



BỘ Y TẾ
 CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
 Lần đầu: 11/2011



Each film coated tablet contains:
 Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg
 Emtricitabine 200 mg
 Do not store above 30°C.
 Store in the original container.

Dosage: As directed by the physician.
NOT TO EXCEED PRESCRIBED DOSAGE.
KEEP OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN.
 Indications, Warnings & Precautions:
 Read the package leaflet before use.
 Chaque comprimé pelliculé contient:
 Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg
 Emtricitabine 200 mg
 À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
 À conserver dans l'emballage d'origine.
 Posologie: Comme dirigé par votre médecin.
NE PAS DÉPASSER LA DOSE PRÉSCRITE.
TENIR HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS.
 Indications, Mises en garde et Précautions:
 Lire la notice avant utilisation.

Mfg. Lic. No./ Lic. Fab. No.: NKD/89
 B. No. / Lot:
 Mfd./ Fab.: dd/mm/yy
 Exp. Date: dd/mm/yy

Mfd. by / Fab. par:
Mylan Laboratories Limited
 F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar,
Mylan Nashik - 422 113, Maharashtra, INDIA

75004502
 Barcode

Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets
RICOVIR-EM
 30 Tablets/ Comprimés

11183 (B)

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của thầy thuốc

Viên nén bao phim RICOVIR EM

(Emtricitabine / Tenofovir disoproxil fumarate 200mg/300mg)

Thành phần:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Emtricitabine 200mg

Tenofovir disoproxil fumarate..... 300mg

Tá dược: Cellulose vi tinh thể, Natri Croscarmellose, Lactose monohydrat, Magnesi stearat, Opadry Blue.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng và hiệu lực dược lực học: Emtricitabine là một đồng đẳng nucleoside thuộc nhóm cytidine. Trong cơ thể, Tenofovir disoproxil fumarate được chuyển thành tenofovir, một đồng đẳng nucleoside monophosphat (nucleotide) của adenosine monophosphat. Cả emtricitabine và tenofovir đều có hoạt tính đặc hiệu đối với virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV-1 và HIV-2) và virus viêm gan B. Emtricitabine và tenofovir được phosphoryl hóa bởi các enzyme trong tế bào để tạo thành emtricitabine triphosphat và tenofovir diphosphat, tương ứng. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng cả emtricitabine và tenofovir đều có thể bị phosphoryl hóa hoàn toàn khi dùng kết hợp với nhau trong tế bào. Emtricitabine triphosphat và tenofovir diphosphat ức chế cạnh tranh men sao chép ngược HIV-1, làm kết thúc chuỗi DNA. Cả emtricitabine triphosphat và tenofovir diphosphat đều là chất ức chế yếu đối với polymerase DNA của động vật có vú và không có dấu hiệu độc tính đối với ty thể cả *in vitro* và *in vivo*.

Hoạt tính kháng virus in vitro: Hoạt tính hiệp đồng kháng virus đã được thấy đối với viên kết hợp emtricitabine và tenofovir *in vitro*. Đã thấy có hiệu lực cộng hoặc hiệp đồng trong các nghiên cứu phối hợp thuốc với các thuốc ức chế protease và với các thuốc ức chế men sao chép ngược HIV nucleoside và non-nucleoside.

Kháng thuốc: Tính kháng thuốc đã được quan sát thấy *in vitro* và trên một số bệnh nhân nhiễm HIV-1 do có sự xuất hiện đột biến M184V/I với emtricitabine và K65R với tenofovir. Không xác định được nguyên nhân nào khác gây kháng emtricitabine và tenofovir. Các virus kháng emtricitabine có mang đột biến M184V/I cũng đề kháng chéo với lamivudine, nhưng vẫn duy trì độ nhạy cảm với didanosine, stavudine, tenofovir, zalcitabine và zidovudine. Đột biến K65R cũng có thể được chọn lọc với abacavir, didanosine hoặc zalcitabine và làm giảm nhạy cảm với các thuốc như lamivudine, emtricitabine và tenofovir. Tránh dùng tenofovir disoproxil fumarate cho những bệnh nhân nhiễm chủng HIV-1 có mang đột biến K65R.

Những bệnh nhân bị nhiễm HIV-1 có ba đột biến liên quan đến các đồng đẳng thymidine (TAMs) hoặc nhiều hơn bao gồm đột biến hoặc M41L hoặc L210W trên men sao chép ngược thể hiện giảm nhạy cảm với tenofovir disoproxil fumarate.

