https://trungtamthuoc.com/

Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

WIACID

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa :

Thành phần dược chất: Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg và Tenofovir disoproxil (dưới dạng Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg) 245 mg.

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể PH 101, hydroxypropyl cellulose, natri croscarmellose, natri laurylsulfat, magnesi stearat, hypromellose (15cp), PEG 6000, talc, titan dioxid, oxid sắt đỏ (E172).

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim hình thuôn dài, màu hồng, thành và cạnh viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

WIACID được chỉ định để điều trị nhiễm virus HIV-1 ở người trưởng thành từ 18 tuổi trở lên với sự ức chế virus với nồng độ RNA HIV-1 < 50 bản sao virus/ml trong liệu pháp kháng HIV (Antiretroviral - ARV) kết hợp kéo dài hơn ba tháng. Bệnh nhân phải chưa từng thất bại điều trị ở bất kỳ liệu pháp ARV nào trước đó và không có các chủng virus có đột biến gây kháng thuốc đối với bất kỳ thành phần nào trong WIACID trước khi bắt đầu phác đồ điều trị bằng thuốc ARV đầu tiên.

Việc chứng minh lợi ích của WIACID chủ yếu dựa trên dữ liệu 48 tuần từ một nghiên cứu lâm sàng trong đó bệnh nhân dùng ổn định liệu pháp kháng retrovirus kết hợp đổi thành WIACID. Hiện tại không có dữ liệu có sẵn từ các nghiên cứu lâm sàng với WIACID ở những bệnh nhân chưa từng điều trị hoặc ở những bệnh nhân được điều trị trước đó từ lâu.

Không có dữ liệu có sẵn về kết hợp của WIACID và các thuốc ARV khác.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Người lớn

Liều khuyến cáo của WIACID là uống 1 viên x 1 lần/ngày.

Nếu bệnh nhân bỏ lỡ một liều WIACID trong vòng 12 giờ kể từ khi dùng, bệnh nhân nên dùng WIACID càng sớm càng tốt và tiếp tục dùng thuốc bình thường. Nếu bệnh nhân bỏ lỡ một liều WIACID > 12 giờ và gần đến giờ dùng liều tiếp theo, bệnh nhân không nên dùng liều đã quên và chỉ cần tiếp tục dùng thuốc thông thường.

Nếu bệnh nhân nôn trong vòng 1 giờ sau khi uống WIACID, nên uống thêm một viên nữa. Nếu bệnh nhân nôn > 1 giờ sau khi uống WIACID, không cần phải dùng liều khác.

Nên uống WIACID khi đói vì thức ăn có thể làm tăng phơi nhiễm efavirenz và có thể dẫn đến sự gia tăng tần suất của các phản ứng bất lợi. Để cải thiện khả năng dung nạp với efavirenz liên quan đến các tác dụng không mong muốn đối với hệ thần kinh, nên dùng thuốc trước khi đi ngủ.

Người ta dự đoán rằng phơi nhiễm tenofovir (AUC) sẽ thấp hơn khoảng 30% sau khi dùng WIACID khi đói so với đơn thành phần tenofovir disoproxil khi dùng cùng với thức ăn. Không có

https://trungtamthuoc.com/

sẵn dữ liệu lâm sàng về giảm phơi nhiễm dược động học. Ở những bệnh nhân bị nhiễm virus, sự liên quan lâm sàng này có thể bị hạn chế.

Khi ngừng điều trị, một trong các thành phần của WIACID vẫn được chỉ định hoặc khi cần điều chỉnh liều, có thể sử dụng chế phẩm đơn thành phần của efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil.

Nếu ngừng điều trị với WIACID, nên cân nhắc đến thời gian bán thải dài của efavirenz và thời gian bán thải nội bào dài của emtricitabin và tenofovir. Do sự thay đổi các thông số này giữa các bệnh nhân và tình trạng kháng thuốc, nên tham khảo hướng dẫn điều trị HIV, xem xét lý do ngừng thuốc.

Điều chỉnh liều: Nếu WIACID được dùng cùng với rifampicin cho bệnh nhân nặng từ 50 kg trở lên, có thể cân nhắc sử dụng thêm 200 mg/ngày (tổng cộng 800 mg) của efavirenz.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Thận trọng khi dùng WIACID cho bệnh nhân cao tuổi.

Suy thận

WIACID không được khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút). Bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng cần điều chỉnh khoảng cách giữa liều emtricitabin và tenofovir disoproxil khi không thể đạt được với viên thuốc kết hợp.

Suy gan

Dược động học của WIACID chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan. Bệnh nhân mắc bệnh gan nhẹ (Child-Pugh-Turcotte (CPT), loại A) có thể được điều trị với liều khuyến cáo bình thường của WIACID. Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận các phản ứng bất lợi, đặc biệt là các triệu chứng liên quan đến hệ thần kinh của efavirenz.

Nếu ngừng sử dụng WIACID ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV, những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ để tìm bằng chứng về tình trạng viêm gan nặng hơn.

Trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của WIACID ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

Cách dùng

Uống nguyên viên WIACID với nước, 1 lần 1 ngày.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với các hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

Suy gan nặng (CPT, loại C).

Phối hợp với terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil, hoặc ergot alkaloids (ví dụ, ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin và methylergonovin). Cạnh tranh với cytochrom P450 (CYP) 3A4 của efavirenz có thể dẫn đến ức chế chuyển hóa và tạo ra khả năng gây ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng và/hoặc đe dọa đến tính mạng (ví dụ, rối loạn nhịp tim, an thần hoặc ức chế hô hấp kéo dài).

Phối hợp với elbasvir/grazoprevir làm giảm đáng kể nồng độ elbasvir và grazoprevir trong huyết tương. Tác dụng này là do cảm ứng CYP3A4 hoặc P-gp do efavirenz và có thể làm mất tác dụng điều trị của elbasvir/grazoprevir.

Phối hợp với voriconazol. Efavirenz làm giảm đáng kể nồng độ voriconazol trong khi voriconazol cũng làm tăng đáng kể nồng độ efavirenz trong huyết tương. Vì WIACID là một sản phẩm kết hợp liều cố định, nên không thể thay đổi liều efavirenz.

https://trungtamthuoc.com/

Phối hợp với các chế phẩm thảo dược có chứa St. John's wort (*Hypericum perforatum*) do nguy cơ giảm nồng độ trong huyết tương và giảm tác dụng lâm sàng của efavirenz.

Với bệnh nhân có:

- Tiền sử gia đình tử vong đột ngột hoặc kéo dài khoảng QTc bẩm sinh, hoặc với bất kỳ tình trạng lâm sàng nào khác làm kéo dài khoảng QTc.
- Tiền sử rối loạn nhịp tim có triệu chứng hoặc với nhịp tim chậm dựa trên lâm sàng hoặc suy tim sung huyết kèm theo giảm phân suất tống máu thất trái.
- Rối loạn nghiêm trọng của cân bằng điện giải, ví dụ như hạ kali máu hoặc hạ magnesi máu.

Phối hợp với các thuốc được biết là kéo dài khoảng QTc (gây loạn nhịp tim).

Những loại thuốc này bao gồm:

- Thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và III,
- Thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm,
- Một số loại kháng sinh thuộc các nhóm sau: macrolid, fluoroquinolon, thuốc chống nấm imidazol và triazol,
- Một số thuốc kháng histamin không an thần (terfenadin, astemizol),
- Cisaprid,
- Flecainid,
- Thuốc chống sốt rét,
- Methadon.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Phối hợp với các thuốc khác

WIACID không nên dùng đồng thời với các thuốc khác có chứa các hoạt chất tương tự, emtricitabin hoặc tenofovir disoproxil. WIACID không nên dùng đồng thời với các sản phẩm có chứa efavirenz trừ khi cần điều chỉnh liều, ví dụ như với rifampicin. Do sự tương đồng với emtricitabin, WIACID không nên dùng đồng thời với các chất tương tự cytidin khác, như lamivudin. WIACID không nên dùng đồng thời với adefovir dipivoxil hoặc với các thuốc có chứa tenofovir alafenamid.

Không nên dùng đồng thời WIACID và didanosin vì phơi nhiễm với didanosin tăng đáng kể sau khi dùng chung với tenofovir disoproxil, có thể làm tăng nguy cơ phản ứng bất lợi liên quan đến didanosin, hiếm khi xảy ra viêm tụy và nhiễm acid lactic, có trường hợp gây tử vong.

Việc phối hợp điều trị với WIACID và sofosbuvir/velpatasvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir không được khuyến cáo vì nồng độ velpatasvir và voxilaprevir trong huyết tương giảm sau khi uống cùng với efavirenz, làm giảm tác dụng của liệu pháp phối hợp sofosbuvir/velpatasvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

Không có dữ liệu về sự an toàn và hiệu quả của WIACID kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Không nên sử dụng đồng thời với chiết xuất Ginkgo biloba.

Chuyển từ chế độ điều trị kháng retrovirus PI

Những bệnh nhân đang sử dụng phác đồ điều trị kháng retrovirus PI, việc chuyển sang WIACID có thể dẫn đến giảm đáp ứng với trị liệu. Những bệnh nhân này cần được theo dõi cẩn thận về sự gia tăng tải lượng virus và các phản ứng bất lợi.

Nhiễm trùng cơ hội

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh nhân đang điều trị WIACID hoặc bất kỳ liệu pháp kháng retrovirus nào khác có thể bị nhiễm trùng cơ hội và các biến chứng nhiễm HIV khác, do đó cần được theo dõi lâm sàng chặt chẽ bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh nhân mắc các bệnh liên quan đến HIV.

Lây truyền HIV

Mặc dù liệu pháp kháng virus làm giảm đáng kể nguy cơ lây truyền qua đường tình dục, nhưng không thể loại trừ nguy cơ. Các biện pháp phòng ngừa lây truyền nên được thực hiện theo hướng dẫn quốc gia.

Ảnh hưởng của thức ăn

Sử dụng WIACID với thức ăn có thể làm tăng phơi nhiễm efavirenz và có thể dẫn đến sự gia tăng tần suất của các phản ứng bất lợi. Nên uống WIACID khi đói, tốt nhất là trước khi đi ngủ.

Bệnh gan

Dược động học, tính an toàn và hiệu quả của WIACID chưa được thiết lập ở những bệnh nhân bị rối loạn gan tiềm ẩn. WIACID chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng và không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan trung bình. Vì efavirenz được chuyển hóa chủ yếu bởi hệ thống CYP, nên thận trọng khi dùng WIACID cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Những bệnh nhân này cần được theo dõi cẩn thận các phản ứng bất lợi của efavirenz, đặc biệt là các triệu chứng trên hệ thần kinh. Các xét nghiệm nên được thực hiện để định kỳ đánh giá chức năng gan.

Bệnh nhân đã bị rối loạn chức năng gan bao gồm viêm gan hoạt động mạn tính có tần suất bất thường về chức năng gan trong khi điều trị bằng thuốc kháng virus kết hợp và cần được theo dõi các chỉ số. Nếu có bằng chứng về bệnh gan xấu đi hoặc tăng nồng độ transaminase huyết thanh cao hơn 5 lần so với giới hạn trên của mức bình thường, cần cân nhắc lợi ích của việc tiếp tục điều trị với WIACID do có nguy cơ độc tính gan. Ở những bệnh nhân này, phải xem xét ngừng điều trị tạm thời hoặc hoàn toàn.

Những bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc khác có độc tính gan, cũng nên theo dõi men gan.

Nguy cơ ảnh hưởng đến gan

Báo cáo hậu mãi cho thấy suy gan cũng xảy ra ở những bệnh nhân không có bệnh gan từ trước hoặc các không có các yếu tố nguy cơ đã biết khác. Nên theo dõi men gan của các bệnh nhân độc lập với rối loạn chức năng gan trước đó hoặc các yếu tố nguy cơ khác.

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

Bệnh nhân bị viêm gan B hoặc C mạn tính và được điều trị bằng liệu pháp kháng retrovirus kết hợp có nguy cơ bị các phản ứng bất lợi nghiêm trọng và có khả năng gây tử vong do gan.

