

FVR/100



B.No./Lot:  
Mfd./Fab.: dd/mm/yy  
Exp.: dd/mm/yy



# Tenofovir Disoproxil Fumarate/ Lamivudine/Efavirenz Tablets

## AVONZA

300 mg/300 mg/400 mg

POM Schedule 2 PP

30 Tablets

Mylan.com



Each film coated tablet contains:  
Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg  
Lamivudine USP 300 mg  
Efavirenz USP 400 mg

Do not store above 30°C.  
Store in the original container.  
Protect from light.

**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.  
**Warning:** Formulation contains Lactose.

Chaque comprimé pelliculé contient:  
Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg  
Lamivudine USP 300 mg  
Efavirenz USP 400 mg

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

À conserver dans l'emballage d'origine.  
Protéger de la lumière.

**Posologie:** Comme dirigé par votre médecin.  
NE PAS DÉPASSER LA DOSE PRESCRITE.  
TENIR HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS.

**Indications, Mises en garde et Précautions:**  
Lire la notice avant utilisation.

**Mises en garde:** Ce médicament contient du lactose.

# Fumarate de Ténofovir Disoproxil/ Lamivudine/Efavirenz Comprimés

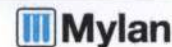
## AVONZA

300 mg/300 mg/400 mg

POM Schedule 2 PP

30 Comprimés

Mylan.com



BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT  
Lần đầu: 04/7/18

artwork - 100%

To respect prescribed doses  
Respecter les doses prescrites



Rx- Thuốc bán theo đơn  
**AVONZA**

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa:  
Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg  
Lamivudine 300 mg  
Efavirenz 400 mg

**SDK:**

Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ x 30 viên.

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.  
Số lô SX, NSX, HD xem "B. No/Lot", "Mfd./Fab.", "Exp." trên bao bì.

Bảo quản ở nơi khô mát, không quá 30°C.  
Bảo quản trong bao bì gốc. Tránh ánh sáng.  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em

Sản xuất bởi: **MYLAN LABORATORIES LIMITED**  
Plot No. 11, 12 & 13, Indore Special Economic Zone,  
Pharma Zone, Phase II, Sector III, Pithampur 454775,  
Dist. Dhar, Madhya Pradesh, Ấn Độ  
DNNK:

Mfg. Lic. No./Lic. Fab. No.: 25/1/2014



Mfd. by: / Fab. Par:  
**Mylan Laboratories Limited**  
Plot No. 11, 12 & 13, Indore Special Economic Zone,  
Pharma Zone, Phase II, Sector III, Pithampur 454775,  
Dist. Dhar, Madhya Pradesh, India.

UAB

MAN

← Unwinding Direction

artwork - 100%

Each film coated tablet contains:  
 Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg  
 Lamivudine USP 300 mg  
 Efavirenz USP 400 mg

Do not store above 30°C.  
 Store in the original container. Protect from light.  
**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.  
**Warning:** Formulation contains Lactose.

Chaque comprimé pelliculé contient:  
 Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg  
 Lamivudine USP 300 mg  
 Efavirenz USP 400 mg

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
 À conserver dans l'emballage d'origine. Protéger de la lumière.  
**Posologie:** Comme dirigé par votre médecin.  
 NE PAS DÉPASSER LA DOSE PRESCRITE.  
 TENIR HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS.

**Indications, Mises en garde et Précautions:**  
 Lire la notice avant utilisation.  
**Mises en garde:** Ce médicament contient du lactose.

Tenofovir Disoproxil Fumarate/  
 Lamivudine/Efavirenz  
 Fumarate de Tenofovir Disoproxil/  
 Lamivudine/Efavirenz  
 Tablets/Comprimés

**AVONZA**

300 mg/300 mg/400 mg

POM Schedule 2 PP

30 Tablets/Comprimés

Mylan.com Mylan

B.No./Lot:  
 Mfd./Fab.: dd/mm/yy  
 Exp.: dd/mm/yy

Mfg. Lic. No./Lic. Fab. No.: 25/1/2014  
 Mfd. by: / Fab. Par:  
**Mylan Laboratories Limited**  
 Plot No. 11, 12 & 13, Indore Special Economic Zone,  
 Pharma Zone, Phase II, Sector III, Pithampur 454775,  
 Dist. Dhar, Madhya Pradesh, India.

To respect prescribed doses  
 Respecter les doses prescrites

75058162



artwork - 150%

Each film coated tablet contains:  
 Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg  
 Lamivudine USP 300 mg  
 Efavirenz USP 400 mg

Do not store above 30°C.  
 Store in the original container. Protect from light.  
**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.  
**Warning:** Formulation contains Lactose.

Chaque comprimé pelliculé contient:  
 Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg  
 Lamivudine USP 300 mg  
 Efavirenz USP 400 mg

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
 À conserver dans l'emballage d'origine. Protéger de la lumière.  
**Posologie:** Comme dirigé par votre médecin.  
 NE PAS DÉPASSER LA DOSE PRESCRITE.  
 TENIR HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS.

**Indications, Mises en garde et Précautions:**  
 Lire la notice avant utilisation.  
**Mises en garde:** Ce médicament contient du lactose.

Tenofovir Disoproxil Fumarate/  
 Lamivudine/Efavirenz  
 Fumarate de Tenofovir Disoproxil/  
 Lamivudine/Efavirenz  
 Tablets/Comprimés

**AVONZA**

300 mg/300 mg/400 mg

POM Schedule 2 PP

30 Tablets/Comprimés

Mylan.com Mylan

B.No./Lot:  
 Mfd./Fab.: dd/mm/yy  
 Exp.: dd/mm/yy

Mfg. Lic. No./Lic. Fab. No.: 25/1/2014  
 Mfd. by: / Fab. Par:  
**Mylan Laboratories Limited**  
 Plot No. 11, 12 & 13, Indore Special Economic Zone,  
 Pharma Zone, Phase II, Sector III, Pithampur 454775,  
 Dist. Dhar, Madhya Pradesh, India.

To respect prescribed doses  
 Respecter les doses prescrites

75058162



## THÔNG TIN CHO BỆNH NHÂN

### AVONZA

Tenofovir Disoproxil Fumarate/ Lamivudine/ Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

*Để xa tầm tay trẻ em.*

*Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.*

### THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Tenofovir disoproxil fumarate	300 mg
Lamivudine	300 mg
Efavirenz	400 mg

Tá dược: cellulose vi tinh thể, croscarmellose natri, hydroxy propyl cellulose, natri lauryl sulfate, oxide sắt vàng, lactose monohydrate, magnesi stearate, trắng Opadry II 85F18422.

### MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén bao phim màu trắng đến trắng nhạt, hình ovan có 2 mặt lõm, vát cạnh, được khắc chữ “M” trên một mặt và “TLE” trên mặt còn lại.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 1 lọ HDPE x 30 viên nén bao phim.

### THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ

Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg là thuốc điều trị nhiễm virus HIV ở người lớn và thanh thiếu niên trên 12 tuổi.

### NÊN DÙNG THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG

Luôn luôn sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg theo đúng liều đã được kê đơn bởi bác sỹ. Điều này giúp đảm bảo rằng thuốc sẽ phát huy đầy đủ tác dụng và giảm nguy cơ phát triển đề kháng thuốc. Bạn nên kiểm tra với bác sỹ, dược sỹ hoặc nhân viên y tế nếu bạn cảm thấy không chắc chắn. Không được thay đổi liều trừ khi có chỉ định của bác sỹ.

Liều thông thường là 1 viên mỗi ngày. Nên uống Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg lúc đói (1 giờ trước khi ăn hoặc 2 giờ sau khi ăn). Uống nguyên viên Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg cùng với nước.

Việc uống Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg trước khi đi ngủ có thể có ích. Điều đó giúp tránh các rắc rối gây ra bởi một số tác dụng ngoại ý (như chóng mặt, ngủ lơ mơ). Không được sử dụng thuốc này cho trẻ em (dưới 12 tuổi hoặc cân nặng dưới 40 kg).

Nếu bác sỹ của bạn quyết định ngừng 1 trong các thành phần của thuốc Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg hoặc thay đổi liều của bất kỳ thành phần nào

*Handwritten signature*

của thuốc, bạn có thể sẽ được kê đơn các chế phẩm efavirenz, lamivudine và/hoặc tenofovir riêng biệt thay vì thuốc ở dạng phối hợp hoặc các thuốc khác để điều trị nhiễm HIV.

### **KHI NÀO KHÔNG NÊN DỪNG THUỐC NÀY**

Không sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg:

- Nếu bạn dị ứng (quá mẫn) với efavirenz, lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc. Khi đó, thông báo ngay cho bác sỹ và không được uống thuốc này.
- Nếu bạn đang sử dụng St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (một thuốc thảo dược điều trị trầm cảm và lo lắng) hoặc voriconazole (thuốc kháng nấm)

### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

Giống như tất cả các thuốc khác, Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg có thể gây ra các tác dụng không mong muốn nhưng không phải tất cả mọi người đều gặp phải.

**Thông báo cho bác sỹ nếu bạn gặp bất kỳ tác dụng nào trong các tác dụng không mong muốn dưới đây:**

#### **Các tác dụng không muốn rất thường gặp**

(Có thể ảnh hưởng nhiều hơn 1 người trong số 10 người)

- Chóng mặt
- Tiêu chảy, buồn nôn, nôn
- Phát ban ở da
- Thay đổi chuyển hóa chất béo biểu hiện bởi tăng nồng độ lipid trong máu.

Các xét nghiệm có thể cho thấy:

- Nồng độ phosphate trong máu thấp một cách bất thường

#### **Các tác dụng không mong muốn thường gặp**

(Có thể ảnh hưởng 1 đến 10 người trong số 100 người)

- Đau bụng, đầy hơi
- Ho, các triệu chứng ở mũi
- Nhức đầu
- Giấc mơ bất thường, khó ngủ, buồn ngủ, lo lắng, trầm cảm, rối loạn chú ý
- Mất tóc
- Ngứa
- Cảm thấy yếu, sốt
- Đau cơ và khớp
- Rối loạn chức năng gan biểu hiện bởi tăng enzyme gan trong máu

#### **Các tác dụng không mong muốn ít gặp**

(Có thể ảnh hưởng từ 1 đến 10 người trong số 1000 người)

- Thiếu máu (giảm hồng cầu có thể làm bạn mệt và hụt hơi), giảm bạch cầu (có thể làm bạn dễ bị nhiễm khuẩn), giảm tiểu cầu (có thể làm bạn dễ bị chảy máu).

*WAS*

- Thái độ giận dữ, ảnh hưởng đến tâm trạng, suy nghĩ bất thường, bồn chồn, trạng thái hưng phấn, chứng cuồng (tình trạng đặc trưng bởi các giai đoạn hoạt động quá mức, hưng khởi hoặc dễ cáu kỉnh), ảo giác (hoang tưởng), hay quên, gặp các vấn đề về phối hợp, nhầm lẫn, có ý nghĩ và dự định tự tử, nhìn thấy hoặc nghe thấy những thứ không thực sự ở đó (ảo giác).
- Co giật
- Hoa mắt, đầu óc quay cuồng (chóng mặt)
- Nhìn mờ
- Viêm gan vàng da hoặc vàng mắt, ngứa, hoặc đau bụng (viêm gan cấp)
- Viêm tụy kèm đau bụng (viêm tụy cấp)
- Vú to ở đàn ông
- Phát ban da nặng (hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson).

### **Các tác dụng không mong muốn hiếm gặp**

(Có thể ảnh hưởng 1 đến 10 người trong 10.000 người)

- Thừa acid lactic trong máu (nhiễm toan acid lactic – tác dụng không mong muốn trầm trọng có thể gây tử vong). Các tác dụng không mong muốn sau có thể là dấu hiệu của nhiễm toan acid lactic:
  - Thở nhanh sâu
  - Ngủ lơ mơ
  - Buồn nôn, nôn và đau bụng
- Các vấn đề về thận, bao gồm suy thận. Các triệu chứng này có thể bao gồm buồn nôn và mệt mỏi, tiểu nhiều và khát nước, cũng có thể dẫn đến mềm xương (kèm với đau xương và đôi khi dẫn đến gãy xương)

### **Các tác dụng không mong muốn rất hiếm gặp**

(Có thể ảnh hưởng đến 1 người trong số 10.000 người)

- Thở hụt hơi
- Tổn thương thần kinh gây yếu và cảm giác đau nhói, châm chích hoặc tê, đặc biệt là ở bàn chân và tay (bệnh thần kinh ngoại vi)
- Suy tủy xương sản xuất hồng cầu mới (suy tủy xương một dòng hồng cầu)
- Tổn thương tế bào ống thận (hoại tử ống thận cấp)

### **Các tác dụng không mong muốn khác**

- Tổn thương mô cơ
- Rối loạn xương (như mềm xương (kèm đau xương và đôi khi dẫn đến gãy xương)).
- Nồng độ kali trong máu thấp
- Thay đổi hình dạng cơ thể do thay đổi sự phân bố mỡ. Bao gồm mất mỡ ở chân, cánh tay và mặt, tăng mỡ ở bụng và các nội tạng, vú to và u mỡ ở sau cổ (gù trâu).
- Sự xuất hiện các triệu chứng nhiễm khuẩn là một phần của hội chứng phục hồi miễn dịch.
- Suy gan, gan nhiễm mỡ
- Viêm thận, tiểu nhiều và khát nước (đái tháo nhạt thận)
- Tiếng huýt sáo, vang hoặc các âm thanh dai dẳng ở tai (ù tai)

*WAS*

- Rung
- Bệnh tâm căn, tự tử thành công
- Ngứa phát ban gây bởi phản ứng với ánh sáng (viêm da dị ứng ánh sáng)
- Đỏ bừng mặt

Khi sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg cho thanh thiếu niên, sự tăng trưởng của xương có thể bị giảm.

