

Rx

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINE AND TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE

TABLETS 50/300/300 mg

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:

- Natri Dolutegravir 52,6 mg tương đương Dolutegravir 50 mg;
- Lamivudin 300 mg;
- Tenofovir Disoproxil Fumarat 300 mg tương đương Tenofovir Disoproxil 245 mg.

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể (Ceolus KG 802), natri croscarmellose (Ac-Di-Sol), hydroxy propyl cellulose (Klucel EXF), natri starch glycolat (Primojel), magnesi stearat, mannitol (Pearlitol 25C), povidon (Kollidon 30), natri stearyl fumarat (Alubra PG 100), màu cam Opadry II 85F530128.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim hình con nhộng biến đổi, màu cam, lõm hai mặt, dập chữ 'H' ở một mặt và 'D17' ở mặt còn lại.

3. CHỈ ĐỊNH

Thuốc được chỉ định để điều trị nhiễm vi-rút gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) ở người lớn và thanh thiếu niên nặng ít nhất 30 kg.

Cần xem xét các hướng dẫn điều trị nhiễm HIV-1 theo hướng dẫn quốc gia.

Đối với việc sử dụng các thuốc kháng vi-rút để điều trị dự phòng sau phơi nhiễm theo các hướng dẫn quốc gia

4. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Điều trị phải được tiến hành bởi bác sĩ có kinh nghiệm điều trị nhiễm HIV.

LIỀU DÙNG

Người lớn

Liều khuyến cáo là 1 viên/lần mỗi ngày.

Điều chỉnh liều lượng

Khi có chỉ định ngừng điều trị với một trong các thành phần của ***Viên nén dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate tablets 50/300/300 mg*** hoặc khi cần điều chỉnh liều, nên sử dụng các chế phẩm riêng biệt của dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil.

Khi đã xác định bệnh nhân nhiễm HIV-1 hoặc nghi ngờ có khả năng kháng với các chất ức chế tích hợp, thì cần phải bổ sung thêm liều dolutegravir Xem *Tương tác thuốc*)

Thanh thiếu niên nặng ít nhất 30 kg

Liều ở thanh thiếu niên nặng ít nhất 30 kg bị nhiễm HIV-1 không kháng với chất ức chế men tích hợp là 1 viên/ lần mỗi ngày.

Không có đủ thông tin về việc sử dụng dolutegravir ở thanh thiếu niên bị nhiễm HIV-1 kháng với chất ức chế men tích hợp.

Trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng cho trẻ em cân nặng dưới 30 kg vì không thể điều chỉnh liều lượng thích hợp với sản phẩm này. Cần có các công thức riêng biệt có chứa lượng thấp hơn dolutegravir, tenofovir disoproxil hoặc lamivudine.

Người lớn tuổi

Sử dụng thận trọng cho bệnh nhân lớn tuổi.

Bệnh nhân suy thận

Suy thận nhẹ (CrCl: 50-80 mL / phút): Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ.

Suy thận trung bình hoặc nặng (CrCl < 50 mL / phút): Không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng, vì không thể điều chỉnh liều lượng thích hợp. Đối với những bệnh nhân này, nên sử dụng các công thức riêng biệt của dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil.

Bệnh nhân suy gan

Bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (Child-Pugh độ A hoặc B): Không cần điều chỉnh liều cho

Bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh độ C): Không có sẵn dữ liệu về dolutegravir do đó, Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân này.

Ngừng điều trị

Nếu ***Viên nén dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil 50/300/300mg*** bị ngừng sử dụng ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV và vi-rút viêm gan B (HBV), những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ để tìm bằng chứng về đợt cấp của viêm gan.

Quên liều

Nếu bệnh nhân bỏ lỡ một liều, bệnh nhân nên dùng càng sớm càng tốt nếu liều tiếp theo không quá 12 giờ. Nếu liều tiếp theo quá ít hơn 12 giờ, bệnh nhân không được dùng liều đã quên và dùng liều tiếp theo vào thời điểm thông thường.

CÁCH DÙNG

Đường dùng: Uống

Khuyến cáo nên nuốt toàn bộ viên với nước. **Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg** thường có thể được dùng cùng với thức ăn hoặc giữa các bữa ăn.

Với sự có mặt của chủng kháng nhóm integrase, tốt nhất nên uống dolutegravir 50 mg với thức ăn để tăng cường phơi nhiễm (đặc biệt là ở những bệnh nhân có đột biến Q148).

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

Dùng chung với dofetilide.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Các cảnh báo chung

Cần xét nghiệm kháng thể HBV cho tất cả các bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị bằng lamivudine và tenofovir disoproxil (xem mục *Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và viêm gan siêu vi B (HBV) hoặc siêu vi C (HCV)*).

Lây nhiễm HIV

Liệu pháp kháng vi-rút hiệu quả có thể làm giảm đáng kể nguy cơ lây nhiễm qua đường tình dục. Tuy nhiên, vẫn không thể loại trừ nguy cơ còn lại. Nên thực hiện các biện pháp phòng ngừa để ngăn chặn lây nhiễm theo các hướng dẫn quốc gia.

HIV-1 đề kháng với các chất ức chế tích hợp

Quyết định sử dụng dolutegravir với sự có mặt của chủng kháng nhóm integrase nên xem xét đến thực tế là hoạt tính của dolutegravir bị ảnh hưởng đáng kể với các chủng virus chứa các đột biến thứ phát Q148+≥2 từ các đột biến G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Dolutegravir tạo ra hiệu quả gia tăng ở mức độ nào khi có chủng kháng nhóm integrase này là chưa rõ ràng.

Phản ứng quá mẫn

Phản ứng quá mẫn đã được báo cáo liên quan đến dolutegravir, và điển hình là phát ban, những phát hiện thể tạng, và đôi khi, rối loạn chức năng nội tạng, bao gồm cả phản ứng gan nghiêm trọng. Nếu có dấu hiệu hoặc triệu chứng phản ứng quá mẫn (bao gồm, nhưng không giới hạn, phát ban nặng hoặc phát ban kèm theo men gan tăng, sốt, khó chịu chung, mệt mỏi, đau cơ hoặc khớp, mụn nước, tổn thương miệng, viêm kết mạc, phù mắt, tăng bạch cầu ưa eosin, phù mạch), thì nên dừng dolutegravir và các thuốc nghi ngờ khác ngay lập tức. Cần theo dõi tình trạng lâm sàng bao gồm men gan ALT và nồng độ bilirubin. Nếu chậm ngừng điều trị dolutegravir hoặc các thuốc bị nghi ngờ khác sau khi khởi phát quá mẫn có thể dẫn đến phản ứng dị ứng đe dọa tính mạng.

Hội chứng tái kích hoạt miễn dịch

Ở những bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng tại thời điểm điều trị kháng retrovirus kết hợp (CART), phản ứng viêm với các tác nhân gây bệnh cơ hội khu trú hoặc không có triệu chứng có thể phát sinh và gây ra các tình trạng lâm sàng nghiêm trọng hoặc tăng các triệu chứng. Thông thường, các phản ứng như vậy đã xuất hiện trong vài tuần hoặc vài tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị CART. Các ví dụ liên quan là viêm võng mạc do *cytomegalovirus*, nhiễm khuẩn *mycobacteria* toàn thân và/hoặc khu trú, và viêm phổi do trùng bào tử *Pneumocystis jirovecii*. Bất kỳ triệu chứng viêm nào cũng cần được đánh giá và điều trị khi cần. Rối loạn tự miễn (như bệnh Graves) cũng đã được báo

cáo xảy ra trong quá trình phục hồi miễn dịch, tuy nhiên thời điểm khởi phát được báo cáo là khác nhau và những triệu chứng này có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

Tăng sinh hóa gan phù hợp với hội chứng phục hồi miễn dịch đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân cùng mắc viêm gan B và/hoặc C khi bắt đầu điều trị bằng dolutegravir. Nên theo dõi các chỉ số sinh hóa gan ở những bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan B và/hoặc C. Cần phải tìm hiểu kỹ khi bắt đầu hoặc duy trì liệu pháp (tham khảo các hướng dẫn điều trị) khi bắt đầu tiến hành liệu pháp dùng dolutegravir cho những bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan B.

Viêm tụy

Ngừng điều trị với Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg ngay lập tức nếu có dấu hiệu lâm sàng, triệu chứng hoặc bất thường xét nghiệm cận lâm sàng gợi ý viêm tụy.