Các bác sĩ nên tham khảo các hướng dẫn điều trị HIV hiện tại để kiểm soát tối ưu nhiễm HIV ở bệnh nhân đồng nhiễm HBV.

Sự an toàn và hiệu quả của WIACID chưa được nghiên cứu để điều trị nhiễm HBV mạn tính. Emtricitabin và tenofovir riêng lẻ và kết hợp đã cho thấy hoạt động chống lại HBV trong các nghiên cứu dược lực học. Kinh nghiệm lâm sàng hạn chế cho thấy emtricitabin và tenofovir disoproxil có hoạt tính chống HBV khi được sử dụng trong liệu pháp phối hợp kháng retrovirus để kiểm soát nhiễm HIV. Việc ngừng điều trị WIACID ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV có thể liên quan đến tình trạng viêm gan cấp tính nặng. Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV ngừng sử dụng WIACID phải được theo dõi chặt chẽ với cả theo dõi lâm sàng và xét nghiệm trong ít nhất bốn tháng sau khi ngừng điều trị bằng WIACID. Có thể tiếp tục điều trị viêm gan B. Ở những bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, không khuyến cáo ngừng điều trị do tình trạng viêm gan sau điều trị có thể dẫn đến mất bù gan.

Kéo dài QTc

https://trungtamthuoc.com/

Kéo dài QTc đã được quan sát khi sử dụng efavirenz. Đối với những bệnh nhân có nguy cơ mắc xoắn đỉnh hoặc những người đang dùng thuốc có nguy cơ mắc xoắn đỉnh, nên lựa chọn thuốc khác thay thế cho WIACID.

Triệu chứng tâm thần

Phản ứng bất lợi về tâm thần đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng efavirenz. Bệnh nhân có tiền sử rối loạn tâm thần trước đây có nguy cơ bị các phản ứng bất lợi nghiêm trọng về tâm thần. Đặc biệt, trầm cảm nặng phổ biến hơn ở những người có tiền sử trầm cảm. Cũng đã có báo cáo hậu mãi về trầm cảm nặng, tử vong do tự tử, ảo tưởng, hành vi rối loạn tâm thần và căng cương lực cơ. Bệnh nhân nên được thông báo rằng nếu họ gặp các triệu chứng như trầm cảm nặng, rối loạn tâm thần hoặc ý tưởng tự tử, họ nên liên hệ với bác sĩ ngay để đánh giá các triệu chứng có thể liên quan đến việc sử dụng efavirenz và để xác định có thể tiếp tục điều trị.

Triệu chứng hệ thần kinh

Các triệu chứng bao gồm chóng mặt, mất ngủ, buồn ngủ, suy giảm tập trung và mơ mộng bất thường là những tác dụng không mong muốn được báo cáo ở những bệnh nhân dùng efavirenz 600 mg mỗi ngày trong các nghiên cứu lâm sàng. Chóng mặt cũng được thấy trong các nghiên cứu lâm sàng với emtricitabin và tenofovir disoproxil. Nhức đầu đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng với emtricitabin. Các triệu chứng hệ thần kinh liên quan đến efavirenz thường bắt đầu trong một hoặc hai ngày đầu điều trị và thường hết sau hai đến bốn tuần đầu tiên. Bệnh nhân nên được thông báo rằng nếu những triệu chứng phổ biến này có khả năng cải thiện khi tiếp tục điều trị và không dự đoán về sự khởi phát tiếp theo của bất kỳ triệu chứng tâm thần ít gặp hơn.

Động kinh

Co giật đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng efavirenz, thường là trong trường hợp có tiền sử bệnh động kinh. Bệnh nhân đang dùng các sản phẩm thuốc chống co giật đồng thời chuyển hóa chủ yếu ở gan (như phenytoin, carbamazepin và phenobarbital) có thể cần theo dõi định kỳ nồng độ trong huyết tương. Trong một nghiên cứu tương tác thuốc, nồng độ trong huyết tương của carbamazepin đã giảm khi carbamazepin được dùng chung với efavirenz. Phải thận trọng ở bất kỳ bệnh nhân nào có tiền sử co giật.

Suy thận

WIACID không được khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút). Bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng cần điều chỉnh liều emtricitabin và tenofovir disoproxil không thể đạt được bằng viên thuốc kết hợp. Nên tránh sử dụng WIACID khi sử dụng đồng thời hoặc vừa sử dụng thuốc gây độc cho thận. Nếu phải sử dụng đồng thời WIACID và các tác nhân gây độc thận (ví dụ aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir, interleukin-2), nên theo dõi chức năng thận hàng tuần.

Các trường hợp suy thận cấp sau khi bắt đầu dùng liều cao hoặc nhiều loại thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng tenofovir disoproxil và có yếu tố nguy cơ rối loạn chức năng thận. Nếu WIACID được dùng đồng thời với NSAIDs, cần theo dõi chức năng thận.

Suy thận, suy giảm chức năng thận, tăng creatinin, giảm phosphat máu và bệnh lý ống thận gần (bao gồm hội chứng Fanconi) đã được báo cáo khi sử dụng tenofovir disoproxil trên lâm sàng.

Độ thanh thải creatinin nên được tính toán ở tất cả các bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị bằng WIACID và chức năng thận (thanh thải creatinin và phosphat huyết thanh) cũng được theo dõi sau 2 – 4 tuần điều trị, sau 3 tháng điều trị và cứ sau 3 – 6 tháng ở những bệnh nhân không có yếu tố

https://trungtamthuoc.com/

nguy cơ thận. Ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn chức năng thận hoặc ở những bệnh nhân có nguy cơ rối loạn chức năng thận, cần theo dõi chức năng thận thường xuyên hơn.

Nếu phosphat huyết thanh < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) hoặc độ thanh thải creatinin giảm xuống <50 ml/phút ở bất kỳ bệnh nhân nào dùng WIACID, phải đánh giá lại chức năng thận phải trong vòng một tuần, bao gồm đo đường huyết, nồng độ kali trong máu và glucose trong nước tiểu. Vì WIACID là sản phẩm kết hợp và khoảng cách dùng thuốc của từng đơn thành phần không thể thay đổi, nên ngừng điều trị bằng WIACID ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút hoặc phosphat huyết thanh < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Nên xem xét ngừng điều trị với WIACID trong trường hợp bệnh nhân suy giảm chức năng thận tiến triển mà không xác định được nguyên nhân khác.

Ảnh hưởng đến xương

Trong một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát kéo dài 144 tuần, so sánh tenofovir disoproxil và stavudin kết hợp với lamivudin và efavirenz ở những bệnh nhân chưa từng điều trị bằng thuốc kháng retrovirus, giảm mật độ xương của xương hông và cột sống ở cả hai nhóm điều trị. Giảm mật độ xương của cột sống và thay đổi dấu ấn sinh học xương từ đường cơ sở là lớn hơn đáng kể trong nhóm điều trị disoproxil tenofovir sau 144 tuần. Giảm mật độ xương của xương hông là lớn hơn đáng kể trong nhóm này trong 96 tuần. Tuy nhiên, không có nguy cơ gãy xương hoặc bằng chứng cho các bất thường xương liên quan đến lâm sàng trong hơn 144 tuần.

Trong các nghiên cứu khác, BMD giảm rõ rệt nhất được thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng tenofovir disoproxil cũng như chế độ điều trị có chứa chất ức chế protease tăng cường. Nên xem xét phác đồ điều trị thay thế cho những bệnh nhân bị loãng xương có nguy cơ gãy xương cao. Bất thường xương như bệnh nhuyễn xương có thể biểu hiện là tình trạng đau xương dai dẳng hoặc ngày càng trầm trọng hơn và đôi khi có thể dẫn đến gãy xương, có thể liên quan đến bệnh lý ống lượn gần do tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil cũng có thể làm giảm mật độ khoáng xương (BMD). Nhìn chung, xét đến những bất thường về xương liên quan đến tenofovir disoproxil và những hạn chế của dữ liệu dài hạn về tác động của tenofovir disoproxil đối với xương và nguy cơ gãy xương, nên cân nhắc các phác đồ điều trị thay thế cho những bệnh nhân loãng xương có nguy cơ gãy xương cao. Nếu nghi ngờ bất thường về xương, cần tham khảo ý kiến chuyên gia y tế.

Phản ứng da

Phát ban nhẹ đến trung bình đã được báo cáo bởi các thành phần WIACID. Phát ban liên quan đến thành phần efavirenz thường tự khỏi khi tiếp tục điều trị. Các thuốc kháng histamin và/hoặc corticosteroid thích hợp có thể cải thiện khả năng dung nạp và đẩy nhanh quá trình giải quyết phát ban. Phát ban nghiêm trọng liên quan đến phồng rộp, bong tróc ẩm hoặc loét đã được báo cáo ở dưới 1% bệnh nhân được điều trị bằng efavirenz. Tỷ lệ mắc hội chứng đa hồng cầu hoặc hội chứng Stevens-Johnson là khoảng 0,1%. WIACID phải ngưng sử dụng ở những bệnh nhân bị phát ban nặng liên quan đến phồng rộp, bong tróc, tổn thương niêm mạc hoặc sốt. Kinh nghiệm sử dụng efavirenz ở những bệnh nhân ngừng sử dụng các thuốc kháng retrovirus khác thuộc nhóm NNRTI còn hạn chế.

Cân nặng và trao đổi chất

Tăng cân, tăng mức độ lipid máu và glucose có thể xảy ra trong khi điều trị bằng thuốc kháng virus. Những thay đổi như vậy có thể liên quan đến kiểm soát bệnh và lối sống. Có bằng chứng về việc tăng lipid, trong khi đối với việc tăng cân thì không có bằng chứng mạnh mẽ nào. Việc theo dõi lipid và glucose máu được thực hiện theo hướng dẫn điều trị HIV. Rối loạn lipid nên được quản lý dựa trên các tình trạng lâm sàng thích hợp.

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn chức năng ty thể sau khi tiếp xúc trong tử cung

Các chất tương tự nucleos(t)id có thể tác động đến chức năng của ty thể ở mức độ khác nhau, rõ nhất với stavudin, didanosin và zidovudin. 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 nucleosid; những điều này chủ yếu liên quan đến điều trị bằng zidovudin. Các phản ứng bất lợi chính được báo cáo là rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu) và rối loạn chuyển hóa (tăng lactat máu, tăng lipid máu). Những tác dụng phụ này thường là nhất thời. Hiếm khi có rối loạn thần kinh khởi phát muộn (tăng trương lực, co giật, hành vi bất thường). Hiện chưa biết được rối loạn thần kinh như vậy là thoáng qua hoặc vĩnh viễn. Những phát hiện này nên được xem xét cho đứa trẻ tiếp xúc trong tử cung tương tự nucleos(t)id, đặc biệt là phát hiện thần kinh. Những phát hiện này không ảnh hưởng đến các khuyến nghị quốc gia hiện nay về việc sử dụng liệu pháp kháng **vius ở phụ nữ mang thai để ngăn ngừa lây truyền HIV theo chiều dọc.**

Hội chứng tái kích hoạt miễn dịch

Ở những bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng khi sử dụng liệu pháp kháng retrovirus kết hợp, phản ứng viêm không có triệu chứng hoặc còn sót lại có thể phát sinh và gây ra các tình trạng lâm sàng nghiêm trọng, hoặc làm nặng thêm các triệu chứng. Thông thường, các phản ứng như vậy đã được quan sát trong vài tuần hoặc tháng đầu tiên bắt đầu điều trị với liệu pháp kháng retrovirus kết hợp. Các biểu hiện có liên quan là viêm võng mạc do cytomegalovirus, nhiễm trùng mycobacteria tổng quát và/hoặc khu trú, và viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*. Nên đánh giá bất kỳ triệu chứng viêm nào và điều trị khi cần thiết.

