

R_x

TEMIVIR

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Thành phần công thức thuốc:

- Thành phần dược chất:

Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg

Lamivudin 100 mg

- Thành phần tá dược: Lactose, Microcrystallin cellulose 101, PVP K30, Polyplasdon XL10, Aerosil, Magnesi stearat, HPMC 606, HPMC 615, PEG 6000, Talc, Titan dioxyd, Tartrazin yellow, Brown vừa đủ 1 viên.

Dạng bào chế: Viên nén dài thuận hai đầu, hai mặt trơn lồi, bao phim màu vàng, bên trong màu trắng hoặc gần như trắng.

Chỉ định:

Viên TEMIVIR (tenofovir disoproxil fumarat và lamivudin) được chỉ định trong điều trị cho bệnh nhân nhiễm HBV đã thất bại điều trị với tenofovir disoproxil fumarat hoặc lamivudin đơn trị liệu.

Viên kết hợp liều cố định Tenofovir disoproxil fumarat 300mg/Lamivudin 100mg được chỉ định trong điều trị nhiễm Virus HIV-1 gây suy giảm miễn dịch ở người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên và cân nặng ≥ 35 kg)

Cách dùng, liều dùng:

*** Cách dùng:**

Trong các trường hợp ngoại lệ ở những bệnh nhân nuốt đặc biệt khó khăn, có thể dùng sau khi cho rã viên thuốc Tenofovir/Lamivudin trong ít nhất 100ml nước, nước cam hoặc nước nho.

*** Liều dùng:**

- **Người lớn:** Liều khuyến cáo của viên kết hợp liều cố định Tenofovir disoproxil fumarat 300mg/Lamivudin 100mg (1 viên) là 1 lần mỗi ngày, được dùng đường uống với thức ăn. Để hấp thu tốt nhất tenofovir, viên kết hợp liều cố định Tenofovir disoproxil fumarat 300mg/Lamivudin 100mg được khuyến cáo nên được dùng với thức ăn.

Khi có chỉ định ngừng điều trị với một trong các thành phần của viên kết hợp liều cố định Tenofovir disoproxil fumarat 300mg/Lamivudin 100mg hoặc cần thay đổi liều thì có thể dùng các thuốc có thành phần tenofovir disoproxil fumarat và lamivudin đơn chất.

Nếu bệnh nhân quên một liều viên kết hợp liều cố định Tenofovir disoproxil fumarat 300mg/Lamivudin 100mg trong vòng 12 giờ, bệnh nhân nên uống viên kết hợp liều cố định Tenofovir disoproxil fumarat 300mg/Lamivudin 100mg với thức ăn càng sớm càng tốt và lại tiếp tục dùng thuốc theo thời gian biểu bình thường của họ. Nếu bệnh nhân quên một liều viên kết hợp liều cố định Tenofovir disoproxil fumarat 300mg/Lamivudin 100mg sau

hơn 12 giờ và gần đến giờ cho liều kế tiếp, nên bỏ liều đã quên và lại tiếp tục dùng thuốc theo thời gian biểu bình thường của họ.

Nếu bệnh nhân nôn trong vòng 1 giờ sau khi uống viên kết hợp liều cố định Tenofovir disoproxil fumarat 300mg/Lamivudin 100mg, nên uống lại một viên kết hợp. Nếu bệnh nhân nôn sau 1 giờ sau khi uống viên kết hợp liều cố định Tenofovir disoproxil fumarat 300mg/Lamivudin 100mg thì không cần uống lại viên kết hợp.

- **Bệnh nhân nhi:** Viên chứa Tenofovir disoproxil fumarat không được khuyến cáo dùng cho trẻ em.

Dữ liệu lâm sàng sẵn có ở những thanh thiếu niên bị nhiễm HIV-1 không đủ để hỗ trợ cho việc dùng tenofovir disoproxil fumarat ở bệnh nhân nhi và hiện nay không có sẵn dữ liệu ở trẻ em nhỏ hơn.