Kinh nghiệm lâm sàng: Trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên mở (GS-01-934), những bệnh nhân nhiễm HIV-1 kháng retrovirus-naive dùng hoặc chế độ mỗi ngày một lần emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate và efavirenz (n=255) hoặc một sự kết hợp cố định lamivudine và zidovudine (Combivir) được dùng hai lần mỗi ngày và efavirenz mỗi ngày một lần (n=254). Những bệnh nhân trong nhóm emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate được cho dùng thuốc nén emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate và efavirenz từ tuần 96 đến tuần 144. Tại đường chuẩn các nhóm ngẫu nhiên có HIV-1 RNA huyết tương trung gian tương đồng (5.02 và 5.00 log₁₀ bản sao/ml) và lượng CD4 (233 và 241 tế bào/mm³). Điểm cuối hiệu quả sơ cấp của nghiên cứu này là đạt được và duy trì nồng độ HIV-1 RNA < 400 bản sao/ml trên 48 tuần. Hiệu quả thứ cấp phân tích trên 144 tuần bao gồm tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ HIV-1 RNA < 400 hoặc < 50 bản sao/ml, và thay đổi từ đường chuẩn ở lượng tế bào CD4.

Dữ liệu về điểm cuối sơ cấp 48 tuần cho thấy rằng sự kết hợp của emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate và efavirenz có tác dụng kháng virus cao hơn khi so sánh với sự kết hợp cố

định của lamivudine và zidovudine (Combivir) với efavirenz như được trình bày ở Bảng 1. Dữ liệu về điểm cuối thứ cấp 144 tuần cũng được trình bày ở Bảng 1.

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

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

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

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

TLOVR = Time to Loss of Virologic Response

a: Van Elteren Test



Trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên riêng biệt (M02-418), 190 người lớn kháng retrovirus naive cũng được điều trị mỗi ngày một lần với emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate kết hợp với lopinavir/ritonavir được dùng một hay hai lần mỗi ngày. Trong 48 tuần, 70% và 64% bệnh nhân đã cho thấy HIV-1 RNA < 50 bản sao/ml với chế độ dùng riêng biệt một và hai lần mỗi ngày đối với lopinavir/ritonavir. Biến đổi trung bình lượng tế bào CD4 từ đường chuẩn là +185 tế bào/mm³ và + 196 tế bào/mm³ với chế độ riêng biệt dùng một và hai lần mỗi ngày lopinavir/ritonavir.

Kinh nghiệm lâm sàng giới hạn ở những bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV và HBV gợi ý rằng việc điều trị với emtricitabine hoặc tenofovir disoproxil fumarate trong liệu pháp kết hợp kháng retrovirus để kiểm soát sự nhiễm HIV cũng làm giảm HBV DNA (giảm 3 log₁₀ hoặc giảm 4 đến 5 log₁₀ riêng biệt).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Tương đương sinh học của viên nén bao phim kết hợp liều cố định emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate so với một viên nang cứng emtricitabine 200mg và một viên bao phim tenofovir disoproxil fumarate 245mg đã được xác lập sau khi cho người tình nguyện khỏe mạnh dùng liều duy nhất lúc đói. Sau khi cho người tình nguyện khỏe mạnh uống viên kết hợp liều cố định emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate được hấp thu nhanh chóng và tenofovir disoproxil fumarate được chuyển thành tenofovir. Nồng độ emtricitabine và tenofovir tối đa đạt được trong huyết thanh từ 0,5 tới 3 giờ sau khi uống trong tình trạng đói. Uống viên kết hợp liều cố định emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate với thức ăn làm chậm thời gian để đạt được nồng độ tối đa của tenofovir khoảng 45 phút và làm tăng AUC và C_{max} của tenofovir tương ứng khoảng 35% và 15%, khi dùng kèm với bữa ăn nhẹ hoặc nhiều béo, so với uống thuốc lúc đói. Để tối ưu hóa sự hấp thu tenofovir, người ta khuyên rằng nên uống viên kết hợp với thức ăn.

Phân bố: Sau khi truyền tĩnh mạch, thể tích phân bố của emtricitabine và tenofovir tương ứng là khoảng 1,4 l/kg và 800 ml/kg. Sau khi uống emtricitabine hoặc tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine và tenofovir được phân bố rộng rãi trên khắp cơ thể. Trên *in vitro*, tỷ lệ emtricitabine gắn kết với protein huyết tương người < 4% và độc lập với nồng độ trong khoảng 0,02 đến 200µg/ml. Trên *in vitro*, tỷ lệ tenofovir gắn kết với protein huyết tương hoặc huyết thanh tương ứng là dưới 0,7 và 7,2%, trong khoảng nồng độ tenofovir từ 0,01 – 25 µg/ml.