Các rối loạn tự miễn dịch (như bệnh Graves và viêm gan tự miễn) cũng đã được báo cáo xảy ra trong trường hợp tái kích hoạt miễn dịch; tuy nhiên, thời gian khởi phát thay đổi nhiều hơn và những hiện tượng này có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

Hoại tử xương

Mặc dù do nhiều yếu tố (bao gồm sử dụng corticosteroid, uống rượu, ức chế miễn dịch nặng, chỉ số khối cơ thể cao), các trường hợp thoái hóa xương đã được báo cáo đặc biệt ở những bệnh nhân mắc bệnh HIV tiến triển và/hoặc phơi nhiễm lâu dài với liệu pháp kháng retrovirus kết hợp. Bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sỹ nếu bị đau khớp, cứng khớp hoặc khó vận động.

Bệnh nhân có đột biến HIV-1

Nên tránh dùng WIACID ở những bệnh nhân nhiễm HIV-1 có đột biến K65R, M184V/I hoặc K103N.

Người cao tuổi

WIACID chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân trên 65 tuổi. Bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng gan hoặc thận, do đó nên thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân cao tuổi bằng WIACID.

Tá dược

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

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

Phụ nữ có khả năng mang thai

Nên tránh mang thai ở những phụ nữ đang dùng WIACID. Phụ nữ có khả năng mang thai nên thử thai trước khi bắt đầu dùng WIACID.

Biện pháp tránh thai ở nam và nữ

https://trungtamthuoc.com/

Luôn luôn sử dụng biện pháp tránh thai vật lý kết hợp với các biện pháp tránh thai khác (ví dụ, thuốc tránh thai uống hoặc thuốc tránh thai nội tiết khác) trong khi điều trị bằng WIACID. Do thời gian bán hủy efavirenz dài, nên sử dụng các biện pháp tránh thai đầy đủ trong 12 tuần sau khi ngừng WIACID.

Phụ nữ có thai

Efavirenz: Đã có 7 báo cáo hồi cứu về các phát hiện khuyết tật ống thần kinh, bao gồm cả màng não, tất cả ở những bà mẹ tiếp xúc với chế độ điều trị có chứa efavirenz (không bao gồm bất kỳ viên thuốc kết hợp liều cố định nào chứa efavirenz) trong ba tháng đầu. Hai trường hợp bổ sung bao gồm các phát hiện khuyết tật ống thần kinh đã được báo cáo với viên thuốc phối hợp liều cố định có chứa efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil. Một mối quan hệ nhân quả của những phát hiện này với việc sử dụng efavirenz chưa được thiết lập, và mẫu số vẫn chưa được biết. Vì dị tật ống thần kinh xảy ra trong vòng 4 tuần đầu tiên của sự phát triển thai nhi (tại thời điểm ống thần kinh bị bịt kín), nguy cơ tiềm ẩn này sẽ ảnh hưởng đến phụ nữ tiếp xúc với efavirenz trong ba tháng đầu của thai kỳ.

Kể từ tháng 7 năm 2013, Cơ quan đăng ký mang thai kháng retrovirus (APR) đã nhận được báo cáo trong tương lai của 904 trường hợp mang thai trong ba tháng đầu tiếp xúc với chế độ có chứa efavirenz, dẫn đến có 766 ca trẻ sinh ra còn sống. Một đứa trẻ được báo cáo là có khuyết tật ống thần kinh, và tần suất và mô hình của các dị tật bẩm sinh khác tương tự như ở trẻ em tiếp xúc với chế độ không chứa efavirenz, cũng như những người điều trị âm tính với HIV. Tỷ lệ dị tật ống thần kinh dao động từ 0,5-1 trường hợp trên 1.000 ca trẻ sinh ra còn sống.

Các dị tật đã được quan sát thấy ở thai nhi từ những con khỉ được điều trị bằng efavirenz.

Emtricitabin và tenofovir disoproxil: Một lượng lớn dữ liệu về phụ nữ mang thai (hơn 1000 kết quả mang thai) cho thấy không có dị tật hoặc độc tính ở thai nhi / trẻ sơ sinh liên quan đến emtricitabin và tenofovir disoproxil. Các nghiên cứu trên động vật trên emtricitabin và tenofovir disoproxil không cho thấy độc tính sinh sản.

WIACID không nên được sử dụng trong khi mang thai trừ khi người mẹ cần thiết điều trị bằng efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir disoproxil.

Phụ nữ cho con bú

Efavirenz, emtricitabin và tenofovir đã được chứng minh là được bài tiết qua sữa mẹ. Không có đầy đủ thông tin về tác dụng của efavirenz, emtricitabin và tenofovir ở trẻ sơ sinh/ trẻ sơ sinh thiếu tháng. Không loại trừ được nguy cơ cho trẻ sơ sinh. Do đó WIACID không nên sử dụng ở phụ nữ cho con bú.

Theo nguyên tắc chung, khuyến cáo rằng phụ nữ nhiễm HIV không nên cho con bú để tránh lây truyền HIV cho trẻ.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu trên người về tác động của WIACID đối với khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động có hại của efavirenz, emtricitabin hoặc tenofovir disoproxil đối với khả năng sinh sản.

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, chóng mặt đã được báo cáo trong quá trình điều trị với efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil. Efavirenz cũng có thể gây ra sự giảm tập trung và/hoặc buồn ngủ. Nếu gặp các triệu chứng này, nên tránh lái xe và vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

https://trungtamthuoc.com/

Tương tác

Vì WIACID chứa efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil, bất kỳ tương tác nào đã được xác định với các tác nhân này đều có thể xảy ra với WIACID. Nghiên cứu các tương tác này chỉ được thực hiện ở người lớn.

WIACID, là thuốc kết hợp liều cố định của 3 thành phần efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil, không nên dùng đồng thời với các thuốc khác có chứa các thành phần emtricitabin hoặc tenofovir disoproxil. WIACID không nên dùng đồng thời với các thuốc có chứa efavirenz trừ khi cần điều chỉnh liều, ví dụ như với rifampicin. Do sự tương đồng với emtricitabin, WIACID không nên dùng đồng thời với các chất tương tự cytidin khác, chẳng hạn như lamivudin. WIACID không nên dùng đồng thời với adefovir dipivoxil hoặc với các sản phẩm thuốc có chứa tenofovir alafenamid.

Efavirenz là một chất cảm ứng *in vivo* của CYP3A4, CYP2B6 và UGT1A1. Cơ chất của các enzyme này có thể đã làm giảm nồng độ trong huyết tương khi dùng chung với efavirenz. Efavirenz có thể là một chất cảm ứng CYP2C19 và CYP2C9; tuy nhiên, sự ức chế cũng đã được quan sát *in vitro* và tác dụng của việc phối hợp với cơ chất của các enzym này là không rõ ràng.

Dùng đồng thời efavirenz với metamizol, là chất cảm ứng các enzym chuyển hóa bao gồm CYP2B6 và CYP3A4 có thể làm giảm nồng độ efavirenz trong huyết tương với khả năng làm giảm hiệu quả lâm sàng. Do đó, cần thận trọng khi dùng đồng thời metamizol và efavirenz; cần theo dõi đáp ứng lâm sàng và/hoặc nồng độ thuốc khi cần thiết.

Phơi nhiễm Efavirenz có thể tăng lên khi dùng cùng với các thuốc (ví dụ ritonavir) hoặc thực phẩm (ví dụ, nước bưởi) có tác dụng ức chế hoạt động CYP3A4 hoặc CYP2B6. Các hợp chất hoặc các chế phẩm thảo dược (ví dụ như chiết xuất Ginkgo biloba và St. John's wort) cảm ứng các enzym này có thể làm tăng nồng độ efavirenz trong huyết tương. Việc sử dụng đồng thời của St. John's wort bị chống chỉ định. Không nên sử dụng đồng thời với chiết xuất Ginkgo biloba.

Các nghiên cứu tương tác *in vitro* và dược động học lâm sàng cho khả năng tương tác qua enzym CYP liên quan đến emtricitabin và tenofovir disoproxil với các sản phẩm thuốc khác là thấp.

Tương tác thử nghiệm Cannabinoid

Efavirenz không liên kết với các thụ thể cannabinoid. Kết quả xét nghiệm cannabinoid nước tiểu dương tính giả đã được báo cáo với một số xét nghiệm sàng lọc ở những đối tượng không nhiễm HIV và nhiễm HIV sử dụng efavirenz. Thử nghiệm xác nhận bằng một phương pháp cụ thể hơn như sắc ký khí/khối phổ được khuyến nghị trong những trường hợp như vậy.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời

WIACID không được dùng đồng thời với terfenadin, astemizol, cisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, bepridil, hoặc ergot alkaloids (ví dụ, ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, methyl), vì ức chế quá trình chuyển hóa của chúng có thể dẫn đến các biến cố nghiêm trọng, có thể đe dọa tính mạng.

Elbasvir/grazoprevir: Sử dụng đồng thời WIACID với elbasvir/grazoprevir bị chống chỉ định vì nó có thể dẫn đến mất đáp ứng với virus của elbasvir/grazoprevir.

Voriconazol: Phối hợp với liều tiêu chuẩn của efavirenz và voriconazol là chống chỉ định. Vì WIACID là một thuốc kết hợp liều cố định, nên không thể thay đổi liều efavirenz; do đó, voriconazol và WIACID không được sử dụng đồng thời.

St. John's wort (Hypericum perforatum): Sử dụng đồng thời WIACID và St. John's wort hoặc các chế phẩm thảo dược có chứa St. John's wort bị chống chỉ định. Nồng độ efavirenz trong huyết

https://trungtamthuoc.com/

tương có thể giảm khi sử dụng đồng thời St. John's wort do cảm ứng các enzym chuyển hóa thuốc và/hoặc protein vận chuyển của St. John's wort. Nếu một bệnh nhân đã sử dụng St. John's wort, hãy ngừng St. John's wort, kiểm tra mức độ virus và mức efavirenz (nếu có thể). Nồng độ Efavirenz có thể tăng lên khi ức chế St. John's wort. Tác dụng gây cảm ứng của St. John's wort có thể tồn tại ít nhất 2 tuần sau khi ngừng điều trị.

Thuốc kéo dài khoảng QT: WIACID chống chỉ định với việc sử dụng đồng thời các thuốc kéo dài khoảng QTc và có thể dẫn đến xoắn đỉnh, như: thuốc chống loạn nhịp của các nhóm IA và III, thuốc chống loạn thần kinh và thuốc chống trầm cảm, một số thuốc kháng sinh các nhóm sau: macrolid, fluoroquinolons, imidazol, và thuốc chống nấm triazol, một số thuốc chống dị ứng không an thần (terfenadin, astemizol), cisaprid, flecainid, một số thuốc chống sốt rét và methadon.

Không nên sử dụng đồng thời

Atazanavir/ritonavir: Không đủ dữ liệu để đưa ra khuyến nghị về liều dùng cho atazanavir/ ritonavir kết hợp vớiWIACID. Do đó, không nên dùng đồng thời atazanavir/ritonavir và WIACID.

Didanosin: Không nên dùng đồng thời WIACID và didanosin.

Sofosbuvir/velpatasvir và sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir : Không nên dùng đồng thời WIACID và sofosbuvir/velpatasvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

Các thuốc được thải trừ qua thận: Vì emtricitabin và tenofovir chủ yếu được đào thải qua thận, nên sử dụng WIACID với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc thải trừ ở ống thận ở dạng còn hoạt tính (ví dụ như cidofovir) có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của emtricitabin, tenofovir và các thuốc dùng cùng.

Nên tránh sử dụng WIACID khi sử dụng đồng thời hoặc gần đây một thuốc gây độc cho thận. Ví dụ như aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2.

Các tương tác khác

Tương tác giữa WIACID hoặc (các) đơn thành phần của nó và các thuốc khác được liệt kê trong bảng dưới (mức tăng là ↑, giảm là ↓ , không thay đổi là ↔, hai lần mỗi ngày là b.i.d, một lần mỗi ngày là q.d và cứ sau 8 giờ là q8h). Khoảng tin cậy 90% được hiển thị trong ngoặc đơn.