Chức năng thận

Lamivudine và tenofovir disoproxil được thải trừ chủ yếu qua thận, thông qua sự kết hợp của việc lọc cầu thận và tiết dịch ống hoạt động. Liệu pháp phối hợp Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate không được khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận vừa hoặc nặng. Do bệnh nhân suy thận vừa hoặc nặng cần điều chỉnh liều lamivudine và tenofovir disoproxil nhưng viên phối hợp không thể đạt được. Suy thận, tổn thương thận, tăng creatinin, giảm phosphat máu và bệnh ống thận gần (bao gồm cả hội chứng Fanconi) đã được báo cáo khi sử dụng tenofovir disoproxil trong thực hành lâm sàng.

Khuyến cáo tất cả các bệnh nhân cần được đánh giá độ thanh thải trước khi bắt đầu điều trị và nếu phù hợp về mặt lâm sàng thì cả trong quá trình điều trị với Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg. Đặc biệt, xét nghiệm creatinin cho những bệnh nhân có nguy cơ cao (những người lớn tuổi hoặc có bệnh thận tiềm ẩn, tiểu đường lâu năm hoặc tăng huyết áp không kiểm soát được đồng thời với các chất tăng cường ức chế protease hoặc các thuốc có độc tính trên thận) để phát hiện và hạn chế sự tiến triển thêm của suy thận. Lợi ích và rủi ro cần được cân nhắc cẩn thận.

Đo phosphat huyết thanh ở những bệnh nhân này. Nếu phosphat huyết thanh $< 1,5 \text{ mg / dl}$ ($0,48 \text{ mmol / l}$) hoặc độ thanh thải creatinin giảm xuống $< 50 \text{ ml / phút}$ ở bất kỳ bệnh nhân nào dùng thuốc này, chức năng thận phải được đánh giá lại trong vòng một tuần, bao gồm đo đường huyết, kali máu và nồng độ glucose niệu (xem bệnh lý ống thận gần). Vì đây một sản phẩm kết hợp và khoảng cách dùng thuốc của các thành phần riêng lẻ không thể thay đổi, cần cân nhắc việc tạm ngưng điều trị bằng thuốc ***viên nén dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg*** ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin được xác nhận là $< 50 \text{ ml / phút}$ hoặc giảm phosphat huyết thanh xuống $< 1,0 \text{ mg / dl}$ ($0,32 \text{ mmol / l}$).

Việc việc tạm ngưng điều trị cũng nên được xem xét trong trường hợp suy giảm dần chức năng thận khi chưa xác định được nguyên nhân nào khác. Khi ngừng điều trị với một trong các thành phần được chỉ định hoặc khi cần điều chỉnh liều, sử dụng các chế phẩm riêng biệt của dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil có sẵn.

Tránh dùng đồng thời thuốc này hoặc dùng gần đây các thuốc độc tính thận (ví dụ: liều cao hoặc nhiều thuốc chống viêm không steroid, aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir, interleukin-2). Nếu bắt buộc phải dùng đồng thời, theo dõi chức năng thận hàng tuần.

Tenofovir disoproxil chưa được đánh giá lâm sàng ở ở bệnh nhân đang dùng các thuốc khác được thải trừ qua cùng một con đường ở thận, bao gồm các kênh protein vận chuyển anion hữu cơ (hOAT) 1 và 3 hoặc MRP 4 (ví dụ như cidofovir). Trừ khi thật sự cần thiết, tránh dùng đồng thời với các thuốc thải trừ qua thận qua cùng một con đường, nếu bắt buộc phải dùng đồng thời, theo dõi chức năng thận hàng tuần

Người lớn tuổi

Bệnh nhân lớn tuổi dễ bị suy giảm chức năng thận; do đó cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân lớn tuổi bằng tenofovir disoproxil.

Ảnh hưởng trên xương

Nghiên cứu lâm sàng cho thấy mật độ khoáng chất của xương cột sống giảm dần và những thay đổi về chỉ số sinh học xương được quan sát ở cả hai nhóm điều trị, nhưng nhóm điều trị với tenofovir disoproxil fumarat lớn hơn đáng kể so với nhóm đối chứng được điều trị bằng stavudin (mỗi thuốc này đều được dùng kết hợp với lamivudin và efavirenz) vào tuần thứ 144. Giảm mật độ khoáng chất của xương hông lớn hơn đáng kể trong nhóm này cho đến tuần thứ 96. Tuy nhiên, không có nguy cơ gãy xương hoặc bằng chứng cho các bất thường của xương liên quan đến lâm sàng tại tuần thứ 144. Theo nghiên cứu hoạt chất tenofovir dùng cho trẻ nhiễm HIV-1 từ 12 tuổi trở lên. Trong điều kiện thường, mật độ khoáng chất ở xương tăng nhanh. Cũng trong nghiên cứu này, tỷ lệ tăng trung bình của xương là thấp hơn ở nhóm điều trị với tenofovir so với nhóm dùng giả dược. Tăng trưởng xương (chiều cao) dường như không bị ảnh hưởng. Nhóm tuổi này cũng có mật độ xương phát triển bình thường, phù hợp với những tác động quan sát được ở người trưởng thành.

Những hiện tượng bất thường ở xương (thường xuyên gãy xương) có thể liên quan đến bệnh lý ống thận gần. Vì thế nếu có gì bất thường bệnh nhân cần thông báo ngay cho bác sỹ để được tư vấn

Hoại tử xương

Chứng hoại tử xương đã được báo cáo đặc biệt ở những bệnh nhân mắc bệnh HIV giai đoạn tiến triển hoặc sau khi điều trị bằng thuốc kháng retrovirus kết hợp lâu dài. Căn nguyên của họ có thể là đa yếu tố và bao gồm sử dụng corticosteroid, uống quá nhiều rượu, ức chế miễn dịch nghiêm trọng và thừa cân. Bệnh nhân nên đến gặp bác sỹ để được tư vấn nếu họ bị đau nhức khớp, cứng khớp hoặc khó vận động.

Chức năng gan

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg ở những bệnh nhân này. Đối với bệnh nhân đang bị rối loạn chức năng gan bao gồm viêm gan mạn tính hoạt động, có tần suất bất thường chức năng gan tăng lên trong khi điều trị bằng thuốc kháng virus kết hợp, cần được theo dõi theo tiêu chuẩn thực hành. Nếu bệnh gan tiến triển nặng lên, cân nhắc tạm ngừng hoặc ngừng điều trị.

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

Bệnh nhân bị viêm gan B hoặc C mạn tính được điều trị bằng phác đồ kháng virus kết hợp có nguy cơ gặp các tác dụng phụ trên gan nặng và có khả năng gây tử vong. Bệnh nhân bị viêm gan B hoặc C mạn tính được điều trị với liệu pháp kháng retrovirus kết hợp có nguy cơ tăng các phản ứng có hại ở về gan nghiêm trọng và có khả năng gây tử vong. Lamivudine và tenofovir disoproxil cũng có hoạt tính chống lại HBV. Do đó, việc ngừng sử dụng Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV có thể liên quan đến các đợt kịch phát

cấp viêm gan B. Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV đã ngừng điều trị Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg nên được theo dõi chặt chẽ cả lâm sàng và xét nghiệm trong ít nhất 06 tháng sau khi ngừng điều trị. Nếu thích hợp, việc tiếp tục điều trị viêm gan B có thể được đảm bảo. Ở những bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, không nên ngừng điều trị vì đợt cấp của bệnh viêm gan sau điều trị có thể dẫn đến xơ gan mất bù.

Đợt bùng phát viêm gan B

Bùng phát khi điều trị: Đợt bùng phát viêm gan B mãn tính tương đối phổ biến và được đặc trưng bởi sự gia tăng thoáng qua của ALT huyết thanh. Sau khi bắt đầu điều trị kháng vi-rút, ALT huyết thanh có thể tăng ở một số bệnh nhân. Ở những bệnh nhân bị bệnh gan còn bù, tăng ALT huyết thanh này thường không kèm theo tăng nồng độ bilirubin huyết thanh hoặc mất bù ở gan. Bệnh nhân xơ gan có thể có nguy cơ cao bị mất bù ở gan sau đợt cấp viêm gan, và do đó cần được theo dõi chặt chẽ trong khi điều trị.

Thuốc kháng vi-rút chống lại HCV

Sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil với ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir hoặc sofosbuvir velpatasvir/voxilaprevir đã được chứng minh là làm tăng nồng độ trong huyết tương của tenofovir (đặc biệt là khi được sử dụng cùng với phác đồ điều trị HIV có chứa tenofovir disoproxil và thuốc kháng HIV). Bệnh nhân dùng ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir đồng thời với tenofovir disoproxil nên được theo dõi các phản ứng có hại liên quan đến tenofovir disoproxil.

Sử dụng đồng thời với các thuốc khác

Là thuốc kết hợp cố định của Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate, không nên được sử dụng đồng thời với các sản phẩm thuốc khác có chứa bất kỳ thành phần hoạt tính tương tự, dolutegravir, lamivudine hoặc tenofovir disoproxil.

