, emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate.

Rx only

30 Tablets



2XXXXXX

Each film coated tablet contains 600 mg of efavirenz, 200 mg of emtricitabine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate, which is equivalent to 245 mg of tenofovir disoproxil.

USUAL DOSAGE: As directed by the physician

See package insert for dosage and administration.

Store at below 30°C and protect from moisture.

Keep out of reach of children

Keep container tightly closed. Dispense only in original container.

PHARMACIST: Dispense the patient information leaflet with drug product.



■ Pantone Process Cyan C ■ Pantone 485 C ■ Black
Size: 52 x 52 x 98 mm
Spec : 300 GSM Pearl Graphic Board with Aqua Varnish Coating.

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 09/2/2015

Rx - Trade Name: Truvada Hộp 1 to 30 viên

TRUSTIVA

(Viên nén Efavirenz

Emtricitabin và Tenofovir
Disoproxil Fumarat)

600 mg/200 mg/300 mg

Note to pharmacist: Do not cover ALERT box with pharmacy label.

ALERT: Find out about medicines that should NOT be taken with efavirenz, emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate.

Rx only

30 Tablets



Mỗi viên nén bao phim chứa 600mg efavirenz, 200mg Emtricitabine và 300mg tenofovir disoproxil fumarate, tương đương 245mg tenofovir disoproxil. Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xem Hướng dẫn sử dụng kèm theo. Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm. Để thuốc xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Batch No./Số lô SX:

Mfg.Date/NSX: dd/mm/yy

Exp.Date/HD: dd/mm/yy

VN Reg.No./SDK:

Doanh nghiệp nhập khẩu:

Manufactured by/Cơ sở SX
HETERO LABS LIMITED
Unit-V, Sy.No.410&411, APIIC Formulation
SEZ, Polepally Village, Jadcherla Mandal,
Manaboonagar District, Ấn-đô

2NR189-BS

Each film coated tablet contains 600 mg of efavirenz, 200 mg of emtricitabin and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarat , which is equivalent to 245 mg of tenofovir disoproxil.

USUAL DOSAGE: As directed by the physician

See package insert for dosage and administration.

Store at below 30 °C and protect from moisture

Keep container tightly closed. Dispense only in original container.

Keep out of reach of children

PHARMACIST: Dispense the patient information leaflet with drug product.

TRUSTIVA

(Màn nền bao gồm Efavirenz Emtricitabin và Tenofovir Disoproxil Fumarat)

600 mg/200 mg/300 mg

Batch No./Số lô SX:
Mfg Date/NSX: dd/mm/yy
Exp. Date/HĐ: dd/mm/yy
VN Reg.No./SDK:
Doanh nghiệp nhập khẩu:

120x40 mm

■ Pantone Process Cyan C ■ Pantone 485 C ■ Black

Spec : 300 GSM Pearl Graphic Board with Aqua Varnish Coating.



Rx - Thuốc bán theo đơn

Lọ 38 viên

Mỗi viên nén bao phim chứa 500mg cefprozil, 200mg Emericolatin và 300mg lantobev disoproxil fumarat, tương đương 245mg lantobev disoproxil. Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xem Hướng dẫn sử dụng kèm theo. Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm. Để thuốc xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Manufactured by/Cơ sở SX:
HETERO LABS LIMITED
Unit-V, Sy. No. 410&411, APIIC
Formulation SEZ, Polepally Village,
Jadcherla Mandal, Manabobnagar
District, Ấn-độ

2XXXXXX

TRUSTIVA

(Viên nén Efavirenz 600mg, Emtricitabin 200mg và Tenofovir disoproxil fumarat 300mg)

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ.

Thuốc bán theo đơn.

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa efavirenz 600mg, emtricitabin 200mg và tenofovir disoproxil fumarat 300mg tương đương 245mg tenofovir disoproxil.

Tá dược: Microcrystalline cellulose, croscarmellose natri, natri lauryl sulfat, hydroxypropyl cellulose, povidon (kollidon-30), magnesi stearate, magnesi stearate (Liga MF-2-V-VEG), opadry II pink 85F94172.

Dược lực học:

Cơ chế hoạt động

Efavirenz: Efavirenz là chất ức chế chống sao chép ngược nhân non-nucleosid (RT) của HIV-1. Hoạt động của efavirenz được thực hiện chủ yếu qua trung gian bằng việc ức chế không cạnh tranh hoạt động sao chép ngược (RT) của HIV-1. Efavirenz không ức chế HIV-2 RT và các DNA polymerases tế bào ở người α , β , γ , và δ .

Emtricitabin: Emtricitabin, một chất tổng hợp tương tự nhân nucleosid của cytidin được photpho hóa bởi các enzym tế chuyển dạng thành emtricitabin 5'-triphosphat. Emtricitabin 5'-triphosphat ức chế hoạt động của HIV-1 RT bằng việc cạnh tranh với các chất nền tự nhiên deoxycytidin 5'-triphosphat và bằng sự kết thúc chuỗi DNA sau khi lồng ghép vào chuỗi DNA mới sinh của vi rút. Emtricitabin 5'-triphosphat là một chất ức chế yếu của DNA tế bào polymerase ở động vật có vú α , β , ϵ , và DNA tế bào polymerase γ .