- **Người lớn tuổi:** Không có sẵn dữ liệu để đưa ra liều khuyến cáo cho những bệnh nhân trên 65 tuổi.

- **Suy thận:** Viên kết hợp liều cố định Tenofovir disoproxil fumarat 300mg/Lamivudin 100mg không khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận mức độ trung bình hoặc nặng (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút). Những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình hoặc nặng mà không thể đạt được kết quả với liều thông thường của viên thuốc kết hợp, yêu cầu phải điều chỉnh khoảng cách liều dùng.

- **Suy gan:** Việc điều chỉnh liều của viên kết hợp liều cố định Tenofovir disoproxil fumarat 300mg/Lamivudin 100mg là không cần thiết đối với những bệnh nhân suy gan mức độ trung bình hoặc nặng trừ khi có kèm theo suy thận.

Chống chỉ định:

- Mẫn cảm với tenofovir disoproxil fumarat, lamivudin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

*** Liên quan đến tenofovir:**

- Phải ngừng tenofovir disoproxil fumarat khi thấy nồng độ aminotransferase tăng nhanh, gan to dẫn hoặc gan nhiễm mỡ, hoặc bị nhiễm toan chuyển hóa hoặc do acid lactic không rõ nguyên nhân. Phải rất thận trọng khi dùng tenofovir cho người có bệnh gan to, hoặc có các nguy cơ khác về gan. Đặc biệt phải hết sức thận trọng đối với người bệnh có kèm thêm viêm gan C đang dùng interferon alpha và ribavirin. Nếu người bệnh có thêm viêm gan B, khi ngừng tenofovir, có thể có nguy cơ bệnh viêm gan nặng lên. Phải theo dõi sát chức năng gan ít nhất vài tháng ở người bệnh này.

- Phải dùng tenofovir thận trọng ở người có tổn thương thận và phải giảm liều. Chức năng thận và phosphat huyết thanh phải được giám sát trước khi bắt đầu điều trị, cách 4 tuần 1 lần làm xét nghiệm trong năm đầu điều trị, và sau đó cứ 3 tháng 1 lần đối với người có bệnh sỏi có tổn thương thận. Nếu nồng độ phosphat huyết thanh giảm nhiều hoặc thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút, chức năng thận phải đánh giá trong vòng 1 tuần, và phải điều chỉnh khoảng cách cho các liều, hoặc phải ngừng thuốc.

Đặc biệt là đối với người có bất thường về xương, vì tenofovir có thể làm giảm mật độ xương, phải theo dõi xương ở người có bệnh sỏi bị gãy xương, hoặc có nguy cơ loãng xương (giảm khối xương).

*** Liên quan đến lamivudin:**

- Phải ngừng thuốc ở bệnh nhân bị đau bụng, buồn nôn hoặc nôn hoặc có kết quả hóa sinh bất thường khiến nghi ngờ bị viêm tụy. Chỉ dùng thuốc khi đã loại trừ viêm tụy.

- Phải ngừng thuốc ở bệnh nhân có nồng độ aminotransferase tăng nhanh, gan to dần hoặc bị nhiễm toan acid lactic không rõ căn nguyên.

- Thận trọng khi dùng cho người có gan to hoặc có nguy cơ mắc bệnh gan.

- Bệnh nhân đồng thời có HIV và viêm gan B hoặc C mạn tính được điều trị bằng kết hợp thuốc kháng retrovirus có nguy cơ cao bị ADR nặng lên gan.

- Viêm gan B dễ bị trở lại nặng hơn ở người mắc viêm gan B mạn tính ngừng dùng lamivudin. Phải theo dõi chặt chức năng gan ở những người này. Trước khi dùng lamivudin để điều trị viêm gan B phải chắc chắn bệnh nhân không đồng thời có HIV vì dùng lamivudin liều thấp để điều trị viêm gan sẽ dẫn đến các chủng HIV kháng lamivudin.