Vui lòng thông báo cho bác sĩ nếu có bất kỳ tác dụng không mong muốn nào trở nên trầm trọng, hoặc bạn để ý thấy có bất kỳ tác dụng không mong muốn nào không được liệt kê trong tờ hướng dẫn sử dụng này.

### **NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY**

Thông báo cho bác sĩ, dược sĩ hoặc nhân viên y tế nếu bạn đang sử dụng hoặc gần đây đã sử dụng bất kỳ thuốc nào, bao gồm cả các thuốc không kê đơn.

Không được sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg với các chế phẩm từ dược liệu có chứa St. John's wort (*Hypericum perforatum* – được sử dụng điều trị lo âu và trầm cảm) hoặc voriconazole (thuốc kháng nấm).

Ngoài ra, không nên sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg cùng với các thuốc sau:

- Astemizole hoặc terfenadine (thuốc điều trị dị ứng theo mùa)
- Bepridil (thuốc điều trị bệnh tim)
- Cisapride (thuốc điều trị nóng rát ngực)
- Các ergot alkaloid (ví dụ: ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine và methylergonovine) (thuốc điều trị migraine và đau đầu từng chuỗi)
- Pimozide (thuốc điều trị một số tình trạng tâm thần)

Không dùng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg nếu bạn đã sử dụng các thuốc khác có chứa emtricitabine, lamivudine hoặc tenofovir disoproxil fumarate. Không sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg và adefovir dipivoxil cùng lúc.

Cần phải thông báo cho bác sĩ nếu bạn sử dụng các thuốc khác có thể gây tổn thương thận bao gồm:

- Aminoglycosides hoặc vancomycin (thuốc điều trị nhiễm khuẩn)
- Amphotericin B hoặc pentamidine (thuốc điều trị nhiễm nấm)
- Foscarnet, ganciclovir hoặc cidofovir (thuốc điều trị nhiễm virus)
- Adefovir dipivoxil (thuốc điều trị nhiễm virus viêm gan B)
- Tacrolimus (thuốc điều trị suy giảm miễn dịch)
- Interleukin-2 (thuốc điều trị ung thư thận)

Các thuốc khác có chứa didanosine (thuốc điều trị nhiễm HIV): Sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg với các thuốc có chứa didanosine có thể làm tăng nồng độ didanosine trong máu. Hiếm khi, viêm tụy và nhiễm toan acid lactic (thừa acid lactic trong máu) đôi khi gây chết đã được báo cáo khi sử dụng các thuốc có chứa tenofovir disoproxil

fumarate và didanosine đồng thời. Phối hợp tenofovir với didanosine có thể làm giảm tác dụng của thuốc kháng retrovirus.

Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg có thể tương tác với các thuốc sau và có thể làm các tác dụng không mong muốn xấu đi hoặc có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của thuốc:

- Amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, ritonavir, saquinavir và tipranavir (thuốc kháng virus).
- Methadone, buprenorphine (thuốc điều trị đau nặng hoặc lệ thuộc opioid)
- Clarithromycin, rifabutin hoặc rifampicin (thuốc kháng virus/thuốc trị lao)
- Atorvastatin, pravastatin hoặc simvastatin (thuốc hạ lipid, còn gọi là các statin)
- Thuốc tránh thai có chứa hormon: dạng uống, tiêm hoặc que cấy tránh thai. Do đó, bạn nên thay thế bằng các biện pháp tránh thai như ngừa thai bằng vật chắn (như bao cao su) nếu bạn sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg.
- Itraconazole, posaconazole (thuốc kháng nấm)
- Amodiaquine /artesunate, quinine, lumefantrine, halofantrine, artemisinines (thuốc kháng sốt rét)
- Carbamazepine, phenytoin (thuốc chống co giật)
- Diltiazem, verapamil, felodipine, nifedipine, nicardipine (thuốc chẹn kênh calci)
- Tacrolimus, cyclosporine, sirolimus (thuốc ức chế miễn dịch)
- Midazolam hoặc triazolam (thuốc ngủ)
- Warfarin (thuốc ngừa cục máu đông)

#### **CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC:**

Cố gắng tránh quên uống thuốc. Nếu bạn quên một liều, sử dụng liều tiếp theo ngay khi có thể. Tuy nhiên, khi giờ uống liều kế tiếp sẽ đến trong vòng 12 giờ, hãy uống liều tiếp theo khi đến giờ uống thuốc bình thường.

Nếu bạn bị nôn ngay sau khi uống thuốc, bạn nên uống một viên khác. Đừng đợi cho đến khi đến giờ uống liều tiếp theo.

#### **CẦN BẢO QUẢN THUỐC NÀY THẾ NÀO:**

Bảo quản ở nơi khô mát, không quá 30 °C. Bảo quản trong bao bì gốc. Tránh ánh sáng.

Không sử dụng thuốc sau khi hết hạn ghi trên bao bì.

#### **CẦN PHẢI LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO**

Nếu bạn uống quá nhiều viên Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg, cần báo ngay cho bác sĩ hoặc trạm y tế gần nhất. Đem theo lọ thuốc bạn đã sử dụng để có thể mô tả những gì đã xảy ra.

#### **NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG THUỐC NÀY**

Thông báo cho bác sĩ nếu bạn bị bệnh thận hoặc các kết quả xét nghiệm cho thấy bạn có các vấn đề về thận. Nếu có, có thể cần giảm liều của tenofovir và lamivudine. Khi đó, nên dùng các chế phẩm khác có chứa efavirenz, lamivudine và tenofovir thay vì Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg dạng phối hợp.

Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg có thể ảnh hưởng đến thận của bạn. Trước khi sử dụng thuốc này, có thể bạn cần phải thử máu để kiểm tra thận của bạn có hoạt động tốt không. Cũng có thể cần phải thử máu trong suốt quá trình điều trị để theo dõi chức năng thận.

Không sử dụng Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg với các thuốc có thể gây tổn thương thận. Nếu không thể tránh khỏi việc sử dụng đồng thời, cần kiểm tra định kỳ chức năng thận.

Không được dùng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg cho trẻ em dưới 12 tuổi hoặc cân nặng dưới 40 kg.

Trước khi sử dụng thuốc này, bạn nên thông báo cho các bác sĩ về các vấn đề hiện tại hoặc tiền sử bao gồm dị ứng, co giật, bệnh thần kinh, lạm dụng rượu hoặc các chất khác.

Phát ban da nhẹ đến trung bình thường xuất hiện trong 2 tuần đầu sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg và luôn luôn phục hồi trong vòng 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Trong trường hợp phát ban nặng, bạn cần thông báo cho bác sĩ ngay và có thể cần phải ngừng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg.

Sau khi bắt đầu sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg, các tác dụng không mong muốn rất thường gặp trên hệ thần kinh trung ương bao gồm chóng mặt, lẫn lộn, khó ngủ, buồn ngủ, mất tập trung và giấc mơ bất thường và luôn luôn xuất hiện trong tuần điều trị đầu tiên. Các tác dụng không mong muốn khác bao gồm mất trí nhớ, ảo giác, hưng phấn, trầm cảm, có ý tưởng tự tử hoặc rối loạn tâm thần. Các tác dụng không mong muốn này luôn luôn hồi phục trong vòng 4 tuần điều trị.

Thông báo cho bác sĩ và nhân viên y tế nếu bạn có tiền sử bị bệnh gan, bao gồm viêm gan. Các bệnh nhân nhiễm HIV kèm bệnh gan bao gồm viêm gan B hoặc C mạn tính, người đã từng được điều trị bằng thuốc kháng retrovirus có nguy cơ bị các biến chứng trên gan trầm trọng và có thể gây tử vong. Nếu bạn bị nhiễm HIV và virus viêm gan B, bác sĩ sẽ cân nhắc cẩn thận về phác đồ điều trị tốt nhất dành cho bạn. Nếu bạn có tiền sử bị bệnh gan hoặc nhiễm virus viêm gan B mạn tính, bác sĩ có thể thực hiện thử máu để theo dõi chức năng gan của bạn.

Cảnh giác với các dấu hiệu nhiễm toan acid lactic (thừa acid lactic trong máu) một khi bạn bắt đầu uống Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg. Các dấu hiệu của nhiễm toan acid lactic là:

- Thờnhanh, sâu
- Ngủ lơ mơ, buồn nôn và đau dạ dày.

Tác dụng không mong muốn này hiếm nhưng nghiêm trọng, có thể làm gan to và đôi khi gây tử vong. Nhiễm toan acid lactic xuất hiện thường xuyên hơn ở phụ nữ và những bệnh nhân thừa cân. Nếu bạn bị bệnh gan, nguy cơ bị nhiễm toan acid lactic của bạn sẽ cao hơn. Trong khi điều trị bằng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg, bác sĩ của bạn sẽ theo dõi chặt chẽ bất kỳ dấu hiệu nào của nhiễm toan acid lactic. Nếu bạn nghĩ bạn có thể bị nhiễm toan acid lactic, hãy liên hệ ngay với bác sĩ của bạn.



Cần cẩn thận để tránh lây nhiễm cho người khác. Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg không loại bỏ nguy cơ lây truyền HIV cho người khác thông qua quan hệ tình dục hoặc đường máu. Bạn nên tiếp tục cẩn trọng tránh để lây nhiễm. Nếu bạn nhiễm HIV tiến triển (AIDS) và nhiễm khuẩn cơ hội, bạn có thể có các triệu chứng nhiễm khuẩn và viêm hoặc làm trầm trọng hơn các triệu chứng nhiễm khuẩn khi bắt đầu điều trị bằng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg. Những triệu chứng này có thể cho thấy hệ thống miễn dịch đang chiến đấu chống lại tình trạng nhiễm khuẩn. Cảnh giác với các dấu hiệu viêm hoặc nhiễm khuẩn ngay sau khi bạn bắt đầu sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg. Nếu bạn chú ý thấy có các dấu hiệu viêm hoặc nhiễm khuẩn, hãy thông báo với bác sĩ hoặc nhân viên y tế.

Vài bệnh nhân sử dụng thuốc kháng retrovirus phối hợp có thể phát triển một bệnh trên xương gọi là hoại tử xương (chết mô xương gây ra bởi mất nguồn cung cấp máu cho xương). Thời gian điều trị bằng thuốc retrovirus, sử dụng một corticosteroid như dexamethasone hoặc prednisolone, tiêu thụ rượu, suy giảm miễn dịch nặng và thừa cân có thể là một số nguy cơ trong nhiều yếu tố nguy cơ phát triển bệnh này. Dấu hiệu hoại tử xương là cứng khớp, nhức và đau khớp (đặc biệt ở hông, đầu gối và vai) và khó vận động. Nếu bạn thấy có các dấu hiệu này, hãy thông báo cho bác sĩ.

Các vấn đề về xương (đôi khi gây gãy xương) có thể xuất hiện do tổn thương tế bào thận. Sự tăng trưởng của xương có thể bị ảnh hưởng khi thanh thiếu niên chưa phát triển đầy đủ sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg. Do đó, nếu bạn hoặc người được điều trị là thanh thiếu niên, bác sĩ sẽ cân nhắc cẩn thận lợi ích và nguy cơ khi sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg.

Bạn sẽ cần phải sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg mỗi ngày. Thuốc này giúp kiểm soát tình trạng của bạn nhưng không phải là thuốc chữa khỏi tình trạng nhiễm HIV. Bạn có thể sẽ tiếp tục tình trạng nhiễm khuẩn khác và các bệnh khác có liên quan đến HIV. Bạn nên khám sức khỏe định kỳ. Không được ngừng thuốc mà không thông báo cho bác sĩ.

#### **PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

Không nên sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Thông báo cho bác sĩ ngay nếu bạn đang có thai hoặc dự định có thai. Nếu bạn có thai, bạn chỉ nên sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg khi bạn và bác sĩ đã thống nhất việc dùng thuốc là thật sự cần thiết.

Các dị tật đã được ghi nhận ở bào thai ở động vật và trẻ sơ sinh từ người mẹ đã được điều trị bằng efavirenz trong thai kỳ. Do đó, nên tránh có thai ở những phụ nữ sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg.

Nếu bạn là phụ nữ đang sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg, luôn luôn phải sử dụng các biện pháp ngừa thai bằng vật chắn (ví dụ như bao cao su) cùng với các biện pháp tránh thai khác bao gồm thuốc uống ngừa thai hoặc các biện pháp tránh thai chứa hormon khác (que cấy, thuốc tiêm). Efavirenz là một trong các thành phần có hoạt tính của Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg, có thể vẫn còn lưu lại trong máu

một thời gian sau khi đã ngừng. Do đó, bạn nên tiếp tục sử dụng các phương pháp tránh thai như trên trong 12 tuần sau khi bạn ngừng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg.

Nếu bạn muốn cho con bú, bạn nên thảo luận với bác sĩ về nguy cơ và lợi ích của việc cho con bú với bác sĩ của bạn.

### **LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Chóng mặt, giảm tập trung, ngủ lơ mơ đã được báo cáo trong suốt quá trình điều trị bằng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg. Nếu bạn có các triệu chứng này, bạn nên tránh các hoạt động có thể gây nguy hiểm như lái xe hoặc vận hành máy móc.

### **THÔNG TIN QUAN TRỌNG VỀ MỘT SỐ THÀNH PHẦN CỦA THUỐC**

Nếu bạn đã được bác sĩ thông báo rằng bạn không thể dung nạp được một số loại đường, thông báo cho bác sĩ trước khi sử dụng thuốc này.

Mỗi viên thuốc này có chứa 1,9 mmol (43 mg) natri. Bệnh nhân cần xem xét khi đang thực hiện chế độ ăn kiểm soát natri.

### **NẾU BẠN NGỪNG THUỐC**

Không được ngừng thuốc mà không thông báo cho bác sĩ của bạn. Việc ngừng thuốc có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến sự đáp ứng của bạn đối với các thuốc điều trị trong tương lai. Nếu bạn ngừng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg, thông báo cho bác sĩ trước khi bắt đầu dùng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg. Bác sĩ có thể cân nhắc kê đơn cho bạn các thành phần của Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg một cách riêng rẽ thay vì dạng phối hợp nếu bạn gặp các vấn đề khi sử dụng thuốc hoặc cần điều chỉnh liều.