Tenofovir disoproxil fumarat: Tenofovir DF là chất tương tự phosphonat diester nhân nucleosid không vòng của adenosine monophosphat. Tenofovir DF ban đầu cần thủy phân diester để chuyển ngược thành tenofovir và sau đó được photpho hóa bởi các enzym tế bào để thành tenofovir diphosphat. Tenofovir diphosphat ức chế hoạt động của HIV-1 RT bằng việc cạnh tranh với các chất nền tự nhiên deoxyadenosin 5'-triphosphat và bằng sự kết thúc chuỗi DNA sau khi lồng ghép vào chuỗi DNA. Tenofovir diphosphat là một chất ức chế yếu của DNA tế bào polymerase ở động vật có vú α , β , và DNA tế bào polymerase γ .

Hoạt động kháng vi rút:

Efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat: Trong các nghiên cứu đánh giá hoạt động kháng vi rút trong nuôi cấy tế bào khi so sánh việc kết hợp emtricitabin và efavirenz, kết hợp efavirenz và tenofovir, và kết hợp emtricitabin và tenofovir, đã ghi nhận tác động hiệp lực kháng vi rút.

Efavirenz: Nồng độ efavirenz ức chế sự sao chép của các thể hoang dã trong phòng thí nghiệm và các mẫu phân lập lâm sàng trong nuôi cấy tế bào chiếm 90 đến 95% (EC_{90} đến 95) dao động từ khoảng 1,7 đến 25 nM trong các dòng tế bào tạo lympho, các tế bào đơn nhân trong máu ngoại biên, và nuôi cấy tế bào monocyte/dại thực bào. Efavirenz đã chứng tỏ có hoạt động kháng HIV-1 bổ sung trong nuôi cấy tế bào khi kết hợp với các chất ức chế hoạt động sao chép ngược nhân non-nucleosid (NNRTIs) (delavirdin và nevirapin), chất ức chế hoạt động sao chép ngược nhân nucleosid (NRTIs) (abacavir, didanosin, lamivudin, stavudin, zalcitabin và zidovudin), chất ức chế protease (PIs) (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, và saquinavir), và chất ức chế kết hợp enfuvirtid. Efavirenz đã chứng tỏ bổ sung hoạt động kháng vi rút đối lập trong nuôi cấy tế bào so với atazanavir. Efavirenz đã cho thấy hoạt động kháng vi rút đối kháng với các đơn vị huyết thống đơn tổ nhóm B và phần lớn các mẫu phân lập huyết thống đơn tổ không thuộc nhóm B (nhóm phụ A, AE, AG, C, D, F, G, J, và N), nhưng đã giảm hoạt động kháng vi rút chống lại các vi rút nhóm O. Efavirenz không chống lại HIV-2.

bại liệu pháp điều trị kết hợp efavirenz và các thuốc kháng vi rút khác. Các chất thay thế kháng thuốc xuất hiện phổ biến là L100I (7%), K101E/Q/R (14%), V108I (11%), G190S/T/A (7%), P225H (18%), và M230I/L (11%).

Các mẫu phân lập HIV-1 giảm độ nhạy cảm với efavirenz (tăng hơn 380 lần giá trị EC₉₀) xuất hiện nhanh chóng trong chọn lọc khi nuôi cấy tế bào. Đặc điểm kiểu gen của các chất thay thế được xác định ở các vi rút này dẫn đến các chất thay thế acid amino L100I hoặc V179D, chất thay thế đôi L100I/V108I, và chất thay thế ba L100I/V179D/Y181C trong RT.

Emtricitabin: Các mẫu phân lập kháng emtricitabin của HIV-1 trong nuôi cấy tế bào và trong các thử nghiệm lâm sàng đã được chọn lọc. Các phân tích theo kiểu gen của các mẫu phân lập này cho thấy việc giảm độ nhạy cảm với emtricitabin thường đi kèm với chất thay thế trong gen HIV-1 RT ở đơn vị mã 184, tạo nên chất thay thế acid amino bằng việc thay đổi methionin thành hoặc isoleucin hoặc valin (M184V I).

Tenofovir disoproxil fumarat: Trong nuôi cấy tế bào, đã chọn lọc các mẫu phân lập của HIV-1 giảm độ nhạy cảm với tenofovir. Các vi rút này cho thấy chất thay thế K65R trong vi rút RT và độ nhạy cảm với tenofovir suy giảm từ 2 đến 4 lần.