Bảng 1. Các tương tác thuốc

Thuốc theo vị trí tác dụng	**Ảnh hưởng đến nồng độ thuốc Phần trăm thay đổi trung bình trong AUC, C_{max}, C_{min} với khoảng tin cậy 90% nếu có (cơ chế)**	**Khuyến nghị liên quan đến sử dụng đồng thời với WIACID (efavirenz 600 mg, emtricitabin 200 mg, tenofovir disoproxil fumarat 300 mg)**
CHỐNG NHIỄM KHUẨN		
Thuốc kháng virus HIV		
Chất ức chế protease		
Atazanavir/ritonavir/ Tenofovir disoproxil (300 mg q.d/ 100 mg q.d/ 245 mg q.d)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 đến ↓ 3) C_{max}: ↓ 28% (↓ 50 đến ↑ 5) C_{min}: ↓ 26% (↓ 46 đến ↑10)	Không nên dùng đồng thời atazanavir/ritonavir và WIACID.

https://trungtamthuoc.com/

	Phối hợp atazanavir/ ritonavir với tenofovir dẫn đến tăng phơi nhiễm với tenofovir. Nồng độ tenofovir cao hơn có thể làm tăng các tác dụng phụ liên quan đến tenofovir, bao gồm cả rối loạn thận.	
Atazanavir/ritonavir/ Efavirenz (400 mg q.d/100 mg q.d/600 mg q.d, dùng cùng với thức ăn) Atazanavir/ritonavir/ Efavirenz (400 mg q.d/ 200 mg q.d/ 600 mg q.d, dùng cùng với thức ăn)	Atazanavir (chiều): AUC: ↔ * (↓ 9% đến ↑ 10%) C_{max}: ↑ 17%* (↑ 8 đến ↑ 27) C_{min}: ↓ 42%* (↓ 31 đến ↓ 51) Atazanavir (chiều): AUC: ↔ */** (↓ 10% đến ↑ 26%) C_{max} : ↔ */** (↓ 5% đến ↑ 26%) C_{min} : ↑12% */** (↓16 đến ↑ 49) (Cảm ứng CYP3A4). * Khi so sánh với atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d vào buổi tối mà không có efavirenz. Sự giảm atazanavir C_{min} có thể ảnh hưởng tiêu cực đến hiệu quả của atazanavir. ** dựa trên so sánh đã có. Không nên dùng đồng thời efavirenz với atazanavir/ ritonavir.	
Atazanavir/ritonavir/ Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Darunavir/ritonavir/ Efavirenz (300 mg b.i.d*/100 mg b.i.d/600 mg q.d) *thấp hơn liều khuyến cáo; kết quả tương tự được dự kiến với liều khuyến cáo.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C_{min} : ↓ 31% C_{max} : ↓ 15% (Cảm ứng CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C_{min} : 17% C_{max} : ↑ 15% (Ức chế CYP3A4)	WIACID kết hợp với darunavir/ritonavir 800/100 mg mỗi ngày một lần có thể dẫn đến darunavir dưới mức tối ưu C_{min}. Nếu WIACID được sử dụng kết hợp với darunavir/ritonavir, nên sử dụng darunavir /ritonavir 600/100 mg hai lần mỗi ngày. Darunavir/ ritonavir nên được sử dụng thận trọng khi kết hợp với WIACID. Theo dõi chức năng thận có thể được chỉ định, đặc biệt ở những bệnh nhân mắc bệnh toàn thân hoặc bệnh thận tiềm ẩn, hoặc ở
Darunavir/ritonavir/ Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d* /100 mg b.i.d/245 mg q.d) *thấp hơn liều khuyến cáo	Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min} : ↑ 37%	

https://trungtamthuoc.com/

Darunavir/ritonavir/ Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dựa trên các con đường thải trừ khác nhau, không có tương tác nào khi phối hợp.	những bệnh nhân sử dụng thuốc gây độc thận.
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d/100 mg b.i.d/600 mg q.d)	Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng.	WIACID và fosamprenavir/ritonavir có thể được dùng đồng thời mà không cần hiệu chỉnh liều. Xem ritonavir bên dưới.
Fosamprenavir/ritonavir/Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Fosamprenavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d)	Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 to ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Sự giảm phơi nhiễm indinavir tương tự đã được quan sát thấy khi dùng indinavir 1.000 mg q8h với efavirenz 600 mg q.d (Cảm ứng CYP3A4) Để phối hợp efavirenz với ritonavir liều thấp kết hợp với thuốc ức chế protease, xem phần về ritonavir dưới đây.	Dữ liệu có sẵn không đầy đủ để đưa ra khuyến nghị về liều dùng cho indinavir khi dùng cùng với WIACID. Mặc dù chưa thiết lập ý nghĩa lâm sàng của việc giảm nồng độ indinavir, mức độ tương tác dược động học quan sát được nên được xem xét khi lựa chọn liệu pháp có chứa cả efavirenz, một thành phần của WIACID và indinavir.
Indinavir/Emtricitabin (800 mg q8h/ 200 mg q.d)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Indinavir/Tenofovir disoproxil (800 mg q8h/ 245 mg q.d)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Lopinavir/ritonavir/ Tenofovir disoproxil	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔	Dữ liệu không đầy đủ có sẵn để đưa ra khuyến nghị về liều dùng

https://trungtamthuoc.com/

(400 mg b.i.d/100 mg b.i.d/245 mg q.d)	C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 to ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 to ↑ 66) Nồng độ tenofovir cao hơn có thể làm tăng các tác dụng phụ của tenofovir, bao gồm cả rối loạn thận.	cho lopinavir/ ritonavir khi dùng WIACID. Không nên dùng đồng thời lopinavir/ritonavir và WIACID.
Viên nang mềm Lopinavir/ritonavir hoặc dung dịch uống/Efavirenz Viên nén Lopinavir/ritonavir /Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Giảm đáng kể phơi nhiễm lopinavir, cần hiệu chỉnh liều của lopinavir/ritonavir. Khi được sử dụng kết hợp với efavirenz và hai NRTI, 533/133 mg lopinavir/ritonavir (viên nang mềm) hai lần mỗi ngày cho nồng độ lopinavir tương tự so với lopinavir/ritonavir (viên nang mềm) 400/100 mg hai lần mỗi ngày mà không có efavirenz. Nồng độ Lopinavir: ↓ 30-40% Nồng độ lopinavir: tương tự như lopinavir/ritonavir 400/100 mg hai lần mỗi ngày mà không cần efavirenz. Hiệu chỉnh liều của lopinavir/ritonavir là cần thiết khi dùng cùng với efavirenz. Để phối hợp efavirenz với ritonavir liều thấp kết hợp với thuốc ức chế protease, xem phần về ritonavir dưới đây.	
Lopinavir/ritonavir/ Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d/600 mg q.d)	Ritonavir: Sáng AUC: ↑ 18% (↑ 6 to ↑ 33) Tối AUC: ↔ Sáng C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 to ↑ 38) Tối C_{max}: ↔ Sáng C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 to ↑ 86) Tối C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 to ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 to ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 to ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 to ↑ 46)	Phối hợp ritonavir với liều 600 mg và WIACID không được khuyến cáo. Khi sử dụng WIACID với ritonavir liều thấp, nên xem xét khả năng tăng tỷ lệ mắc các tác dụng phụ liên quan đến efavirenz, do có thể tương tác dược lực học.

https://trungtamthuoc.com/

	(ức chế quá trình chuyển hóa oxy hóa qua trung gian CYP) Khi efavirenz dùng cùng ritonavir 500 mg hoặc 600 mg hai lần mỗi ngày, bệnh nhân không dung nạp tốt (ví dụ, chóng mặt, buồn nôn, dị cảm và men gan tăng cao). Không có đủ dữ liệu về khả năng dung nạp của efavirenz với ritonavir liều thấp (100 mg, một hoặc hai lần mỗi ngày).	
Ritonavir/Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Ritonavir/Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Saquinavir/ritonavir/ Efavirenz	Tương tác chưa được nghiên cứu. Để phối hợp efavirenz với ritonavir liều thấp kết hợp với thuốc ức chế protease, xem phần về ritonavir ở trên.	Dữ liệu có sẵn không đầy đủ để đưa ra khuyến nghị dùng đồng thời saquinavir/ ritonavir và WIACID. Không nên dùng đồng thời saquinavir/ritonavir và WIACID. Sử dụng WIACID kết hợp với saquinavir là thuốc ức chế protease duy nhất không được khuyến cáo.
Saquinavir/ritonavir/ Tenofovir disoproxil	Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng khi tenofovir disoproxil được dùng đồng thời với saquinavir tăng cường ritonavir.	
Saquinavir/ritonavir/ Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Thuốc đối kháng CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d/600 mg q.d)	Maraviroc: AUC_{12h}: ↓ 45% (↓ 38 to ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 to ↓ 62) Không đo lường nồng độ Efavirenz.	Tham khảo Hướng dẫn sử dụng của thuốc khác có chứa maraviroc.
Maraviroc/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d/245 mg q.d)	Maraviroc: AUC_{12h}: ↔ C_{max}: ↔ Không đo lường nồng độ tenofovir.	
Maraviroc/Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Chất ức chế chuyển chuỗi integrase		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg liều duy nhất)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C_{12h}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (Cảm ứng UGT1A1)	WIACID và raltegravir có thể được dùng đồng thời mà không cần hiệu chỉnh liều.

https://trungtamthuoc.com/

Raltegravir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C_{12h}: ↑ 3% C_{max}: ↑ 64% (cơ chế tương tác chưa biết) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C_{12h}: ↓ 13% C_{max}: ↓ 23%	
Raltegravir / Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
NRTIs và NNRTIs		
NRTIs/Efavirenz	Các nghiên cứu tương tác cụ thể đã không được thực hiện với efavirenz và các NRTI khác hơn là lamivudin, zidovudin và tenofovir disoproxil. Các tương tác có ý nghĩa lâm sàng đã không được tìm thấy và không được mong đợi vì các NRTI được chuyển hóa qua một con đường khác với efavirenz và sẽ không có khả năng cạnh tranh với các enzym chuyển hóa và con đường thải trừ.	Do sự tương đồng giữa lamivudin và Emtricitabin, một thành phần của WIACID, WIACID không nên dùng đồng thời với lamivudin.
NNRTIs/Efavirenz	Tương tác chưa được nghiên cứu.	Do việc sử dụng hai NNRTI không có lợi về hiệu quả và an toàn, nên không sử dụng đồng thời WIACID và một NNRTI khác.
Didanosin/Tenofovir disoproxil	Phối hợp với tenofovir disoproxil và didanosin dẫn đến tăng 40-60% phơi nhiễm toàn thân với didanosin	Không nên dùng đồng thời WIACID và didanosin. Tăng phơi nhiễm toàn thân với didanosin có thể làm tăng nguy cơ phản ứng bất lợi liên quan đến didanosin. Hiếm khi, viêm tụy và nhiễm acid lactic, đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo. Phối hợp tenofovir disoproxil và didanosin với liều 400 mg mỗi ngày có liên quan đến việc giảm đáng kể số lượng tế bào CD4, có thể là do tương tác nội bào làm tăng phosphoryl hóa didanosin. Việc giảm liều
Didanosin/Efavirenz	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Didanosin/Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	

https://trungtamthuoc.com/

		250 mg didanosin phối hợp với tenofovir disoproxil có liên quan đến các báo cáo về tỷ lệ thất bại virus cao trong một số thử nghiệm kết hợp điều trị HIV-1.
Thuốc điều trị virus viêm gan C		
Elbasvir/Grazoprevir +Efavirenz	Elbasvir: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (Cảm ứng CYP3A4 hoặc P-gp – tác dụng lên elbasvir) Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (Cảm ứng CYP3A4 hoặc P-gp - ảnh hưởng đến grazoprevir) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Chống chỉ định sử dụng đồng thời WIACID với elbasvir/ grazoprevir bị chống chỉ định vì nó có thể dẫn đến mất đáp ứng với virus của elbasvir/ grazoprevir do giảm đáng kể nồng độ elbasvir/grazoprevir trong huyết tương gây ra bởi cảm ứng CYP3A4 hoặc P-gp.
Glecaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	Dự kiến: Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓	Dùng đồng thời glecaprevir/pibrentasvir với efavirenz, một thành phần của WIACID, có thể làm giảm đáng kể nồng độ glecaprevir và pibrentasvir trong huyết tương, dẫn đến giảm hiệu quả điều trị. Không khuyến cáo dùng đồng thời glecaprevir/pibrentasvir với WIACID. Tham khảo thông tin kê đơn cho glecaprevir/pibrentasvir để biết thêm thông tin.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 to ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 to ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 to ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[1]: AUC: ↔	Không cần hiệu chỉnh liều. Tăng tiếp xúc của tenofovir có thể làm tăng các phản ứng bất lợi liên quan đến tenofovir disoproxil, bao gồm cả rối loạn thận. Chức năng thận cần được theo dõi chặt chẽ.