Khi thuốc Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg sắp hết, cần lấy thêm thuốc từ bác sĩ hoặc dược sĩ. Điều này rất quan trọng bởi vì số lượng virus có thể bắt đầu gia tăng nếu ngưng thuốc ngay cả trong một thời gian ngắn. Virus có thể trở nên khó điều trị hơn.

Nếu bạn bị nhiễm cả HIV và virus viêm gan B, đặc biệt không được ngừng thuốc mà không thông báo trước cho bác sĩ. Vài bệnh nhân đã có kết quả xét nghiệm máu hoặc triệu chứng cho thấy bệnh viêm gan trở nên xấu đi sau khi ngừng lamivudine hoặc tenofovir disoproxil fumarate (2 trong 3 thành phần của Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg). Nếu ngừng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg, bác sĩ có thể đề nghị bạn quay trở lại điều trị viêm gan B. Bạn có thể cần phải thử máu để kiểm tra chức năng gan trong 4 tháng sau khi ngừng điều trị. Ở vài bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, không khuyến cáo ngừng điều trị vì điều này có thể dẫn đến tình trạng viêm gan xấu đi và có thể đe dọa tính mạng.

Thông báo cho bác sĩ ngay nếu có triệu chứng mới hoặc triệu chứng bất thường sau khi bạn ngừng điều trị, đặc biệt là các triệu chứng liên quan đến viêm gan B.

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

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất

*WAT*



**Mylan**

Sản xuất bởi:

**MYLAN LABORATORIES LIMITED**

Plot No. 11, 12, & 13, Indore Special Economic Zone, Pharma Zone, Phase-II, Sector-III, Pithampur  
454775, Dist. Dhar, Madhya Pradesh, Ấn Độ.

**Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật:**

PVT. LTD

*Handwritten signature*

## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

### AVONZA

Tenofovir Disoproxil Fumarate/ Lamivudine/ Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg



#### THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Tenofovir disoproxil fumarate	300 mg
Lamivudine	300 mg
Efavirenz	400 mg

Tá dược: cellulose vi tinh thể, croscarmellose natri, hydroxy propyl cellulose, natri lauryl sulfate, oxide sắt vàng, lactose monohydrate, magnesi stearate, trắng Opadry II 85F18422.

#### DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

#### ĐƯỢC LỰC HỌC

Phân nhóm dược lý điều trị: Thuốc kháng virus điều trị nhiễm HIV, dạng phối hợp, mã ATC: J05AR11.

Phân loại dược lý: 7.13 Thuốc kháng virus.

#### Cơ chế tác dụng:

Efavirenz là thuốc không nucleoside ức chế enzyme phiên mã ngược (reverse transcriptase) của HIV-1. Efavirenz gắn trực tiếp vào enzyme và chặn các hoạt động của DNA polymerase phụ thuộc DNA và phụ thuộc RNA bằng cách cảm ứng sự thay đổi cấu hình không gian gây ra sự gián đoạn tại vị trí xúc tác của enzyme. Hoạt động của efavirenz không cạnh tranh với nucleoside triphosphates hoặc chất tương tự nucleoside triphosphates. Enzym phiên mã ngược HIV-2 và các DNA polymerase ở eukaryote (như DNA polymerase  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  hoặc  $\delta$ ) không bị ức chế bởi efavirenz.

Lamivudine là đồng phân tả truyền của 2'-deoxy-3'-thiacytidine, có cấu trúc tương tự một dideoxynucleoside.

Tenofovir disoproxil fumarate được biến đổi *in vivo* thành tenofovir, một nucleoside monophosphate (nucleotide) tương tự adenosine monophosphate.

Lamivudine và tenofovir được phosphoryl hóa bởi các enzyme nội bào để hình thành lamivudine triphosphate và tenofovir diphosphate. Lamivudine triphosphate và tenofovir diphosphate ức chế cạnh tranh với enzyme phiên mã ngược HIV-1, dẫn đến kết thúc chuỗi DNA. Cả hai chất này đều có hoạt tính kháng lại HIV-1 và HIV-2 cũng như kháng lại các virus viêm gan B.

#### Đề kháng:

Phần lớn bệnh nhân đã thất bại virus học trong khi sử dụng efavirenz sẽ đề kháng với efavirenz. Các đột biến xuất hiện chủ yếu là K103N, G190S/A/E và Y188L, chỉ cần một trong những đột biến này là đã đủ để gây đề kháng ở mức độ cao. Đề kháng chéo giữa efavirenz và nevirapine hoặc delavirdine rất rộng rãi; do đó bệnh nhân đã từng thất bại virus học với một trong số các thuốc này hầu như có chứa virus không nhạy cảm với efavirenz và ngược lại. Với sự tích lũy số lượng các đột biến NNRTI, tính nhạy cảm với etravirine cũng sẽ bị ảnh hưởng.

*WAS*

Do thời gian bán thải dài của efavirenz, sau khi ngừng một thuốc kháng retrovirus có hiệu quả có chứa efavirenz, có thể có một thời kỳ giống như sử dụng efavirenz đơn trị. Điều này có thể gây đề kháng đáng kể và làm giảm hiệu quả của efavirenz, nevirapine hoặc delavirdine trong tương lai.

Trong nhiều trường hợp khi một phác đồ điều trị có chứa lamivudine bị thất bại, đột biến M184V sẽ được chọn lọc ở giai đoạn sớm. M184V gây đề kháng lamivudine ở mức độ cao (giảm tính nhạy cảm > 300 lần). Virus có M184V tái bản kém hiệu quả hơn các chủng virus hoang dại.

Dữ liệu *in vitro* gợi ý rằng tiếp tục sử dụng lamivudine trong phác đồ kháng retrovirus mặc dù phát triển đột biến M184V có thể cho hoạt tính kháng retrovirus còn lại (hầu như thông qua giảm sự tương thích virus). Sự phù hợp lâm sàng của các phát hiện này chưa được thiết lập.

Đề kháng chéo gây bởi đột biến M184V bị giới hạn trong nhóm thuốc kháng retrovirus ức chế nucleoside/nucleotide. M184V gây ra sự đề kháng chéo đầy đủ đối với emtricitabine. Zidovudine và stavudine duy trì các hoạt tính kháng retrovirus đối với HIV-1 đề kháng lamivudine.

Abacavir duy trì hoạt tính kháng retrovirus đối với HIV-1 đề kháng lamivudine chỉ chứa đột biến M184V. Đột biến M184V cho thấy giảm tính nhạy cảm với didanosine < 4 lần, ý nghĩa lâm sàng của điều này vẫn chưa biết rõ.

Đột biến K65R được chọn lọc *in vitro* khi HIV-1 được nuôi cấy trong môi trường có tenofovir với nồng độ tăng dần. Nó cũng có xuất hiện trên *in vivo* khi thất bại virus học với phác đồ điều trị có chứa tenofovir. K65R giảm tính nhạy cảm với tenofovir trên *in vitro* khoảng 2 lần và có liên quan với sự thiếu đáp ứng đối với phác đồ chứa tenofovir.

Các nghiên cứu lâm sàng đánh giá hoạt tính kháng HIV của tenofovir kháng lại các chủng HIV-1 có đột biến tương tự thymidine (TAMs) không được chọn lọc bởi tenofovir trên những bệnh nhân đã từng điều trị. Bệnh nhân có HIV thể hiện ít nhất 3 đột biến TAMs có chứa hoặc M41L hoặc L210W cho thấy giảm đáp ứng với tenofovir.

### ***Tính hiệu quả trên lâm sàng***

Khi sử dụng tenofovir disoproxil fumarate và lamivudine phối hợp với efavirenz ở những bệnh nhân nhiễm HIV-1 chưa từng được điều trị, tỷ lệ bệnh nhân phân bố ngẫu nhiên ban đầu (ITT) có HIV-RNA < 50 bản sao/ml là 76,3% và 67,8% ở tuần 48 và 144.

Không có nghiên cứu cụ thể sử dụng phối hợp tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine và efavirenz trên thanh thiếu niên.

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

### **Efavirenz:**

#### ***Hấp thu và sinh khả dụng:***

Sinh khả dụng đạt 40% đến 45% khi không có thức ăn. Thức ăn làm tăng hấp thu đáng kể. Thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (3 – 5 giờ) không thay đổi sau nhiều liều và nồng độ trong huyết tương đạt trạng thái ổn định trong 6 – 7 ngày.

Sau khi uống liều đơn 1 viên Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg ở những người tình nguyện khỏe mạnh, giá trị  $C_{max}$  trung bình ( $\pm$ SD) của efavirenz là 2.689 ( $\pm$ 785) ng/ml và giá trị AUC<sub>0-72h</sub> tương ứng là 64.850 ( $\pm$ 21.728) ng.giờ/ml. Giá trị  $t_{max}$  trung bình của efavirenz là 4,28 ( $\pm$  1,61) giờ.

#### ***Phân bố***

Efavirenz gắn mạnh (hơn 99%) với protein huyết tương người, chủ yếu là albumin. Các bệnh nhân nhiễm HIV-1 đã nhận efavirenz 200 đến 600 mg 1 lần/ngày trong ít nhất 1 tháng, nồng độ trung bình trong dịch não tủy là 0,69% so với nồng độ tương ứng trong huyết tương. Tỷ lệ này cao hơn khoảng 3 lần so với phần không gắn với protein (dạng tự do) của efavirenz trong huyết tương.

#### *Chuyển hóa*

Efavirenz được chuyển hóa chủ yếu bởi cytochrome P450 thành chất chuyển hóa hydroxylate hóa. Những chất chuyển hóa này không có hoạt tính chống HIV-1. Các nghiên cứu *in vitro* được hỗ trợ bởi các ghi nhận trên *in vivo* gợi ý rằng CYP3A4 và CYP2B6 là các isoenzyme chịu trách nhiệm chính trong việc chuyển hóa efavirenz. Efavirenz cảm ứng các cytochrome enzyme P450, kết quả là gây cảm ứng sự chuyển hóa của chính nó.

#### *Đào thải*

Efavirenz có thời gian bán thải pha cuối tương đối dài từ 17 đến 154 giờ sau khi dùng liều đơn và 40 – 55 giờ sau khi dùng nhiều liều. Ở những bệnh nhân có các kiểu gen CYP2B6 đột biến (như kiểu gen T/T ở G516T), thời gian bán thải pha cuối có thể được kéo dài đáng kể và phơi nhiễm với thuốc cao hơn. Những kiểu gen này đặc biệt phổ biến ở những người châu Phi và người Mỹ gốc Phi. Ở những bệnh nhân bị suy gan, độ thanh thải efavirenz giảm và phơi nhiễm với thuốc cao hơn.

Khoảng 14 -34% của các liều efavirenz đánh dấu phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và dưới 1% liều được đào thải trong nước tiểu dưới dạng efavirenz không đổi.

### **Lamivudine**

#### *Hấp thu và sinh khả dụng:*

Lamivudine được hấp thu nhanh chóng sau khi uống. Sinh khả dụng đạt từ 80 đến 85%.

Sau khi uống liều đơn 1 viên Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg ở những người tình nguyện khỏe mạnh,  $C_{max}$  trung bình ( $\pm$  SD) của lamivudine là 2.483 ( $\pm$ 706) ng/ml và giá trị AUC tương ứng là 13.457 ( $\pm$  3.717) ng.giờ/ml. Giá trị  $t_{max}$  trung bình ( $\pm$ SD) của lamivudine là 1,92 ( $\pm$ 0,93) giờ.

Sử dụng đồng thời lamivudine với thức ăn làm trì hoãn  $t_{max}$  và giảm  $C_{max}$  (giảm khoảng 47%). Tuy nhiên, mức độ hấp thu lamivudine (dựa trên AUC) không bị ảnh hưởng.

#### *Phân bố*

Các nghiên cứu dùng lamivudine đường tĩnh mạch cho thấy thể tích phân bố biểu kiến trung bình là 1,3 l/kg. Lamivudine thể hiện dược động học tuyến tính trong khoảng liều điều trị và thể hiện sự gắn kết giới hạn vào protein albumin trong huyết tương (< 36% albumin huyết thanh *in vitro*).

#### *Chuyển hóa*

Chuyển hóa chỉ là con đường phụ trong sự đào thải lamivudine. Lamivudine chủ yếu được đào thải dưới dạng không đổi thông qua sự bài tiết ở thận. Khả năng tương tác thuốc trong chuyển hóa với lamivudine là rất thấp do chuyển hóa ở gan ở mức độ thấp (5 – 10%) và gắn với protein huyết tương thấp.

#### *Đào thải*

Thời gian bán thải của lamivudine được ghi nhận là 5 – 7 giờ. Thời gian bán thải của lamivudine triphosphate nội bào được xác định khoảng 22 giờ. Độ thanh thải toàn thân trung bình của lamivudine là khoảng 0,32 l/giờ/kg, chủ yếu đào thải ở thận (> 70%), bao gồm sự bài tiết ở ống thận qua hệ thống vận chuyển cation hữu cơ.

### Đối tượng đặc biệt

Suy thận: Các nghiên cứu trên những bệnh nhân suy thận cho thấy sự đào thải lamivudine bị ảnh hưởng bởi rối loạn chức năng thận. Giảm liều được khuyến cáo ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine  $\leq 50$  ml/phút.

### Tenofovir disoproxil fumarate

Tenofovir disoproxil fumarate là một tiền chất ester có thể tan trong nước, được biến đổi nhanh chóng trong *in vivo* thành tenofovir và formaldehyde. Tenofovir được biến đổi nội bào thành tenofovir monophosphate và thành phần có hoạt tính tenofovir diphosphate.

