

| | | | |
|---|---|---|---|
| <p>Mfg. Lic. No.: 22/RR/AP/2001/F&B/CC</p> <p>Batch No./Số lô SX:</p> <p>Mfg. Date/NSX: dd/mm/yyyy</p> <p>Exp. Date/HD: dd/mm/yyyy</p> <p>VN Reg. No./SDK:</p> | <p>Dimensions : 52 x 52 x 110 mm</p> <p>Colors : 4</p> <p>80% PANTONE 2728 C</p> <p>60% PANTONE 7466 C</p> <p>BLACK</p> <p>PANTONE 485 C</p> <p>2xxxxxx</p> | | |
| <p></p> <p>R_x TENOF EM</p> <p>Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets 200 mg/300 mg</p> <p>30 Tablets</p> | <p>Each film-coated tablet contains 200 mg of emtricitabine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate, equivalent to 245 mg of tenofovir disoproxil.</p> <p>USUAL DOSAGE: See package insert for dosage and administration</p> <p>PHARMACIST: Dispense the patient information leaflet with drug product.</p> <p>Store below 30°C and protect from moisture.</p> <p>Keep out of reach of children.</p> <p>Route of administration: Oral</p> | <p></p> <p>R_x TENOF EM</p> <p>Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets 200 mg/300 mg</p> <p>30 Tablets</p> | <p>Rx-Thuốc bán theo đơn Hộp 1 lọ 30 viên</p> <p>TENOF EM</p> <p>Viên nén bao phim Emtricitabin 200mg và Tenofovir Disoproxil Fumarat 300mg</p> <p>Mỗi viên nén bao phim chứa 200mg emtricitabin và 300mg tenofovir disoproxil fumarat, tương đương 245 mg tenofovir disoproxil. Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xem Hướng dẫn sử dụng kèm theo. Đọc kỹ Hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm. Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em.</p> <p>Doanh nghiệp nhập khẩu:</p> <p>Manufactured by/Sản xuất tại Ấn-độ bởi: HETERO LABS LIMITED Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla, Hyderabad - 500 055, Telangana, INDIA.</p> |

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu:...../...../.....



Handwritten signature

Mỗi viên nén bao phim chứa 200mg emtricitabin và 300mg tenofovir disoproxil fumarat, tương đương 245 mg tenofovir disoproxil. Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xem Hướng dẫn sử dụng kèm theo. Đọc kỹ Hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm. Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em.

Doanh nghiệp nhập khẩu:

R_x Thuốc bán theo đơn
TENOF EM

Viên nén bao phim Emtricitabin
200mg và Tenofovir Disoproxil
Fumarat 300 mg

Lọ 30 viên

Mfg. Lic. No.: 22/RR/AP/2001/F&B/CC

Batch No./Số lô SX:

Mfg.Date/NSX: dd/mm/yyyy

Exp.Date/HD: dd/mm/yyyy

VN Reg.No./SĐK:

2xxxxxx

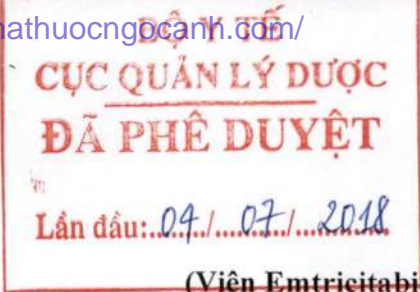
Manufactured by/Sản xuất tại Ấn-đô bởi:
HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A.,
Jeedimetla, Hyderabad - 500 055,
INDIA.

Size: 120x40 mm

Colour: 4  80% PANTONE 2728 C
60% PANTONE 7166 C
BLACK
PANTONE 485 C

Spec.: Printed on 80 GSM Fasson fas print permanent (HITAC) of Avery Dennison with Aqua Varnish, 62 GSM release paper, in roll form with number printed on release paper.





6 VR/100

BB16
BS1
A (M, H)

TENOF EM

(Viên Emtricitabin và Tenofovir Disoproxil Fumarat 200mg/300mg)

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Đọc kỹ Hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin hỏi bác sĩ. Thuốc bán theo đơn.

Thành phần:

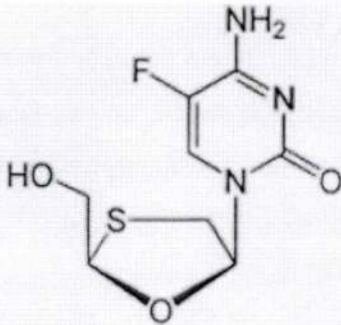
Mỗi viên nén bao phim chứa 200mg emtricitabin và 300mg tenofovir disoproxil fumarat trong đường với 245 mg tenofovir disoproxil.