Chuyển dạng sinh học: Hiểu biết về quá trình chuyển hoá của emtricitabine còn hạn chế. Chuyển dạng sinh học của emtricitabine bao gồm quá trình oxy hoá nhóm Thiol tạo thành đồng phân lập thể 3'-sulphoxide (khoảng 9% liều) và liên kết với Glucuronic acid để tạo thành 2'-O-glucuronid (khoảng 4% liều). Các nghiên cứu *in vitro* đã khẳng định rằng cả Tenofovir disoproxil fumarate lẫn Tenofovir đều không là cơ chất của hệ enzym CYP450. Trong quá trình chuyển dạng sinh học, cả Emtricitabine và Tenofovir đều không ức chế quá trình chuyển hoá các thuốc trung gian qua bất kỳ đồng dạng nào của CYP450 người. Đồng thời Emtricitabine cũng không ức chế Uridine 5'-diphosphoglucuronyl transferase, là enzyme của quá trình Glucuronid hoá.

Thời trừ: Emtricitabine được thải trừ chủ yếu qua thận, 86% trong nước tiểu, qua phân (khoảng 14%). 13% liều Emtricitabine trong nước tiểu là ba chất chuyển hoá. Độ thanh thải của Emtricitabine trung bình là 307ml/phút. Sau khi uống, thời gian bán thải của Emtricitabine khoảng 10 giờ. Tenofovir được thải trừ chủ yếu qua thận bằng cả con đường lọc ở cầu thận và qua hệ thống vận chuyển chủ động ở ống thận, khoảng 70-80% liều truyền tĩnh mạch được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Độ thanh thải của Tenofovir trung bình là 307ml/phút. Độ thanh thải của thận ước tính là khoảng 210 ml/phút, tốc độ thanh thải của Tenofovir cao hơn nhiều so với tốc độ lọc ở cầu thận. Điều này chỉ ra rằng bài tiết chủ động qua ống thận đóng vai trò quan trọng trong quá trình thải trừ Tenofovir. Thời gian bán thải của Tenofovir sau khi uống là khoảng 12 – 18 giờ.

Tuổi tác, giới tính và chủng tộc: Dược động học của Emtricitabine và Tenofovir *l* như nhau ở nam, nữ. Nói chung, dược động học của emtricitabine ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và thiếu niên (tuổi từ 4 tháng tới 18 tuổi) là tương đương với ở người lớn. Các nghiên cứu dược động học của tenofovir chưa được thực hiện ở trẻ em và thiếu niên (dưới 18 tuổi). Các nghiên cứu dược động học chưa được thực hiện với emtricitabine hoặc tenofovir ở người già (trên 65 tuổi).

Suy thận: Dược động học của Emtricitabine và Tenofovir disoproxil fumarate ở dạng bào chế riêng rẽ hay dạng viên kết hợp liều cố định chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận. Các chỉ số dược động học được xác định sau khi cho bệnh nhân không nhiễm HIV có các mức độ suy thận khác nhau uống một liều đơn Emtricitabine 200mg hoặc Tenofovir disoproxil 245mg. Mức độ suy thận được xác định dựa vào độ thanh thải creatinine ban đầu (CrCl) (chức năng thận là bình thường nếu chỉ số CrCl > 80ml/phút; suy thận nhẹ nếu CrCl = 50-79 ml/phút; trung bình nếu CrCl = 30-49 ml/phút và nặng nếu CrCl = 10-29 ml/phút).

Người ta khuyên rằng nên điều chỉnh khoảng cách giữa các lần uống viên thuốc kết hợp liều cố định emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 30 đến 49 ml/phút. Viên nén Tenofovir và Emtricitabine không thích hợp với

những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine CrCl < 30 ml/phút hoặc những bệnh nhân cần thăm tách máu.

Suy gan: Dược động học của thuốc kết hợp liều cố định Emtricitabine và Tenofovir disoproxil fumarate chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan. Tuy nhiên, hầu như không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan.

Dược động học của Emtricitabine chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân không nhiễm HBV nhưng có tổn thương gan ở những mức độ khác nhau. Nhìn chung, dược động học của Emtricitabine ở bệnh nhân nhiễm HBV cũng tương tự như ở người khoẻ mạnh và bệnh nhân nhiễm HIV.

Liều đơn tenofovir disoproxil 245 mg được dùng cho các bệnh nhân không nhiễm HIV có các mức độ suy gan khác nhau được xác định theo cách phân loại Child-Pugh-Turcotte (CPT). Dược động học của tenofovir thực chất không bị ảnh hưởng ở các đối tượng bị suy gan, điều này gợi ý rằng không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân này. Các giá trị trung bình nồng độ tenofovir (%CV) C_{max} và AUC_{0-∞} tương ứng là 223 (34,8%) ng/ml và 2050 (50,8%) ng.giờ/ml ở những bệnh nhân chức năng gan bình thường, so với 289 (46,0%) ng/ml và 2310 (43,5%) ng.giờ/ml ở những bệnh nhân suy gan mức độ trung bình và 305 (24,8%) ng/ml và 2740 (44,0%) ng.giờ/ml ở những bệnh nhân suy gan nặng.