#### Hấp thu

Sau khi uống tenofovir disoproxil fumarate bởi những bệnh nhân nhiễm HIV, tenofovir disoproxil fumarate được hấp thu nhanh chóng và biến đổi thành tenofovir. Sinh khả dụng đường uống của tenofovir từ tenofovir disoproxil fumarate ở những bệnh nhân lúc đói là khoảng 25%.

Uống tenofovir disoproxil fumarate cùng với bữa ăn giàu chất béo làm tăng sinh khả dụng đường uống, tăng AUC của tenofovir khoảng 40% và  $C_{max}$  khoảng 14%.

Sau khi uống liều đơn 1 viên Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg ở những người tình nguyện khỏe mạnh,  $C_{max}$  của tenofovir trung bình ( $\pm$  SD) là 277 ( $\pm$  79) ng/ml và AUC tương ứng là 2.358 ( $\pm$  627) ng.giờ/ml.  $T_{max}$  của tenofovir trung bình ( $\pm$  SD) là 1,17 ( $\pm$  0,57) giờ.

#### Phân bố

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố của tenofovir ở trạng thái ổn định được xác định khoảng 800 ml/kg. *In vitro*, sự gắn kết protein của tenofovir với protein huyết tương và huyết thanh tương ứng dưới 0,7 và 7,2% với nồng độ tenofovir trong khoảng 0,01 đến 25  $\mu$ g/ml.

#### Đào thải

Tenofovir được đào thải chủ yếu bởi thận thông qua sự lọc và hệ thống vận chuyển chủ động ở ống thận, khoảng 70 – 80% liều được đào thải dưới dạng không đổi trong nước tiểu sau khi tiêm tĩnh mạch. Thanh thải toàn phần được xác định khoảng 230 ml/giờ/kg (khoảng 300 ml/phút). Độ thanh thải thận được xác định khoảng 160 ml/giờ/kg (khoảng 210 ml/phút) vượt qua tỷ lệ lọc cầu thận. Điều này thể hiện sự bài tiết chủ động ở ống thận đóng vai trò quan trọng trong sự bài tiết tenofovir. Sau khi uống thời gian bán thải của tenofovir là khoảng 12 đến 18 giờ.

Các nghiên cứu cho thấy con đường bài tiết chủ động ở ống thận của tenofovir là được bơm vào tế bào ống lượn gần bởi chất vận chuyển anion hữu cơ ở người (hOAT) 1 và 3 và đẩy vào nước tiểu bởi protein kháng đa thuốc 4 (MRP 4). Các nghiên cứu *in vitro* đã xác định cả tenofovir disoproxil fumarate và tenofovir đều không phải là cơ chất của enzyme CYP450.

#### Tuổi và giới tính

Dữ liệu dược động học còn hạn chế của tenofovir ở phụ nữ cho thấy giới tính không có ảnh hưởng lớn. Phơi nhiễm tenofovir đạt được ở những bệnh nhân thanh thiếu niên sau khi uống tenofovir 300 mg 1 lần/ngày tương tự với phơi nhiễm đạt được ở người lớn sử dụng tenofovir 300 mg dùng 1 lần/ngày.

Các nghiên cứu dược động học chưa được thực hiện ở trẻ em hoặc ở người già (trên 65 tuổi).

Chưa có các nghiên cứu dược động học cụ thể được thực hiện trên những nhóm chủng tộc khác nhau.

#### Suy thận

Các thông số dược động học của tenofovir được xác định sau khi sử dụng 1 liều đơn tenofovir disoproxil fumarate 300 mg trên 40 bệnh nhân nhiễm không HIV, không HBV có mức độ suy thận khác nhau được xác định theo độ thanh thải creatinine ban đầu (CrCl) (chức năng thận bình thường khi CrCl > 80 ml/phút, suy thận nhẹ với CrCl = 50 – 79 ml/phút, suy thận trung bình với CrCl=30 – 49 ml/phút) và suy thận nặng với CrCl = 10 – 29 ml/phút. So với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, phơi nhiễm tenofovir trung bình (% CV) tăng từ 2.185 (12%) ng.giờ./ml ở những đối tượng có CrCl > 80 ml/phút, tương ứng 3.064 (30%) ng.giờ/ml, 6.009 (42%) ng.giờ/ml và 15.985 (45%) ng.giờ/ml ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình, nặng. Liều khuyến cáo ở những bệnh nhân suy thận, kèm theo tăng khoảng cách liều, được mong đợi là đem đến nồng độ đỉnh trong huyết tương cao hơn và nồng độ  $C_{min}$  thấp hơn ở những bệnh nhân suy thận so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Ý nghĩa lâm sàng của điều này vẫn chưa được biết rõ.

Ở những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (CrCl < 10 ml/phút) cần thăm phân máu, nồng độ của tenofovir tăng lên đáng kể trong 48 giờ đạt  $C_{max}$  trung bình là 1.032 ng/ml và  $AUC_{0-48h}$  trung bình là 42.857 ng.giờ/ml. Khuyến cáo điều chỉnh khoảng cách liều của tenofovir disoproxil fumarate 300 mg ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 50 ml/phút hoặc ở những bệnh nhân đã bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) và cần thăm phân máu.

Dược động học của tenofovir ở những bệnh nhân không thăm phân máu có độ thanh thải creatinine < 10 ml/phút và ở những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối được kiểm soát bằng thăm phân phức tạp hoặc các dạng thăm phân khác chưa được nghiên cứu.

#### *Suy gan*

Liều đơn 300 mg tenofovir disoproxil fumarate được sử dụng ở những bệnh nhân nhiễm không HIV, không HBV có mức độ suy gan khác nhau được xác định theo phân loại Child-Pugh Turcotte (CPT). Các thông số dược động học của tenofovir không bị thay đổi đáng kể ở những bệnh nhân suy gan gợi ý rằng không cần điều chỉnh liều ở những đối tượng này. Các giá trị  $C_{max}$  và  $AUC_{0-\infty}$  của tenofovir trung bình (%CV) tương ứng là 223 (34,8%) ng/ml và 2.050 (50,8%) ng.giờ/ml ở những đối tượng bình thường so với 289 (46,0%) ng/ml và 2,31 (43,5%) ng.giờ/ml ở những đối tượng suy gan trung bình và 305 (24,8%) ng/ml và 2.740 (44,0%) ở những đối tượng suy gan nặng.

#### *Dược động học nội bào*

Tenofovir diphosphate có thời gian bán thải nội bào là 10 giờ trong các tế bào đơn nhân trong máu ngoại vi ở trạng thái hoạt động và 50 giờ trong các tế bào đơn nhân trong máu ngoại vi ở trạng thái nghỉ.

### **DỮ LIỆU TIỀN LÂM SÀNG**

#### Efavirenz

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có nguy hiểm nào đặc biệt trên người ngoài những gì đã được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng nghiên cứu tính an toàn, dược lý, độc tính liều lặp lại và độc tính di truyền. Trong các nghiên cứu độc tính sinh sản, dị tật được ghi nhận ở 3 đến 20 bào thai/ khi cynomolgus sơ sinh được điều trị bằng efavirenz với các liều cho nồng độ efavirenz trong huyết tương tương tự với nồng độ trong huyết tương ở người. Các nghiên cứu tính sinh ung thư cho thấy có sự gia tăng biến cố trên gan và khối u ở phổi ở chuột nhắt cái nhưng không thấy ở chuột nhắt đực.

#### Lamivudine

Trong các nghiên cứu độc tính trên động vật, việc sử dụng lamivudine ở liều cao không có liên quan đến bất kỳ độc tính trên tạng lớn nào. Lamivudine không gây đột biến trong thí nghiệm trên vi khuẩn

*WAS*



nhưng cho thấy có hoạt tính trong một thử nghiệm độc tính tế bào *in vitro* và thử nghiệm lymphoma ở chuột nhắt. Lamivudine không gây độc tính di truyền *in vitro* ở các liều cho nồng độ trong huyết tương cao hơn khoảng 40 – 50 lần so với nồng độ phơi nhiễm trên lâm sàng. Do không thể chứng thực hoạt tính đột biến trên *in vitro* của lamivudine trong thử nghiệm *in vivo*, lamivudine không nên thể hiện độc tính di truyền ở những bệnh nhân đang được điều trị. Kết quả nghiên cứu độc tính dài hạn ở chuột nhắt và chuột cống không thể hiện bất kỳ nguy cơ độc tính sinh ung thư ở người.

### Tenofovir

Các nghiên cứu tiền lâm sàng được thực hiện trên chuột cống, chó và khỉ hé lộ cơ quan đích tác động ở đường tiêu hóa, thận, xương và tăng nồng độ phosphate huyết thanh. Độc tính trên xương được chẩn đoán là nhuyễn xương (ở khỉ) và giảm mật độ khoáng ở xương (ở chuột cống và chó). Phát hiện từ các nghiên cứu trên chuột cống và khỉ chỉ ra rằng có một sự giảm hấp thu phosphate ở ruột do thuốc có khả năng làm giảm thứ cấp mật độ khoáng ở xương. Tuy nhiên, không thể rút ra được kết luận về cơ chế đằng sau những độc tính này.

Các nghiên cứu trên hệ sinh sản đã được thực hiện trên chuột cống và thỏ. Không có ảnh hưởng nào trên sự kết đôi, các chỉ số khả năng sinh sản hoặc bất kỳ chỉ số mang thai và thai nào. Không có sự thay đổi nào trên mô mềm và mô xương. Tenofovir disoproxil fumarate làm giảm chỉ số sinh tồn và cân nặng của con non trong nghiên cứu độc tính chu sinh – sau sinh.

Các nghiên cứu độc tính di truyền cho thấy tenofovir disoproxil fumarate âm tính trong thử nghiệm vi nhân tùy xương ở chuột nhắt *in vivo* nhưng dương tính trong cảm ứng đột biến tiến trong thử nghiệm tế bào lymphoma ở chuột nhắt L5178Y *in vitro* khi có mặt hoặc vắng mặt sự hoạt hóa chuyển hóa S9. Tenofovir disoproxil fumarate dương tính ở hai trong ba nghiên cứu thử nghiệm Ames (chủng TA 1535), một khi có mặt S9 (tăng 6,2 đến 6,8 lần) và một khi không có S9. Tenofovir disoproxil fumarate cũng dương tính nhưng yếu trong *in vivo/in vitro* trên tế bào gan chuột cống nguyên thủy.

Tenofovir disoproxil fumarate không thể hiện bất kỳ khả năng gây ung thư trong nghiên cứu tính sinh ung thư ở chuột cống được cho uống thuốc trong thời gian dài. Nghiên cứu về tính sinh ung thư bằng đường uống trong thời gian dài ở chuột nhắt cho thấy tỷ lệ khối u tá tràng thấp, hầu như có liên quan đến nồng độ tenofovir disoproxil fumarate tại chỗ cao trong đường tiêu hóa ở liều 600 mg/kg/ngày. Trong khi cơ chế hình thành khối u chưa rõ, phát hiện này hầu như không tương thích ở người.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 1 lọ HDPE x 30 viên nén bao phim

### **CHỈ ĐỊNH**

Viên nén Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg là viên nén kết hợp cố định liều của tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine và efavirenz.

Thuốc được chỉ định để điều trị nhiễm virus HIV-1 ở người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên và cân nặng  $\geq 40$  kg) có khả năng ức chế virus đến nồng độ RNA HIV-1  $< 50$  bản sao/ml khi đang điều trị bằng phối hợp kháng retrovirus hơn 3 tháng. Bệnh nhân phải chưa từng thất bại virus học trong bất kỳ phác đồ kháng retrovirus nào trước đó.

Việc lựa chọn Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg để điều trị cho những bệnh nhân nhiễm HIV-1 đã từng điều trị bằng thuốc kháng retrovirus nên dựa trên kết quả xét nghiệm sự đề kháng của virus của từng bệnh nhân và/hoặc tiền sử điều trị của bệnh nhân.

Nên tham khảo hướng dẫn chính thức cho điều trị nhiễm HIV-1 (như hướng dẫn từ WHO)

### **LIỀU DÙNG & CÁCH DÙNG**

Việc điều trị nên được khởi đầu bởi thầy thuốc có kinh nghiệm trong việc kiểm soát nhiễm HIV-1.

### *Liều dùng*

*Người lớn và thanh thiếu niên:*

Liều khuyến cáo của Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg là 1 viên uống 1 lần/ngày.

Cách dùng: Nên uống nguyên viên Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg với nước.

Khuyến cáo uống Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg khi đói do thức ăn có thể làm tăng phơi nhiễm efavirenz và dẫn đến tăng tần suất tác dụng không mong muốn.

Đề cập thiện khả năng dung nạp efavirenz liên quan đến các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh, khuyến cáo sử dụng thuốc trước khi đi ngủ.

Phơi nhiễm tenofovir sẽ thấp hơn khoảng 35% sau khi uống Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg lúc đói so với khi sử dụng thuốc cùng với thức ăn. Ở những bệnh nhân giảm virus, sự phù hợp lâm sàng của sự suy giảm này còn hạn chế.

### *Trẻ em*

Không khuyến cáo sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg ở những trẻ em dưới 12 tuổi do thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

### *Người lớn tuổi*

Nên sử dụng cẩn trọng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg ở người lớn tuổi.

### *Điều chỉnh liều:*

Khi được chỉ định ngừng sử dụng 1 trong các thành phần của Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg hoặc khi cần điều chỉnh liều, nên sử dụng các chế phẩm riêng biệt của tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine và efavirenz. Vui lòng tham khảo tờ Tóm tắt đặc tính sản phẩm của các thuốc này.

Nếu Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg được sử dụng đồng thời với rifampicin, có thể cần nhắc bổ sung thêm efavirenz 200 mg/ngày (tổng cộng 800 mg).

### *Suy thận*

Không khuyến cáo sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg ở những bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng (độ thanh thải creatinine (CrCl) < 50 ml/phút). Việc sử dụng viên nén dạng phối hợp cố định liều không phù hợp cho những bệnh nhân suy thận trung bình hoặc suy thận nặng cần được điều chỉnh khoảng cách liều của lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate.