Tá dược: Pregeltanized starch, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose (Avicel pH 102), croscarmellose sodium, magnesium stearate, opadry II blue 32K10849.

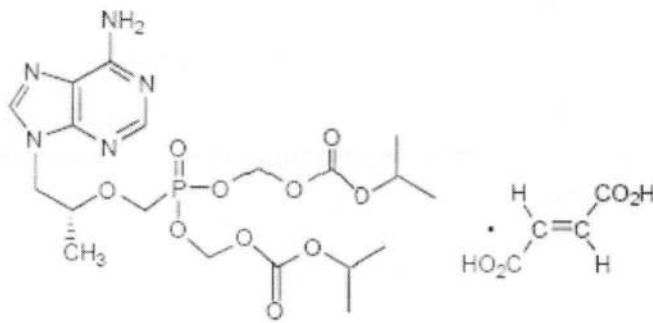
Mô tả thuốc:

TENOF EM là thuốc dùng đường uống.

Tên hóa học của emtricitabin là 4-amino-5-fluoro-1-[(2R, 5S)-2-(hydroxymethyl)-1, 3- oxathiolan-5-yl]-2(1H)-pyrimidinone. Emtricitabin là một chất bột màu từ trắng đến trắng nhạt với độ hòa tan khoảng 112 mg/mL trong nước ở 25°C. Công thức phân tử của nó là $C_8H_{10}FN_3O_3S$ với trọng lượng phân tử là 247,25. Công thức cấu tạo của emtricitabin được biểu diễn như dưới đây.



Tenofovir disoproxil fumarat có tên hóa học là [[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1- methylethoxy] methyl] phosponic acid disoproxil fumarat. Tenofovir Disoproxil Fumarat có màu từ trắng đến trắng nhạt ở dạng bột tinh thể với độ hòa tan là 13,4 mg/mL trong nước cất ở 25°C. Tenofovir disoproxil fumarat có hệ đệm octanol/phosphat (pH 6.5) hệ số phân chia (log p) là 1,25 ở 25°C. Công thức phân tử của nó là $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P.C_4H_4O_4$ với trọng lượng phân tử là 635,51. Công thức cấu tạo của tenofovir disoproxil fumarat được biểu diễn như dưới đây.



Dược lý học:

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus đường toàn thân; thuốc kháng virus để điều trị nhiễm HIV, các liệu pháp điều trị kết hợp. Mã ATC: J05AR03

Cơ chế tác dụng và hiệu lực dược lực học:

Emtricitabin là một đồng đẳng nucleosid của cytidin. Tenofovir disoproxil fumarat được chuyển đổi *in vivo* thành tenofovir, một đồng đẳng nucleosid monophosphat (nucleotid) của adenosin monophosphat. Cả emtricitabin và tenofovir đều có hoạt tính đặc hiệu đối với virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV-1 và HIV-2) và virus viêm gan B.

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

Cả emtricitabin triphosphat và tenofovir diphosphat đều là chất ức chế yếu đối với polymerase DNA của động vật có vú và không có dấu hiệu độc tính đối với ty thể ở cả *in vitro* và *in vivo*.

Hoạt tính kháng virus in vitro: Hoạt tính hiệp đồng kháng virus đã được quan sát thấy ở thuốc kết hợp emtricitabin và tenofovir *in vitro*. Tác dụng bổ sung vào các hoạt tính hiệp đồng cũng đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu kết hợp thuốc với các thuốc ức chế protease và với các thuốc ức chế men sao chép ngược HIV nucleosid và không nucleosid.

Kháng thuốc: Tính kháng thuốc đã được quan sát thấy *in vitro* và ở một số bệnh nhân nhiễm HIV-1 do có sự xuất hiện của đột biến M184V/I với emtricitabin hoặc đột biến K65R với tenofovir. Các virus kháng emtricitabin mang đột biến M184V/I cũng thể hiện tính kháng chéo với lamivudin, nhưng vẫn duy trì độ nhạy cảm với didanosin, stavudin, tenofovir và zidovudin. Đột biến K65R cũng có thể được chọn lọc bởi abacavir hoặc didanosin và làm giảm độ nhạy cảm với các chất này cũng

như với lamivudin, emtricitabin và tenofovir. Tránh dùng tenofovir disoproxil fumarat cho những bệnh nhân nhiễm chủng HIV-1 có mang đột biến K65R. Ngoài ra, một đột biến thay thế K70E trong men sao chép ngược HIV-1 cũng được chọn bởi tenofovir và làm giảm một mức thấp độ nhạy cảm với abacavir, emtricitabin, lamivudin và tenofovir.