- Phải giảm liều cho bệnh nhân bị suy thận.

- Phải theo dõi chặt chẽ khi dùng thuốc, nhất là lamivudin kết hợp với zidovudin cho trẻ em có tiền sử viêm tụy hoặc có nguy cơ viêm tụy. Phải ngừng thuốc ngay khi có dấu hiệu lâm sàng hoặc kết quả xét nghiệm gợi ý viêm tụy. Phải chỉ dẫn cho người thân hoặc người chăm nom trẻ em nhiễm HIV về những dấu hiệu và triệu chứng của viêm tụy.

- Báo cho người bệnh biết là lamivudin không chữa khỏi nhiễm HIV, họ vẫn tiếp tục mang virus HIV, kể cả nhiễm khuẩn cơ hội. Người bệnh vẫn phải được theo dõi và uống thuốc liên tục. Nói rõ cho người bệnh biết là lamivudin không làm giảm nguy cơ lây truyền HIV và họ phải dùng bao cao su để bảo vệ bạn tình.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

- *Phụ nữ có thai:*

+ Tenofovir không dùng cho phụ nữ mang thai.

+ Thận trọng khi dùng lamivudin cho phụ nữ mang thai, phải cân nhắc giữa lợi ích cho mẹ và nguy cơ cho thai. Không dùng lamivudin trong 3 tháng đầu và 3 tháng giữa của thai kỳ vì có nguy cơ gây dị tật bẩm sinh cho thai nhi. Dùng lamivudin cho trẻ sơ sinh trong 1 tuần có thể có hiệu quả như dùng zidovudin kéo dài trong việc phòng ngừa lây truyền HIV từ mẹ sang con (sử dụng lâu dài zidovudin cho mẹ và cho trẻ là biện pháp có hiệu quả nhất để phòng ngừa truyền từ mẹ sang con nhưng cũng là biện pháp tốn kém nhất).

- *Phụ nữ cho con bú:*

+ Chưa rõ tenofovir có vào sữa không. Tuy nhiên, người mẹ dùng tenofovir để điều trị HIV không được cho con bú để phòng lây nhiễm sang con.

+ Lamivudin được bài tiết trong sữa. Phụ nữ có HIV không cho

con bú. Người mẹ bị nhiễm HIV đang dùng lamivudin không nuôi con bằng sữa mẹ.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Người lái xe và vận hành máy móc cần thận trọng khi sử dụng thuốc vì thuốc có thể gây chóng mặt, buồn ngủ.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

*** Liên quan đến tenofovir:**

Tenofovir không được dùng cùng với adefovir dipivoxil.

Tenofovir làm giảm nồng độ atazanavir sulfat trong huyết tương.

Tenofovir làm tăng nồng độ didanosin trong huyết tương. Nếu dùng đồng thời với didanosin thì phải uống tenofovir trước khi uống didanosin 2 giờ hoặc sau khi uống didanosin 1 giờ.

Tenofovir làm giảm nồng độ lamivudin trong huyết tương.

Indinavir dùng đồng thời với tenofovir: Làm tăng nồng độ tenofovir và làm giảm nồng độ indinavir trong huyết tương.

Tenofovir dùng đồng thời với lopinavir và ritonavir: Tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương, giảm nồng độ lopinavir và nồng độ đỉnh ritonavir trong huyết tương.

Tenofovir dùng đồng thời với thuốc được thải chủ yếu qua thận (aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valganciclovir, valganciclovir): Có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của tenofovir hoặc của thuốc kia do tranh chấp đường đào thải.

Các thuốc làm giảm chức năng thận có thể làm tăng nồng độ tenofovir trong huyết thanh.

*** Liên quan đến lamivudin:**

Các thuốc chống sự xâm nhập vào tế bào và chống hòa màng của virus HIV (enfuvirtid, maraviroc): Có tác dụng hiệp đồng với lamivudin kháng HIV-1.

Các thuốc ức chế integrase của HIV (raltenavir): Không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên được động học của lamivudin.