Do tương tự với lamivudine, Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg không nên dùng đồng thời với các chất tương tự cytidine khác, chẳng hạn như emtricitabine. Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg không nên dùng đồng thời với các sản phẩm thuốc có chứa adefovir dipivoxil hoặc tenofovir alafenamide.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil và didanosine vì phơi nhiễm với didanosine tăng lên đáng kể sau khi dùng đồng thời tenofovir disoproxil. Các trường hợp hiếm gặp về viêm tụy và nhiễm toan lactic, đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo.

Không khuyến cáo kết hợp lamivudine với cladribine.

Không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Nhiễm trùng cơ hội

Sử dụng Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg hoặc bất kỳ liệu pháp điều trị ARV nào khác bệnh nhân vẫn có khả năng bị nhiễm trùng cơ hội và gặp những biến chứng khác liên quan đến HIV. Do đó, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ dưới sự quan sát của bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị HIV.

Cân nặng và các thông số trao đổi chất

Tăng cân, tăng nồng độ lipid máu và glucose có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng thuốc kháng virus. Kiểm soát rối loạn lipid thích hợp.

Rối loạn chức năng ty thể

Các đồng đẳng nucleoside và nucleotide có thể gây ra tổn thương ty thể ở mức độ khác nhau. Đã có báo cáo về rối loạn chức năng ty thể ở trẻ sơ sinh phơi nhiễm trong tử cung hoặc sau khi sinh với các đồng đẳng nucleoside; những người này chủ yếu quan tâm đến việc điều trị bằng các phác đồ có chứa zidovudine.

Các tác dụng không mong muốn chủ yếu là về huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính) và chuyển hóa (tăng lactat huyết, tăng lipid máu). Những biến cố này thường là nhất thời. Một số rối loạn thần kinh khởi phát muộn đã được báo cáo hiếm gặp (tăng trương lực, co giật, hành vi bất thường). Hiện chưa rõ các rối loạn thần kinh trên là thoáng qua hay vĩnh viễn. Bất kỳ trẻ nào tiếp xúc trong tử cung với các chất tương tự nucleoside và nucleotide, ngay cả những trẻ âm tính với HIV, vẫn phải được theo dõi lâm sàng và xét nghiệm và cần được kiểm tra đầy đủ về khả năng rối loạn chức năng ty thể trong trường hợp có các dấu hiệu hoặc triệu chứng liên quan. Những phát hiện này không ảnh hưởng đến các khuyến nghị quốc gia về điều trị ARV ở phụ nữ mang thai để ngăn ngừa lây truyền HIV theo chiều dọc.

7. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Không có nghiên cứu tương tác thuốc nào được thực hiện khi sử dụng Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg. Vì thuốc này chứa dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil, bất kỳ tương tác nào đã được xác định với các tác nhân này riêng lẻ có thể xảy ra với viên kết hợp này. Các nghiên cứu tương tác với các tác nhân này chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương tác liên quan đến dolutegravir

Nên tránh các yếu tố làm giảm nồng độ dolutegravir trong huyết tương khi có HIV-1 kháng với các chất ức chế tích hợp. Điều này bao gồm việc sử dụng đồng thời các loại thuốc làm giảm nồng độ dolutegravir trong máu (ví dụ như thuốc kháng axit có chứa magiê hoặc nhôm, chất bổ sung sắt và canxi, vitamin tổng hợp và chất gây cảm ứng, etravirine (không có chất ức chế protease tăng cường), tipranavir / ritonavir, rifampicin, St. John's wort) và một số loại thuốc chống động kinh) (xem bảng bên dưới).

Dolutegravir được thải trừ chủ yếu qua chuyển hóa bởi UGT1A1. Dolutegravir cũng là cơ chất của UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp và BCRP; do đó, các loại thuốc cảm ứng các enzym này có thể làm giảm nồng độ dolutegravir trong huyết tương và làm giảm tác dụng điều trị của nó (xem bảng bên dưới). Phối hợp với dolutegravir và các thuốc khác ức chế các enzym này có thể làm tăng nồng độ dolutegravir trong huyết tương.

Trên *in vivo*, dolutegravir không có tác dụng trên midazolam. Dựa trên dữ liệu *in vivo* và/hoặc *in vitro*, dự kiến dolutegravir không ảnh hưởng đến dược động học của các thuốc là cơ chất của bất kỳ chất vận chuyển hoặc enzym chính nào như CYP3A4, CYP2C9 và P-gp.

Các tương tác đã được thiết lập và theo lý thuyết với các sản phẩm thuốc kháng retrovirus và thuốc kháng retrovirus được chọn lọc được liệt kê trong bảng dưới; dữ liệu dược động học phản ánh các nghiên cứu ở người lớn.

Tương tác liên quan đến lamivudine

Khả năng tương tác chuyển hóa thấp do lamivudin ít chuyển hóa, liên kết với protein huyết tương thấp và thải trừ qua thận gần như hoàn toàn.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Sử dụng đồng thời với trimethoprim / sulfamethoxazole 160 mg / 800 mg làm tăng 40% phơi nhiễm lamivudin, do thành phần trimethoprim (thành phần sulfamethoxazole không tương tác). Tuy nhiên, trừ khi bệnh nhân bị suy thận, không cần điều chỉnh liều lamivudin. Lamivudin không có tác dụng trên dược động học của trimethoprim hoặc sulfamethoxazole. Khi sử dụng đồng thời, bệnh nhân cần được theo dõi lâm sàng. Nên tránh sử dụng đồng thời lamivudin với liều cao co-trimoxazole để điều trị viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* (PCP) và nhiễm toxoplasma.

Các thuốc thải trừ qua kênh vận chuyển cation hữu cơ

Cần xem xét khả năng tương tác với các sản phẩm thuốc khác dùng đồng thời có con đường thải trừ chính là thông qua hệ vận chuyển cation hữu cơ, ví dụ trimethoprim. Các thuốc khác (ví dụ: ranitidin, cimetidin) thải trừ một phần theo cơ chế này đã được chứng minh là không tương tác với lamivudin.

Zidovudin

C_{max} của zidovudin tăng nhẹ (28%) khi dùng đồng thời với lamivudin, tuy nhiên AUC không thay đổi đáng kể. Zidovudin không ảnh hưởng đến dược động học của lamivudin.

Do sự tương đồng, không nên dùng đồng thời lamivudin với các chất tương tự cytidin khác, chẳng hạn như emtricitabin. Hơn nữa không nên dùng đồng thời với bất kỳ thuốc nào khác có chứa lamivudin.

Cladribin

Trên *in vitro* lamivudine ức chế sự phosphoryl hóa nội bào của cladribin dẫn đến nguy cơ làm giảm hiệu quả lâm sàng của cladribin. Một số phát hiện trên lâm sàng khác cũng ủng hộ điều này. Do đó, không nên dùng đồng thời hai thuốc.

Các thuốc chuyển hóa qua CYP3A

Chuyển hóa lamivudin không liên quan đến CYP3A, nên tương tác với các thuốc được chuyển hóa qua hệ thống này không thể xảy ra.

Sorbitol

Ở người lớn dùng đồng thời dung dịch sorbitol với một liều dung dịch uống lamivudin 300 mg duy nhất làm tăng AUC_∞ và C_{max} của lamivudin. Tránh dùng đồng thời lamivudine mạn tính với các sản phẩm thuốc có chứa sorbitol hoặc các poly-alcol có tác dụng thẩm thấu khác hoặc rượu monosacarit (ví dụ: xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Nếu bắt buộc dùng đồng thời mạn tính, cần nhắc theo dõi tải lượng virus HIV-1 thường xuyên hơn.

Tương tác liên quan đến tenofovir

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

Không nên sử dụng tenofovir disoproxil fumarat với những thuốc độc nguy hại cho thận, chẳng hạn như aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2. Vì tacrolimus có thể ảnh hưởng đến chức năng thận, nên theo dõi chặt chẽ khi dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat.

Dựa trên các thí nghiệm *in vitro* và các con đường thải trừ đã biết của tenofovir, khả năng tương tác qua trung gian CYP450 giữa tenofovir với các thuốc khác là thấp.

Không nên dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat với các thuốc khác chứa:

- tenofovir disoproxil
- tenofovir alafenamide
- adefovir dipivoxil
- didanosine

Bảng tương tác thuốc

Tương tác giữa *Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg* và các sản phẩm thuốc sử dụng đồng thời được liệt kê trong bảng sau (tăng được biểu thị là ↑, giảm là ↓, không thay đổi là ↔), diện tích dưới đường cong AUC, Nồng độ thuốc tối đa Cmax, nồng độ tại điểm cuối C_t).