Những bệnh nhân bị nhiễm HIV-1 có 3 hoặc nhiều hơn 3 đột biến liên quan đến các đồng đẳng thymidin (TAMs) bao gồm hoặc đột biến M41L hoặc đột biến L210W trên men sao chép ngược thể hiện sự giảm tính nhạy cảm với tenofovir disoproxil fumarat.

Kinh nghiệm kháng thuốc in vivo (đối với bệnh nhân chưa từng điều trị với thuốc kháng virus sao chép ngược trước đó): Trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên mở (GS-01-934) ở bệnh nhân chưa từng điều trị với thuốc kháng virus sao chép ngược trước đó, xét nghiệm kiểu gen đã được thực hiện trên các chủng HIV-1 trong huyết tương từ tất cả những bệnh nhân có xác nhận RNA HIV > 400 bản sao/ml ở các tuần 48, 96 hoặc 144 hoặc tại giai đoạn đầu của nghiên cứu ngưng dùng thuốc. Tính tại thời điểm tuần 144:

- Đột biến M184V/I xuất hiện ở 2/19 (10,5%) chủng đã được phân tích từ bệnh nhân trong nhóm điều trị với emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat/efavirenz và ở 10/29 (34,5%) chủng đã được phân tích ở nhóm bệnh nhân điều trị với lamivudin/zidovudin/efavirenz (trị số $p < 0,05$, dựa theo kết quả kiểm định Fisher's Exact so sánh giữa nhóm bệnh nhân điều trị với emtricitabin+tenofovir disoproxil fumarat và nhóm bệnh nhân điều trị với lamivudin/zidovudin trên tất cả các bệnh nhân).
- Không có chủng virus nào được phân tích có chứa đột biến K65R hoặc K70E.
- Đề kháng kiểu gen với efavirenz, chủ yếu là đột biến K103N, xuất hiện trên chủng virus của 13/19 (68%) bệnh nhân trong nhóm điều trị với emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat/efavirenz và trên chủng virus của 21/29 (72%) bệnh nhân trong nhóm còn lại.

Tính an toàn và hiệu quả trên lâm sàng:

Trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên nhãn mở (GS-01-934), bệnh nhân nhiễm HIV-1 trước đây chưa từng dùng thuốc kháng virus sao chép ngược được điều trị hoặc với phác đồ mỗi ngày một lần với emtricitabin, tenofovir disoproxil fumarat và efavirenz ($n=255$) hoặc với một phác đồ dùng viên nén kết hợp lamivudin và zidovudin (Combivir) uống hai lần một ngày kèm với efavirenz uống một lần một ngày ($n=254$). Bệnh nhân trong nhóm điều trị với emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat dùng TENOF EM cùng với efavirenz từ tuần 96 tới tuần 144. Tại thời điểm ban đầu, các nhóm ngẫu nhiên có mức HIV-1 RNA trong huyết tương trung bình tương tự nhau ($5,02$ và $5,00 \log_{10}$ bản sao/ml) và số lượng CD4 đếm cũng tương tự nhau (233 và 241 tế bào/ mm^3). Tiêu chí đánh giá hiệu quả chính của nghiên cứu này là đạt được và duy trì được nồng độ HIV-1 RNA được xác nhận là < 400 bản sao/ml trong thời gian hơn 48 tuần. Các chỉ tiêu phân tích tính hiệu quả thứ cấp trong thời

gian hơn 144 tuần bao gồm tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ HIV-1 RNA < 400 hoặc < 50 bản sao/ml, và sự thay đổi về số lượng tế bào CD4 đếm được so với ban đầu.

Dữ liệu các tiêu chí đánh giá chính trong thời gian 48 tuần cho thấy sự kết hợp của emtricitabin, tenofovir disoproxil fumarat và efavirenz đem lại hiệu quả kháng virus cao hơn so với liệu trình điều trị kết hợp của lamivudin và zidovudin (Combivir) cùng với efavirenz như thể hiện trong Bảng 3. Dữ liệu tiêu chí đánh giá thứ cấp trong thời gian 144 tuần cũng được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3: Dữ liệu về tính hiệu quả của thuốc trong các khoảng thời gian 48 và 144 tuần ghi nhận từ nghiên cứu GS-01-934 với phác đồ thuốc emtricitabin, tenofovir disoproxil fumarat và efavirenz được dùng cho bệnh nhân nhiễm HIV-1 chưa từng điều trị với thuốc kháng virus sao chép ngược trước đó