Các thuốc ức chế protease HIV (amprenavir/fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir): Có tác dụng hiệp đồng (in vitro) với lamivudin. Không có bằng chứng có sự đối kháng giữa lamivudin và atazanavir hoặc darunavir. Không rõ có tương tác về mặt dược động học giữa darunavir được tăng cường bằng ritonavir và lamivudin. Không rõ có tương tác về mặt dược động học giữa chế phẩm kết hợp có lopinavir và ritonavir với lamivudin khi được dùng đồng thời. Nồng độ đỉnh huyết tương và AUC của lamivudin tăng khi dùng đồng thời với nelfinavir; tuy nhiên điều này không có ý nghĩa lâm sàng và không cần phải chỉnh liều. Dùng đồng thời tipranavir được tăng cường bằng ritonavir không ảnh hưởng lên được động học của lamivudin.

Các thuốc ức chế enzyme phiên mã ngược không phải nucleosid (delavirdin, efavirenz, nevirapin): Có tác dụng hiệp đồng với lamivudin lên HIV-1. Không cần phải điều chỉnh liều khi dùng đồng thời efavirenz và lamivudin. Không có tương tác dược động học khi dùng đồng thời lamivudin và rilpivirin.

Các nucleosid và nucleotid ức chế enzyme phiên mã ngược (abacavir, emtricitabin, stavudin, tenofovir, zidovudin): Nồng độ zidovudin trong huyết tương tăng lên khoảng 13%) khi dùng kết

hợp với lamivudin nhưng không cần phải chỉnh liều khi dùng đồng thời. Abacavir, sataavudin làm giảm AUC của lamivudin nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Tenofovir làm giảm 24% nồng độ đỉnh huyết tương của lamivudin. Không dùng đồng thời lamivudin và emtricitabin (emtricitabin là chất tương tự lamivudin, dùng đồng thời không có lợi ích vì 2 thuốc bị kháng như nhau và không có tác dụng tăng cường lẫn nhau). Không dùng đồng thời lamivudin và zalcitabin vì lamivudin ức chế mạnh sự phosphoryl hóa zalcitabin ở bên trong tế bào.

Interferon và peginterferon: Dùng đồng thời thuốc kháng retrovirus (có hoặc không có ribavirin) và interferon alpha (hoặc peginterferon alpha) cho người đồng thời có HIV và HCV có thể gây suy gan gây tử vong. Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh dùng đồng thời lamivudin và interferon alpha (hoặc peginterferon alpha) có hoặc không có ribavirin về độc tính, nhất là suy gan và phải ngừng thuốc nếu cần. Nếu tình trạng bị độc xấu thêm (ví dụ suy gan trên độ 6 theo thang Child-Pugh) thì có thể phải ngừng hoặc giảm liều interferon alpha (hoặc peginterferon) và/hoặc ribavirin.

Ribavirin: Ribavirin có thể làm giảm phosphoryl hóa lamivudin.

Bệnh nhân đồng thời có HIV và HCV có nguy cơ bị suy gan khi dùng đồng thời thuốc kháng retrovirus và interferon alpha (hoặc peginterferon alpha) có hoặc không có ribavirin.

Methadon: Không ảnh hưởng có ý nghĩa lên dược động học của lamivudin; không cần phải chỉnh liều khi dùng đồng thời.

Trimethoprim/sulfamethoxazol làm tăng AUC của lamivudin 43% nhưng không cần phải chỉnh liều.

Buprenorphin: Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng; không cần chỉnh liều nếu dùng đồng thời.

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

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

*** Liên quan đến tenofovir:**

- Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$:

+ Toàn thân: Mỏi cơ, nhức đầu.

+ Tiêu hóa: Tiêu chảy, chướng hơi, mất cảm giác thèm ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng, khó tiêu.

+ Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính, giảm phosphat huyết.

+ Hóa sinh: Làm tăng kết quả xét nghiệm ALT, AST, glucose niệu.