Các tương tác thuốc theo lĩnh vực điều trị.	Tương tác	Khuyến cáo khi sử dụng đồng thời
Chống nhiễm khuẩn		
Thuốc kháng retrovirus		
<i>Thuốc ức chế men sao chép ngược non - nucleoside (NNRTIs)</i>		
Etravirine không được tăng cường chất ức chế men protease /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71%; Cmax ↓ 52%; C_t ↓ 88% Etravirine ↔ (cảm ứng enzym UGT1A1 và CYP3A)	Etravirine làm giảm nồng độ dolutegravir trong huyết tương. Liều khuyến cáo dành cho người lớn của dolutegravir là 50 mg x 2 lần/ngày khi dùng đồng thời với etravirine mà không có tăng cường chất ức chế men protease. Ở bệnh nhi, liều dùng một lần / ngày dựa trên cân nặng nên được dùng hai lần một ngày. Không nên sử dụng dolutegravir với etravirine khi không kết hợp atazanavir/ ritonavir, darunavir/ ritonavir, hoặc lopinavir/ ritonavir cho bệnh nhân kháng INI.

Lopinavir/ritonavir + Etravirine/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11%; C _{max} ↑ 7%; C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔ Không ảnh hưởng đáng kể đến thông số PK lopinavir / ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Không cần điều chỉnh liều
Lopinavir/ritonavir + tenofovir disoproxil		
Darunavir/ritonavir + Etravirine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25%; C _{max} ↓ 12%; C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Không cần điều chỉnh liều
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57%; C _{max} ↓ 39%; C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (cảm ứng enzym UGT1A1 và CYP3A)	Liều dolutegravir cho người lớn được khuyến cáo là 50 mg x 2 lần / ngày khi sử dụng kết hợp với efavirenz. Ở bệnh nhi, liều dùng một lần / ngày dựa trên cân nặng nên được dùng 2 lần một ngày. Khi có sự đề kháng với nhóm integrase, nên cân nhắc sử dụng các kết hợp thay thế không chứa efavirenz.
Nevirapine/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Chưa được nghiên cứu, dự kiến sẽ giảm mức phơi nhiễm tương tự như quan sát được với efavirenz, do cảm ứng)	Liều dolutegravir cho người lớn được khuyến cáo là 50 mg x 2 lần / ngày khi sử dụng kết hợp với nevirapine. Ở bệnh nhi, liều dùng một lần / ngày dựa trên cân nặng nên được dùng hai lần một ngày. Khi có sự đề kháng với nhóm integrase, nên cân nhắc sử dụng kết hợp thay thế không chứa nevirapine.
Rilpivirine/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12%; C _{max} ↑ 13%; C _τ ↑ 22% Rilpivirine ↔	Không cần điều chỉnh liều.

Thuốc ức chế men sao chép ngược nucleoside (NRTI)

Emtricitabine / lamivudine		Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg không nên dùng đồng thời với emtricitabine, do sự giống nhau giữa emtricitabine và lamivudine, và do đó làm tăng khả năng gia tăng độc tính và không có lợi về hiệu quả.
Didanosine / tenofovir disoproxil	Didanosine AUC ↑ 40-60%	Nguy cơ bị các tác dụng không mong muốn liên quan đến didanosine (ví dụ, viêm tụy, nhiễm axit lactic) dường như tăng lên và tế bào CD4 có thể giảm đáng kể khi dùng đồng thời Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg với didanosine. Ngoài ra didanosine 250 mg phối hợp với tenofovir disoproxil trong một số phác đồ phối hợp thuốc kháng retrovirus khác nhau có liên quan đến tỷ lệ thất bại về virus học cao. Không nên sử dụng đồng thời và didanosine.
Adefovir dipivoxil/ tenofovir disoproxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir disoproxil không nên dùng đồng thời với adefovir dipivoxil.
Entecavir/ tenofovir disoproxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Không có tương tác dược động học đáng kể về mặt lâm sàng khi tenofovir disoproxil được dùng đồng thời với entecavir.

Chất ức chế Protease (PIs)

Atazanavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91%; C _{max} ↑ 50%; C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (cảm ứng enzym UGT1A1 và CYP3A)	Liều dolutegravir không được vượt quá 50 mg hai lần mỗi ngày kết hợp với atazanavir vì dữ liệu không có sẵn.
Atazanavir/tenofovir disoproxil	Atazanavir: AUC: ↓ 25%; C _{max} : ↓ 21% Tenofovir: AUC: ↑ 24%; C _{max} : ↑ 14%; C _{min} : ↑ 22%	Nếu atazanavir và Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg được sử dụng đồng thời, liều atazanavir 300 mg một lần mỗi ngày cùng với ritonavir 100 mg một lần mỗi ngày ("tăng cường ritonavir").

Atazanavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62%; Cmax ↑ 34%; Cτ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (cảm ứng enzym UGT1A1 và CYP3A)	Không cần điều chỉnh liều. Liều dolutegravir không được vượt quá 50 mg x 2 lần / ngày kết hợp với atazanavir vì không có sẵn dữ liệu.
Atazanavir+ritonavir/ Tenofovir disoproxil	Tenofovir: AUC: ↑ 37%; Cmax: ↑ 34%;	Việc tăng tiếp xúc với tenofovir có thể làm tăng các tác dụng phụ liên quan đến tenofovir, bao gồm cả rối loạn thận. Chức năng thận cần được theo dõi chặt chẽ.
Tipranavir + ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59%; Cmax ↓ 47%; Cτ ↓ 76% (cảm ứng enzym UGT1A1 và CYP3A)	Liều khuyến cáo cho người lớn là dolutegravir 50 mg x 2 lần / ngày khi dùng cùng với tipranavir / ritonavir. Ở bệnh nhân nhi, liều lượng dựa trên cân nặng một lần mỗi ngày nên được dùng hai lần mỗi ngày. Đối với nhiễm trùng đề kháng với các chất ức chế tích hợp, nên xem xét các phối hợp thay thế không bao gồm nevirapine.
Fosamprenavir + ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35%; Cmax ↓ 24%; Cτ ↓ 49% (cảm ứng enzym UGT1A1 và CYP3A)	Không cần điều chỉnh liều trong trường hợp không có sự đề kháng của lớp tích hợp. Đối với nhiễm trùng đề kháng với các chất ức chế tích hợp, nên xem xét các phối hợp thay thế không bao gồm fosamprenavir / ritonavir.
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22%; Cmax ↓ 11%; C24giờ ↓ 38% (cảm ứng enzym UGT1A1 và CYP3A)	Không cần điều chỉnh liều
Darunavir+ritonavir/ Tenofovir disoproxil	Darunavir: Không ảnh hưởng đến thông số PK của darunavir/ritonavir Tenofovir: AUC: ↑ 22%; Cmin:	Việc tăng tiếp xúc với tenofovir có thể làm tăng các tác dụng phụ liên quan đến tenofovir, bao gồm cả rối loạn thận. Chức năng thận cần được theo dõi chặt chẽ.

Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4%; C _{max} ↔ 0%; C ₂₄ giờ ↓ 6%	Không cần điều chỉnh liều
Lopinavir+ritonavir/ Tenofovir disoproxil	Lopinavir/ritonavir: Không ảnh hưởng đến thông số PK của lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32%; C _{max} : ↔; C _{min} : ↑ 51%	Việc tăng tiếp xúc với tenofovir có thể làm tăng các tác dụng phụ liên quan đến tenofovir, bao gồm cả rối loạn thận. Chức năng thận cần được theo dõi chặt chẽ.
<i>Thuốc kháng vi-rút viêm gan C</i>		
Daclatasvir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33%; C _{max} ↑ 29%; C _τ ↑ 45%	Không cần điều chỉnh liều
Daclatasvir/tenofovir disoproxil	Tenofovir ↔ AUC ↑ 10%, C _{max} ↓ 5%, C _{min} ↑ 17% Daclatasvir ↔ ↔ Daclatasvir AUC: 1.10 (1.01, 1.21) C _{max} : 1.06 (0.98, 1.15) C _{min} : 1.15 (1.02, 1.30) ↔ Tenofovir AUC: 1.10 (1.05, 1.15) C _{max} : 0.95 (0.89, 1.02) C _{min} : 1.17 (1.10, 1.24)	

Sofosbuvir/tenofovir disoproxil	Tenofovir $\uparrow$ C_{max} 1.25 (1.08, 1.45) $\leftrightarrow$ AUC 0.98 (0.91, 1.05) $\leftrightarrow$ C_{min} 0.99 (0.91, 1.07) Sofosbuvir $\downarrow$ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) $\leftrightarrow$ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA) GS-331007 (chất chuyển hóa chủ yếu không có hoạt tính của sofosbuvir) $\downarrow$ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) $\leftrightarrow$ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)	Không cần điều chỉnh liều sofosbuvir hoặc Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg khi sử dụng đồng thời.
Ledipasvir/Sofosbuvir +Dolutegravir + Tenofovir disoproxil (+Emtricitabine)	Sofosbuvir: AUC: $\leftrightarrow$ C_{max}: $\leftrightarrow$ GS-3310072 AUC: $\leftrightarrow$ C_{max}: $\leftrightarrow$ C_{min}: $\leftrightarrow$ Ledipasvir: AUC: $\leftrightarrow$ C_{max}: $\leftrightarrow$ C_{min}: $\leftrightarrow$ Dolutegravir AUC: $\leftrightarrow$ C_{max}: $\leftrightarrow$ C_{min}: $\leftrightarrow$ Emtricitabine: AUC: $\leftrightarrow$ C_{max}: $\leftrightarrow$ C_{min}: $\leftrightarrow$	Theo dõi các phản ứng có hại liên quan đến tenofovir ở bệnh nhân dùng đồng thời ledipasvir / sofosbuvir với Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg. Theo dõi chức năng thận chặt chẽ.

	Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61%	
	C _{min} : ↑ 115%	
Sofosbuvir/Velpatasvir + Tenofovir disoproxil	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	Sofosbuvir / velpatasvir đã được chứng minh là làm tăng phơi nhiễm với tenofovir (ức chế P-gp). Sự gia tăng khi phơi nhiễm với tenofovir (AUC và C_{max}) là khoảng 40-80% trong khi sử dụng đồng thời sofosbuvir / velpatasvir và tenofovir disoproxil như một phần của các phác đồ điều trị HIV khác. Tính an toàn của tenofovir disoproxil khi sử dụng với sofosbuvir / velpatasvir và chất tăng cường được động học (ví dụ như ritonavir hoặc cobicistat) chưa được xác định. Bệnh nhân dùng đồng thời tenofovir disoproxil và sofosbuvir / velpatasvir nên được theo dõi về các phản ứng có hại liên quan đến tenofovir disoproxil .

Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir + Tenofovir disoproxil (+ Emtricitabine + Darunavir/ritonavir)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30% Cmin: N/A GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% Cmax: ↑ 72% Cmin: ↑ 300% Tenofovir: AUC: ↑ 39% Cmax: ↑ 48% Cmin: ↑ 47%	Sofosbuvir / velpatasvir đã được chứng minh là làm tăng phơi nhiễm với tenofovir (ức chế P-gp). Sự gia tăng khi phơi nhiễm với tenofovir (AUC và Cmax) là khoảng 40% trong khi sử dụng đồng thời sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir và darunavir + ritonavir + tenofovir disoproxil /emtricitabine. Tính an toàn của tenofovir disoproxil khi sử dụng với sofosbuvir/velpatasvir /voxilaprevir và chất tăng cường được động học (e.g. ritonavir or cobicistat) chưa được xác định. Bệnh nhân dùng đồng thời tenofovir disoproxil và sofosbuvir/ velpatasvir /voxilaprevir nên được theo dõi về các phản ứng có hại liên quan đến tenofovir disoproxil.
<i>Thuốc kháng lao</i>		
Rifampicin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54%; Cmax ↓ 43%; C_T ↓ 72% (cảm ứng enzym UGT1A1 và CYP3A)	Liều dolutegravir cho người lớn được khuyến cáo là 50 mg x 2 lần / ngày khi sử dụng kết hợp với rifampicin. Ở bệnh nhân nhi, liều lượng một lần mỗi ngày dựa trên cân nặng nên được dùng hai lần mỗi ngày. Khi có sự đề kháng với nhóm integrase, nên tránh dùng đồng thời dolutegravir và rifampicin.
Rifabutin/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5%; Cmax ↑ 16%; C_T ↓ 30% (cảm ứng enzym UGT1A1 và CYP3A)	Không cần điều chỉnh liều

Thuốc kháng nấm		
Fluconazole Itraconazole Ketoconazole Posaconazole Voriconazole		Dựa trên dữ liệu lý thuyết, không có tương tác với dolutegravir, tenofovir disoproxil hoặc lamivudine,
Thuốc chống động kinh		
Carbamazepine/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49%; Cmax ↓ 33%; Ct ↓ 73%	Liều dolutegravir cho người lớn được khuyến cáo là 50 mg x 2 lần / ngày khi sử dụng kết hợp với carbamazepine. Ở bệnh nhân nhi, liều lượng một lần mỗi ngày dựa trên cân nặng nên được dùng hai lần mỗi ngày. Nên sử dụng các thuốc thay thế cho carbamazepine cho những bệnh nhân đề kháng với INI.
Oxcarbazepine/ dolutegravir Phenytoin/dolutegravir Phenobarbital/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Chưa được nghiên cứu, dự kiến giảm do cảm ứng men UGT1A1 và CYP3A, giảm phơi nhiễm tương tự như carbamazepine được mong đợi)	Liều dolutegravir cho người lớn được khuyến cáo là 50 mg x 2 lần / ngày khi sử dụng kết hợp với chất cảm ứng enzym này. Ở bệnh nhân nhi, liều lượng một lần mỗi ngày dựa trên cân nặng nên được dùng hai lần mỗi ngày. Nên sử dụng các thuốc thay thế cho chất cảm ứng enzyme này cho những bệnh nhân đề kháng với INI.
Thuốc chống loạn nhịp tim		
Dofetilide/dolutegravir	Dofetilide ↑ (Chưa được nghiên cứu, khả năng tăng do ức chế chất vận chuyển OCT2)	Chống chỉ định dùng đồng thời Dolutegravir và dofetilide do độc tính của dofetilid nồng độ cao có khả năng đe dọa tính mạng.
Thuốc kháng acid và thực phẩm chức năng		
Thuốc kháng acid chứa magesi hoặc nhôm /dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74%; Cmax ↓ 72% (Liên kết phức với các ion đa hóa trị)	Nên uống thuốc kháng acid chứa magesi hoặc nhôm cách xa thời điểm uống dolutegravir (ít nhất 2 giờ sau đó hoặc 6 giờ trước đó)

Chất bổ sung chứa calci / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39%; Cmax ↓ 37%; C24hours ↓ 39% (Liên kết phức với các ion đa hóa trị)	Nên dùng chất bổ sung chứa calci hoặc chất bổ sung sắt và multivitamin cách xa thời điểm uống dolutegravir (ít nhất 2 giờ sau đó hoặc 6 giờ trước đó)
Chức bổ sung chứa sắt / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54%; Cmax ↓ 57%; C24giờ ↓ 56% (Liên kết phức với các ion đa hóa trị)	
Multivitamins/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33%; Cmax ↓ 35% C24giờ ↓ 32% (Liên kết phức với các ion đa hóa trị)	
Thuốc hạ đường huyết		
Metformin/dolutegravir	Sử dụng đồng thời với dolutegravir 50 mg ngày 1 lần: Metformin ↑ AUC ↑ 79%; Cmax ↑ 66% Sử dụng đồng thời với dolutegravir 50 mg ngày 2 lần: Metformin ↑ AUC ↑ 145%; Cmax ↑ 111%	Cần cân nhắc điều chỉnh liều metformin khi bắt đầu và kết thúc việc sử dụng đồng thời dolutegravir với metformin, để duy trì kiểm soát đường huyết. Ở những bệnh nhân suy thận trung bình, nên điều chỉnh liều metformin khi dùng đồng thời với dolutegravir, vì tăng nồng độ metformin ở những bệnh nhân này làm tăng nguy cơ nhiễm acid lactic)
Thuốc tránh thai đường uống		
Ethinylestradiol và Norelgestromin /dolutegravir	Dolutegravir ↔ Ethinylestradiol ↔ AUC ↑ 3%; Cmax ↓ 1% Norelgestromin ↔ AUC ↓ 2%; Cmax ↓ 11%	Dolutegravir không có tác dụng dược lực học đối với hormone tạo hoàng thể (LH), hormone kích thích nang trứng (FSH) và progesterone. Không cần điều chỉnh liều của thuốc tránh thai khi dùng chung với dolutegravir.
Thuốc Corticosteroid		
Prednisone/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11%; Cmax ↑ 6%; Cτ ↑ 17%	Không cần điều chỉnh liều
Thuốc nghiên		

Methadone/dolutegravir	Dolutegravir ↔ Methadone ↔ AUC ↓ 2%; C _{max} ↔ 0%; C _τ ↓ 1%	Không cần điều chỉnh liều
Sản phẩm từ thảo dược		
Cỏ St. John's wort/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Chưa được nghiên cứu, dự kiến sẽ giảm do cảm ứng men UGT1A1 và CYP3A, giảm phơi nhiễm tương tự như carbamazepine)	Liều dolutegravir cho người lớn được khuyến cáo là 50 mg x 2 lần / ngày khi sử dụng kết hợp với cỏ St. John's wort. Ở bệnh nhân nhi, liều lượng một lần mỗi ngày dựa trên cân nặng nên được dùng hai lần mỗi ngày. Nên sử dụng các thuốc thay thế cho cỏ St. John's wort cho những bệnh nhân đề kháng với INI.