Kháng chéo:

Efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat: Kháng chéo đã được ghi nhận giữa các NNRTIs. Kháng chéo đã được ghi nhận giữa một vài NRTIs. Đã ghi nhận chất thay thế M184V/I và/hoặc K65R trong một vài mẫu phân lập HIV-1 từ các đối tượng nghiên cứu kháng vi rút thất bại với tenofovir khi kết hợp với hoặc là lamivudin hoặc là emtricitabin và hoặc là abacavir hoặc didanosin. Các chất thay thế M184V/I và/hoặc K65R này được chọn lọc trong nuôi cấy tế bào bằng việc kết hợp giữa emtricitabin và tenofovir. Do đó, việc kháng chéo giữa các loại thuốc này có thể xảy ra trên các bệnh nhân mà chủng vi rút này xuất hiện ở một hoặc cả hai chất thay thế acid amino.

Efavirenz: Nếu so với đường nền, các mẫu phân lập lâm sàng trước đây có đặc điểm kháng efavirenz thì cũng đồng thời kháng delavirdin và nevirapin theo phân tích kiểu hình trong nuôi cấy tế bào. Các mẫu phân lập vi rút trong lâm sàng kháng delavirdin và/hoặc nevirapin và các chất thay thế kháng các NNRTI khác (A98G, L100I, K101E/P, K103N/S, V106A, Y181X, Y188X, G190X, P225H, F227L hoặc M230L) cho thấy giảm độ nhạy cảm với efavirenz trong nuôi cấy tế bào. Hơn 90% các mẫu phân lập kháng NRTI được thử nghiệm trong nuôi cấy tế bào vẫn duy trì độ nhạy cảm với efavirenz.

Emtricitabin: Các mẫu phân lập kháng emtricitabin (M184V/I) cũng kháng chéo với lamivudin và zalcitabin nhưng duy trì độ nhạy cảm trong nuôi cấy tế bào với didanosin, stavudin, tenofovir, zidovudin và NNRTIs (delavirdin, efavirenz và nevirapin). Các mẫu phân lập của vi rút HIV-1 chứa chất thay thế K65R, được chọn lọc trong cơ thể bằng abacavir, didanosin, tenofovir và zalcitabin đã cho thấy giảm độ nhạy cảm với khả năng ức chế của emtricitabin. Các mẫu vi rút xuất hiện cùng với các chất thay thế giảm độ nhạy cảm với stavudin và zidovudin (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, và K219Q/E) hoặc didanosin (L74V) nhưng vẫn duy trì độ nhạy cảm với emtricitabin.

Tenofovir disoproxil fumarat: Chất thay thế K65R được chọn lọc bởi tenofovir cũng đồng thời được chọn lọc ở một số bệnh nhân nhiễm HIV-1 được điều trị bằng abacavir, didanosin, hoặc zalcitabin. Các mẫu phân lập của HIV-1 với chất thay thế K65R giảm độ nhạy cảm với emtricitabin và lamivudin. Do đó, việc kháng chéo giữa các loại thuốc này có thể xảy ra ở các bệnh nhân mà các vi rút xuất hiện với chất thay thế K65R. Các mẫu phân lập HIV-1 từ các đối tượng nghiên cứu (N=20) trong đó HIV-1 có trung bình 3 chất thay thế acid amino RT đi kèm với zidovudin (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, hoặc K219Q/E/N) và HIV-1 giảm độ nhạy cảm với tenofovir 3,1 lần. Các đối tượng nghiên cứu trong đó các vi rút có chất thay thế L74V mà không có chất thay thế kháng zidovudin (N=8) thì giảm đáp ứng với VIREAD. Các dữ liệu còn bị hạn chế đối với các bệnh nhân trong đó các mẫu vi rút xuất hiện chất thay thế Y115F (N=3), chất thay thế Q151M (N=2), hoặc điểm chèn T69 (N=4), tất cả các chất thay thế này dẫn đến giảm đáp ứng điều trị.

Được động học:

Emtricitabin: Sau khi sử dụng emtricitabin, không phát hiện có sự thay đổi về dược động học do màu da.

Tenofovir disoproxil fumarat: Ngoài người Châu Á, chưa có đủ số lượng từ các nhóm màu da và dân tộc để xác định sự khác nhau về dược động học sau khi sử dụng tenofovir DF giữa các đối tượng cụ thể.

Giới tính: Dược động học của efavirenz, emtricitabin và tenofovir tương đương nhau giữa các đối tượng nghiên cứu nam và nữ.

Bệnh nhân trẻ em: Chỉ được sử dụng TRUSTIVA cho bệnh nhân trẻ em từ 12 tuổi có cân nặng lớn hơn hoặc bằng 40kg.

Bệnh nhân người cao tuổi: Chưa có đánh giá đầy đủ về dược động học của TRUSTIVA ở người từ 65 tuổi trở lên.

Bệnh nhân suy thận:

Efavirenz: Chưa có nghiên cứu về dược động học của efavirenz trên các đối tượng nghiên cứu suy thận; tuy nhiên, chỉ có dưới 1% được thải trừ nguyên vẹn trong nước tiểu do đó tác động của suy thận lên việc thải trừ của efavirenz chỉ là ở mức tối thiểu.

Emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat: Dược động học của emtricitabin và tenofovir DF đã thay đổi ở các đối tượng nghiên cứu suy thận. Ở các đối tượng nghiên cứu có độ thanh thải creatinin dưới 50 mL/phút, C_{max} và $AUC_{0-10\infty}$ của emtricitabin và tenofovir đã tăng lên.

Bệnh nhân suy gan:

Efavirenz: Một thử nghiệm đa liều không thấy có tác động đáng kể nào về dược động học của efavirenz trên các đối tượng nghiên cứu suy gan nhẹ (điểm Child-Pugh loại A) khi so sánh với các đối tượng nghiên cứu có kiểm chứng. Chưa có đủ dữ liệu để xác định xem liệu suy gan mức độ vừa hoặc nặng (điểm Child-Pugh loại B hoặc C) có tác động lên dược động học của efavirenz hay không.

Emtricitabin: Chưa có nghiên cứu về dược động học của emtricitabin trên các đối tượng nghiên cứu suy gan, tuy nhiên, các enzym gan không chuyển hóa emtricitabin do đó tác động của suy gan bị hạn chế.

Tenofovir disoproxil fumarat: dược động học của tenofovir sau khi sử dụng liều tenofovir DF 300 mg đã được nghiên cứu trên các đối tượng nghiên cứu không nhiễm HIV có suy gan vừa và nặng. Không có sự thay đổi đáng kể về dược động học của tenofovir trên các đối tượng nghiên cứu suy gan so với các đối tượng nghiên cứu không suy gan.

Đánh giá sự tương tác thuốc

Các thử nghiệm tương tác thuốc đã được thực hiện với các thuốc riêng rẽ efavirenz, emtricitabin, hoặc tenofovir DF; không có cuộc thử nghiệm tương tác thuốc nào được thực hiện với TRUSTIVA.

Efavirenz: Dược động học của efavirenz và tenofovir ở trạng thái ổn định không bị ảnh hưởng khi sử dụng chung efavirenz và tenofovir DF nếu so với khi sử dụng riêng rẽ các thuốc này. Chưa thực hiện các cuộc thử nghiệm tương tác thuốc cụ thể với efavirenz và NRTIs ngoài các chất tenofovir, lamivudin và zidovudin. Không dự kiến được các tương tác đáng kể về mặt lâm sàng dựa trên các đường thải trừ nhỏ của NRTIs.

Trong cơ thể, efavirenz đã kích thích các enzym gan do đó làm tăng sự chuyển dạng sinh học của một số loại thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A và CYP2B6. Các nghiên cứu trong ống nghiệm cho thấy efavirenz ức chế các isozym CYP 2C9, 2C19, và 3A4 với giá trị K_i (8,5 đến 17 μ M) trong nồng độ efavirenz trong huyết tương. Trong các nghiên cứu trong ống nghiệm, efavirenz không ức chế CYP2E1 và ức chế CYP2D6 và CYP1A2 (giá trị K_i từ 82 đến 160 μ M) tại các nồng độ cao hơn giá trị thu được về mặt lâm sàng. Việc sử dụng đồng thời efavirenz với các loại thuốc do các isozym 2C9, 2C19, and 3A4 chuyển hóa có thể làm thay đổi nồng độ trong huyết tương của các loại thuốc sử dụng đồng thời. Các thuốc kích thích CYP3A hoạt động được hy vọng sẽ làm tăng độ thanh thải của efavirenz dẫn đến làm giảm nồng độ của thuốc trong huyết tương. Các thử nghiệm tương tác thuốc đã được tiến hành giữa efavirenz và các loại thuốc có thể sử dụng đồng thời hoặc các loại thuốc được sử dụng phổ biến để thử nghiệm tương tác thuốc. Không có tương tác thuốc đáng kể về mặt lâm sàng

nhịp tim, an thần kéo dài, suy giảm chức năng hô hấp). Các loại thuốc chống chỉ định TRUSTIVA được liệt kê ở bảng 1.