- Ít gặp, $1/1.000 \leq ADR < 1/100$:

+ Đau bụng, gan bị nhiễm độc, thận bị nhiễm độc (nhất là khi dùng liều cao).

- Hiếm gặp, $1/10000 \leq ADR < 1/1000$:

+ Gan bị nhiễm độc, nhiễm toan lactic (đau bụng, chán ăn, ỉa chảy, thở nhanh yếu, khó chịu toàn thân, đau cơ hoặc chuột rút, buồn nôn, buồn ngủ). Suy thận cấp, protein niệu, hội chứng Fanconi, hoại tử ống thận.

+ Viêm tụy

*** Liên quan đến lamivudin:**

Tỷ lệ các tác dụng phụ dưới đây là trên người lớn, được điều trị nhiễm HIV hoặc HBV bằng lamivudin kết hợp với các thuốc khác kháng retrovirus.

- Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$:

+ Thần kinh trung ương: Đau đầu, mất ngủ, khó chịu, mệt mỏi.

+ Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm tụy, đau bụng.

+ Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính.

+ Gan: Tăng các transaminase AST, ALT.

+ Thần kinh - cơ và xương: Đau cơ, bệnh dây thần kinh ngoại biên, đau cơ - xương.

+ Hô hấp: Dấu hiệu và triệu chứng ở mũi, ho, đau họng.

+ Khác: Nhiễm khuẩn (gồm cả nhiễm khuẩn tai, mũi, họng).

- Thường gặp, $1/100 \geq ADR < 1/10$:

+ Thần kinh trung ương: Chóng mặt, trầm cảm, sốt, rét run.

+ Da: Nổi mẩn.

+ Tiêu hóa: Chán ăn, tăng lipase, đau quặn bụng, khó tiêu, tăng amylase, cảm giác bỏng rát dạ dày.

+ Huyết học: Giảm tiểu cầu, có hemoglobin trong huyết tương.

+ Thần kinh cơ và xương: Tăng creatin phosphokinase, đau khớp.

- Ít gặp, $1/1.000 \geq ADR < 1/100$:

+ Thần kinh - cơ: Dị cảm, nhức cơ, tan cơ vân, bệnh thần kinh ngoại biên, co giật, hành vi bất thường.

+ Huyết học: Thiếu máu, thiếu sản hồng cầu, sưng hạch bạch huyết.

+ Toàn thân: Phản vệ, hội chứng phục hồi miễn dịch, rối loạn phân bố mỡ, tích mỡ.

+ Gan - lách: Gan to, tăng bilirubin huyết viêm gan virus B nặng thêm, lách to.

+ Chuyển hóa: Tăng triglycerid huyết, tăng cholesterol huyết, kháng insulin, tăng glucose huyết, tăng lactat huyết.

+ Da: Ngứa, rụng tóc, nổi ban.

+ Khác: Viêm miệng, thờ ơ, hoại tử xương.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

Quá liều và cách xử trí:

- Liên quan đến tenofovir:

Chưa có số liệu đầy đủ về quá liều. Nếu nghi ngờ quá liều cần đến trung tâm chống độc. Xét theo tính chất dược động học của thuốc thì thẩm phân màng bụng hoặc thẩm phân máu có thể làm tăng tốc độ đào thải tenofovir. Chưa rõ phương pháp này có làm thay đổi bệnh cảnh lâm sàng của quá liều thuốc hay không.

Điều trị ngộ độc, quá liều tenofovir là điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Chú ý trợ giúp về tâm lý cho bệnh nhân toan tự sát bằng thuốc.