Trẻ em

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

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.

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

Chỉ dùng thuốc khi lợi ích dự kiến được chứng minh là lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn trên thai nhi.

Phụ nữ mang thai

Dolutegravir

Dolutegravir đã được chứng minh là có thể đi qua nhau thai ở động vật. Trong các nghiên cứu về độc tính sinh sản động vật, không có kết quả phát triển bất lợi nào, bao gồm cả khuyết tật ống thần kinh, được xác định. Để hiểu rõ hơn về nguy cơ có thể xảy ra, các nghiên cứu và giám sát tích cực đang được tiến hành ở những phụ nữ mang thai tiếp xúc với dolutegravir vào thời điểm thụ thai.

Phụ nữ trong ba tháng đầu của thai kỳ nên được thông báo về nguy cơ gia tăng tỷ lệ dị tật ống thần kinh khi sử dụng dolutegravir. Các lựa chọn thuốc kháng retrovirus được ưu tiên có thể khác nhau tùy thuộc vào đánh giá lợi ích / rủi ro của từng cá nhân và hoàn cảnh địa phương.

Hơn 1000 kết quả do phơi nhiễm trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba ở phụ nữ mang thai cho thấy không có bằng chứng về việc tăng nguy cơ dị tật.

Lamivudine và tenofovir disoproxil

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp của tenofovir disoproxil hoặc lamivudine đối với độc tính sinh sản. Tính an toàn của tenofovir trong thai kỳ ở người vẫn chưa được thiết lập đầy đủ. Tuy nhiên, người ta đã theo dõi đủ số lượng phơi nhiễm trong tam cá nguyệt đầu tiên để phát hiện nguy cơ dị tật bẩm sinh tổng thể tăng ít nhất gấp hai lần. Không thấy sự gia tăng dị tật bẩm sinh đối với tenofovir disoproxil hoặc lamivudine.

Phụ nữ có khả năng mang thai

Mặc dù nguy cơ tuyệt đối thấp, vẫn có khả năng tăng khoảng 3 lần nguy cơ khuyết tật ống thần kinh ở phụ nữ dùng dolutegravir trong giai đoạn thụ thai so với các thuốc điều trị HIV khác, kể cả efavirenz. Phụ nữ nên được cung cấp thông tin về lợi ích và rủi ro, để đưa ra lựa chọn sáng suốt về việc sử dụng dolutegravir hoặc liệu pháp kháng retrovirus khác. Thay thế ưu tiên các lựa chọn có thể khác nhau tùy thuộc vào đánh giá lợi ích / rủi ro cá nhân và hoàn cảnh địa phương.

Nếu khả thi, phụ nữ có khả năng mang thai nên thử thai trước khi bắt đầu dùng dolutegravir.

Phụ nữ đang cho con bú

Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil được tìm thấy trong sữa mẹ của các bà mẹ đang cho con bú.

Phụ nữ mang thai và cho con bú nên tuân thủ theo “Hướng dẫn chăm sóc và điều trị HIV/AIDS” của bộ Y Tế”

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

Bệnh nhân cần được thông báo rằng chóng mặt đã được báo cáo với bệnh nhân dùng dolutegravir và tenofovir disoproxil fumarat. Xem xét tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và hồ sơ phản ứng bất lợi của dolutegravir khi đánh giá khả năng lái xe và vận hành máy móc của bệnh nhân. Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của lamivudin và tenofovir disoproxil fumarat trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng được sử dụng để ước tính tần suất của các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị dolutegravir. Các phản ứng có hại nghiêm trọng nhất là phản ứng quá mẫn bao gồm phát ban và ảnh hưởng nghiêm trọng đến gan. Các phản ứng có hại thường gặp nhất của dolutegravir là buồn nôn (13%), tiêu chảy (18%) và nhức đầu (13%).

Ở những bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil, các trường hợp hiếm gặp về suy thận, suy thận và bệnh ống thận gần (bao gồm cả hội chứng Fanconi) đôi khi dẫn đến các bất thường về xương (không thường xuyên góp phần gây gãy xương) đã được báo cáo. Theo dõi chức năng thận được khuyến cáo cho bệnh nhân dùng Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg.

Các phản ứng có hại được coi là liên quan đến dolutegravir, tenofovir disoproxil và lamivudine được liệt kê dưới đây theo hệ thống cơ thể, lớp cơ quan và tần suất tuyệt đối. Tần suất được xác định là rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($1/100$ đến $1/10$), ít gặp ($1/1000$ đến $1/100$), hiếm gặp ($1/10\,000$ đến $1/1000$), and rất hiếm gặp ($< 1/10\,000$).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Ít gặp	Giảm bạch cầu và thiếu máu (đôi khi nghiêm trọng), giảm tiểu cầu, hạ kali máu
	Rất hiếm gặp	Bất sản hồng cầu đơn thuần
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:	Rất thường gặp	giảm phosphate huyết
	Hiếm gặp	nhiễm axit lactic
	Không biết	hạ kali máu
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất.	Thường gặp	Ho, các triệu chứng trên mũi
	Rất hiếm gặp	Khó thở

Rối loạn hệ thống miễn dịch	Ít gặp	Phản ứng quá mẫn hội chứng tái kích hoạt miễn dịch .
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	mất ngủ, những giấc mơ bất thường, trầm cảm, lo lắng
	Ít gặp	Có định hoặc cố gắng tự tử (đặc biệt ở bệnh nhân có tiền sử trầm cảm hoặc bệnh lý tâm thần)
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Đau đầu
	Thường gặp	Chóng mặt
	Rất hiếm gặp	Bệnh lý thần kinh ngoại biên (hoặc dị cảm)
Rối loạn tiêu hóa	Rất	Buồn nôn, tiêu chảy
	Thường gặp	nôn mửa, đầy hơi, đau bụng trên, đau bụng, khó chịu ở bụng,
	Hiếm gặp	Viêm tụy tăng amylase huyết thanh
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Viêm ga
	Không biết	Gan nhiễm mỡ
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	phát ban, ngứa, rụng tóc
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Ít gặp	đau khớp, đau cơ
	Không biết	tiêu cơ vân, yếu cơ, nhuyễn xương, bệnh cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Hiếm gặp	Suy thận cấp hiếm gặp, suy thận, bệnh ống thận gần (bao gồm cả Fanconi) , tăng creatin
	Rất hiếm	hoại tử ống cấp tính
	Không biết	viêm thận (bao gồm cả viêm thận kẽ cấp tính), sỏi thận do thận
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	thường gặp	Mệt mỏi, khó chịu, sốt
	Hiếm gặp	Suy nhược
	Không biết	Hội chứng phục hồi miễn dịch
Cận lâm sàng	Thường gặp	Tăng ALT, AST

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Dữ liệu có sẵn hạn chế ở trẻ em và thanh thiếu niên (từ 6 đến 18 tuổi và cân nặng ít nhất 15 kg) sử dụng dolutegravir cho thấy không có phản ứng phụ nào khác ngoài những phản ứng xảy ra ở người lớn.

Các phản ứng ngoại ý quan sát được ở bệnh nhi được điều trị bằng tenofovir disoproxil hoặc lamivudine đơn lẻ phù hợp với những phản ứng đã quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng ở người lớn.

Giảm mật độ khoáng của xương (BMD) đã được báo cáo khi dùng tenofovir disoproxil ở bệnh nhi. Ở thanh thiếu niên nhiễm HIV, điểm số BMD ở những đối tượng được sử dụng tenofovir disoproxil thấp hơn ở những đối tượng được sử dụng giả dược. Ở trẻ em nhiễm HIV, điểm số BMD ở những đối tượng

chuyển sang dùng tenofovir disoproxil thấp hơn so với những đối tượng tiếp tục sử dụng phác đồ chứa stavudine hoặc zidovudine.

Người lớn tuổi

Cần thận trọng vì bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận.

Thông báo ngay cho bác sĩ những phản ứng không mong muốn trong khi sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Nếu quá liều xảy ra, Theo dõi độc tính và áp dụng điều trị hỗ trợ tiêu chuẩn nếu cần

Xử trí

Không có phương pháp điều trị cụ thể cho trường hợp quá liều Viên nén Dolutegravir, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate 50/300/300mg. Nếu xảy ra quá liều, bệnh nhân nên được điều trị hỗ trợ với sự theo dõi thích hợp (nếu cần)

Vì một lượng không đáng kể lamivudine đã được loại bỏ qua thẩm tách máu (4 giờ), thẩm phân phúc mạc liên tục và thẩm phân phúc mạc tự động, nên không biết liệu thẩm tách máu liên tục có mang lại lợi ích về mặt lâm sàng khi quá liều lamivudine hay không.