Bảng 1: Các loại thuốc chống chỉ định hoặc khuyến cáo không sử dụng với TRUSTIVA

| Loại thuốc : Tên thuốc | Ý kiến lâm sàng |
|---|--|
| Thuốc chống nấm : voriconazol | Efavirenz giảm đáng kể nồng độ voriconazol trong huyết tương và việc sử dụng đồng thời có thể làm giảm hiệu quả điều trị của voriconazol. Đồng thời, voriconazol tăng đáng kể nồng độ efavirenz trong huyết tương, điều này có thể làm tăng nguy cơ các tác dụng phụ đi kèm với efavirenz. Do TRUSTIVA là sản phẩm kết hợp với liều cố định, liều dùng efavirenz không thể thay đổi. |
| Dẫn xuất Ergot (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylegonovin) | Có khả năng gây ra các phản ứng nghiêm trọng và/hoặc đe dọa gây tử vong ví dụ như nhiễm độc cấp tính có dẫn xuất ergot có đặc điểm co thắt mạch ngoại biên và chóng mặt thiếu máu ở các đầu chi và các mô khác. |
| Benzodiazepines: midazolam, triazolam | Có khả năng gây ra các phản ứng nghiêm trọng và /hoặc đe dọa gây tử vong ví dụ như các cơn đau kéo dài hoặc tăng cơn đau hoặc gây suy giảm hô hấp. |
| Chẹn kênh canxi: bepridil | Có khả năng gây ra các phản ứng nghiêm trọng và/hoặc gây tử vong ví dụ như loạn nhịp tim. |
| Thuốc tăng nhu động dạ dày ruột: cisaprid | Có khả năng gây ra các phản ứng nghiêm trọng và/hoặc gây tử vong ví dụ như loạn nhịp tim. |
| Thuốc an thần : pimozid | Có khả năng gây ra các phản ứng nghiêm trọng và/hoặc gây tử vong ví dụ như loạn nhịp tim. |
| St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) | Có thể dẫn đến việc mất khả năng đáp ứng điều trị diệt vi rút và có thể dẫn đến việc kháng efavirenz hoặc một loại chất ức chế sao chép ngược non-nucleosid (NNRTIs). |

Lưu ý và thận trọng:

Nhiễm acid lactic/gan to nhiễm mỡ nặng: Phần lớn các bệnh nhân nữ dễ nhiễm acid lactic và gan to nhiễm mỡ nặng, kể cả các trường hợp gây tử vong, khi sử dụng các chất tương tự nhân nucleosid bao gồm tenofovir DF, một hợp chất của TRUSTIVA khi kết hợp với các chất kháng vi rút khác. Bệnh béo phì và phổi nhiễm nhân nucleosid kéo dài là các yếu tố nguy cơ. Đặc biệt thận trọng khi sử dụng các chất tương tự nhân nucleosid đối với bất kỳ bệnh nhân nào có các yếu tố nguy cơ đã được xác định gây bệnh gan; tuy nhiên, cũng có các trường hợp mà bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ. Cần ngừng efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat ở bất kỳ bệnh nhân nào phát triển các phát hiện lâm sàng hoặc chỉ số xét nghiệm gây nghi ngờ nhiễm acid lactic hoặc nhiễm độc gan (điều đó có thể bao gồm gan to nhiễm mỡ nặng thậm chí khi không có hiện tượng tăng men đáng kể).

Bệnh nhân nhiễm cả HIV-1 và HBV: Khuyến cáo tất cả bệnh nhân nhiễm HIV-1 cần kiểm tra xem có sự hiện diện của HBV mãn tính hay không trước khi dùng liệu pháp kháng vi rút. TRUSTIVA chưa được phê chuẩn để điều trị nhiễm HBV mãn tính, và chưa rõ khả năng an toàn và hiệu quả của TRUSTIVA đối với bệnh nhân nhiễm cả hai loại HBV và HIV-1. Bệnh nhân nhiễm khuẩn do cả hai loại HBV và HIV-1 và đã ngừng emtricitabin hoặc tenofovir DF, hai hợp chất của TRUSTIVA đã có trường hợp phát triển thành bệnh viêm gan B nặng cấp tính tiến triển. Ở một số bệnh nhân nhiễm HBV và đã được điều trị với emtricitabin, bệnh viêm gan B tiến triển đi kèm với mất bù gan và suy gan. Các bệnh nhân nhiễm cả hai loại HIV-1 và HBV cần được theo dõi chặt chẽ về mặt lâm sàng và theo dõi chỉ số xét nghiệm trong vài tháng trước khi dùng điều trị với efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat. Nếu cần thiết, bắt đầu sử dụng liệu pháp điều trị viêm gan B. TRUSTIVA không được dùng đồng thời với HEPSERA[®] (adefovir dipivoxil).

Tương tác thuốc:

toán độ thanh thải creatinin ở tất cả các bệnh nhân trước khi bắt đầu dùng thuốc để xem liệu có phù hợp về mặt lâm sàng khi sử dụng TRUSTIVA. Theo dõi theo chế độ thường kỳ độ thanh thải creatinin và photpho huyết thanh ở các bệnh nhân có nguy cơ suy thận kể các bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh thận khi sử dụng cùng với HEPSERA. Cần tránh sử dụng TRUSTIVA với các thuốc dùng đồng thời hoặc sử dụng các thuốc gây nhiễm độc thận mới đây.

Nổi ban: Trong các cuộc thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng, 26% (266/1008) đối tượng nghiên cứu điều trị với 600 mg efavirenz trải qua nổi ban mới so với 17% (111/635) đối tượng nghiên cứu điều trị với nhóm có kiểm chứng. Nổi ban cùng với phỏng da, tróc vảy ẩm ướt hoặc loét xảy ra ở 0,9% (9/1008) của đối tượng nghiên cứu sử dụng với efavirenz. Phải ngừng TRUSTIVA trên các bệnh nhân phát triển triệu chứng nổi ban nặng đi kèm với phỏng da, tróc vảy, khó chịu niêm mạc hoặc sốt. Việc sử dụng hợp lý thuốc kháng histamin và/hoặc corticoid có thể cải thiện độ dung nạp và đẩy nhanh việc dứt nổi ban.