- Liên quan đến lamivudin:

Có rất ít thông tin về quá liều. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Thẩm tách máu hoặc thẩm phân phúc mạc sau 4 giờ chỉ lấy đi được một lượng không đáng kể. Ngộ độc nặng (viêm tụy, bệnh thần kinh ngoại biên, gan nhiễm mỡ, suy thận cấp, nhiễm toan) xảy ra sau điều trị mà không xảy ra ngay sau khi uống quá liều. Dùng lâu dài có thể gây độc cho ty thể dẫn đến nhiễm toan lactic có hoặc không kèm theo nhiễm mỡ vi thể ở gan. Điều trị ngộ độc nặng bao gồm: ngừng thuốc, điều trị hỗ trợ, dùng benzodiazepin để an thần và chống co giật, thuốc chống nôn, điều chỉnh toan máu (truyền natri bicarbonat 1 - 2 mEq/kg, uống hoặc truyền tĩnh mạch riboflavin 50 mg/ngày; truyền L-carnitin

50 mg/kg/ngày chia làm 3 lần, mỗi lần truyền 2 giờ cho bệnh nhân không thấm phân hoặc truyền liên tục 100 mg/kg/ngày cho bệnh nhân đang thấm phân); dùng thuốc kích thích tạo bạch cầu hạt (nếu bị nhiễm khuẩn có giảm bạch cầu hạt); dùng thuốc gây co mạch nếu bị suy nhiều phủ tạng; theo dõi chặt các dấu hiệu lâm sàng, điện giải, enzym gan, tìm ổ nhiễm khuẩn ở bệnh nhân nhất là nếu có giảm bạch cầu trung tính.

Đặc tính dược lực học:

*** Liên quan đến tenofovir:**

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc kháng retrovirus.

Mã ATC: J05AF07.

Tenofovir là một nucleotid ức chế enzym phiên mã ngược, được dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác trong điều trị nhiễm HIV typ 1 ở người trưởng thành. Thuốc dùng theo đường uống dưới dạng disoproxil fumarat ester. Tenofovir disoproxil fumarat là một muối của tiền dược tenofovir disoproxil được hấp thu nhanh và chuyển thành tenofovir rồi thành tenofovir diphosphat hóa trong tế bào. Chất này ức chế enzym phiên mã ngược của virus HIV-1, do tranh chấp với cơ chất tự nhiên là deoxyadenosin 5'-triphosphat và sau khi gắn vào AND sẽ chấm dứt kéo dài thêm chuỗi AND.

Đối với HIV *in vitro*, nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% (CE50) các chủng hoang dã trong phòng thí nghiệm HIV-1 là từ 1 - 6 micromol/lít trong dòng tế bào lympho. Tenofovir cũng có tác dụng đối với HIV-2 *in vitro*, với nồng độ ức chế 50% là 4,9 micromol/lít trong các tế bào MT4. Các chủng HIV-1 nhạy cảm giảm đối với tenofovir disoproxil fumarat có thể tạo ra *in vitro*, và cũng đã tìm thấy trong lâm sàng khi điều trị bằng thuốc này.

Các chủng này đều có một đột biến K65R. Có thể có kháng chéo tenofovir với các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược khác

*** Liên quan đến lamivudin:**

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc kháng retrovirus và virus.

Mã ATC: J05AF05.

Lamivudin (2',3'- dideoxythiacytidin) thuộc nhóm nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược. Lamivudin có cấu trúc tương tự zalcitabin. Lamivudin được các enzym trong tế bào chuyển thành dẫn xuất có hoạt tính là lamivudin-5'-triphosphat (3TC-TP). Do có cấu trúc tương tự deoxycytidin triphosphat là cơ chất tự nhiên cho enzym phiên mã ngược nên 3TC-TP cạnh tranh với deoxycytidin triphosphat tự nhiên và làm sự tổng hợp DNA của virus bị kết thúc sớm. Lamivudin có độc tính rất thấp đối với tế bào.