Tenofovir disoproxil có thể được loại bỏ bằng thẩm tách máu; độ thanh thải qua thẩm phân máu trung bình của tenofovir disoproxil là 134 ml / phút. Việc loại bỏ tenofovir disoproxil bằng thẩm phân phúc mạc chưa được nghiên cứu.

Vì dolutegravir liên kết nhiều với protein huyết tương, nên không chắc nó sẽ bị loại bỏ đáng kể bằng thẩm phân.

12.ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Dolutegravir

Nhóm dược lý: Kháng virus dùng toàn thân, các thuốc kháng virus khác.

Mã ATC: J05AX12

Lamivudine and tenofovir disoproxil

Nhóm dược lý: **Thuốc kháng virus , dùng trong điều trị HIV-1**

Mã ATC: J05AR12

Cơ chế hoạt động

Dolutegravir: ức chế virus HIV tích hợp bằng cách liên kết với vị trí tích hợp hoạt động và ngăn chặn bước chuyển chuỗi của quá trình tích hợp ADN phiên mã ngược - rất cần thiết cho chu trình sao chép HIV.

Lamivudine và tenofovir: được phosphoryl hóa bởi các enzym tế bào để tạo thành lamivudine triphosphate và tenofovir diphosphate, tương ứng. Lamivudine triphosphate và tenofovir diphosphate ức chế cạnh tranh men sao chép ngược HIV-1, dẫn đến kết thúc chuỗi DNA. Cả hai chất đều hoạt động chống lại HIV-1 và HIV-2, cũng như chống lại vi-rút viêm gan B.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dolutegravir

Hấp thu

Dolutegravir hấp thu nhanh sau khi uống, Tmax trung bình từ 2-3 giờ. Thức ăn làm tăng mức độ và giảm tốc độ hấp thu. Sinh khả dụng của thuốc phụ thuộc vào thành phần bữa ăn: bữa ăn ít, trung bình, nhiều chất béo lần lượt làm tăng AUC 33%, 41%, 66%; tăng Cmax 46%, 52%, 67% và kéo dài Tmax 3, 4, 5 giờ. Sự gia tăng này có thể ảnh hưởng đến lâm sàng trong trường hợp có sự có mặt của một số nhóm integrase kháng thuốc. Do đó, khuyến cáo dùng dolutegravir cùng thức ăn ở bệnh nhân nhiễm HIV có các nhóm integrase kháng thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối của dolutegravir chưa được thiết lập.

Phân bố

Dolutegravir liên kết cao (> 99%) với protein huyết tương người dựa trên dữ liệu in vitro. Thể tích phân bố biểu kiến là 17-20 L ở bệnh nhân nhiễm HIV, dựa trên phân tích dược động học quần thể. Liên kết với protein huyết tương không phụ thuộc nồng độ thuốc. Tỷ lệ không liên kết của dolutegravir dạng tự do trong huyết tương tăng khi albumin huyết thanh giảm (<35 g/L) ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình.

Dolutegravir có mặt trong dịch não tủy (CSF). Dolutegravir cũng có mặt trong niệu đạo ở nữ và nam. AUC trong dịch cổ tử cung, mô cổ tử cung và mô âm đạo là 6-10% so với trong huyết tương tương ứng ở trạng thái ổn định. AUC trong tinh dịch là 7% và trong mô trực tràng là 17% so với trong huyết tương trạng thái ổn định.

Chuyển hóa

Dolutegravir chuyển hóa chủ yếu thông qua liên hợp với glucuronic nhờ UGT1A1 và lượng nhỏ CYP3A. Dạng không đổi trong nước tiểu thấp (<1% liều). 53% liều bài tiết dưới dạng không đổi qua phân. 32% liều bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu là ether glucuronid của dolutegravir (18,9%), chất chuyển hóa N-dealkylation (3,6%) và một chất chuyển hóa hình thành qua quá trình oxy hóa ở carbon benzylic (3,0%).

Thải trừ

Thời gian bán thải của dolutegravir ~ 14 giờ. CL/F xấp xỉ 1L/giờ ở bệnh nhân nhiễm HIV, dựa trên phân tích dược động học quần thể.

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Dược động học ở 10 trẻ em nhiễm HIV-1 (12 đến < 18 tuổi) dùng dolutegravir 50 mg một lần trên ngày tương tự như ở người lớn dùng cùng liều.

Dược động học ở 11 trẻ em từ 6-12 tuổi dùng liều 25 mg mỗi ngày một lần (nặng ít nhất 20kg) và 35 mg mỗi ngày một lần (nặng ít nhất 30 kg) tương tự như ở người lớn.

Mô hình dược động học quần thể và phân tích cho thấy dược động học ở trẻ từ 6 tuổi, nặng ít nhất 15kg, dùng liều viên nén dolutegravir dựa theo cân nặng (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg), tương tự như ở người lớn (50 mg), với khoảng cân nặng nhỏ nhất từ 15 đến < 20 kg tương ứng với liều 20 mg mỗi ngày.

Người già

Phân tích dược động học quần thể cho thấy tuổi tác không có ảnh hưởng lâm sàng đến dược động học của dolutegravir ở người trưởng thành nhiễm HIV-1. Dữ liệu dược động học của dolutegravir ở những đối tượng >65 tuổi bị hạn chế.

Suy thận

Thanh thải qua thận dạng không đổi là một con đường nhỏ thải trừ dolutegravir. Nồng độ dolutegravir giảm khoảng 40% ở những đối tượng bị suy thận nặng. Cơ chế chưa rõ. Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Dolutegravir chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Suy gan

Dolutegravir chủ yếu chuyển hóa và đào thải ở gan. Giữa bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh B) và đối tượng khỏe mạnh, tổng nồng độ dolutegravir trong huyết tương tương tự nhau, nhưng ở bệnh nhân suy gan trung bình có sự gia tăng 1,5 đến 2 lần nồng độ dolutegravir tự do. Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Ảnh hưởng của suy gan nặng đến dược động học của dolutegravir chưa được nghiên cứu.

Đa hình enzym chuyển hóa thuốc

Không có bằng chứng cho thấy các đa hình enzym chuyển hóa thuốc phổ biến làm thay đổi dược động học của dolutegravir đến một mức độ có ý nghĩa lâm sàng.

Giới tính

Các phân tích dược động học quần thể sử dụng dữ liệu tổng hợp từ các thử nghiệm pha Iib và pha 3 cho thấy giới tính không có ảnh hưởng lâm sàng đến nồng độ của dolutegravir.

Chủng tộc

Các phân tích dược động học quần thể sử dụng dữ liệu tổng hợp từ các thử nghiệm pha IIb và pha III cho thấy chủng tộc không có ảnh hưởng lâm sàng đến nồng độ của dolutegravir.

Đồng nhiễm viêm gan B hoặc C

Phân tích dược động học quần thể chỉ ra rằng đồng nhiễm virus viêm gan C không có ảnh hưởng lâm sàng đến nồng độ dolutegravir. Dữ liệu trên các đối tượng đồng nhiễm viêm gan B còn hạn chế.

Lamivudin

Hấp thu

Lamivudin hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, và sinh khả dụng đường uống ở người lớn thường nằm trong khoảng từ 80 đến 85%. Sau khi uống, thời gian trung bình (t_{max}) đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh (C_{max}) khoảng một giờ.

Có sự khác biệt về hấp thu giữa người trưởng thành và trẻ em.

Dùng lamivudin cùng với thức ăn làm kéo dài t_{max} và giảm C_{max} (giảm 47%). Tuy nhiên, mức độ (dựa trên AUC) hấp thu không bị ảnh hưởng.

Phân bố

Từ các nghiên cứu dùng thuốc đường tĩnh mạch, thể tích phân bố trung bình là 1,3 l/kg. Thời gian bán hủy từ 5 đến 7 giờ. Độ thanh thải toàn thân trung bình của lamivudin khoảng 0,32 l/h/kg, thanh thải chủ yếu qua thận (> 70%) thông qua hệ vận chuyển cation hữu cơ.

Lamivudin thể hiện dược động học tuyến tính trong phạm vi liều điều trị và liên kết hạn chế với protein chính của huyết tương albumin (<16% - 36% trong nghiên cứu in vitro).