https://trungtamthuoc.com/

	C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 to ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 to ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 to ↑ 197)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 to ↑ 67) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 to ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 to ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 to ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 to ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 to ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 to ↑ 143)	Sử dụng đồng thời WIACID và sofosbuvir/velpatasvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir sẽ làm giảm nồng độ velpatasvir và voxilaprevir trong huyết tương. Không nên dùng đồng thời WIACID với sofosbuvir/velpatasvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil	Tương tác chỉ được nghiên cứu với sofosbuvir/velpatasvir. Dự kiến: Voxilaprevir:↓	

https://trungtamthuoc.com/

(600 mg/200 mg/245 mg q.d)		
Sofosbuvir (400 mg q.d) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓40 to ↑10) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓30 to ↑16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑8 to ↑45) C_{min}: ↔	WIACID và sofosbuvir có thể được dùng đồng thời mà không cần hiệu chỉnh liều.
Kháng sinh		
Clarithromycin/ Efavirenz (500 mg b.i.d/400 mg q.d)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 to ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 to ↓ 35) Clarithromycin 14-hydroxymetabolite: AUC: ↑ 34% (↑ 18 to ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 to ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 to ↑ 19) (Cảm ứng CYP3A4) Phát ban đã phát triển ở 46% tình nguyện viên không bị nhiễm khi uống efavirenz và clarithromycin.	Thay đổi về nồng độ trong huyết tương có ý nghĩa lâm sàng của clarithromycin không được biết đến. Các lựa chọn thay thế cho clarithromycin (ví dụ azithromycin) có thể được cân nhắc. Các kháng sinh macrolid khác, như erythromycin, chưa được nghiên cứu kết hợp với WIACID.
Clarithromycin/ Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Clarithromycin/ Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Thuốc kháng khuẩn		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg q.d/ 600 mg q.d)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 to ↓ 47)	Liều rifabutin hàng ngày nên tăng thêm 50% khi dùng cùng

https://trungtamthuoc.com/

	C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 to ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 to ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 to ↑ 1) (Cảm ứng CYP3A4)	với WIACID. Cân nhắc tăng gấp đôi liều rifabutin khi dùng rifabutin 2 hoặc 3 lần một tuần kết hợp với WIACID. Hiệu quả lâm sàng của việc hiệu chỉnh liều này chưa được đánh giá đầy đủ. Cần xem xét khả năng dung nạp và đáp ứng của từng cá nhân khi thực hiện hiệu chỉnh liều.
Rifabutin/Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Rifabutin/Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Rifampicin/Efavirenz (600 mg q.d/ 600 mg q.d)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 to ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 to ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 to ↓ 46) (Cảm ứng CYP3A4 và CYP2B6)	Khi dùng WIACID với rifampicin ở những bệnh nhân ≥50 kg trở lên, sử dụng thêm efavirenz 200 mg / ngày (tổng cộng 800 mg) so với liều efavirenz hàng ngày là 600 mg khi uống mà không dùng rifampicin. Hiệu quả lâm sàng của việc hiệu chỉnh liều này chưa được đánh giá đầy đủ. Cần xem xét khả năng dung nạp và đáp ứng của từng cá nhân khi thực hiện hiệu chỉnh liều. Không nên hiệu chỉnh liều rifampicin khi dùng WIACID.
Rifampicin/Tenofovir disoproxil (600 mg q.d/ 245 mg q.d)	Rifampicin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Rifampicin/Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Thuốc chống nấm		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg b.i.d/600 mg q.d)	Itraconazol: AUC: ↓ 39% (↓ 21 to ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 to ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 to ↓ 58) (giảm nồng độ itraconazol: cảm ứng CYP3A4) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37% (↓ 14 to ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 to ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 to ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Vì không có khuyến cáo về liều dùng cho itraconazol khi sử dụng với WIACID, nên điều trị bằng thuốc chống nấm thay thế.
Itraconazol/Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	

https://trungtamthuoc.com/

Itraconazol/Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Posaconazol/Efavirenz (- /400 mg q.d)	Posaconazol: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (Cảm ứng UDP-G)	Nên tránh sử dụng đồng thời posaconazol và WIACID trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ.
Posaconazol/Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Posaconazol/Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Voriconazol/Efavirenz (200 mg b.i.d/400 mg q.d)	Voriconazol: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% (ức chế cạnh tranh chuyển hóa oxy hóa) Chống chỉ định phối hợp efavirenz và voriconazol.	Vì WIACID là một thuốc kết hợp liều cố định, nên không thể thay đổi liều efavirenz; do đó, voriconazol và WIACID không được dùng chung.
Voriconazol/Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Voriconazol/Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Thuốc chống sốt rét		
Artemether/Lumefantrin/Efavirenz (Viên 20/120 mg, 6 liều, 4 viên mỗi lần trong 3 ngày/600 mg q.d)	Artemether: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21% Dihydroartemisinin (chất chuyển hóa hoạt động): AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38% Lumefantrin: AUC: ↓ 21% C_{max}: ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (Cảm ứng CYP3A4)	Vì giảm nồng độ artemether, dihydroartemisinin hoặc lumefantrin có thể dẫn đến giảm hiệu quả điều trị sốt rét, nên thận trọng khi dùng WIACID với artemether/lumefantrin.
Thuốc artemether/Lumefantrin/ Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	

https://trungtamthuoc.com/

Thuốc artemether/ Lumefantrin/ Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Atovaquon và proarchil hydrochlorid / Efavirenz (250/100 mg liều duy nhất/ 600 mg q.d)	Atovaquon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 to ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 to ↓ 61) Proarchil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 to ↓ 65) C_{max}: ↔	Nên tránh dùng đồng thời atovaquon/ proarinil với WIACID.
Atovaquon và proarchil hydrochlorid/ Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Atovaquon và proarchil hydrochlorid/ Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Thuốc chống động kinh		
Carbamazepin/ Efavirenz (400 mg q.d/ 600 mg q.d)	Carbamazepin: AUC: ↓ 27% (↓ 20 to ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 to ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 to ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 to ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 to ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 to ↓ 53) (giảm nồng độ carbamazepin: cảm ứng CYP3A4; giảm nồng độ efavirenz: cảm ứng CYP3A4 và CYP2B6) Phối hợp với liều cao hơn của efavirenz hoặc carbamazepin chưa được nghiên cứu.	Không có khuyến cáo liều nào có thể được thực hiện khi sử dụng WIACID với carbamazepin. Cân nhắc thay thế một thuốc chống co giật khác. Nồng độ carbamazepin nên được theo dõi định kỳ.
Carbamazepin/ Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Carbamazepin/ Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Phenytoin, Phenobarbital và các thuốc chống co giật khác là cơ chất của các isozym CYP	Tương tác không được nghiên cứu với efavirenz, Emtricitabin hoặc tenofovir disoproxil. Có khả năng làm giảm hoặc tăng nồng độ trong huyết tương của phenytoin, phenobarbital và các thuốc chống co giật khác là cơ chất của các isozyme CYP bởi efavirenz.	Khi WIACID được dùng đồng thời với thuốc chống co giật là chất nền của các isozym CYP, nên tiến hành theo dõi định kỳ mức độ chống co giật.

https://trungtamthuoc.com/

Acid Vaproic/Efavirenz (250 mg b.i.d/600 mg q.d)	Không có tác dụng đáng kể về mặt lâm sàng đối với dược động học của efavirenz. Dữ liệu hạn chế cho thấy không có tác dụng đáng kể về mặt lâm sàng đối với dược động học của acid valproic.	WIACID và acid valproic có thể được dùng đồng thời mà không cần hiệu chỉnh liều. Bệnh nhân cần được theo dõi để kiểm soát co giật.
Acid Valproic/Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Acid Valproic/Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Vigabatrin/ Efavirenz Gabapentin/ Efavirenz	Tương tác chưa được nghiên cứu. Tương tác có ý nghĩa lâm sàng hầu như không thể vì vigabatrin và gabapentin được thải trừ hoàn toàn dưới dạng không đổi trong nước tiểu và không có khả năng cạnh tranh với các enzyme chuyển hóa và con đường thải trừ của efavirenz.	WIACID và vigabatrin hoặc gabapentin có thể được dùng đồng thời mà không cần hiệu chỉnh liều.
Vigabatrin/ Emtricitabin Gabapentin/ Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Vigabatrin/Tenofovir disoproxil Gabapentin/Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
THUỐC CHỐNG ĐÔNG		
Warfarin/ Efavirenz Acenvitymarol/ Efavirenz	Tương tác chưa được nghiên cứu. Nồng độ và tác dụng trong huyết tương của warfarin hoặc acenvitymarol có khả năng tăng hoặc giảm bởi efavirenz.	Có thể cần phải hiệu chỉnh liều warfarin hoặc acenvitymarol khi dùng chung với WIACID.
THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM		
Các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI)		
Sertralin/ Efavirenz (50 mg q.d/ 600 mg q.d)	Sertralin: AUC: ↓ 39% (↓ 27 to ↓ 50) C_{max}: ↓ 29% (↓ 15 to ↓ 40) C_{min}: ↓ 46% (↓ 31 to ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 6 to ↑ 16) C_{min}: ↔ (Cảm ứng CYP3A4)	Khi phối hợp với WIACID, tăng liều sertralin nên dựa vào đáp ứng lâm sàng.
Sertralin/ Emtricitabin	Tương tác không được nghiên cứu.	

https://trungtamthuoc.com/

Sertralin/Tenofovir disoproxil	Tương tác không được nghiên cứu.	
Paroxetin/ Efavirenz (20 mg q.d/ 600 mg q.d)	Paroxetin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	WIACID và paroxetin có thể được dùng đồng thời mà không cần hiệu chỉnh liều.
Paroxetin/ Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Paroxetin/Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Fluoxetin/ Efavirenz	Tương tác chưa được nghiên cứu. Vì fluoxetin được chuyển hóa giống với paroxetin, có tác dụng ức chế CYP2D6 mạnh, có thể không có tương tác xảy ra đối với fluoxetin.	WIACID và fluoxetin có thể được dùng đồng thời mà không cần hiệu chỉnh liều.
Fluoxetin/ Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Fluoxetin/Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Thuốc ức chế tái hấp thu norepinphrin và dopamin		
Bupropion/ Efavirenz [150 mg liều duy nhất (giải phóng chậm)/ 600 mg q.d]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 to ↓ 62) C_{max}: ↓ 34% (↓ 21 to ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50% (↑ 20 to ↑ 80) (Cảm ứng CYP2B6)	Tăng liều bupropion dựa vào đáp ứng lâm sàng, nhưng không nên vượt quá liều bupropion tối đa. Không cần hiệu chỉnh liều efavirenz.
Bupropion / Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Bupropion/Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
THUỐC TIM MẠCH		
Thuốc chẹn kênh calci		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d/ 600 mg q.d)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 to ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 to ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 to ↓ 75) Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 to ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 to ↓ 69)	Hiệu chỉnh liều của diltiazem khi dùng chung với WIACID nên dựa trên đáp ứng lâm sàng.