### *Suy gan*

Dược động học của Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan. Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận các tác dụng không mong muốn, đặc biệt là các triệu chứng trên hệ thống thần kinh có liên quan đến efavirenz.

Nếu ngừng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV, những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ bằng chứng của bùng phát viêm gan.

Nếu ngừng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg, nên xem xét thời gian bán thải dài của efavirenz và thời gian bán thải nội bào dài của tenofovir và lamivudine. Do sự thay đổi các thông số này giữa các bệnh nhân và các quan ngại liên quan đến sự phát triển đề kháng, nên tham khảo hướng dẫn điều trị HIV và xem xét lý do ngừng thuốc.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg bị chống chỉ định ở những bệnh nhân bị quá mẫn với tenofovir, lamivudine, efavirenz hoặc các thành phần khác của thuốc.

Không được sử dụng các chế phẩm dược liệu có chứa St. John's wort (*Hypericum perforatum*) trong khi đang sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg do nguy cơ giảm nồng độ trong huyết tương và giảm tác dụng lâm sàng của efavirenz.

Efavirenz làm giảm đáng kể nồng độ của voriconazole trong huyết tương trong khi voriconazole cũng làm tăng đáng kể nồng độ efavirenz trong huyết tương. Do Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg là viên nén kết hợp cố định liều, không thể thay đổi liều của efavirenz, do đó không được sử dụng đồng thời voriconazole và Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg.

### **THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG THUỐC**

#### **Chung**

Không nên sử dụng viên nén kết hợp cố định liều Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg đồng thời với các thuốc khác có chứa cùng thành phần hoạt chất, efavirenz, lamivudine hoặc tenofovir disoproxil fumarate. Không nên sử dụng đồng thời Tenofovir Disoproxil Fumarate/Efavirenz/Lamivudine 300 mg/300 mg/400 mg với các chất tương tự cytidine khác như emtricitabine. Không nên sử dụng đồng thời Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg với adefovir dipivoxil.

#### **Sự lây nhiễm HIV**

Điều trị bằng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg không chấm dứt được nguy cơ lây nhiễm HIV qua đường tình dục hoặc truyền máu, mặc dù nguy cơ có thể giảm đi. Bệnh nhân nên tiếp tục sử dụng các biện pháp ngăn ngừa lây nhiễm HIV.

#### **Didanosine**

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg và didanosine do phơi nhiễm với didanosine tăng đáng kể sau khi sử dụng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarate.

#### **Bệnh gan**

Tính an toàn và dược động học của efavirenz chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị bệnh gan trầm trọng. Do đó, Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg chỉ được sử dụng ở những nhóm bệnh nhân này nếu lợi ích vượt qua nguy cơ và được theo dõi tính an toàn một cách chặt chẽ.

#### **Độc tính trên gan**

*MAS*

Nồng độ transaminase tăng có thể xuất hiện vài tháng sau khi bắt đầu efavirenz và có thể xuất hiện thường xuyên hơn ở những bệnh nhân đồng nhiễm HBV và/hoặc HCV. Khuyến cáo ngừng thuốc nếu có triệu chứng của độc tính trên gan hoặc nếu nồng độ transaminase > 10 lần giới hạn bình thường trên.

Suy gan xuất hiện ở những bệnh nhân không có bệnh gan từ trước hoặc các yếu tố nguy cơ có thể xác định được khác. Nên cân nhắc theo dõi enzyme gan ở những bệnh nhân không bị suy gan từ trước hoặc các yếu tố nguy cơ khác.

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

Bệnh nhân viêm gan B hoặc C mạn tính và được điều trị bằng phác đồ kháng retrovirus kết hợp có nguy cơ tăng các tác dụng không mong muốn trên gan và có thể gây tử vong.

Bác sỹ nên tham khảo các hướng dẫn điều trị HIV hiện hành để kiểm soát một cách tối ưu tình trạng nhiễm HIV ở những bệnh nhân đồng nhiễm với HBV.

Lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate cũng có hoạt tính kháng lại HBV. Do đó, ngừng sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV có thể liên quan đến bùng phát viêm gan cấp trầm trọng. Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV ngừng sử dụng Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg phải được theo dõi chặt chẽ cả trên lâm sàng và các xét nghiệm trong ít nhất 4 tháng sau khi ngừng điều trị bằng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg. Nếu phù hợp, có thể tái điều trị với phác đồ kháng viêm gan B đặc hiệu. Ở những bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, không khuyến cáo ngừng điều trị do bùng phát viêm gan sau điều trị có thể dẫn đến hiện tượng gan mất bù.

#### *Phát ban*

Phát ban nhẹ đến trung bình rất thường gặp trong vòng 2 tuần đầu sau khi bắt đầu điều trị bằng efavirenz và không cần phải ngừng điều trị. Phát ban thường hồi phục trong vòng 2 tuần. Phát ban hoặc hồng ban nặng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, cần ngưng điều trị ngay lập tức.

#### *Ảnh hưởng lên tâm thần và hệ thần kinh trung ương*

Tác dụng không mong muốn lên tâm thần và hệ thần kinh trung ương rất phổ biến sau khi sử dụng efavirenz. Những triệu chứng này xuất hiện trong vòng tuần đầu điều trị và luôn luôn phục hồi trong vòng 4 tuần điều trị. Có thể có tác dụng cộng hợp với rượu và các thuốc có tác động lên tâm thần khác. Bệnh nhân nên được khuyến khích nếu họ có các triệu chứng như trầm cảm nặng, loạn tâm thần hoặc có ý nghĩ tự tử, họ cần liên hệ với bác sỹ hoặc trung tâm chăm sóc sức khỏe ngay để xác định lợi ích/nguy cơ của việc tiếp tục điều trị.

#### *Chức năng thận*

Tenofovir chủ yếu được bài tiết bởi thận thông qua sự phối hợp của lọc ở cầu thận và bài tiết chủ động ở ống thận. Do đó, sự thanh thải giảm ở những bệnh nhân bị suy chức năng thận. Có những dữ liệu còn giới hạn về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarate ở những bệnh nhân suy chức năng thận (<80 ml/phút). Ở những bệnh nhân này, Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg chỉ được sử dụng nếu lợi ích của việc điều trị vượt qua nguy cơ có thể xảy ra.

Ở những bệnh nhân suy thận trung bình đến nặng, thời gian bán thải của lamivudine trong huyết tương tăng lên do giảm độ thanh thải. Khuyến cáo giảm liều cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 50 ml/phút.

*MAP*

Không khuyến cáo sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 50 ml/phút, do không thể giảm liều phù hợp khi sử dụng viên nén kết hợp cố định liều.

Suy thận, tổn thương thận, gia tăng creatinine, phosphate máu thấp và bệnh ống lượn gần (bao gồm hội chứng Fanconi) đã được báo cáo khi sử dụng tenofovir disoproxil fumarate trên lâm sàng. Khuyến cáo tính toán độ thanh thải creatinine ở tất cả bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị và khi phù hợp trên lâm sàng trong quá trình điều trị bằng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg. Định kỳ theo dõi độ thanh thải creatinin và phosphate huyết thanh ở những bệnh nhân có nguy cơ tổn thương thận.

Ở những bệnh nhân nhận tenofovir disoproxil fumarate, nên đánh giá lại chức năng thận trong vòng 1 tuần, bao gồm đo glucose máu, kali máu và nồng độ glucose niệu, nếu phosphate huyết thanh < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) hoặc độ thanh thải creatinin giảm dưới 50 ml/phút.

Cần nhắc việc tạm ngưng điều trị bằng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine dưới 50 ml/phút hoặc có phosphate huyết thanh giảm dưới 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l)

Nên tránh sử dụng đồng thời Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg với các thuốc độc thận (như aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2). Nếu không thể tránh khỏi việc sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarate và các thuốc gây độc thận, nên theo dõi chức năng thận mỗi tuần.

#### ***Ảnh hưởng lên xương***

Trong một nghiên cứu lâm sàng được kiểm soát. Sự suy giảm mật độ xương ở cột sống và thay đổi các chỉ dấu sinh học của xương so với ban đầu được ghi nhận ở cả hai nhóm điều trị, nhưng lớn hơn đáng kể ở nhóm điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarate so với nhóm đối chứng được điều trị bằng stavudine (cả hai được kết hợp với lamivudine và efavirenz) trong 144 tuần. Giảm mật độ xương ở hông lớn hơn đáng kể ở nhóm này cho tới tuần 96 tuần. Tuy nhiên, không gia tăng nguy cơ gãy hoặc bằng chứng của các bất thường xương trong 144 tuần.

Tenofovir được nghiên cứu ở những trẻ em từ 12 tuổi trở lên nhiễm HIV-1. Trong điều kiện bình thường, mật độ xương tăng nhanh chóng trong nhóm tuổi này. Trong nghiên cứu này, tốc độ tích lũy xương trung bình ít hơn ở nhóm được điều trị bằng tenofovir so với nhóm giả dược. Tăng trưởng chiều cao không bị ảnh hưởng. Chỉ dấu chu chuyển xương ở nhóm trẻ em từ 12 tuổi trở lên được điều trị bằng tenofovir gợi ý có tăng chu chuyển xương, phù hợp với những tác dụng được ghi nhận ở người lớn. Do tenofovir có thể ảnh hưởng trên sự chuyển hóa xương, chỉ sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg ở trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi nếu lợi ích đạt được vượt qua nguy cơ.

Các bất thường trên xương (hiếm khi góp phần vào gãy xương) có thể liên quan đến bệnh ống lượn gần. Nếu nghi ngờ có các bất thường trên xương, cần phải hội chẩn.

#### ***Nhiễm toan acid lactic***

Nhiễm toan acid lactic là một biến chứng tuy hiếm nhưng nghiêm trọng, có thể đe dọa tính mạng có liên quan đến việc sử dụng các thuốc ức chế enzyme phiên mã ngược nucleoside (NRTI). Nhiều thuốc khác trong nhóm này đã biết là gây nhiễm toan acid lactic. Các dữ liệu tiền lâm sàng và lâm sàng gợi ý rằng nguy cơ xuất hiện nhiễm toan acid lactic, thường được cho là ảnh hưởng của các thuốc tương tự nucleoside, là rất thấp đối với tenofovir disoproxil fumarate và lamivudine. Tuy nhiên,

không thể loại trừ nguy cơ này. Nhiễm toan acid lactic có thể xuất hiện sau một vài đến nhiều tháng điều trị bằng NRTI. Những bệnh nhân tăng lactate máu có thể không có triệu chứng hoặc trầm trọng, hoặc có thể có các triệu chứng không đặc hiệu như khó thở, mệt mỏi, buồn nôn, nôn, tiêu chảy và đau bụng. Các yếu tố nguy cơ của nhiễm toan acid lactic do NRTI bao gồm phụ nữ và béo phì. Cần phải theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân có nguy cơ cao. Rà soát tăng lactate máu ở những bệnh nhân không triệu chứng được điều trị bằng NRTI, tuy nhiên không khuyến cáo sử dụng. Bệnh nhân có triệu chứng luôn luôn có nồng độ > 5 mmol/l và cần ngừng tất cả NRTI. Nồng độ acid lactic > 10 mmol/l luôn luôn cần được cấp cứu.

### ***Loạn dưỡng mỡ và rối loạn chuyển hóa***

Thuốc kháng retrovirus dạng phối hợp có liên quan đến sự tái phân bố mỡ của cơ thể (loạn dưỡng mỡ) ở những bệnh nhân nhiễm HIV. Trong khi có những bằng chứng đáng kể của tác dụng phụ này đối với thuốc kháng retrovirus khác, bằng chứng về mối quan hệ nhân quả đối với tenofovir, lamivudine và efavirenz lại yếu, việc chuyển từ một chất tương tự thymidine (như stavudine) sang tenofovir làm tăng mỡ ở chân tay ở những bệnh nhân bị teo mô mỡ. Nguy cơ teo mô mỡ tăng có liên quan đến tuổi cao, thời gian điều trị kháng retrovirus dài hơn và rối loạn chuyển hóa có liên quan. Kiểm tra lâm sàng bao gồm đánh giá các dấu hiệu thực thể của tái phân bố mỡ. Cần cân nhắc đo lipid huyết thanh và glucose huyết lúc đói cũng như kiểm soát rối loạn lipid.

### ***Rối loạn chức năng ty thể***

Các thuốc tương tự nucleoside và nucleotide đã được xác định trên *in vitro* và *in vivo* gây tổn thương ty thể ở các mức độ khác nhau. Có các báo cáo rối loạn chức năng ty thể ở trẻ sơ sinh âm tính với HIV phơi nhiễm với thuốc tương tự nucleoside trong tử cung và/hoặc sau sinh. Tác dụng không mong muốn chính được báo cáo là rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính) và các rối loạn chuyển hóa (tăng lactate máu, tăng lipase máu). Những biến cố này thường thoáng qua. Một vài rối loạn thần kinh khởi phát muộn đã được báo cáo (tăng trương lực cơ, co giật, hành vi bệnh lý). Hiện vẫn chưa biết rối loạn thần kinh thoáng qua hay vĩnh viễn. Bất kỳ trẻ nào phơi nhiễm với thuốc tương tự nucleoside và nucleotide trong tử cung, ngay cả trẻ âm tính với HIV, cần được theo dõi bằng thăm khám lâm sàng và xét nghiệm và cần được đánh giá đầy đủ khả năng rối loạn chức năng ty thể trong trường hợp có các dấu hiệu hoặc triệu chứng phù hợp. Những phát hiện này không ảnh hưởng đến các khuyến cáo quốc gia hiện hành trong việc sử dụng thuốc kháng retrovirus ở phụ nữ có thai để ngăn ngừa lây truyền dọc HIV.