Lượng hạn chế các dữ liệu cho thấy lamivudin thâm nhập được vào hệ thống thần kinh trung ương và đến dịch não tủy (CSF). Tỷ lệ trung bình nồng độ trong CSF/nồng độ trong huyết thanh sau khi uống 2-4 giờ là khoảng 0,12. Chưa rõ mối liên quan đến hiệu quả lâm sàng.

Chuyển hóa

Chất chuyển hóa có hoạt tính, lamivudin triphosphat nội bào, có thời gian bán hủy nội bào dài hơn (16 đến 19 giờ) so với thời gian bán hủy của lamivudin trong huyết tương (5 đến 7 giờ).

Lamivudine chủ yếu bị thải trừ bằng cách bài tiết qua thận. Khả năng xảy ra tương tác chuyển hóa với các thuốc khác thấp do mức độ chuyển hóa qua gan nhỏ (5-10%) và liên kết với protein huyết tương thấp.

Thải trừ

Các nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận cho thấy việc thải trừ lamivudin bị ảnh hưởng bởi rối loạn chức năng thận.

Tương tác với trimethoprim, một thành phần của co-trimoxazol, làm tăng 40% nồng độ lamivudin khi dùng liều điều trị. Không cần thiết phải hiệu chỉnh liều trừ khi bệnh nhân bị suy thận. Sử dụng đồng thời co-trimoxazol và lamivudin ở bệnh nhân suy thận nên được đánh giá cẩn thận.

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Sinh khả dụng tuyệt đối của lamivudin giảm ở bệnh nhân nhi dưới 12 tuổi. Các nghiên cứu dược động học ở trẻ em chứng minh rằng chế độ liều 1 lần/ ngày cho AUC₀₋₂₄ tương đương với chế độ liều 2 lần/ngày có cùng tổng liều hàng ngày.

Dữ liệu dược động học ở bệnh nhân dưới ba tháng tuổi còn hạn chế. Ở trẻ sơ sinh một tuần tuổi, thanh thải của lamivudin giảm so với bệnh nhi, có khả năng là do chức năng thận chưa hoàn thiện và thay đổi hấp thu. Do đó, để đạt được nồng độ tương tự như người lớn và trẻ em, liều thích hợp cho trẻ sơ sinh là 4 mg/kg/ ngày, liều thích hợp cho trẻ từ sáu tuần tuổi trở lên có thể là 8 mg/kg/ngày.

Phụ nữ có thai

Sau khi uống, dược động học lamivudin ở phụ nữ mang thai trong giai đoạn cuối thai kỳ tương tự như phụ nữ không mang thai.

Tenofovir disoproxil fumarat

Tenofovir disoproxil fumarate là một tiền thuốc ester tan trong nước. Tenofovir chuyển hóa nội bào thành tenofovir monophosphat và thành phần có hoạt tính, tenofovir diphosphat.

Hấp thu

Sau khi bệnh nhân nhiễm HIV uống tenofovir disoproxil fumarat, thuốc nhanh chóng được hấp thu và chuyển thành tenofovir.

Thời gian đạt nồng độ tenofovir tối đa trong huyết thanh là một giờ sau khi dùng thuốc ở trạng thái nhịn ăn, và hai giờ sau khi uống cùng với thức ăn. Sinh khả dụng đường uống của tenofovir ở bệnh nhân nhịn ăn khoảng 25%. Sử dụng tenofovir disoproxil fumarat cùng bữa ăn nhiều chất béo làm tăng sinh khả dụng đường uống, AUC tăng khoảng 40% và C_{max} khoảng 14%. Tuy nhiên, sử dụng tenofovir disoproxil fumarat cùng với một bữa ăn nhẹ không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của tenofovir.

Phân bố

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thể tích phân phối tenofovir ở trạng thái ổn định được ước tính là khoảng 800 ml/kg. Sau khi uống tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir được phân bố vào hầu hết các mô với nồng độ cao nhất ở thận, gan và đường ruột. Trong điều kiện in vitro, liên kết với protein huyết tương hoặc protein huyết thanh lần lượt nhỏ hơn 0,7 và 7,2%, trong khoảng nồng độ tenofovir từ 0,01 đến 25 µg/ml.

Chuyển hóa

Các nghiên cứu in vitro đã xác định rằng cả tenofovir disoproxil fumarate hay tenofovir đều không phải là chất nền của enzym CYP450. Hơn nữa, ở nồng độ lớn hơn đáng kể so với nồng độ in vivo (xấp xỉ 300 lần), tenofovir không ức chế in vitro các thuốc chuyển hóa qua các CYP450 chính ở người (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, or CYP1A1/2). Do đó, tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa tenofovir disoproxil fumarat và các thuốc chuyển hóa qua CYP450 ít có khả năng xảy ra.

Thải trừ

Tenofovir thải trừ chủ yếu qua thận thông qua cả lọc và kênh vận chuyển chủ động ở ống thận. Khoảng 70-80% thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu sau khi tiêm tĩnh mạch. Tổng thanh thải được ước tính là khoảng 230 ml/giờ/kg (khoảng 300 ml / phút). Độ thanh thải thận được ước tính là khoảng 160 ml/giờ/kg (khoảng 210 ml / phút), cao hơn mức lọc cầu thận. Điều này chỉ ra rằng hoạt động bài tiết ở

ống thận là một phần quan trọng trong việc thải trừ tenofovir. Sau khi uống, thời gian bán hủy của tenofovir khoảng 12 đến 18 giờ.

Tuyến tính / phi tuyến tính

Dược động học của tenofovir không phụ thuộc vào liều trong khoảng liều từ 75 đến 600 mg và không bị ảnh hưởng khi dùng lặp lại ở bất kỳ mức liều nào.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Các nghiên cứu dược động học chưa được thực hiện ở người cao tuổi (trên 65 tuổi).

Giới tính

Dữ liệu hạn chế về dược động học của tenofovir ở phụ nữ cho thấy giới tính không có ảnh hưởng lớn đến dược động học.

Chủng tộc

Dược động học chưa được nghiên cứu cụ thể ở các chủng tộc khác nhau

Trẻ em

HIV-1: Nồng độ tenofovir đạt được ở bệnh nhân vị thành niên dùng liều uống tenofovir disoproxil (dưới dạng fumarat) 245 mg hàng ngày tương tự như ở người lớn dùng liều tenofovir disoproxil 245 mg mỗi ngày một lần.

Viêm gan B mãn tính: Nồng độ tenofovir ở trạng thái ổn định ở bệnh nhân vị thành niên nhiễm HBV (12 đến <18 tuổi) dùng liều tenofovir disoproxil (dưới dạng fumarat) 245 mg hàng ngày tương tự như phơi nhiễm ở người lớn dùng tenofovir disoproxil 245 mg (dưới dạng fumarat) một lần mỗi ngày.

Không có nghiên cứu dược động học với tenofovir disoproxil (dưới dạng fumarat) ở trẻ em dưới 12 tuổi hoặc suy thận.

Suy thận

So với người bình thường ($\text{CrCl} > 80 \text{ ml/phút}$), nồng độ tenofovir trung bình tăng dần ở bệnh nhân suy thận từ nhẹ ($\text{CrCl} = 50\text{-}79 \text{ ml/phút}$) đến trung bình ($\text{CrCl} = 30\text{-}49 \text{ ml/phút}$) và nặng ($\text{CrCl} = 10\text{-}29 \text{ ml/phút}$). Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của điều này.

Ở bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) ($\text{CrCl} < 10 \text{ ml / phút}$) cần chạy thận nhân tạo, giữa hai lần lọc máu nồng độ tenofovir tăng đáng kể trong vòng 48 giờ.

Khuyến cáo hiệu chỉnh khoảng cách liều ở bệnh nhân trưởng thành có độ thanh thải creatinin $< 50 \text{ ml / phút}$ hoặc ở những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối và cần lọc máu.

Dược động học của tenofovir ở bệnh nhân không chạy thận nhân tạo có độ thanh thải creatinin $< 10 \text{ ml / phút}$ và ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối được kiểm soát bằng thẩm phân phúc mạc hoặc các hình thức lọc máu khác chưa được nghiên cứu.

Dược động học của tenofovir ở bệnh nhân suy thận chưa được nghiên cứu. Hiện chưa có dữ liệu để đưa ra khuyến cáo về liều.

Suy gan

Dược động học của tenofovir thay đổi không đáng kể ở những đối tượng bị suy gan cho thấy rằng không cần điều chỉnh liều ở những đối tượng này.

14. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Không có.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ HDPE x 30 viên nén bao phim.

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

17. HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất . Không dùng thuốc quá hạn dùng ghi trên bao bì.

18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

19. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

M/s. Hetero Labs Limited

Địa chỉ: Unit- III, 22-110, I.D.A, Jeedimetla, Hyderabad, Telangana State, Ấn Độ.