https://trungtamthuoc.com/

	C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 to ↓ 75) N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 to ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 to ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 to ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 to ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 to ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 to ↑ 26) (Cảm ứng CYP3A4) Tăng các thông số dược động học của efavirenz không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.	
Diltiazem/ Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Diltiazem/Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Verapamil, Felodipin, Nifedipin và Nicardipin	Tương tác không được nghiên cứu với efavirenz, Emtricitabin hoặc tenofovir disoproxil. Khi efavirenz được dùng cùng với thuốc chẹn kênh calci là chất nền của enzyme CYP3A4, có khả năng làm giảm nồng độ trong huyết tương của thuốc chẹn kênh canxi.	Hiệu chỉnh liều của thuốc chẹn kênh calci khi dùng chung với WIACID nên dựa trên bằng đáp ứng lâm sàng.
THUỐC HẠ LIPID MÁU		
Các chất ức chế HMG Co-A Reductase		
Atorvastatin/ Efavirenz (10 mg q.d/ 600 mg q.d)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 to ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 to ↓ 26) 2-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 to ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 to ↓ 23) 4-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 to ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 to ↓ 51) Tổng số chất ức chế khử khử hoạt tính của HMG Co-A: AUC: ↓ 34% (↓ 21 to ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 to ↓ 26)	Nên theo dõi định kỳ nồng độ cholesterol. Có thể hiệu chỉnh liều của atorvastatin khi dùng chung với WIACID.
Atorvastatin / Emtricitabin	Tương tác không được nghiên cứu.	
Atorvastatin/ Tenofovir disoproxil	Tương tác không được nghiên cứu.	

https://trungtamthuoc.com/

Pravastatin/ Efavirenz (40 mg q.d/ 600 mg q.d)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 to ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 to ↑ 12)	Nồng độ cholesterol nên được theo dõi định kỳ. Có thể phải hiệu chỉnh liều dùng của Pravastatin khi dùng chung với WIACID (tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của pravastatin).
Pravastatin/Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Pravastatin/Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Simvastatin/ Efavirenz (40 mg q.d/ 600 mg q.d)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 to ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 to ↓ 79) Acid simvastatin: AUC: ↓ 58% (↓ 39 to ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 to ↓ 58) Tổng số chất ức chế khử khử hoạt tính của HMG Co-A: AUC: ↓ 60% (↓ 52 to ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 to ↓ 78) (Cảm ứng CYP3A4) Phối hợp efavirenz với atorvastatin, Pravastatin hoặc simvastatin không ảnh hưởng đến AUC hoặc C_{max} của efavirenz.	Nồng độ cholesterol nên được theo dõi định kỳ. Có thể phải hiệu chỉnh liều của simvastatin khi dùng chung với WIACID (tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của simvastatin).
Simvastatin/Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Simvastatin/Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Rosuvastatin/ Efavirenz	Tương tác chưa được nghiên cứu. Rosuvastatin phần lớn được thải trừ dưới dạng không đổi qua phân, do đó không tương tác với efavirenz.	WIACID và rosuvastatin có thể được dùng đồng thời mà không cần hiệu chỉnh liều.
Rosuvastatin/Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Rosuvastatin/ Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
BỔ SUNG HORMON		
Uống: Ethinyloestradiol + Norgestimat/ Efavirenz (0,035 mg + 0,25 mg q.d/ 600 mg q.d)	Ethinyloestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 to ↓ 25) Norelgestromin (chất chuyển hóa có hoạt tính): AUC: ↓ 64% (↓ 62 to ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 to ↓ 52)	Một phương pháp tránh thai vật lý đáng tin cậy phải được sử dụng cùng với biện pháp tránh thai bằng nội tiết tố.

https://trungtamthuoc.com/

	C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 to ↓ 85) Levonorgestrel (chất chuyển hóa có hoạt tính): AUC: ↓ 83% (↓ 79 to ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 to ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 to ↓ 90) (cảm ứng chuyển hóa) Efavirenz: không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng. Ý nghĩa lâm sàng của những tương tác này không được biết đến.	
Ethinyloestradiol/ Tenofovir disoproxil (- / 245 mg q.d)	Ethinyloestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Norgestimat/ Ethinyloestradiol / Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Tiêm: Depomedroxyprogesteron acetat (DMPA)/ Efavirenz (150 mg tiêm bắp đơn liều DMPA)	Trong một nghiên cứu tương tác thuốc kéo dài 3 tháng, không có sự khác biệt đáng kể về các thông số dược động học giữa các đối tượng được điều trị bằng thuốc kháng virus có chứa efavirenz và các đối tượng không được điều trị bằng thuốc kháng virus. Các kết quả tương tự khác cũng được báo cáo, mặc dù nồng độ MPA trong huyết tương thay đổi nhiều hơn trong nghiên cứu thứ hai. Trong cả hai nghiên cứu, nồng độ progesteron trong huyết tương cho các đối tượng nhận efavirenz và DMPA vẫn phù hợp với việc ức chế rụng trứng.	Do hạn chế thông tin có sẵn, nên sử dụng phương pháp tránh thai vật lý đáng tin cậy cùng với biện pháp tránh thai bằng nội tiết tố.
DMPA/Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
DMPA/ Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Cấy ghép: Etonogestrel/ Efavirenz	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dự kiến là giảm tiếp xúc với etonogestrel (cảm ứng	Nên sử dụng phương pháp tránh thai vật lý tin cậy cùng với biện pháp tránh thai bằng nội tiết tố.

https://trungtamthuoc.com/

	CYP3A4). Thỉnh thoảng có những báo cáo hậu mãi về thất bại trong việc ngừa thai với etonogestrel ở những bệnh nhân phơi nhiễm với efavirenz.	
Etonogestrel/Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Etonogestrel/Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH		
Thuốc ức chế miễn dịch chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ cyclosporin, tacrolimus, sirolimus) / Efavirenz	Tương tác chưa được nghiên cứu. ↓ phơi nhiễm với thuốc ức chế miễn dịch (cảm ứng CYP3A4). Những thuốc ức chế miễn dịch này không tác động đến phơi nhiễm của efavirenz.	Có thể phải hiệu chỉnh liều của thuốc ức chế miễn dịch. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ ức chế miễn dịch trong ít nhất hai tuần (cho đến khi đạt được nồng độ ổn định) khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị bằng WIACID.
Tacrolimus / Emtricitabin / Tenofovir disoproxil (0,1 mg / kg q.d / 200 mg/ 245 mg q.d)	Tacrolimus: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Tenofovir disoproxil: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔	
OPIOID		
Methadon / Efavirenz (35-100 mg q.d/ 600 mg q.d)	Methadon: AUC: ↓ 52% (↓ 33 to ↓ 66) C_{max}: ↓ 45% (↓ 25 to ↓ 59) (Cảm ứng CYP3A4) Trong một nghiên cứu ở người nhiễm HIV tiêm tĩnh mạch thuốc efavirenz với methadon dẫn đến giảm nồng độ methadon trong huyết tương và có biểu hiện cai thuốc. Liều methadon được tăng thêm 22% để giảm bớt các triệu chứng cai thuốc.	Nên tránh sử dụng đồng thời với WIACID do nguy cơ kéo dài QTc.
Methadon/Tenofovir disoproxil	Methadon: AUC: ↔	

https://trungtamthuoc.com/

(40-110 mg q.d/ 245 mg q.d)	C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
Methadon/ Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Buprenorphin/naloxon/ Efavirenz	Buprenorphin: AUC: ↓ 50% Norbuprenorphin: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng.	Mặc dù giảm phơi nhiễm buprenorphin, không có bệnh nhân nào có biểu hiện triệu chứng cai thuốc. Không cần thiết hiệu chỉnh liều của buprenorphin khi dùng chung với WIACID.
Buprenorphin/naloxon/ Emtricitabin	Tương tác chưa được nghiên cứu.	
Buprenorphin/naloxon/ Tenofovir disoproxil	Tương tác chưa được nghiên cứu.	

[1] *Chất chuyển hóa chủ yếu trong tuần hoàn của sofosbuvir.*

Các nghiên cứu được tiến hành với các thuốc khác

Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng nào khi dùng efavirenz với azithromycin, cetirizin, fosamprenavir/ritonavir, lorazepam, zidovudin, thuốc kháng acid nhôm/magie hydroxid, famotidin hoặc fluconazol. Khả năng tương tác với efavirenz và các thuốc chống nấm nhóm azol khác, chẳng hạn như ketoconazol, chưa được nghiên cứu.

Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng nào khi emtricitabin được dùng với stavudin, zidovudin hoặc famciclovir. Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng nào khi tenofovir disoproxil được dùng đồng thời với emtricitabin hoặc ribavirin.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Sự kết hợp của efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil đã được nghiên cứu trên 460 bệnh nhân dưới dạng viên nén kết hợp liều cố định efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil (nghiên cứu AI266073) hoặc dưới dạng các thuốc thành phần (nghiên cứu GS-01-934). Các phản ứng có hại nhìn chung phù hợp với những phản ứng đã thấy trong các nghiên cứu trước đây về từng thành phần. Các phản ứng có hại được báo cáo thường xuyên nhất được coi là có thể hoặc có khả năng liên quan đến efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil ở những bệnh nhân được điều trị tới 48 tuần trong nghiên cứu AI266073 là các rối loạn tâm thần (16%), các rối loạn hệ thần kinh (13%) và các rối loạn tiêu hóa (7%).

Các phản ứng da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson và ban đỏ đa dạng; các phản ứng có hại về thần kinh (bao gồm trầm cảm nặng, tử vong do tự tử, hành vi giống như loạn thần, co

https://trungtamthuoc.com/

giật); các biến cố gan nghiêm trọng; viêm tụy và nhiễm acid lactic (đôi khi gây tử vong) đã được báo cáo.

Các trường hợp hiếm gặp về tổn thương thận, suy thận và các trường hợp hiếm gặp về bệnh lý ống lượn gần (bao gồm hội chứng Fanconi) đôi khi dẫn đến bất thường về xương (ít khi gây gãy xương) cũng đã được báo cáo. Khuyến cáo theo dõi chức năng thận cho những bệnh nhân đang dùng WIACID.

Việc ngừng điều trị bằng WIACID ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV có thể liên quan đến đợt bùng phát viêm gan cấp tính nghiêm trọng.

Việc sử dụng WIACID cùng với thức ăn có thể làm tăng nồng độ efavirenz và dẫn đến tăng tần suất các phản ứng có hại.

Các tác dụng không mong muốn

Các phản ứng có hại từ nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc với efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir disoproxil và các đơn thành phần của efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil trong liệu pháp phối hợp thuốc kháng retrovirus được liệt kê trong Bảng 2.

Tần suất xuất hiện các tác dụng không mong muốn: Rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1000 đến < 1/100), hiếm gặp (≥1/10 000 đến < 1/1000), rất hiếm gặp (<1/10 000) và không rõ (không ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

Các phản ứng bất lợi liên quan đến việc sử dụng efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil: Các phản ứng bất lợi xuất hiện trong điều trị được coi là có thể liên quan đến efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil được báo cáo trong nghiên cứu AI266073, không liên quan đến một trong các đơn thành phần của WIACID, bao gồm :

Thường gặp (≥1/100 đến < 1/10): chán ăn

Ít gặp (≥ 1/1000 đến < 1/100): khô miệng, ăn nói không mạch lạc, tăng cảm giác thèm ăn, giảm ham muốn, đau cơ.