### ***Viêm tụy***

Nên ngừng ngay lập tức Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg nếu các dấu hiệu, triệu chứng lâm sàng và các kết quả xét nghiệm bất thường gợi ý xuất hiện viêm tụy.

### ***Nhiễm khuẩn cơ hội***

Bệnh nhân sử dụng các phác đồ kháng retrovirus có thể tiếp tục nhiễm khuẩn cơ hội và các biến chứng khác của HIV. Do đó, nên duy trì theo dõi chặt chẽ bệnh nhân bởi bác sĩ có kinh nghiệm điều trị HIV.

### ***Hội chứng phục hồi miễn dịch***

Ở những bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch trầm trọng từ trước, trong vài tuần hoặc tháng đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị bằng phối hợp ART, một phản ứng viêm đối với những bệnh cơ hội không triệu chứng hoặc bệnh cơ hội còn lại (như viêm võng mạc do CMV, nhiễm mycobacteria, viêm

*MS*

phổi do pneumocystis) có thể xảy ra sinh và gây các tình trạng lâm sàng nghiêm trọng hoặc làm trầm trọng hơn triệu chứng bệnh. Điều trị khi cần thiết.

### **Hoại tử xương**

Mặc dù nguyên nhân được cho là do nhiều yếu tố (bao gồm sử dụng corticosteroid, tiêu thụ rượu, suy giảm miễn dịch trầm trọng, chỉ số khối của cơ thể cao hơn), các trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo, đặc biệt ở những bệnh nhân mắc HIV tiến triển và/hoặc phơi nhiễm trong thời gian dài với phối hợp thuốc kháng retrovirus. Bệnh nhân nên được khuyến khích tham vấn y khoa nếu họ bị nhức và đau khớp, cứng khớp hoặc cử động khó khăn.

### **Bệnh nhân cao tuổi**

Hầu hết bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bị suy giảm, do đó nên cân trọng trong khi điều trị cho bệnh nhân cao tuổi bằng tenofovir disoproxil fumarate.

### **Các tá dược**

Bệnh nhân có các bệnh di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

Mỗi viên thuốc này có chứa 1,9 mmol (43 mg) natri. Bệnh nhân đang trong chế độ kiểm soát natri cần thận trọng khi sử dụng thuốc này.

**Cảnh báo: Thuốc có chứa Lactose.**

## **TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC**

### **Tương tác với lamivudine**

Sử dụng đồng thời với trimethoprim/sulfamethoxazole dẫn đến tăng 40% diện tích dưới đường cong của lamivudine. Không cần điều chỉnh liều của Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg. Lamivudine không có ảnh hưởng trên dược động học của trimethoprim hoặc sulfamethoxazole.

### **Tương tác với tenofovir**

#### **Didanosine**

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarate và didanosine.

#### **Thuốc thải trừ bởi thận**

Do tenofovir được đào thải chủ yếu bởi thận, sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarate với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh đào thải chủ động ở ống thận thông qua các protein vận chuyển hOAT 1, hOAT 3 hoặc MRP 4 (như cidofovir) có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của tenofovir và/hoặc các thuốc sử dụng đồng thời.

Nên tránh sử dụng tenofovir disoproxil fumarate đồng thời với các thuốc gây độc cho thận, như aminoglycoside, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2.

Tacrolimus có thể ảnh hưởng chức năng thận, khuyến cáo theo dõi chặt chẽ khi sử dụng thuốc này đồng thời với tenofovir disoproxil fumarate.

### **Tương tác với efavirenz**

Efavirenz được đào thải qua chuyển hóa ở gan, chủ yếu được xúc tác bởi cytochrome đa hình di truyền CYP450 isoform CYP2B6, nhưng cũng được xúc tác bởi CYP3A. Do đó, những chất làm thay đổi hoạt động của CYP2B6 hoặc CYP3A có thể thay đổi nồng độ của efavirenz.

*MAS*

Efavirenz là một chất cảm ứng các enzyme cytochrome P450 như CYP3A4 quan trọng trên lâm sàng, do đó có thể có các tương tác với các thuốc được chuyển hóa bởi con đường này. *In vitro*, efavirenz cũng ức chế UDP-glucuronosyl transferases, CYP3A4, CYP2C9 và CYP2C19. Trong phần lớn trường hợp mà efavirenz tương tác *in vivo* với các cơ chất đã biết của CYP3A, kết quả cuối cùng sau khi dùng nhiều liều là giảm phơi nhiễm toàn thân với thuốc tương tác với efavirenz. Mặc dù efavirenz có thể hoạt động *in vivo* như một chất ức chế CYP3A4 sau liều đầu tiên nhưng không chắc rằng sẽ xảy ra một khi có sự cảm ứng CYP3A4.

Không nên sử dụng efavirenz đồng thời với terfenadine, astemizole, cisapride pimozone, bepridil hoặc các dẫn chất ergot (nấm cựa gà), do nó có thể dẫn đến thay đổi nồng độ trong huyết tương của những thuốc này.

**Bảng 1: Tương tác thuốc của Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg**

Danh sách tương tác thuốc sau đây không được xem là hoàn toàn đầy đủ nhưng mang tính chất đại diện cho các nhóm thuốc cần cân trọng khi sử dụng (tăng phơi nhiễm được biểu thị là “↑”, giảm phơi nhiễm được biểu thị là “↓”, không thay đổi là “↔”, 3 lần/ngày là “t.i.d.”, 2 lần/ngày là “b.i.d.”, và 1 lần/ngày là “q.d.”)

Các thuốc điều trị	Tương tác thuốc	Khuyến cáo liên quan đến việc sử dụng đồng thời
<b>THUỐC KHÁNG KHUẨN</b>		
<i>Thuốc kháng retrovirus</i>		
<i>Các thuốc tương tự nucleoside</i> Zidovudine Stavudine Abacavir	Không có tương tác	
Abacavir/tenofovir		Không nên sử dụng đồng thời abacavir và Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg, do tác dụng hiệp đồng cộng của abacavir bị giới hạn hoặc bị mất.
Emtricitabine/lamivudine		Không nên sử dụng đồng thời emtricitabine và Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg, do sự tương tự giữa emtricitabine và lamivudine và hậu quả là mất tác dụng

MAS



		hiệp đồng cộng.
<b>Didanosine</b> (400 mg q.d.)/ tenofovir	Didanosine AUC ↑ 40-60%	Nguy cơ tác dụng không mong muốn do didanosine (như tăng viêm tụy, nhiễm toan acid lactic, và có thể giảm đáng kể tế bào CD4) khi sử dụng đồng thời. Didanosine 250 mg dùng đồng thời với tenofovir trong nhiều phối hợp kháng virus khác nhau có liên quan đến tỷ lệ thất bại virus học cao. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg và didanosine.
<i>Thuốc ức chế enzyme phiên mã ngược không nucleoside</i> <b>Nevirapine</b> <b>Etravirine</b>		Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg do bổ sung độc tính và không có lợi ích về hiệu quả.
<i>Thuốc ức chế protease</i>		
<b>Fosamprenavir/ritonavir</b> (700/100 mg b.i.d.)/efavirenz	Amprenavir $C_{đáy} \downarrow 17\%$ Không có tương tác với phác đồ dùng 2 lần/ngày ở trạng thái ổn định.	Không cần thiết điều chỉnh liều.
<b>Fosamprenavir/ritonavir</b> (1400/200 mg q.d.)/efavirenz	Amprenavir $C_{min}: \downarrow 36\%$ ở trạng thái ổn định.	Tránh sử dụng đồng thời Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg và

*MAS*

		phác đồ fosamprenavir 1 lần/ngày
<b>Saquinavir HCG/ritonavir</b> (1000/100mg b.i.d.)/efavirenz	Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng được ghi nhận.	Các dữ liệu có sẵn không đủ để khuyến cáo liều cho saquinavir kèm hoặc không kèm ritonavir, khi sử dụng đồng thời với Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với saquinavir kèm hoặc không kèm ritonavir.
<b>Indinavir</b> (800 mg t.i.d.) / efavirenz	Indinavir AUC ↓ 31%, C <sub>đáy</sub> ↓ 40%	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg với indinavir một mình (không được hỗ trợ bởi ritonavir).
<b>Indinavir/ritonavir</b> (800/100 mg t.i.d.) / efavirenz	Indinavir AUC <sub>ss</sub> ↓ 25%, C <sub>đáy</sub> ↓ 50%	Chỉ sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg với indinavir được hỗ trợ bởi ritonavir khi có thể theo dõi nồng độ của indinavir trong huyết tương.
<b>Ritonavir</b> (500 mg b.i.d.) / efavirenz	Các nghiên cứu tương tác cho thấy tăng AUC của cả ritonavir và efavirenz ở mức độ trung bình.	Tránh sử dụng đồng thời Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg với liều đầy đủ của ritonavir do khả năng dung nạp thấp.
<b>Nelfinavir</b> (nhiều liều khác nhau) / efavirenz	Các nghiên cứu tương tác đưa ra các kết quả biến thiên, bao gồm tăng 20% trong AUC và C <sub>min</sub> của nelfinavir, cũng như giảm 25% AUC và 45% C <sub>min</sub> .	Chỉ khuyến cáo sử dụng đồng thời Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg khi có thể theo dõi nồng độ của nelfinavir trong huyết

NAS

		trong.
<b>Viên nang mềm hoặc dung dịch uống Lopinavir/ritonavir / efavirenz</b>	Giảm đáng kể phơi nhiễm với lopinavir.	Dữ liệu có sẵn không đủ để khuyến cáo liều của lopinavir/ritonavir khi sử dụng cùng với Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời lopinavir/ritonavir và Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg.
<b>Viên nén Lopinavir/ritonavir (400/100 mg b.i.d.)</b>	Lopinavir $C_{min} \downarrow \approx 40\%$	
(500/125 mg b.i.d.) /efavirenz	Nồng độ của lopinavir: tương tự với lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 lần/ngày không kèm efavirenz	
<b>Lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg b.i.d.)</b>	Lopinavir/ritonavir: Không có ảnh hưởng đáng kể trên các thông số dược động học của lopinavir/ritonavir.	
/tenofovir	Tenofovir: AUC: $\uparrow 32\%$ $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ $C_{min}$ : $\uparrow 51\%$	
<b>Atazanavir/ritonavir / tenofovir disoproxil fumarate (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)</b>	Atazanavir: AUC: $\downarrow 25\%$ ( $\downarrow 42$ đến $\downarrow 3$ ) $C_{max}$ : $\downarrow 28\%$ ( $\downarrow 50$ đến $\uparrow 5$ ) $C_{min}$ : $\downarrow 26\%$ ( $\downarrow 46$ đến $\uparrow 10$ ) Sử dụng đồng thời atazanavir/ritonavir với tenofovir dẫn đến tăng phơi nhiễm với tenofovir. Nồng độ	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời atazanavir/ritonavir và Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg.

*Handwritten signature*

	tenofovir cao hơn có thể làm nặng hơn các tác dụng không mong muốn do tenofovir, bao gồm các rối loạn về thận.	
<b>Atazanavir/ritonavir/ efavirenz</b> (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., tất cả đều sử dụng cùng với thức ăn)	Atazanavir: AUC: ↔* (↓9% đến ↑10%) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 đến ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓31 đến ↓51)	
<b>Atazanavir/ritonavir/ efavirenz</b> (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., tất cả đều sử dụng cùng với thức ăn)	Atazanavir: AUC: ↔*/** (↓10% đến ↑26%) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓5% đến ↑26%) C <sub>min</sub> : ↑12%*/** (↓16 đến ↑49) (Cảm ứng CYP3A4).  * Khi so sánh với atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. vào buổi tối không kèm efavirenz. Giảm C <sub>min</sub> của atazanavir có thể tác động tiêu cực lên hiệu quả của atazanavir.  ** dựa trên so sánh tiền sử. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời efavirenz với atazanavir/ritonavir.	
<b>Tipranavir/ritonavir / efavirenz</b>	Còn thiếu dữ liệu phù hợp về tương tác giữa phác đồ tipranavir đã duyệt và efavirenz.	Nên tránh phối hợp Tenofovir Disoproxil Fumarate/ Lamivudine/ Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg và tipranavir/ritonavir.
<b>Darunavir/ritonavir (300/100 mg b.i.d) / efavirenz</b>	Darunavir AUC <sub>ss</sub> ↓ 13%, C <sub>min</sub> ↓ 31%. Efavirenz AUC ↑ 21%,	Ý nghĩa lâm sàng của sự thay đổi nồng độ của darunavir và efavirenz chưa được thiết lập và có thể thay đổi phụ thuộc vào có đề kháng với darunavir hay không.