Nhiễm độc gan: Khuyến cáo theo dõi enzym ở gan trước và trong điều trị trên các bệnh nhân có bệnh gan tiềm ẩn kể cả nhiễm vi rút viêm gan B và C; các bệnh nhân tăng transaminase rõ rệt; và bệnh nhân điều trị với các loại thuốc khác liên quan đến gây nhiễm độc gan. Một vài báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường đã cho thấy các hiện tượng suy gan xảy ra ở các bệnh nhân không có tiền sử suy gan hoặc các yếu tố nguy cơ khác. Cần xem xét theo dõi enzym ở gan trên các bệnh nhân không có tiền sử suy giảm chức năng gan hoặc mang các yếu tố nguy cơ khác. Cần tính toán lợi ích của việc tiếp tục điều trị với TRUSTIVA khi so sánh với các nguy cơ chưa rõ của nhiễm độc gan trên các bệnh nhân tăng transaminase dai dẳng trong huyết thanh lớn hơn 5 lần trên giới hạn bình thường.

Giảm nồng độ chất khoáng trong xương: Cần xem xét việc đánh giá nồng độ chất khoáng trong xương (BMD) trên các bệnh nhân có tiền sử gãy xương bệnh lý hoặc các yếu tố nguy cơ khác gây ra loãng xương hoặc mất chất xương. Mặc dù tác động của việc dùng thêm canxi và vitamin D chưa được nghiên cứu, việc bổ sung này có thể có lợi cho tất cả các bệnh nhân. Cần tham khảo ý kiến bác sĩ nếu có các nghi ngờ bất thường về xương. Khi sử dụng điều trị với tenofovir DF, tác động của sự thay đổi BMD và chỉ dấu sinh hoá lên sức khỏe lâu dài của xương và nguy cơ gãy xương trong tương lai vẫn còn chưa rõ. Để biết thêm thông tin bổ sung, tham khảo thông tin kê đơn VIREAD. Các trường hợp nhuyễn xương (liên quan đến bệnh thận ở ống lượn gần và nó góp phần gây gãy xương) đã được báo cáo khi sử dụng tenofovir DF.

Cơ giât: Ở các bệnh nhân sử dụng efavirenz, đặc biệt khi có tiền sử cơ giât, đã ghi nhận các triệu chứng cơ giât. Cần thận trọng ở bất kỳ bệnh nhân nào có tiền sử cơ giât. Cần theo dõi theo định kỳ nồng độ trong huyết tương trên các bệnh nhân sử dụng đồng thời thuốc chống cơ giât mà các thuốc này được chuyển hóa chủ yếu qua gan ví dụ như phenytoin và phenobarbital.

Hội chứng tái lập miễn dịch: Ở các bệnh nhân điều trị kết hợp với các thuốc kháng vi rút khác, kể cả các hợp chất của TRUSTIVA, đã có báo cáo về hội chứng tái lập miễn dịch. Trong giai đoạn đầu tiên của điều trị thuốc kháng vi rút kết hợp, cần đánh giá và điều trị thêm đối với các bệnh nhân mà hệ thống miễn dịch đáp ứng có thể phát triển đáp ứng viêm nhiễm đối với các nhiễm khuẩn cơ hội không gây đau và nhiễm khuẩn khác [ví dụ như nhiễm vi rút *Mycobacterium avium*, vi rút cự bào, *Pneumocystis jirovecii* viêm phổi (PCP), hoặc lao phổi].

Tái phân bố chất béo: Việc tái phân bố/tích tụ chất béo trong cơ thể kể cả béo phì vùng bụng, béo phì lan rộng ở cổ và lưng (gù lưng trâu), dư thừa ở ngoại biên, dư thừa ở mặt, ngực phát triển và "hội chứng cushingoid" đã ghi nhận ở các bệnh nhân sử dụng thuốc kháng vi rút khác. Cơ chế và ảnh hưởng lâu dài của các hiện tượng này vẫn còn chưa rõ. Sự liên quan của các nguyên nhân này vẫn còn chưa rõ.

Tác dụng không mong muốn:

Efavirenz:

Các biến cố ngoại ý đáng kể nhất đã ghi nhận ở các bệnh nhân điều trị với efavirenz là:

trong huyết tương của các loại thuốc sử dụng đồng thời. Do đó, việc điều chỉnh liều thích hợp có thể cần thiết cho các loại thuốc này.

Các thuốc kích thích hoạt động CYP3A (ví dụ như phenobarbital, rifampin, rifabutin) được dự kiến sẽ làm tăng độ thanh thải efavirenz dẫn đến việc giảm nồng độ trong huyết tương.

Emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat

Do emtricitabin và tenofovir chủ yếu được thải trừ qua thận, việc sử dụng đồng thời efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat với các loại thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh với việc thải trừ chủ động qua ống thận có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của emtricitabin, tenofovir, và/hoặc các loại thuốc thải trừ qua thận. Một vài ví dụ bao gồm các thuốc sau nhưng không hạn chế chỉ ở những thuốc này là acyclovir, adefovir dipivoxil, cidofovir, ganciclovir, valacyclovir, and valganciclovir. Việc sử dụng đồng thời tenofovir DF và didanosin phải thực hiện thận trọng và các bệnh nhân sử dụng thuốc kết hợp cần được theo dõi chặt chẽ về các phản ứng ngoại ý do didanosin. Cần ngừng thuốc didanosin ở các bệnh nhân phát triển các phản ứng ngoại ý. Việc ức chế tế bào CD4+ đã được ghi nhận ở các bệnh nhân sử dụng tenofovir DF với liều didanosin 400 mg hàng ngày.

Lopinavir/ritonavir đã cho thấy làm tăng nồng độ tenofovir. Cơ chế tương tác thuốc này vẫn còn chưa rõ. Các bệnh nhân sử dụng lopinavir/ritonavir với efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat cần được theo dõi chặt chẽ các phản ứng ngoại ý do tenofovir. Cần ngừng efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat ở các bệnh nhân phát triển các phản ứng ngoại ý do tenofovir. Việc sử dụng đồng thời atazanavir với efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat không được khuyến cáo do việc sử dụng đồng thời với efavirenz hoặc tenofovir DF đã cho thấy có sự giảm nồng độ trong huyết tương của atazanavir. Đồng thời, atazanavir cho thấy làm tăng nồng độ tenofovir. Chưa có đủ dữ liệu để có thể đưa ra liều khuyến cáo atazanavir hoặc atazanavir/ritonavir khi kết hợp với TRUSTIVA.

Efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat

Các thông tin tương tác thuốc quan trọng đối với TRUSTIVA được tóm tắt ở bảng 1 và bảng 2. Các tương tác thuốc được mô tả dựa trên các thử nghiệm đã thực hiện với efavirenz, emtricitabin hoặc tenofovir DF riêng rẽ hoặc các khả năng tương tác thuốc; không có thử nghiệm tương tác thuốc nào được thực hiện với việc sử dụng TRUSTIVA.

Bảng 2: Các tương tác thuốc có khả năng hoặc đã được biết^a: Có thể khuyến cáo thay đổi liều hoặc phác đồ dựa trên các thử nghiệm tương tác thuốc hoặc các tương tác thuốc dự kiến