Bảng 2: Các phản ứng bất lợi liên quan đến WIACID bởi (các) thành phần của thuốc

	WIACID		
	Efavirenz	**Emtricitabin**	**Tenofovir disoproxil**
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			
Thường gặp		Giảm bạch cầu	
Ít gặp		Thiếu máu[1]	
Rối loạn hệ thống miễn dịch			
Thường gặp		Dị ứng	
Ít gặp	Mẫn cảm		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			
Rất thường gặp			Giảm phosphat máu[2]
Thường gặp	Tăng triglycerid máu[3]	Tăng đường huyết, tăng triglycerid máu	
Ít gặp	Tăng cholesterol máu[3]		Hạ kali máu[2]
Hiếm gặp			Nhiễm acid lactic
Rối loạn tâm thần			
Thường gặp	Trầm cảm (nặng 1,6%), lo lắng, giấc mơ bất thường, mất ngủ[3]	Giấc mơ bất thường, mất ngủ	

https://trungtamthuoc.com/

Ít gặp	Cố gắng tự tử, ý tưởng tự tử, rối loạn tâm thần, hưng cảm, hoang tưởng, ảo giác, tâm trạng hưng phấn, ảnh hưởng cảm xúc, nhầm lẫn, hiếu chiến, căng cương lực cơ[3]		
Hiếm gặp	Tự tử, ảo tưởng, rối loạn thần kinh[3,4]		
Rối loạn thần kinh			
Rất thường gặp		Đau đầu	Chóng mặt
Thường gặp	Mất cân bằng phối hợp, buồn ngủ, nhức đầu, mất tập trung, chóng mặt[3]	Chóng mặt	Đau đầu
Ít gặp	Co giật, mất trí nhớ, suy nghĩ bất thường, mất điều hòa, phối hợp bất thường, kích động[3], run rẩy		
Rối loạn nhãn khoa			
Ít gặp	Tầm nhìn mờ		
Rối loạn ốc tai tiền đình			
Ít gặp	Ù tai, chóng mặt		
Rối loạn mạch máu			
Ít gặp	Chảy máu		
Rối loạn tiêu hóa			
Rất thường gặp		Tiêu chảy, buồn nôn	Tiêu chảy, buồn nôn, nôn
Thường gặp	Tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, nôn	Tăng amylase bao gồm tăng amylase tụy, tăng amylase huyết thanh, nôn mửa, đau bụng, khó tiêu	Đau bụng, trướng bụng, đầy hơi
Ít gặp	Viêm tụy		Viêm tụy
Rối loạn gan mật			
Thường gặp	Tăng aspartat aminotransferase (AST), tăng alanin aminotransferase (ALT), tăng gamma-glutamyltransferase (GGT)	AST huyết thanh tăng và/hoặc ALT huyết thanh tăng, tăng bilirubin máu	Tăng transaminase
Ít gặp	Viêm gan cấp tính		

https://trungtamthuoc.com/

Hiếm gặp	Suy gan[3,4]		Gan nhiễm mỡ, viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da			
Rất thường gặp	Phát ban		Phát ban
Thường gặp	Ngứa	phát ban có bọng nước, phát ban mủ, nổi mề đay, phát ban, ngứa, nổi mề đay, đổi màu da (tăng sắc tố)[1]	
Ít gặp	Hội chứng Stevens-Johnson, ban đỏ đa dạng[3], phát ban nặng (< 1%)	Phù mạch	
Hiếm gặp	Viêm da dị ứng		Phù mạch
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			
Rất thường gặp		Tăng creatinin kinase	
Ít gặp			Tiêu cơ vân, yếu cơ[2]
Hiếm gặp			Nhuyễn xương[2,4], bệnh về cơ[2]
Rối loạn thận và tiết niệu			
Ít gặp			Tăng creatinin, protein niệu, bệnh lý ống lượn gần bao gồm hội chứng Fanconi
Hiếm gặp			Suy thận (cấp tính và mãn tính), hoại tử ống cấp tính, viêm thận (bao gồm viêm thận kẽ cấp tính)[4], đái tháo nhạt
Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú			
Ít gặp	Nữ hóa tuyến vú ở nam		
Rối loạn toàn thân và tại chỗ			
Rất thường gặp			Suy nhược
Thường gặp	Mệt mỏi	Đau, suy nhược	

[1] Thiếu máu là tình trạng phổ biến và đổi màu da (tăng sắc tố) rất phổ biến khi emtricitabin được dùng cho bệnh nhi.

[2] Phản ứng có hại này có thể xảy ra do hậu quả của bệnh lý ống lượn gần. Không coi là có liên quan nhân quả với tenofovir disoproxil nếu không có tình trạng này.

[3] Xem Mô tả các tác dụng không mong muốn bên dưới.

[4] Phản ứng có hại này được xác định thông qua giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường đối với efavirenz, emtricitabin hoặc tenofovir disoproxil. Loại tần suất được ước tính từ phép tính thống kê dựa trên tổng số bệnh nhân được điều trị bằng efavirenz trong các thử nghiệm lâm sàng (n=3.969) hoặc tiếp xúc với emtricitabin trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên

https://trungtamthuoc.com/

(n=1.563) hoặc tiếp xúc với tenofovir disoproxil trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên và chương trình tiếp cận mở rộng (n=7.319).

Mô tả các tác dụng không mong muốn

Phát ban: Trong các thử nghiệm lâm sàng về efavirenz, phát ban thường là các đợt phát ban da dạng sẩn phù nhẹ đến trung bình xảy ra trong vòng hai tuần đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị bằng efavirenz. Ở hầu hết bệnh nhân, phát ban sẽ khỏi khi tiếp tục điều trị bằng efavirenz trong vòng một tháng. Efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil có thể được bắt đầu lại ở những bệnh nhân ngừng điều trị vì phát ban. Khuyến cáo sử dụng thuốc kháng histamin và/hoặc corticosteroid thích hợp khi bắt đầu lại efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil.

Triệu chứng về tâm thần: Bệnh nhân có tiền sử rối loạn tâm thần có nguy cơ cao gặp phải các phản ứng có hại nghiêm trọng về tâm thần được liệt kê trong cột efavirenz của Bảng 2.

Triệu chứng hệ thần kinh: Triệu chứng hệ thần kinh thường gặp khi dùng efavirenz, một trong những thành phần của WIACID. Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng về efavirenz, 19% bệnh nhân (2% nặng) gặp phải các triệu chứng hệ thần kinh ở mức độ trung bình đến nặng và 2% bệnh nhân ngừng điều trị do các triệu chứng như vậy. Các triệu chứng này thường bắt đầu trong một hoặc hai ngày đầu tiên của liệu pháp efavirenz và thường hết sau hai đến bốn tuần đầu tiên. Các triệu chứng này có thể xảy ra thường xuyên hơn khi dùng WIACID cùng với bữa ăn, có thể là do nồng độ efavirenz trong huyết tương tăng. Dùng thuốc trước khi đi ngủ có vẻ cải thiện khả năng dung nạp các triệu chứng này.

Suy gan do efavirenz: Suy gan, bao gồm các trường hợp ở những bệnh nhân không có bệnh gan từ trước hoặc các yếu tố nguy cơ có thể nhận dạng khác, như đã báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường, đôi khi được đặc trưng bởi quá trình diễn biến cấp tính, trong một số trường hợp tiến triển thành ghép gan hoặc tử vong.

Suy thận: Vì WIACID có thể gây tổn thương thận, nên theo dõi chức năng thận. Bệnh lý ống lượn gần thường khỏi hoặc cải thiện sau khi ngừng tenofovir disoproxil. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân, tình trạng giảm độ thanh thải creatinin không khỏi hoàn toàn mặc dù đã ngừng tenofovir disoproxil. Những bệnh nhân có nguy cơ suy thận (như bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ thận ban đầu, bệnh HIV tiến triển hoặc bệnh nhân đang dùng thuốc gây độc thận) có nguy cơ cao phục hồi chức năng thận không hoàn toàn mặc dù đã ngừng tenofovir disoproxil.

Nhiễm toan lactic: Các trường hợp nhiễm toan lactic đã được báo cáo khi dùng tenofovir disoproxil đơn lẻ hoặc kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như suy gan nặng (CPT, Loại C) hoặc bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc được biết là gây nhiễm toan lactic có nguy cơ cao bị nhiễm toan lactic nặng trong quá trình điều trị bằng tenofovir disoproxil, bao gồm cả tử vong.

Các thông số chuyển hóa: Cân nặng, nồng độ lipid và glucose trong máu có thể tăng trong quá trình điều trị bằng thuốc kháng virus.

Hội chứng tái kích hoạt miễn dịch: Ở những bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng khi sử dụng liệu pháp kháng retrovirus kết hợp, phản ứng viêm đối với các bệnh nhiễm trùng cơ hội không triệu chứng hoặc còn sót lại có thể xảy ra. 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 thay đổi nhiều hơn và có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

Hoại tử xương: Các trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ được công nhận chung, bệnh HIV tiến triển hoặc tiếp xúc lâu dài với liệu pháp kháng retrovirus kết hợp. Tần suất của trường hợp này chưa rõ.

https://trungtamthuoc.com/

Trẻ em: Không có đủ dữ liệu an toàn cho trẻ em dưới 18 tuổi. WIACID không được khuyến cáo cho nhóm đối tượng này.

Người cao tuổi: WIACID chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân trên 65 tuổi. Bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng gan hoặc thận, do đó cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân cao tuổi bằng WIACID.

Suy thận: Vì tenofovir disoproxil có thể gây độc tính cho thận, nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận ở bất kỳ bệnh nhân nào bị suy thận nhẹ được điều trị bằng WIACID.

Bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV hoặc HCV: Chỉ có một số lượng hạn chế bệnh nhân đồng nhiễm HBV hoặc HCV. Hồ sơ phản ứng có hại của efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV hoặc HIV/HCV tương tự như hồ sơ quan sát thấy ở bệnh nhân nhiễm HIV không đồng nhiễm. Tuy nhiên, như dự kiến ở nhóm bệnh nhân này, tình trạng tăng AST và ALT xảy ra thường xuyên hơn so với nhóm nhiễm HIV nói chung.

Đợt cấp của bệnh viêm gan sau khi ngừng điều trị: Ở những bệnh nhân nhiễm HIV đồng nhiễm HBV, có thể xuất hiện viêm gan cấp sau khi ngừng điều trị.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng của hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 – 15 Lê Thánh Tông – Hoàn Kiếm – Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Một số bệnh nhân vô tình dùng 600 mg efavirenz hai lần mỗi ngày đã báo cáo tăng các triệu chứng hệ thần kinh. Một bệnh nhân bị co thắt cơ không tự chủ.

Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân phải được theo dõi bằng chứng về độc tính và điều trị hỗ trợ tiêu chuẩn được áp dụng khi cần thiết.

Có thể cho bệnh nhân uống than hoạt tính để loại bỏ efavirenz không được hấp thụ. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho quá liều efavirenz. Vì efavirenz có liên kết với protein cao, nên lọc máu không có khả năng loại bỏ lượng đáng kể efavirenz ra khỏi máu.

30% liều emtricitabin và khoảng 10% liều tenofovir có thể được loại bỏ bằng thẩm tách máu. Chưa rõ emtricitabin hoặc tenofovir có thể được loại bỏ bằng thẩm tách màng bụng hay không.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Ở những bệnh nhân nhiễm HIV, nồng độ efavirenz đạt đỉnh sau 5 giờ và nồng độ ổn định duy trì trong 6 – 7 ngày. Trong 35 bệnh nhân dùng efavirenz 600 mg mỗi ngày một lần, nồng độ đỉnh ở trạng thái ổn định (C_{max}) là 12,9 ± 3,7 µM (29%) và C_{min} là 5,6 ± 3,2 µM và AUC là 184 ± 73µM.h.

Emtricitabin được hấp thu nhanh chóng với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống thuốc 1 đến 2 giờ. Sau khi dùng nhiều liều emtricitabin cho 20 bệnh nhân nhiễm HIV, ở trạng thái ổn định C_{max} là 1,8 ± 0,7 0 µg / ml và C_{min} là 0,09 ± 0,07 µg / ml và AUC là 10,0 ± 3,1 µM.h trong 24 giờ.

Sau khi uống một liều tenofovir disoproxil 300 mg cho bệnh nhân nhiễm HIV-1 lúc đói, nồng độ tenofovir đạt tối đa trong vòng một giờ và giá trị C_{max} và AUC lần lượt là 296 ± 90 ng / ml và 2.287 ± 685 ng.h/ml. Sinh khả dụng đường uống của tenofovir từ tenofovir disoproxil lúc đói là khoảng 25%.

Ảnh hưởng của thức ăn

https://trungtamthuoc.com/

WIACID chưa được đánh giá khi dùng cùng thức ăn.

Sử dụng efavirenz với bữa ăn có nhiều chất béo làm tăng AUC và C_{max} của efavirenz lần lượt là 28% và 79% so với lúc đói. So với lúc đói, dùng tenofovir disoproxil và emtricitabin trong bữa ăn chứa nhiều chất béo hoặc bữa ăn nhẹ làm tăng AUC của tenofovir lần lượt là 43,6% và 40,5%, và tăng C_{max} lên 16% và 13,5%, ảnh hưởng đến phơi nhiễm emtricitin.