CHỈ ĐỊNH

Thuốc kết hợp liều cố định Emtricitabine và Tenofovir disoproxil fumarate được chỉ định trong liệu pháp kết hợp thuốc kháng retrovirus cho người lớn bị nhiễm HIV-1 và phối hợp với các thuốc kháng virus khác theo hướng dẫn của Bộ Y Tế.

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

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Nên bắt đầu dùng thuốc theo chỉ định của bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị nhiễm HIV.

Liều dùng:

Người lớn: Liều khuyến cáo là một viên, uống ngày một lần. Để tối ưu hóa sự hấp thu của tenofovir, nên uống viên kết hợp này cùng với thức ăn. Thậm chí một lượng nhỏ thức ăn cũng làm tăng sự hấp thu của tenofovir từ viên kết hợp.

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

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

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

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

Dữ liệu giới hạn từ các nghiên cứu ủng hộ liều dùng mỗi ngày một lần tenofovir disoproxil fumarate với emtricitabine ở các bệnh nhân bị suy thận nhẹ (thanh thải creatinine 50-80ml/phút).

Cần điều chỉnh khoảng cách giữa các liều của thuốc emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, tuy nhiên ở tất cả bệnh nhân bị suy thận vừa phải (thanh thải creatinine giữa 30 và 49ml/phút).

Các chỉ dẫn về điều chỉnh khoảng cách giữa các liều cho nhóm này dưới đây được dựa vào mô hình của dữ liệu động dược học đơn liều ở những đối tượng không bị nhiễm HIV với các mức

độ suy thận khác nhau. Chưa có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả ở những bệnh nhân thải loại creatinine giữa 30 và 49ml/phút được điều trị tenofovir disoproxil fumarate với emtricitabine sử dụng sự điều chỉnh khoảng cách giữa liều này. Do đó, đáp ứng lâm sàng với việc điều trị và chức năng thận nên được giám sát chặt chẽ ở những bệnh nhân này.

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

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

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

Suy gan: Dược động học của viên kết hợp cũng như của emtricitabine chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan. Dược động học của tenofovir đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan và không thấy cần phải điều chỉnh liều cho những bệnh nhân này.

Cách dùng:

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với emtricitabine, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarate hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

NHỮNG KHUYẾN CÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Không nên dùng viên kết hợp đồng thời với các thuốc khác có chứa emtricitabine, tenofovir disoproxil (dưới dạng fumarate) hoặc các đồng đẳng cytidine khác, như lamivudine và zalcitabine.

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

Những bệnh nhân đang điều trị bằng viên kết hợp hoặc bất kỳ thuốc kháng Retrovirus nào khác vẫn có thể mắc nhiễm trùng cơ hội và các biến chứng khác của nhiễm HIV. Vì vậy những bệnh nhân này phải được theo dõi chặt chẽ bởi các bác sỹ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh nhân bị bệnh có liên quan tới HIV.

Bệnh nhân phải được khuyên rằng, các liệu pháp kháng retrovirus, kể cả viên kết hợp này, không ngăn ngừa được nguy cơ lây truyền HIV cho người khác qua tiếp xúc tình dục hoặc truyền máu. Cần phải tiếp tục áp dụng các biện pháp phòng ngừa thích hợp.

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

Suy thận: Emtricitabine và tenofovir được thải trừ chủ yếu qua thận bằng cách lọc ở cầu thận kết hợp với bài tiết chủ động qua ống thận. Các thông số hấp thu của emtricitabine và tenofovir có thể tăng đáng kể ở những bệnh nhân bị suy thận mức độ từ trung bình đến nặng. Do đó, cần phải điều chỉnh khoảng cách giữa các lần uống thuốc đối với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 30 đến 49 ml/phút. Tính an toàn và hiệu quả của Tenofovir và Emtricitabine ở những bệnh nhân bị suy thận còn chưa được xác lập. Cần phải giám sát cẩn thận các dấu hiệu



nhiễm độc, như sự suy giảm của chức năng thận, và các biến đổi của nồng độ virus, đối với các bệnh nhân bị suy thận từ trước, khi bắt đầu dùng viên kết hợp, và kéo dài khoảng cách giữa các lần uống thuốc. Không nên dùng viên kết hợp liều cố định emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 30ml/phút hoặc những bệnh nhân cần phải thăm tách máu, vì không thể giảm liều viên kết hợp cho phù hợp với yêu cầu điều trị.

Nếu phosphat huyết thanh < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) hoặc độ thanh thải creatinin bị giảm xuống < 50 ml/phút, chức năng thận cần được đánh giá lại trong vòng 1 tuần, bao gồm cả đo nồng độ glucose máu, kali máu và glucose nước tiểu, và khoảng cách giữa các lần dùng thuốc cần được điều chỉnh. Cũng nên cân nhắc ngừng điều trị với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 50 ml/phút hoặc phosphat huyết thanh giảm xuống < 1,0 mg/dl (0,32mmol/l).