| Loại thuốc sử dụng đồng thời: Tên thuốc | Tác động | Ý kiến lâm sàng |
|---|---|--|
| <i>Thuốc kháng vi rút</i> Chất ức chế Protease: atazanavir | ↓ Nồng độ atazanavir ↑ Nồng độ tenofovir | Không khuyến cáo sử dụng đồng thời atazanavir với TRUSTIVA. Việc sử dụng đồng thời atazanavir với hoặc efavirenz hoặc tenofovir DF làm giảm nồng độ atazanavir trong huyết tương. Tác động kết hợp của efavirenz cộng tenofovir DF lên nồng độ atazanavir trong huyết tương vẫn còn chưa rõ. Đồng thời, atazanavir cho thấy tăng nồng độ tenofovir. Chưa có đủ dữ liệu để có thể đưa ra liều khuyến cáo đối với atazanavir hoặc atazanavir/ritonavir khi sử dụng kết hợp với TRUSTIVA. |
| Chất ức chế Protease: fosamprenavir can xi | ↓ Nồng độ amprenavir | Fosamprenavir (chưa kích hoạt): Liều hợp lý với fosamprenavir và TRUSTIVA liên quan đến độ an toàn và hiệu quả vẫn còn chưa rõ. Fosamprenavir/ritonavir: khuyến cáo dùng thêm 100 mg/ngày (tổng cộng 300 mg) ritonavir khi sử dụng TRUSTIVA uống một lần duy nhất trong ngày kết hợp với fosamprenavir/ritonavir. Không thay đổi liều ritonavir khi sử dụng TRUSTIVA kết hợp với fosamprenavir cộng ritonavir uống hai lần mỗi ngày. |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Chất chống nấm : itraconazol</p> <p>ketoconazol</p> <p>posaconazol</p> | <p>↓ Nồng độ itraconazol</p> <p>↓ Nồng độ hydroxy-itraconazol</p> <p>↓ Nồng độ ketoconazol</p> <p>↓ Nồng độ posaconazol</p> | <p>Do không có liều khuyến cáo đối với itraconazol, có thể xem xét điều trị đồng thời với thuốc chống nấm.</p> <p>Chưa thực hiện các thử nghiệm tương tác thuốc với TRUSTIVA và ketoconazol. Efavirenz có thể làm giảm nồng độ ketoconazol trong huyết tương.</p> <p>Tránh sử dụng đồng thời trừ khi lợi ích mang lại nhiều hơn các nguy cơ.</p> |
| <p>Chống nhiễm khuẩn: clarithromycin</p> | <p>↓ Nồng độ clarithromycin</p> <p>↑ Nồng độ chất chuyển hóa 14-OH</p> | <p>Chưa rõ tác động về lâm sàng. Trong số các tình nguyện viên không nhiễm khuẩn, 46% phát triển nổi ban khi sử dụng efavirenz và clarithromycin. Không khuyến cáo điều chỉnh liều với TRUSTIVA khi kết hợp với clarithromycin. Cần xem xét thay thế clarithromycin, ví dụ như azithromycin. Chưa nghiên cứu các loại thuốc kháng sinh macrolide khác ví dụ như erythromycin khi sử dụng kết hợp với TRUSTIVA.</p> |
| <p>Thuốc chống vi khuẩn gram + hiếu khí: rifabutin</p> | <p>↓ Nồng độ rifabutin</p> | <p>Tăng liều hàng ngày rifabutin lên 50%. Xem xét tăng gấp đôi liều rifabutin trong phác đồ sử dụng rifabutin 2 hoặc 3 lần mỗi tuần.</p> |
| <p>Thuốc chống vi khuẩn gram + hiếu khí : rifampin</p> | <p>↓ Nồng độ efavirenz</p> | <p>Nếu sử dụng đồng thời TRUSTIVA với rifampin ở các bệnh nhân cân nặng 50 kg hoặc lớn hơn, khuyến cáo dùng thêm efavirenz 200 mg/ngày.</p> |
| <p>Chất chẹn kênh canxi : diltiazem</p> <p>Các chất khác (ví dụ như felodipin, nifedipin, verapamil)</p> | <p>↓ Nồng độ diltiazem</p> <p>↓ Nồng độ desacetyl diltiazem</p> <p>↓ Nồng độ N-monodes-methyl diltiazem</p> <p>↓ Chất chẹn kênh canxi</p> | <p>Việc điều chỉnh liều diltiazem phải dựa trên các đáp ứng lâm sàng (xem thông tin kê đơn diltiazem đầy đủ). Không cần điều chỉnh liều TRUSTIVA khi sử dụng với diltiazem.</p> <p>Không có các dữ liệu về sự tương tác thuốc của efavirenz với Các thuốc chẹn kênh canxi khác là chất nền của CYP3A. Có khả năng giảm nồng độ trong huyết tương của Các thuốc chẹn kênh canxi. Việc điều chỉnh liều phải dựa trên đáp ứng lâm sàng (xem thông tin kê đơn chất chẹn kênh canxi đầy đủ).</p> |
| <p>Chất ức chế men khử HMG-CoA : atorvastatin, pravastatin, simvastatin</p> | <p>↓ Nồng độ atorvastatin</p> <p>↓ Nồng độ pravastatin</p> <p>↓ Nồng độ simvastatin</p> | <p>Nồng độ trong huyết tương của atorvastatin, pravastatin, và simvastatin giảm với efavirenz. Tham khảo thông tin kê đơn đầy đủ của chất ức chế men khử HMG-CoA để biết hướng dẫn các liều riêng rẽ.</p> |
| <p>Thuốc tránh thai bằng hormone qua đường uống: ethinyl estradiol/norgestimat</p> <p>Cây ghép:etonogestrel</p> | <p>↓ chất chuyển hóa hoạt tính norgestimat</p> <p>↓ etonogestrel</p> | <p>Cần thực hiện một biện pháp tránh thai có độ tin cậy ngoài biện pháp tránh thai bằng hormone. Efavirenz không có tác động lên nồng độ ethinyl estradiol, nhưng nồng độ progestin (norelgestromin và levonorgestrel) giảm đáng kể. Không ghi nhận thấy ảnh hưởng của ethinyl estradiol/norgestimate lên nồng độ efavirenz trong huyết tương.</p> <p>Cần thực hiện biện pháp tránh thai có độ tin cậy cùng với biện pháp tránh thai bằng hormon. Sự tương tác thuốc giữa etonogestrel và efavirenz chưa được nghiên cứu. Có thể tính đến việc giảm sử dụng etonogestrel. Đã có các báo cáo về thuốc sau khi đưa ra thị trường về sự thất bại của biện pháp tránh thai với efavirenz ở các bệnh nhân sử dụng efavirenz.</p> |
| <p>Ức chế miễn dịch: cyclosporin, tacrolimus, sirolimus, và các thuốc khác được chuyển hoá bởi CYP3A</p> | <p>↓ Chất ức chế miễn dịch</p> | <p>Giảm sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch do efavirenz kích thích CYP3A. Không dự đoán được ảnh hưởng của các thuốc ức chế miễn dịch này đến việc sử dụng efavirenz. Cần điều chỉnh liều các loại thuốc ức chế miễn dịch. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ của các thuốc ức chế miễn dịch ít nhất trong 2 tuần (cho đến khi đạt được nồng độ ổn định) khi bắt đầu sử dụng hoặc ngừng điều trị với TRUSTIVA.</p> |