WIACID nên sử dụng lúc đói vì thức ăn có thể làm tăng phơi nhiễm efavirenz và có thể dẫn đến sự gia tăng tần suất của các phản ứng phụ. Phơi nhiễm tenofovir (AUC) sẽ thấp hơn khoảng 30% sau khi dùng WIACID lúc đói so với dùng đơn độc tenofovir disoproxil dùng cùng thức ăn.

Phân bố

Efavirenz có tỷ lệ liên kết cao (> 99%) với protein huyết tương, chủ yếu là albumin.

Trong *in-vitro* liên kết của emtricitabin với protein huyết tương của người lần lượt là <4% và nồng độ trong khoảng 0,02 đến 200 µg/ml. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố của emtricitabin khoảng 1,4 L/kg. Sau khi uống, emtricitabin được phân bố rộng khắp cơ thể. Tỷ lệ nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương so với trong máu là khoảng 1,0 và tỷ lệ nồng độ thuốc trung bình trong dịch ngoại bào so với máu là khoảng 4,0.

Trong *in-vitro* liên kết của tenofovir với huyết tương người hoặc protein huyết thanh lần lượt là <0,7% và 7,2%, tương ứng trên khoảng nồng độ tenofovir 0,01 đến 25 µg/ml. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố tenofovir khoảng 800 ml/kg. Sau khi uống, tenofovir được phân bố rộng khắp cơ thể.

Chuyển hóa

Các nghiên cứu ở người và nghiên cứu *in-vitro* sử dụng microsom gan người đã chứng minh rằng efavirenz được chuyển hóa bởi hệ enzym CYP thành các chất chuyển hóa được hydroxyl hóa sau đó liên kết với acid glucoronic. Các chất chuyển hóa này chủ yếu không có tác dụng kháng HIV-1. Các nghiên cứu *in-vitro* cho thấy CYP3A4 và CYP2B6 là các isozyme chính chịu trách nhiệm chuyển hóa efavirenz và nó ức chế các isoenzym CYP 2C9, 2C19 và 3A4. Trong nghiên cứu *in-vitro*, efavirenz không ức chế CYP2E1 mà chỉ ức chế CYP2D6 và CYP1A2 ở nồng độ cao hơn nồng độ có tác dụng trên lâm sàng.

Phơi nhiễm huyết tương Efavirenz có thể tăng ở những bệnh nhân có biến thể di truyền G516T của isoenzym CYP2B6. Ý nghĩa lâm sàng của việc biến đổi là chưa rõ; tuy nhiên, có thể loại trừ tăng tần suất và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng phụ liên quan đến efavirenz.

Efavirenz cảm ứng CYP3A4 và CYP2B6, dẫn đến việc cảm ứng chất chuyển hóa của chính nó, có thể liên quan đến lâm sàng ở một số bệnh nhân. Ở những người tình nguyện không bị nhiễm bệnh, 200 đến 400 mg mỗi ngày trong 10 ngày dẫn đến mức tích lũy thấp hơn dự đoán (thấp hơn 22 – 42%) và thời gian bán hủy cuối cùng ngắn hơn 40 – 55 giờ (thời gian bán hủy của một liều duy nhất là 52 – 76 giờ). Efavirenz cũng cảm ứng UGT1A1. Phơi nhiễm của raltegravir (chất nền UGT1A1) bị giảm khi có efavirenz. Mặc dù dữ liệu *in-vitro* cho thấy efavirenz ức chế CYP2C9 và CYP2C19, nhưng đã có báo cáo mâu thuẫn về cả tăng phơi nhiễm và giảm phơi nhiễm với cơ chất của các enzyme này khi được sử dụng cùng với efavirenz trong *in vivo*. Hiệu quả khi sử dụng đồng thời là không rõ ràng.

Emtricitabin ít bị chuyển hóa. Sự chuyển hóa của emtricitabin bao gồm quá trình oxy hóa hợp chất thiol để tạo thành các diastereom 3'-sulphoxid (khoảng 9% liều) và kết hợp với acid glucuronic để tạo thành 2'-O-glucuronid (khoảng 4% liều). *Các* nghiên cứu *in-vitro* đã xác định rằng cả tenofovir disoproxil và tenofovir đều không phải là cơ chất của các enzym CYP. Trên *in-vitro*, cả

https://trungtamthuoc.com/

emtricitabin và tenofovir đều không ức chế bởi bất kỳ CYP nào. Ngoài ra, emtricitabin không ức chế uridin 5'-diphosphoglucuronyl transferase, enzym chính cho quá trình liên hợp glucuronic.

Thải trừ

Efavirenz có thời gian bán thải cuối cùng khoảng ít nhất 52 giờ sau khi dùng liều duy nhất và 40 đến 55 giờ sau nhiều liều. Khoảng 14 đến 34% liều efavirenz đánh dấu phóng xạ đã được tìm thấy trong nước tiểu và dưới 1% liều được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không thay đổi.

Sau khi uống, thời gian bán thải của emtricitabin là khoảng 10 giờ. Emtricitabin được đào thải chủ yếu qua thận, tìm thấy cả trong nước tiểu (khoảng 86%) và phân (khoảng 14%). 13% liều emtricitabin đã được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng ba chất chuyển hóa. Độ thanh thải toàn thân của emtricitabin là 307 ml/phút.

Sau khi uống, thời gian bán thải của tenofovir là khoảng 12 đến 18 giờ. Tenofovir được đào thải chủ yếu qua thận bằng cả lọc ở cầu thận và hệ thống vận chuyển chủ động ở ống thận với khoảng 70 đến 80% liều được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu sau khi tiêm tĩnh mạch. Độ thanh thải tổng cộng ước tính của tenofovir khoảng 307 ml/phút. Độ thanh thải thận được ước tính là khoảng 210 ml/phút, cao hơn rất nhiều tốc độ lọc của cầu thận. Điều này chỉ ra rằng hoạt động bài tiết chủ động qua ống thận là một phần quan trọng trong việc thải trừ tenofovir.

Dược động học trong đối tượng đặc biệt

Tuổi

Các nghiên cứu dược động học đã không được thực hiện với efavirenz, emtricitabin hoặc tenofovir ở bệnh nhân cao tuổi (trên 65 tuổi).

Giới tính

Dược động học của emtricitabin và tenofovir tương tự ở bệnh nhân nam và nữ. Dữ liệu hạn chế cho thấy nữ giới có mức độ tiếp xúc với efavirenz cao hơn nhưng ít dung nạp efavirenz.

Chủng tộc

Dữ liệu hạn chế cho thấy bệnh nhân ở Châu Á và Thái Bình Dương có mức tiếp xúc với efavirenz cao hơn nhưng ít dung nạp được efavirenz.

Dân số nhi

Các nghiên cứu dược động học không được thực hiện với WIACID ở trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 18 tuổi.

Suy thận

Dược động học khi dùng kết hợp efavirenz, emtricitabin và tenofovir disoproxil chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân nhiễm HIV bị suy thận.

Các thông số dược động học sau khi dùng một liều duy nhất của emtricitabin 200 mg hoặc tenofovir disoproxil 245 mg cho bệnh nhân không nhiễm HIV với mức độ suy thận khác nhau. Mức độ suy thận được xác định theo độ thanh thải creatinin cơ bản (chức năng thận bình thường khi độ thanh thải creatinin > 80 ml/phút; suy thận nhẹ với độ thanh thải creatinin 50 – 79 ml/phút; suy thận trung bình với độ thanh thải creatinin 30 – 49 ml/phút và suy thận nặng với độ thanh thải creatinin 10 – 29 ml/phút).

Phơi nhiễm emtricitabin trung bình tăng từ 12 µg.h/ml ở những người có chức năng thận bình thường lên đến 20 µg.h/ml, 25 µg.h / ml và 34 µg.h/ml tương ứng ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng.

Phơi nhiễm tenofovir trung bình tăng từ 2.185 ng.h/ml ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, lên 3.064 ng.h/ml, 6.009 ng.h/ml và 15.985 ng.h/ml ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng, tương ứng.

https://trungtamthuoc.com/

Ở những bệnh nhân mắc bệnh thận ở giai đoạn cuối (ESRD) cần chạy thận nhân tạo, nồng độ thuốc thẩm tách tăng đáng kể trong 72 giờ lên 53 µg.h/ml đối với emtricitabin và hơn 48 giờ đến 42.857 ng.h/ml đối với tenofovir.

Dược động học của efavirenz trên bệnh nhân suy thận chưa được nghiên cứu. Tuy nhiên, < 1% liều efavirenz được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu, do đó ảnh hưởng đối với bệnh nhân bị suy thận của efavirenz là tối thiểu.

WIACID không được khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút). Bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng cần hiệu chỉnh liều emtricitabin và tenofovir disoproxil khi không thể sử dụng dưới dạng thuốc kết hợp.

Suy gan

Dược động học của WIACID chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân nhiễm HIV bị suy gan. Nên thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy gan nhẹ.

WIACID không được sử dụng ở những bệnh nhân bị suy gan nặng và không khuyến cáo cho những bệnh nhân bị suy gan trung bình. Trong một nghiên cứu đơn liều efavirenz, thời gian bán thải tăng gấp đôi ở một bệnh nhân bị suy gan nặng (Child-Pugh loại C), cho thấy khả năng tích lũy ở mức độ lớn hơn nhiều. Một nghiên cứu đa liều của efavirenz cho thấy không có tác dụng đáng kể đối với dược động học của efavirenz ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A) so với nhóm chứng. Không đủ dữ liệu để xác định xem suy gan trung bình hay nặng (Child-Pugh loại B hoặc C) có ảnh hưởng đến dược động học của efavirenz hay không.

Dược động học của emtricitabin chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân không nhiễm HBV với mức độ suy gan khác nhau. Nhìn chung, dược động học của emtricitabin ở bệnh nhân nhiễm HBV tương tự như ở người khỏe mạnh và ở bệnh nhân nhiễm HIV.

Một liều duy nhất 245 mg tenofovir disoproxil đã được dùng cho những bệnh nhân không nhiễm HIV với các mức độ suy gan khác nhau được xác định theo phân loại CPT. Dược động học của Tenofovir không thay đổi đáng kể ở những người bị suy gan cho thấy rằng không cần điều chỉnh liều tenofovir disoproxil ở những đối tượng này.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus sử dụng toàn thân, thuốc kháng virus điều trị nhiễm HIV, phối hợp.

Mã ATC: J05AR06

Cơ chế tác dụng

Efavirenz là thuốc ức chế men sao chép ngược không phải nucleotid (NNRTI) của HIV-1. Efavirenz không ức chế cạnh tranh với men sao chép ngược HIV-1 (RT) và ức chế không đáng kể HIV-2 RT hoặc ADN polymerase (α, β, γ, và δ). Emtricitabin là một chất tương tự nucleotid của cytidin. Trong cơ thể, tenofovir disoproxil chuyển thành tenofovir, một chất tương tự nucleosid monophosphat (nucleotid) của adenosin monophosphat.

Emtricitabin và tenofovir bị phosphoryl hóa bởi các enzym của tế bào để tạo thành emtricitabin triphosphat và tenofovir diphosphat. Các nghiên cứu *in-vitro* đã chỉ ra rằng cả emtricitabin và tenofovir đều có thể được phosphoryl hóa hoàn toàn trong tế bào khi kết hợp với nhau. Emtricitabin triphosphat và tenofovir diphosphat ức chế cạnh tranh men sao chép ngược HIV-1, dẫn đến chấm dứt chuỗi ADN.

Cả emtricitabin triphosphat và tenofovir diphosphat đều là những chất ức chế yếu ADN polymerase của động vật có vú và không có bằng chứng về độc tính đối với ty thể trong *in-vivo* và *in-vivo*.

https://trungtamthuoc.com/

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 chai x 30 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

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

16. HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ , BIỂU TƯỢNG (NẾU CÓ) CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM 150 COPHAVINA

Địa chỉ: 112 Trần Hưng Đạo, Phường Phạm Ngũ Lão, Quận 1, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

https://trungtamthuoc.com/