*WAS*

<b>Darunavir/ritonavir</b> (300 mg/100 mg b.i.d.) / tenofovir	$C_{min}$ ↑ 17%  Darunavir: Không có ảnh hưởng đáng kể trên các thông số dược động học của darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% $C_{min}$ : ↑ 37%	Nên sử dụng một cách thận trọng khi phối hợp darunavir/ritonavir với Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg.
<b>Thuốc đối kháng CCR-5</b>		
<b>Maraviroc</b> (100 mg b.i.d.) / efavirenz 600 mg q.d	Maraviroc AUC: ↓ 45% $C_{max}$ : ↓ 51%	Khi điều trị đồng thời với maraviroc và efavirenz khi không kèm một thuốc ức chế protease được hỗ trợ bởi ritonavir, liều của maraviroc nên tăng lên 600 mg 2 lần/ngày. Đối với các phối hợp khác, vui lòng tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc có chứa maraviroc.
<b>Thuốc ức chế vận chuyển chuỗi enzyme integrase</b>		
<b>Raltegravir</b> (liều đơn 400 mg) / efavirenz	Raltegravir AUC ↓ 36%	Không cần điều chỉnh liều nếu sử dụng đồng thời Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg và raltegravir.
<b>Raltegravir</b> (400 mg b.i.d.) / tenofovir	Raltegravir AUC ↑ 49% $C_{max}$ ↑ 64%	
<b>Thuốc kháng nấm</b>		
<b>Ketoconazole</b> (liều đơn 400 mg; efavirenz 600 mg đến trạng thái ổn định) / efavirenz	Ketoconazole AUC ↓ 72%	Cần nhắc thay thế thuốc kháng nấm khác hoặc theo dõi nồng độ thuốc trong máu (therapeutic drug monitoring - TDM)
<b>Itraconazole</b> (200 mg b.i.d.) / efavirenz	Itraconazole AUC <sub>ss</sub> ↓ 39%, $C_{min}$ ↓ 44%	Cần nhắc thay thế thuốc kháng nấm khác hoặc theo dõi nồng độ thuốc trong máu (therapeutic drug monitoring -

NAS

		TDM)
<b>Posaconazole (400 mg b.i.d./400 mg q.d.) / efavirenz</b>	Posaconazole: AUC ↓50% C <sub>max</sub> ↓ 45%	Nên tránh sử dụng đồng thời posaconazole và efavirenz.
<b>Fluconazole (200 mg q.d.) / efavirenz</b>	Không có tương tác đáng kể	
<b>Voriconazole (200 b.i.d.) / efavirenz (600mg)</b>	Không có dữ liệu sẵn có	Không nên sử dụng đồng thời với efavirenz và voriconazole ở liều thông thường.
<b>Voriconazole (200 mg b.i.d.) / efavirenz 400 mg q.d)</b>	Voriconazole AUC <sub>ss</sub> : ↓ 77%; Efavirenz AUC <sub>ss</sub> : ↑ 44%	Liều efavirenz đã giảm với liều thông thường của voriconazole dẫn đến thay đổi đáng kể được động học của cả hai thuốc và do đó không được sử dụng.
<b>Voriconazole (400 mg b.i.d.) / efavirenz 300 mg q.d)</b>	Voriconazole AUC <sub>ss</sub> ↓ 7%; Efavirenz AUC <sub>ss</sub> ↑ 17%; Cả hai được so sánh với liều thông thường của voriconazole và efavirenz (tương ứng 200 mg b.i.d và 600 mg q.d)	Nếu cần thiết phải sử dụng đồng thời, nên sử dụng voriconazole ở liều 400 mg b.i.d và efavirenz ở liều 300 mg q.d. Do không thể giảm liều efavirenz đến liều này khi sử dụng dạng kết hợp Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/ Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg, nên sử dụng các chế phẩm thay thế của efavirenz, tenofovir và lamivudine.
<b>Thuốc kháng sinh/kháng lao</b>		
<b>Clarithromycin (500 mg b.i.d, đa liều) / efavirenz</b>	Clarithromycin AUC ↓ 39%; 14-OH-clarithromycin AUC ↑ 34%	Ý nghĩa lâm sàng (nếu có) của những thay đổi này trong phơi nhiễm với clarithromycin chưa được biết rõ. Phát ban với tần suất cao đã được ghi nhận khi thuốc được sử dụng đồng thời ở người tình nguyện khỏe mạnh. Cân nhắc thay thế bằng azithromycin nếu có

*NAS*

		thể.
<b>Azithromycin</b> (liều đơn 600 mg) / efavirenz (400 mg 1 lần/ngày)	Không có tương tác dược động học có ý nghĩa trên lâm sàng.	Không cần điều chỉnh liều.
<b>Rifampicin</b> (600 mg q.d, đa liều) / efavirenz	Efavirenz AUC ↓ 26%, C <sub>min</sub> ↓ 32%	Khi điều trị đồng thời, nên cân nhắc tăng liều efavirenz từ 600 mg đến 800 mg q.d.
<b>Rifabutin</b> (300 mg q.d) / efavirenz	Rifabutin AUC <sub>ss</sub> ↓ 38%	Tăng liều rifabutin khoảng 50% nếu sử dụng đồng thời
<i>Thuốc kháng sốt rét</i>		
<b>Atovaquone</b> <b>Chloroquine</b> <b>Mefloquine</b> <b>Proguanil,</b> <b>Sulfadoxine</b> <b>Pyrimethamine</b> / efavirenz	Chưa có nghiên cứu tương tác chính thức. Các tương tác thuốc và tính an toàn khi sử dụng đồng thời với efavirenz chưa được đánh giá một cách hệ thống, theo lý thuyết hầu như không có tương tác thuốc đáng kể với efavirenz.	
<b>Amodiaquine/artesunate</b> (600/250 mg q.d.) / efavirenz	Một nghiên cứu tương tác (efavirenz ở trạng thái ổn định) kết thúc sau khi 2 đối tượng đầu tiên gia tăng enzyme gan đáng kể nhưng không có triệu chứng sau một chu kỳ 3 ngày sử dụng amodiaquine. AUC của amodiaquine ↑ tương ứng 114 và 302%	Có thể tăng độc tính trên gan. Tránh phối hợp.
<b>Quinine</b> / efavirenz	Chưa có nghiên cứu chính thức về tương tác. Quinine được chuyển hóa rộng rãi bởi CYP3A. Sử dụng đồng thời với efavirenz có thể làm giảm phơi nhiễm quinine và giảm tác dụng kháng sốt rét.	Nếu có thể, nên thay thế quinine bằng thuốc khác khi sử dụng phối hợp với efavirenz .
<b>Lumefantrine, halofantrine</b> / efavirenz	Không có nghiên cứu tương tác thuốc chính thức được thực hiện. Những thuốc này được chuyển hóa bởi CYP3A, do đó, sử dụng đồng thời với	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.

NAS

	efavirenz có thể làm giảm phổi nhiễm.	
<b>Artemisinin và dẫn chất của nó/ efavirenz</b>	Các nghiên cứu tương tác thuốc chính thức chưa được thực hiện. Artemisinin và dẫn chất của nó được biến đổi thành chất chuyển hóa có hoạt tính bởi CYP3A. Phổi nhiễm có thể giảm bởi efavirenz. Thiếu số liệu thực nghiệm và chưa biết hậu quả lâm sàng có thể xảy ra.	
<b>THUỐC KHÁNG VIRUS HBV</b>		
<b>Adefovir dipivoxil / tenofovir</b>	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Không nên sử dụng đồng thời Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/ Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg với adefovir dipivoxil do mất tác dụng hiệp đồng cộng.
<b>Entecavir (1 mg q.d.)</b>	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Không có tương tác dược động học đáng kể trên lâm sàng khi sử dụng đồng thời Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/ Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg với entecavir.
<b>THUỐC CHỐNG CO GIẬT</b>		
<b>Carbamazepine (400 mg q.d.) / efavirenz</b>	Carbamazepine AUC <sub>ss</sub> : ↓ 27%, C <sub>min</sub> ↓ 35%; Efavirenz AUC <sub>ss</sub> : ↓ 36%, C <sub>min</sub> ↓ 47%	Nên tránh sử dụng đồng thời trừ khi có thể theo dõi nồng độ trong huyết tương của carbamazepine và efavirenz.
<b>Phenytoin / efavirenz</b>	Chưa có nghiên cứu tương tác được thực hiện. Có thể tăng độ thanh thải phenytoin và efavirenz.	Tránh sử dụng đồng thời trừ khi có thể theo dõi nồng độ của phenytoin và efavirenz trong huyết tương.
<b>Valproic acid (250 mg b.i.d.) / efavirenz</b>	Hầu như không có tương tác đáng kể.	



<b>Vigabatrin</b>	Hầu như không có tương tác đáng kể.	Có thể sử dụng đồng thời Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg và vigabatrin mà không cần điều chỉnh liều.
<b>THUỐC TIM MẠCH</b>		
<i>Thuốc chẹn kênh calci</i>		
<b>Diltiazem</b> (240 mg q.d.) / efavirenz	Diltiazem: AUC: ↓ 69% Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37%	Theo dõi ảnh hưởng trên lâm sàng của diltiazem và tăng liều nếu cần thiết.
<b>Verapamil, felodipine, nifedipine, nifedipine, nifedipine /</b> efavirenz	Chưa nghiên cứu tương tác thuốc. Phối nhiễm với thuốc chẹn kênh calci hầu như bị giảm khi sử dụng đồng thời với efavirenz.	Theo dõi ảnh hưởng trên lâm sàng và tăng liều thuốc chẹn kênh calci nếu cần thiết.
<i>Các thuốc hạ lipid</i>		
<b>Atorvastatin</b> (10 mg q.d.) / efavirenz	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% Tổng phần có hoạt tính: AUC: ↓ 34%	Nên định kỳ theo dõi nồng độ của cholesterol và tăng liều của atorvastatin trong trường hợp hiệu quả không đầy đủ.
<b>Pravastatin</b> (40 mg q.d.) / efavirenz	Pravastatin: AUC: ↓ 40%	Nên định kỳ theo dõi nồng độ của cholesterol và tăng liều của pravastatin trong trường hợp hiệu quả không đầy đủ.
<b>Simvastatin</b> 40 mg q.d.) / efavirenz	Simvastatin: AUC: ↓ 69% Tổng phần có hoạt tính: AUC: ↓ 60%	Nên định kỳ theo dõi nồng độ của cholesterol và tăng liều của simvastatin trong trường hợp hiệu quả không đầy đủ.
<b>Rosuvastatin</b> / efavirenz	Tương tác chưa rõ. Rosuvastatin được đào thải phần lớn dưới dạng không đổi trong phân, do đó, không có tương tác thuốc trong chuyển hóa với efavirenz.	

*NVAE*

<b>THUỐC TRÁNH THAI CÓ CHỨA HORMON</b>		
<b>Ethinylestradiol/norgestimate</b> (0,035 mg + 0,25 mg q.d) / efavirenz	Không thay đổi phơi nhiễm ethinylestradiol. Levonorgestrel AUC ↓ 83%, Norelgestromin AUC ↓ 64% (chất chuyển hóa có hoạt tính).	Nên sử dụng biện pháp tránh thai đáng tin cậy cùng với thuốc tránh thai đường uống.
<b>DMPA</b> (tiêm bắp liều đơn 150 mg) / efavirenz	Dược động học và hiệu quả của DMPA không bị thay đổi do điều trị đồng thời với efavirenz.	Do thông tin còn hạn chế, phải sử dụng biện pháp tránh thai đáng tin cậy cùng với thuốc tránh thai có chứa hormon.
<b>Etonogestrel</b> (que cấy) / efavirenz	Tương tác thuốc chưa được nghiên cứu. Có thể giảm phơi nhiễm etonogestrel do sự cảm ứng CYP3A của efavirenz. Đôi khi có những báo cáo hậu mại về việc mất hiệu quả tránh thai của etonogestrel ở những bệnh nhân phơi nhiễm với efavirenz.	Phải sử dụng biện pháp tránh thai đáng tin cậy cùng với thuốc tránh thai đường uống.
<b>THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH</b>		
<b>Tacrolimus, cyclosporine,</b> <b>sirolimus</b> / efavirenz	Tương tác thuốc chưa được nghiên cứu chính thức. Giảm phơi nhiễm với các thuốc làm suy giảm miễn dịch có thể được mong đợi khi sử dụng đồng thời với efavirenz.	Có thể cần điều chỉnh liều của thuốc ức chế miễn dịch. Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ nồng độ thuốc ức chế miễn dịch trong ít nhất 2 tuần (cho tới khi đạt nồng độ ở trạng thái ổn định) khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị bằng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavi- renz 300 mg/300 mg/400 mg.
<b>CÁC THUỐC KHÁC</b>		
<b>Methadone</b> / efavirenz	Methadone AUC ↓ 52%	Theo dõi các triệu chứng cai thuốc và tăng liều methadone nếu cần thiết.
<b>Buprenorphine</b> / efavirenz	Buprenorphine	Theo dõi các triệu chứng cai

*Handwritten signature*

	AUC ↓ 50%; Norbuprenorphine AUC ↓ 71% (chất chuyển hóa có hoạt tính) Mặc dù, giảm phơi nhiễm với các thuốc này, không có bệnh nhân nào trong nghiên cứu thể hiện các triệu chứng cai thuốc.	thuốc và tăng liều buprenorphine nếu cần thiết.
<b>Warfarin</b> / efavirenz	Không có sẵn nghiên cứu tương tác thuốc. Sử dụng đồng thời có thể làm giảm (và ít khả năng tăng) phơi nhiễm warfarin.	Theo dõi INR. Có thể cần thiết điều chỉnh liều warfarin.
<b>Lorazepam</b> (liều đơn 2mg) / efavirenz	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 đến ↑ 14)	Không cần thiết điều chỉnh liều.
<b>Midazolam, Triazolam</b> / efavirenz	Các nghiên cứu về tương tác thuốc không có sẵn.	Các thuốc benzodiazepine được chuyển hóa bởi CYP3A. Trong khi efavirenz là một thuốc cảm ứng CYP3A trên <i>in vivo</i> , nó tác động như một chất ức chế trên <i>in vitro</i> . Hiện chưa biết ảnh hưởng của việc sử dụng thuốc đồng thời trên dược động học của midazolam và triazolam. Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời.
<b>St. John's Wort</b> ( <i>Hypericum perforatum</i> ) / efavirenz	Các nghiên cứu về tương tác thuốc không có sẵn.	Chống chỉ định điều trị đồng thời. Sử dụng đồng thời hầu như làm giảm nồng độ efavirenz và gây thất bại virus học.

## PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

### *Phụ nữ có khả năng mang thai*

Dựa trên dữ liệu trên động vật, khuyến cáo tránh có thai ở những phụ nữ đang được điều trị bằng efavirenz, một trong các thành phần của Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg. Luôn luôn ngừa thai bằng vật chắn cùng với các biện pháp ngừa thai khác (ví dụ như các thuốc tránh thai có chứa hormon đường uống và các biện pháp khác). Do thời gian bán

thời của efavirenz kéo dài, khuyến cáo sử dụng các biện pháp tránh thai đầy đủ trong 12 tuần sau khi ngừng efavirenz. Phụ nữ có khả năng mang thai nên thử thai trước khi bắt đầu sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg.