Nên tránh dùng viên kết hợp khi đang dùng hoặc mới dùng trước đó không lâu một thuốc gây độc thận.

Nên tránh dùng viên kết hợp với các bệnh nhân đã điều trị kháng retrovirus trước đó mà nhiễm HIV-1 có mang đột biến K65R. Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng kéo dài 144 tuần so sánh tenofovir disoproxil fumarate với stavudine trong công thức kết hợp với lamivudine và efavirenz trên các bệnh nhân dùng thuốc kháng retrovirus lần đầu, người ta thấy có sự giảm nhẹ mật độ xương ở xương hông và cột sống trong cả hai nhóm điều trị. Ở tuần 144, sự giảm mật độ xương ở cột sống và biến đổi các chỉ số sinh học của xương so với lúc bắt đầu nghiên cứu ở nhóm điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarate lớn hơn đáng kể so với nhóm kia. Ở nhóm này, sự giảm mật độ xương ở hông cũng lớn hơn đáng kể so với nhóm kia cho tới tuần thứ 96. Tuy nhiên, sau 144 tuần điều trị, không có nguy cơ gây xương tăng hoặc dấu hiệu lâm sàng về bất thường xương. Nên tham vấn bác sĩ nếu nghi ngờ có bất thường xương.

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

Các bác sĩ lâm sàng nên tham khảo tài liệu hướng dẫn điều trị HIV hiện tại để có biện pháp điều trị tốt nhất cho bệnh nhân đồng thời nhiễm cả HIV và HBV.

Độ an toàn và hiệu quả của thuốc kết hợp liều cố định Emtricitabine và Tenofovir disoproxil fumarate chưa được nghiên cứu trong điều trị nhiễm HBV mạn tính. Trong nghiên cứu dược lực học cho thấy Emtricitabine và Tenofovir khi sử dụng riêng rẽ hay kết hợp đều có khả năng kháng virus HBV. Với kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế cho thấy Emtricitabine và Tenofovir disoproxil fumarate có hoạt động kháng HBV khi được sử dụng trong phác đồ kết hợp kháng Retrovirus để kiểm soát nhiễm HIV.

Bộc phát viêm gan đã xảy ra sau khi ngừng điều trị Emtricitabine hoặc Tenofovir disoproxil fumarate.

Bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV và HBV phải được giám sát chặt chẽ cả về lâm sàng và xét nghiệm trong thời gian ít nhất vài tháng sau khi ngừng điều trị bằng thuốc kết hợp.

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

Những bệnh nhân có rối loạn chức năng gan từ trước bao gồm cả viêm gan mạn tính thể hoạt động có tần suất cao hơn bị các bất thường chức năng gan khi điều trị bằng thuốc kháng Retrovirus kết hợp và nên được giám sát theo thực hành tiêu chuẩn. Nếu có các bằng chứng là bệnh gan nặng lên ở những bệnh nhân này, nên cân nhắc điều trị ngắt quãng hoặc ngừng việc điều trị.

Nhiễm acid lactic: Đã gặp các trường hợp nhiễm acid lactic, thường kèm theo gan nhiễm mỡ, khi sử dụng các chất tương tự nucleoside. Các dấu hiệu sớm (tăng lactat máu triệu chứng) bao gồm các triệu chứng tiêu hóa nhẹ (buồn nôn, nôn và đau bụng), mệt mỏi không đặc hiệu, ăn

kém ngon, giảm cân, các triệu chứng hô hấp (thở chậm và/hoặc sâu) hoặc các triệu chứng thần kinh (kể cả yếu vận động). Nhiễm acid lactic có tỷ lệ tử vong cao và thường kèm theo viêm tụy, suy gan hoặc suy thận. Nhiễm acid lactic thường xuất hiện sau một vài hoặc nhiều tháng điều trị. Nên ngừng điều trị bằng các chất tương tự nucleoside khi có các dấu hiệu tăng lactat máu và nhiễm acid lactic/chuyển hóa, phi đại gan tiến triển, hoặc men gan tăng nhanh.

Cần thận trọng khi dùng các chất tương tự nucleoside cho bất kỳ bệnh nhân nào (đặc biệt là phụ nữ béo phì) bị phi đại gan, viêm gan hoặc có các yếu tố nguy cơ bị bệnh gan đã biết và gan nhiễm mỡ (kể cả một số thuốc nhất định và cồn). Các bệnh nhân đồng thời nhiễm viêm gan C và được điều trị bằng alpha interferon và ribavirin có thể có nguy cơ đặc biệt.

Cần theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân có nguy cơ cao.