Lamivudin có hoạt tính lên virus HIV typ 1 và 2 (HIV-1, HIV-2) và cũng có tác dụng ức chế virus viêm gan B ở người bệnh mạn tính. Tuy lamivudin được dung nạp tốt, nhưng không được dùng lamivudin đơn độc vì dễ sinh kháng thuốc. Sự kháng thuốc này do đột biến về enzym phiên mã ngược, làm giảm tính nhạy cảm hơn 100 lần và làm mất tác dụng kháng virus trên người bệnh. Các chủng HIV kháng lamivudin là chủng M184I (isoleucin thay thế methionin ở codon 184) và M184V (valin thay thế methionin ở codon 184) của enzym phiên mã ngược. Điều trị viêm gan B mạn

tính bằng lamivudin một thời gian thì sẽ xuất hiện các chủng đột biến kháng thuốc trên enzym polymerase. Các chủng HBV đột biến kháng lamivudin là M552V (valin thay thế methionin ở codon 552) và M552I (isoleucin thay methionin). Mặc dù xuất hiện kháng thể anti-HBe nhưng AND-HBV lại tăng cao sau khi ngừng lamivudin và ALT lại tăng, bệnh tái phát. Tỷ lệ kháng lamivudin sau 1 năm điều trị là 24%, sau 2 năm là 38%, sau 3 năm là 50%.

Liệu pháp phối hợp lamivudin và zidovudin ở người bệnh chưa được điều trị trước đây, làm giảm khoảng 10 lần mật độ virus trong huyết tương, tác dụng kéo dài hơn 1 năm, mặc dù có sự đột biến của enzym phiên mã ngược.

Đặc tính dược động học:

*** Liên quan đến tenofovir:**

Sau khi cho người bị HIV uống tenofovir disoproxil fumarat, thuốc được hấp thu nhanh chóng và chuyển thành tenofovir. Nồng độ đỉnh tenofovir trong huyết tương là 296 ± 90 nanogram/ml sau khi uống 300 mg được 1 - 2 giờ. Sinh khả dụng ở người đối là khoảng 25%, nhưng tăng cao nếu uống tenofovir disoproxil fumarat cùng với bữa ăn nhiều mỡ. Tenofovir được phân bố ở khắp các mô, nhất là ở gan và ở thận. Tỷ lệ thuốc gắn vào protein huyết tương là dưới 1%, gắn với protein huyết thanh là khoảng 7%. Thời gian bán thải là 12 - 18 giờ. Tenofovir được đào thải chủ yếu qua nước tiểu nhờ quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Thăm phân máu loại bỏ thuốc ra khỏi máu được.

*** Liên quan đến lamivudin:**

Sau khi uống, lamivudin hấp thu nhanh và nồng độ đỉnh huyết thanh đạt sau khoảng 1 giờ (uống lúc đói), là 3,2 giờ (uống lúc no). Thức ăn làm chậm nhưng không làm giảm hấp thu thuốc. Sinh khả dụng ở người lớn nhiễm HIV là khoảng 80 - 87%; ở trẻ em từ 5 tháng đến 12 tuổi nhiễm HIV là 66%. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương thấp (<36%). Thể tích phân bố là 1,3 lít/kg, không phụ thuộc vào liều và không có tương quan với cân nặng. Chỉ khoảng 10% lamivudin qua hàng rào máu - não; tỷ lệ nồng độ trong dung dịch não - tủy/nồng độ huyết thanh là 0,12. Lamivudin được chuyển hóa trong tế bào thành dạng triphosphat có hoạt tính. Thuốc bị chuyển hóa ít ở gan và được đào thải chủ yếu qua thận dưới dạng không thay đổi. Thời gian bán thải trong tế bào lympho ở máu ngoại vi là 10 - 19 giờ. Thời gian bán thải sau khi uống liều một lần là 5 - 7 giờ ở người lớn; là 2 giờ ở trẻ em từ 4 tháng đến 14 tuổi.

Qui cách đóng gói:

- Hộp 03 vỉ x 10 viên nén bao phim.

- Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Điều kiện bảo quản của thuốc: Bảo quản thuốc nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

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

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



MEYER-BPC
CÔNG TY LIÊN DOANH MEYER-BPC
Số 6A3 quốc lộ 60, P. Phú Tân, thành phố Bến Tre, tỉnh Bến Tre, Việt Nam