*Phụ nữ có thai:*

Các nghiên cứu efavirenz ở động vật cho thấy độc tính trên hệ sinh sản, bao gồm ảnh hưởng gây quái thai rõ rệt. Các trường hợp dị tật ống thần kinh ở trẻ sơ sinh được sinh bởi người mẹ phơi nhiễm thuốc trong 3 tháng đầu của thai kỳ đã được báo cáo. Các dữ liệu hậu mại có sẵn ([www.apregistry.com](http://www.apregistry.com)) bao gồm số lượng phụ nữ có thai đủ để loại trừ việc tăng gấp 2 lần so với dữ liệu ban đầu, không chứng tỏ gia tăng số lượng dị dạng ở người mẹ phơi nhiễm với efavirenz cũng như không có kiểu dị dạng đặc trưng nào. Không nên sử dụng efavirenz trong suốt 3 tháng đầu của thai kỳ.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp của tenofovir disoproxil fumarate đối với thai kỳ, phát triển của thai nhi, quá trình sinh hoặc sự phát triển sau sinh. Ở người, tính an toàn của tenofovir trong thai kỳ chưa được thiết lập đầy đủ. Số lượng đầy đủ của phơi nhiễm trong 3 tháng đầu thai kỳ đã được theo dõi, tuy nhiên, để phát hiện tăng ít nhất 2 lần trong nguy cơ dị tật bẩm sinh toàn bộ. Không phát hiện gia tăng dị tật thai. ([www.apregistry.com](http://www.apregistry.com)).

Không có gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh được báo cáo đối với lamivudine ([www.apregistry.com](http://www.apregistry.com)). Tuy nhiên, nguy cơ trên thai không thể được loại trừ.

Do efavirenz có thể gây quái thai, không nên sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg trong suốt 3 tháng đầu thai kỳ và chỉ sử dụng trong những tháng tiếp theo nếu lợi ích đem lại vượt qua nguy cơ có thể xảy ra.

*Cho con bú:*

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy tenofovir được bài tiết vào sữa. Chưa biết tenofovir có được đào thải trong sữa mẹ hay không. Lamivudine được bài tiết vào sữa mẹ của phụ nữ cho con bú, không chắc efavirenz có được bài tiết vào sữa mẹ hay không.

Tham khảo các khuyến cáo về HIV và việc cho con bú sữa mẹ (ví dụ từ WHO) trước khi cho lời khuyên cho bệnh nhân về vấn đề này. Lựa chọn có thể thay đổi tùy theo hoàn cảnh tại địa phương.

**ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, choáng váng có thể được báo cáo trong suốt quá trình điều trị bằng efavirenz và tenofovir disoproxil fumarate. Efavirenz có thể cũng gây rối loạn tập trung và/hoặc rối loạn giấc ngủ. Các bệnh nhân nên được khuyên nếu họ gặp các triệu chứng này nên tránh các hoạt động nguy hiểm như lái xe và vận hành máy móc.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

Các tác dụng không mong muốn sau đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát trong suốt quá trình điều trị nhiễm HIV bằng efavirenz, lamivudine và/hoặc tenofovir disoproxil fumarate.

Các tác dụng không mong muốn được xem là có khả năng liên quan đến thuốc điều trị được liệt kê bên dưới 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ). Ngoài ra còn có các tác dụng không mong muốn được xác định trong suốt

quá trình sử dụng sau khi được thuốc được phê duyệt (phân loại tần suất: không biết). Do các tác dụng không mong muốn này được báo cáo một cách tự nguyện từ một dân số không thể xác định được kích cỡ nên không thể xác định được tần suất. Các tác dụng không mong muốn này được đưa vào do có khả năng có mối quan hệ nhân quả với các thành phần hoạt tính trong Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg, theo mức độ nghiêm trọng và số lượng báo cáo.

### **Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng**

*Rất thường gặp:* tăng triglycerid lúc đói, cholesterol toàn phần, HDL và LDL, giảm phosphat máu.

*Hiếm gặp:* nhiễm toan acid lactic.

*Không biết:* loạn dưỡng mỡ, hạ kali máu.

### **Rối loạn máu và hệ bạch huyết**

*Ít gặp:* giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm tiểu cầu

*Rất hiếm gặp:* suy tủy xương một dòng hồng cầu

### **Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất**

*Thường gặp:* ho, các triệu chứng ở mũi

*Rất hiếm gặp:* khó thở

### **Rối loạn hệ thần kinh trung ương**

*Rất thường gặp:* chóng mặt

*Thường gặp:* giấc mơ bất thường, rối loạn sự chú ý, đau đầu, mất ngủ, buồn ngủ.

*Ít gặp:* kích động, quên, thất điều, phối hợp bất thường, lú lẫn, co giật, tư duy bất thường.

*Rất hiếm gặp:* bệnh thần kinh ngoại vi (tê dại)

*Không biết:* run

### **Các rối loạn tâm thần**

*Thường gặp:* lo âu và trầm cảm

*Ít gặp:* cảm xúc không ổn định, gây hấn, hưng phấn, ảo tưởng, hưng cảm, hoang tưởng paranoia, dự định tự tử, ý nghĩ tự tử.

*Không biết:* tâm căn,

### **Rối loạn gan mật**

*Thường gặp:* tăng enzym gan

*Ít gặp:* viêm gan cấp

*Không biết:* suy gan, gan nhiễm mỡ

### **Rối loạn thận và tiết niệu**

*Hiếm gặp:* suy thận cấp, suy thận, bệnh ống lượn gần (bao gồm hội chứng Fanconi), tăng creatinin huyết thanh

*Rất hiếm gặp:* hoại tử ống thận cấp

*Không biết:* viêm thận (bao gồm viêm thận kẽ cấp), sỏi thận do thận

### **Rối loạn da và mô dưới da**

*Rất thường gặp:* phát ban

*Handwritten signature*

*Thường gặp:* ngứa, mất tóc

*Ít gặp:* hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson.

*Không biết:* viêm da dị ứng ánh sáng

### **Rối loạn cơ xương và mô liên kết**

*Thường gặp:* đau khớp, đau cơ

*Không biết:* ly giải cơ vân, nhuyễn xương (biểu hiện đau ở xương và hiếm khi góp phần vào gãy nứt xương), yếu cơ, bệnh cơ, hoại tử xương.

### **Rối loạn vú và hệ sinh sản**

*Ít gặp:* vú to ở nam giới

### **Rối loạn mắt**

*Ít gặp:* nhìn mờ

### **Rối loạn tai và mê nhĩ**

*Ít gặp:* chóng mặt

*Không biết:* ù tai

### **Rối loạn tiêu hóa**

*Rất thường gặp:* tiêu chảy, buồn nôn, nôn

*Thường gặp:* đau bụng, đầy hơi,

*Ít gặp:* viêm tụy cấp

### **Rối loạn chung và rối loạn tại chỗ**

*Thường gặp:* mệt mỏi, khó ở, sốt

*Không biết:* hội chứng tái tạo miễn dịch, đỏ bừng mặt.

### **Mô tả một số tác dụng không mong muốn**

#### **Bệnh ống thận**

Các tác dụng không mong muốn sau đã được liệt kê theo hệ thống cơ thể ở trên, có thể xuất hiện như hậu quả của bệnh ống lượn gần do tenofovir disoproxil fumarate: tiêu cơ vân, nhuyễn xương (biểu hiện đau xương và hiếm khi gây gãy xương), hạ kali máu, yếu cơ, bệnh cơ và hạ phosphat máu. Những biến cố này không được xem là do Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg nếu không xuất hiện bệnh ống lượn gần.

#### **Các triệu chứng trên hệ thần kinh**

Các triệu chứng trên hệ thần kinh thường gặp đối với efavirenz, một trong các thành phần của Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg. Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát của efavirenz, các triệu chứng trên hệ thần kinh với cường độ trung bình đến nặng xuất hiện ở 19% bệnh nhân (trường hợp nặng chiếm 2%) và 2% bệnh nhân ngừng điều trị do các triệu chứng này. Các triệu chứng này thường bắt đầu trong 1 đến 2 ngày đầu điều trị bằng efavirenz và thường hồi phục trong 2 đến 4 tuần đầu. Triệu chứng có thể xuất hiện thường xuyên hơn khi sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg trong bữa ăn, có thể do tăng nồng độ efavirenz trong huyết tương. Sử dụng thuốc trước khi đi ngủ giúp cải thiện khả năng dung nạp những triệu chứng này.

#### **Ảnh hưởng trên xương của tenofovir ở thanh thiếu niên**

*WAS*

Ảnh hưởng của tenofovir trên khối lượng xương ở những người chưa phát triển hoàn chỉnh là một quan ngại về tính an toàn cụ thể theo lý thuyết. Đánh giá các tác dụng không mong muốn dựa trên một thử nghiệm ngẫu nhiên trên 87 trẻ em nhiễm HIV ( 12 đến <18 tuổi) được điều trị bằng tenofovir (N=45) hoặc giả dược (N=42) phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác trong 48 tuần. Ảnh hưởng trên xương được ghi nhận ở những trẻ từ 12 tuổi trở lên như tăng chu chuyển xương, phù hợp với những gì được ghi nhận ở các nghiên cứu lâm sàng ở người lớn.

## QUÁ LIỀU

Nếu xảy ra quá liều, cần theo dõi các bằng chứng của độc tính và thực hiện các biện pháp điều trị hỗ trợ chuẩn nếu cần thiết.

Một vài bệnh nhân dùng efavirenz 600 mg 2 lần/ngày một cách tình cờ đã được báo cáo là tăng các triệu chứng trên hệ thần kinh. Một bệnh nhân đã bị co cơ vô ý. Có thể sử dụng than hoạt để loại bỏ efavirenz chưa được hấp thu. Không có chất giải độc đặc hiệu khi quá liều efavirenz. Do efavirenz gắn kết mạnh với protein trong huyết tương, thẩm phân máu hầu như không thể loại bỏ được efavirenz khỏi máu.

Tenofovir có thể được loại bỏ bởi thẩm phân máu, hệ số thanh thải bằng thẩm phân máu trung bình của tenofovir là 134 ml/phút. Sự đào thải tenofovir bằng thẩm phân phúc mạc chưa được thực hiện.

Do lamivudine được loại bỏ không đáng kể qua thẩm phân máu (4 giờ), thẩm phân phúc mạc liên tục, và thẩm phân phúc mạc tự động, không biết rõ thẩm phân máu liên tục có đem lại lợi ích lâm sàng nào khi quá liều lamivudine hay không.

## BẢO QUẢN

Bảo quản ở nơi khô mát, không quá 30 °C. Bảo quản trong bao bì gốc. Tránh ánh sáng.

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.



**Mylan**

Sản xuất bởi: **MYLAN LABORATORIES LIMITED.**

Plot No. 11,12 & 13, Indore Special Economic Zone, Pharma Zone, Phase-II, Sector-III, Pithampur – 454775, Dist. Dhar, Madhya Pradesh, Ấn Độ.

**Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật:**

### Tài liệu tham khảo:

#### **Tài liệu tham khảo chung:**

##### ***European SmPC, Sustiva:***

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/000249/WC500058311.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000249/WC500058311.pdf)

##### ***European SmPC, Viread:***

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000419/WC500051737.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf)

Viread, US prescribing information, available at: [www.gilead.com/pdf/viread\\_pi.pdf](http://www.gilead.com/pdf/viread_pi.pdf)

##### ***European SmPC, Epivir:***

*MAZ*

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR -  
Product\\_Information/human/000107/WC500027572.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000107/WC500027572.pdf)

**WHO: Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents.**

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf)

**Các tài liệu tham khảo khác bao gồm:**

**Mục tương tác thuốc**

van Leth et al Lancet. 2004;363:1253-63 European SmPC Telzir.

<http://www.ema.europa.eu/docs/>

[en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000534/WC500035345.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000534/WC500035345.pdf)

European SmPC Crixivan.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000128/WC500035730.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000128/WC500035730.pdf)

Smith et al. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(8): 3558-3561 Kaletra, Scientific Discussion.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Scientific\\_Discussion/human/000368/WC500039040.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000368/WC500039040.pdf)

European SmPC Aptivus.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000631/WC500025936.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000631/WC500025936.pdf)

European SmPC Prezista.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR -  
Product\\_Information/human/000707/WC500041756.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000707/WC500041756.pdf)

Sriwiriyan et al. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:479-83 European SmPC Vfend:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000387/WC500049756.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf)

German P, et al. 14th CROI, Los Angeles, February 2007, abstract 577 DiCenzo et al. Antimicrob Agents Chemother

2004; 48: 4328-4331 SE Cohn et al. Clin Pharm Ther 2007; 81:222-7

Clarke et al. Br J Clin Pharmacol 2001; 51:213-17.

Wire et al. AIDS 2004;18:897-907

Aarnoutse et al. Clin Pharmacol Ther 2002;71:57-67 European SmPC Invirase.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR -  
Product\\_Information/human/000113/WC500035084.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000113/WC500035084.pdf)

Reyataz, US prescribing information: [packageinserts.bms.com/pi/pi\\_reyataz.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf)

**Mục phụ nữ có thai và cho con bú.**

Antiretroviral Pregnancy Registry: [www.apregistry.com](http://www.apregistry.com).

WHO: Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants:

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf)

**Mục dược lực học**



<https://nhathuocngocanh.com/>

Gallant et al, JAMA 2004 ;292 :191-201

The Stanford HIV drug resistance database: <http://hivdb.stanford.edu>

**Mục dược động học**

Haas et al. AIDS 2004 ;18:2391-400

Klein et al. Pharmacogenet Genomics 2005;15:861-73

Barreiro et al. J Infect Dis 2007;195:973-9



TU QU CỤC TRƯỞNG  
P. TRƯỞNG PHÒNG

*Phạm Thị Vân Hạnh*

*WAS*