Loạn dưỡng mỡ: Phác đồ điều trị phối hợp thuốc chống Retrovirus thường gây ra tái phân bố mỡ trong cơ thể (loạn dưỡng mỡ) ở bệnh nhân nhiễm HIV. Hậu quả lâu dài của những biến chứng này hiện vẫn chưa rõ. Hiểu biết về cơ chế chuyển hoá hiện vẫn chưa đầy đủ. Có giả thuyết cho rằng có mối liên quan giữa tích mỡ nội tạng với chất ức chế men Protease (PIs) và teo mô mỡ với chất ức chế men sao chép ngược nucleoside (NRTIs). Nguy cơ cao của loạn dưỡng mỡ có liên quan tới những yếu tố có tính chất cá nhân như tuổi cao, và những yếu tố liên quan tới thuốc như thời gian điều trị thuốc kháng Retrovirus kéo dài và liên quan tới những rối loạn chuyển hoá. Khám lâm sàng nên bao gồm cả việc đánh giá các triệu chứng thực thể của tái phân bố mỡ. Nên cân nhắc làm xét nghiệm Lipid huyết thanh và Glucose máu. Rối loạn Lipid cũng nên được điều trị một cách phù hợp theo lâm sàng. Tenofovir có liên quan về cấu trúc với các thuốc tương tự nucleoside do đó thể không loại trừ nguy cơ loạn dưỡng mỡ. Tuy nhiên, dữ liệu từ nghiên cứu lâm sàng 144 tuần trên các bệnh nhân điều trị kháng retrovirus lần đầu chỉ ra rằng nguy cơ của loạn dưỡng mỡ với tenofovir disoproxil fumarate là thấp hơn so với stavudine khi dùng kết hợp với lamivudine và efavirenz.

Rối loạn chức năng ty thể: Các chất tương tự nucleoside và nucleotide đã được chứng minh *in vitro* và *in vivo* là gây huỷ hoại ty thể ở nhiều mức độ khác nhau. Đã có những báo cáo về rối loạn chức năng ty thể ở trẻ nhỏ HIV âm tính nhưng đã bị phơi nhiễm với các chất tương tự nucleoside từ trong tử cung và sau khi sinh. Các tác dụng bất lợi chính được báo cáo là các rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính), các rối loạn chuyển hoá (tăng lactat máu, tăng lipid máu). Những tác dụng có hại này thường là nhất thời. Đã có báo cáo một số rối loạn thần kinh khởi phát muộn (tăng trương lực, co giật, rối loạn hành vi). Hiện vẫn chưa xác định được liệu các rối loạn thần kinh là tạm thời hay vĩnh viễn. Bất cứ trẻ nào đã có phơi nhiễm với các chất tương tự nucleoside và nucleotide từ trong tử cung, ngay cả với trẻ HIV âm tính, đều phải được theo dõi về mặt lâm sàng và xét nghiệm và nên thăm dò đầy đủ về khả năng rối loạn chức năng ty thể trong trường hợp có các triệu chứng liên quan. Những phát hiện này không ảnh hưởng đến các khuyến cáo hiện nay về sử dụng điều trị kháng Retrovirus ở phụ nữ mang thai để phòng ngừa lây truyền HIV theo chiều dọc.

Sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarate và didanosine làm tăng 40 – 60% phơi nhiễm toàn thân của didanosine dẫn đến tăng nguy cơ gặp các phản ứng ngoại ý liên quan tới didanosine. Đã có báo cáo về các trường hợp hiếm gặp viêm tụy và nhiễm acid lactic có cả một số ca tử vong.

Việc sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarate và didanosine với liều lượng 400 mg mỗi ngày đã làm giảm đáng kể một lượng tế bào CD4, có thể là nhờ một tương tác nội bào làm tăng didanosine được phosphoryl hoá (hoạt động). Liều giảm 250 mg didanosine được dùng đồng thời với liệu pháp tenofovir disoproxil fumarate kèm theo các báo cáo về tỷ lệ cao của sự thất bại virus học trong nhiều sự phối hợp được thử nghiệm.

Phụ nữ có thai:

Đối với emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate, tác hại của thuốc trên phụ nữ mang thai không đầy đủ. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp của emtricitabine hoặc tenofovir disoproxil fumarate về khía cạnh thai nghén, sự phát triển của phôi/bào thai, quá trình sinh nở hoặc sự phát triển sau khi ra đời.

Tuy nhiên, chỉ nên dùng viên kết hợp trong quá trình mang thai khi không có lựa chọn nào khác phù hợp hơn. Khi dùng viên kết hợp phải đồng thời sử dụng một biện pháp tránh thai hiệu quả.

Phụ nữ cho con bú:

Hiện còn chưa biết liệu emtricitabine hoặc tenofovir có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Phụ nữ nhiễm HIV được khuyên rằng không nên nuôi con bằng sữa của mình trong bất kỳ trường hợp nào để tránh lây truyền HIV cho con.

Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của viên kết hợp liều cố định emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate.

Tuy nhiên, bệnh nhân cần được thông báo rằng đã có báo cáo về tình trạng chóng mặt trong quá trình điều trị bằng emtricitabine cũng như bằng tenofovir disoproxil fumarate.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Dược động học ở trạng thái ổn định của emtricitabine và tenofovir không bị ảnh hưởng khi Emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate được dùng kết hợp với nhau so với khi dùng riêng từng thuốc.

Các nghiên cứu tương tác dược động học trên lâm sàng và *in vitro* đã cho thấy ít có khả năng xảy ra các tương tác có trung gian là CYP450 liên quan tới emtricitabine và tenofovir disoproxil fumarate với các thuốc khác.

Các tương tác liên quan đến emtricitabine:

Trên *in vitro*, emtricitabine không ức chế sự chuyển hóa có trung gian là bất kỳ đồng dạng CYP450 nào sau đây của người: 1A2, 2A6, 2B6, 2C19, 2D6 và 3A4. Emtricitabine không ức chế enzyme của quá trình glucuronid hóa. Không có tương tác đáng kể nào về lâm sàng khi emtricitabine được dùng cùng lúc với indinavir, zidovudine, stavudine hoặc famciclovir.

Emtricitabine được bài tiết chủ yếu bằng cách lọc ở cầu thận và bài tiết chủ động ở ống thận. Ngoại trừ famciclovir và tenofovir disoproxil fumarate, hiệu lực của việc dùng kết hợp emtricitabine với các thuốc được bài tiết qua thận, hoặc các thuốc được biết là có ảnh hưởng tới chức năng thận, còn chưa được đánh giá. Việc dùng kết hợp với các thuốc cũng được bài tiết chủ động ở ống thận có thể dẫn tới tăng nồng độ của cả emtricitabine và thuốc kết hợp do sự cạnh tranh đường thải trừ này.

Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng kết hợp emtricitabine với các chất đồng đẳng cytidine. Do đó, không nên dùng kết hợp emtricitabine với lamivudine hoặc zalcitabine để điều trị nhiễm HIV.

Các tương tác liên quan tới tenofovir:

Việc phối hợp lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir hoặc saquinavir (có bổ sung ritonavir) với tenofovir disoproxil fumarate không gây ra bất kỳ tương tác nào về lâm sàng. Khi tenofovir disoproxil fumarate được phối hợp với lopinavir/ritonavir, không có biến đổi nào về dược động học của lopinavir và ritonavir. AUC của tenofovir tăng lên khoảng 30% khi tenofovir disoproxil fumarate được phối hợp với lopinavir/ritonavir.

Khi dùng didanosine dưới dạng viên nang tan trong ruột 2 giờ trước khi dùng tenofovir disoproxil fumarate hoặc cùng một lúc, AUC của didanosine tăng tương ứng trung bình là 48% và 60%. Mức tăng trung bình giá trị AUC của didanosine là 44% khi dùng viên nén có chất đệm 1 giờ trước khi dùng tenofovir. Trong cả hai trường hợp các chỉ số dược động học của Tenofovir được dùng kèm theo một bữa ăn nhẹ là không thay đổi. Không nên dùng phối hợp tenofovir disoproxil fumarate với didanosine.

Khi tenofovir disoproxil fumarate được dùng phối hợp với atazanavir, nồng độ atazanavir giảm (mức giảm tương ứng của AUC và C_{min} là 25% và 40% so với atazanavir 400 mg). Khi dùng thêm ritonavir với atazanavir, ảnh hưởng tiêu cực của tenofovir lên C_{min} của atazanavir đã giảm đi rõ rệt, trong khi mức giảm của AUC vẫn giữ nguyên (mức giảm tương ứng của AUC và C_{min} là 25% và 26% so với atazanavir/ritonavir 300/100mg).

Tenofovir được bài tiết qua thận bằng cả hai cách lọc ở cầu thận và bài tiết chủ động qua con đường vận chuyển anion hữu cơ 1 ở người (hOAT1). Dùng phối hợp tenofovir disoproxil

fumarate với các thuốc khác cũng được bài tiết chủ động qua hệ thống vận chuyển anion hữu cơ (ví dụ như cidofovir) có thể làm tăng nồng độ của tenofovir hoặc của thuốc phối hợp.

Tenofovir disoproxil fumarate chưa được đánh giá ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc gây độc thận (chẳng hạn như các aminoglycoside, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2). Tránh sử dụng Tenofovir disoproxil fumarate khi đang dùng hoặc mới ngừng dùng các thuốc gây độc thận. Nếu bắt buộc phải kết hợp Tenofovir disoproxil fumarate với các thuốc gây độc thận, nên kiểm tra chức năng thận hàng tuần.

Việc phối hợp tenofovir disoproxil fumarate với methadone, ribavirin, adefovir dipivoxil hoặc các thuốc tránh thai norgestimate/ethinyl oestradiol không gây ra bất kỳ tương tác dược động học nào.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

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

Những phản ứng ngoại ý nghi ngờ có liên quan tới việc điều trị (ít nhất là có thể liên quan) bằng các thành phần của viên kết hợp từ thử nghiệm lâm sàng và trong theo dõi hậu mãi được liệt kê dưới đây theo hệ thống các cơ quan trong cơ thể và tần suất gặp phải. Tần suất được xác định là rất hay gặp ($\geq 1/10$), hay gặp ($\geq 1/100, < 1/10$), không hay gặp ($\geq 1/1000, < 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000, < 1/1000$) hoặc rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) bao gồm cả những báo cáo riêng lẻ.

Các rối loạn về hệ máu và bạch huyết:

Hay gặp: giảm bạch cầu trung tính

Các rối loạn ở hệ miễn dịch:

Hay gặp: phản ứng dị ứng

Các rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng:

Rất hay gặp: hạ phosphat máu

Hay gặp: tăng triglycerid máu, tăng đường máu.

Hiếm gặp: nhiễm acid lactic

Nhiễm acid lactic thường kèm theo gan nhiễm mỡ, đã được báo cáo trong quá trình sử dụng các thuốc tương tự nucleoside.

Các rối loạn tâm thần:

Thường gặp: giấc mơ bất thường, mất ngủ

Các rối loạn hệ thần kinh:

Rất hay gặp: chóng mặt, đau đầu

Các rối loạn hệ hô hấp, ngực, và trung thất:

Rất hiếm gặp: khó thở

Các rối loạn ở dạ dày ruột:

Rất hay gặp: tiêu chảy, buồn nôn, nôn

Hay gặp: đầy hơi, khó tiêu, đau bụng, lipase huyết thanh tăng, amylase tăng bao gồm amylase của tuyến tụy.

Hiếm gặp: viêm tụy

Các rối loạn ở gan mật:

Hay gặp: tăng bilirubin máu, tăng transaminase

Rất hiếm gặp: viêm gan

Các rối loạn ở da và mô dưới da:

Hay gặp: nổi ban, ngứa, ban dát-sần, mày đay, ban rộp, ban mụn, và biến màu da (tăng sắc tố)

Các rối loạn cơ khớp và mô liên kết:

Rất hay gặp: tăng creatine kinase

Các rối loạn thận và tiết niệu:

Hiếm gặp: suy thận (cấp và mãn), bệnh lý đầu ống thận bao gồm hội chứng Fanconi, protein niệu, tăng creatinine.

Các rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc:

Hay gặp: đau, suy nhược

Ngoài ra, thiếu máu là hay gặp và biến màu da (tăng sắc tố) là rất hay gặp khi dùng emtricitabine cho bệnh nhân nhi.

Các ghi chép về phản ứng ngoại ý ở bệnh nhân bị nhiễm đồng thời HIV/HBV hoặc HIV/HCV cũng tương tự như bệnh nhân chỉ nhiễm HIV. Tuy nhiên, đối với nhóm bệnh nhân này, sự tăng AST và ALT xuất hiện thường xuyên hơn so với nhóm bệnh nhân nhiễm HIV nói chung.

Liệu pháp kháng retrovirus kết hợp thường kèm theo các bất thường chuyển hóa như tăng triglycerid máu, tăng cholesterol máu, đề kháng insulin, tăng đường máu và tăng lactat máu.

Liệu pháp kháng retrovirus kết hợp cũng kèm theo tái phân bố mỡ trên cơ thể (loạn dưỡng mỡ) ở bệnh nhân HIV bao gồm mất mỡ ngoại vi và mỡ dưới da mặt, tăng mỡ bụng và nội tạng, phì đại ngực và tích mỡ vùng cổ lưng (bướu trâu).

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

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

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

QUÁ LIỀU

Nếu xảy ra quá liều, bệnh nhân phải được giám sát chặt chẽ về các dấu hiệu ngộ độc và được áp dụng các biện pháp hỗ trợ tiêu chuẩn khi cần thiết. Tới 30% liều emtricitabine và khoảng 10% liều tenofovir có thể loại bỏ bằng cách thẩm tách máu. Hiện còn chưa biết có thể loại bỏ emtricitabine hoặc tenofovir bằng thẩm phân phúc mạc hay không.

ĐÓNG GÓI: Hộp 1 chai chứa 30 viên nén bao phim.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

BẢO QUẢN: Không quá 30°C. Giữ thuốc trong bao bì gốc.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Giữ thuốc tránh xa tầm tay trẻ em

Sản xuất bởi:

MYLAN LABORATORIES LIMITED

F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar, Nashik – 422113, Maharashtra, Ấn Độ



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh
Trang 10/10