| | GS-01-934 Điều trị trong thời gian 48 tuần | | GS-01-934 Điều trị trong thời gian 144 tuần | |
|---|--|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| | Emtricitabin+ tenofovir disoproxil fumarat+efavirenz | Lamivudin+ zidovudin+efavirenz | Emtricitabin+ tenofovir disoproxil fumarat+efavirenz* | Lamivudin+ zidovudin+efavirenz |
| HIV-1 RNA < 400 bản sao/ml (TLOVR) | 84% (206/244) | 73% (177/243) | 71% (161/227) | 58% (133/229) |
| Trị số p | 0,002** | | 0,004** | |
| % khác biệt (95% khoảng tin cậy) | 11% (4% tới 19%) | | 13% (4% tới 22%) | |
| HIV-1 RNA < 50 bản sao /ml (TLOVR) | 80% (194/244) | 70% (171/243) | 64% (146/227) | 56% (130/231) |
| Trị số p | 0,021** | | 0,082** | |
| % khác biệt (95% khoảng tin cậy) | 9% (2% tới 17%) | | 8% (-1% tới 17%) | |
| Mức thay đổi trung bình của số lượng tế bào CD4 đếm được tính từ thời điểm ban đầu (tế bào/mm ³) | +190 | +158 | +312 | +271 |
| Trị số p | 0,002 ^a | | 0,089 ^a | |
| Mức khác biệt (95% khoảng tin cậy) | 32 (9 tới 55) | | 41 (4 tới 79) | |

* Bệnh nhân đang điều trị với emtricitabin, tenofovir disoproxil fumarat và efavirenz được dùng TENOF EM cùng với efavirenz từ tuần 96 tới tuần 144.

** Trị số p được tính toán dựa trên thử nghiệm phân tầng Cochran-Mantel-Haenszel của số lượng tế bào CD4 đếm được ở thời điểm ban đầu.

TLOVR= Thời gian mất đáp ứng virus học

a: Thử nghiệm Van Elteren

Trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên riêng biệt (M02-418), 190 người lớn chưa từng điều trị với thuốc kháng virus men sao chép ngược trước đó đã được điều trị với TENOF EM dùng mỗi ngày một lần trong liệu trình điều trị kết hợp với lopinavir/ritonavir dùng mỗi ngày một hoặc hai lần. Sau 48 tuần, 70% và 64% bệnh nhân đạt kết quả HIV-1 RNA < 50 bản sao/ml khi điều trị với các phác đồ lopinavir/ritonavir lần lượt một hoặc hai lần mỗi ngày. Sự thay đổi trung bình của số lượng tế bào CD4 đếm được kể từ thời điểm bao đầu là +185 tế bào/mm³ và +196 tế bào/mm³ tương ứng với các phác đồ lopinavir/ritonavir dùng một hoặc hai lần mỗi ngày.

Kinh nghiệm lâm sàng hạn chế ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV cho thấy việc sử dụng emtricitabin hoặc tenofovir disoproxil fumarat trong các liệu pháp điều trị kết hợp kháng virus sao chép ngược để kiểm soát lây nhiễm HIV cũng giúp làm giảm lượng virus HBV theo chỉ số HBV DNA (lần lượt giảm 3 log₁₀ hoặc giảm 4 đến 5 log₁₀) (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Nhóm bệnh nhân nhi:

Chưa có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của TENOF EM khi sử dụng ở trẻ em dưới 18 tuổi.

Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Tính tương đương sinh học của một TENOF EM so với một viên nang cứng emtricitabin 200 mg và một viên nén bao phim tenofovir disoproxil fumarat 245 mg đã được nghiên cứu ở những người khỏe mạnh sau khi dùng thuốc ở liều đơn lẻ vào lúc đói. Sau khi áp dụng thuốc emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat dạng viên nén bằng đường uống ở những đối tượng khỏe mạnh trên, emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat được hấp thụ nhanh chóng, và tenofovir disoproxil fumarat được chuyển hóa thành tenofovir. Nồng độ emtricitabin và tenofovir trong huyết thanh đạt mức tối đa trong khoảng thời gian từ 0,5 đến 3,0 giờ sau khi dùng thuốc vào lúc đói. Sử dụng thuốc TENOF EM với thực phẩm chứa nhiều chất béo hoặc bữa ăn nhẹ sẽ làm chậm thời gian tenofovir đạt nồng độ tối đa khoảng 45 phút, đồng thời làm tăng các giá trị diện tích dưới đường cong (AUC) và nồng độ thuốc tối đa (C_{max}) của tenofovir lên lần lượt khoảng 35% và 15%, so với khi dùng thuốc vào lúc đói. Để tối ưu hóa mức độ hấp thu của tenofovir, người bệnh nên được khuyến cáo điều trị bằng TENOF EM với thực phẩm.

Phân bố:

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố của emtricitabin và tenofovir lần lượt xấp xỉ là 1,4 l/kg và 800ml/kg. Sau khi dùng emtricitabin hoặc tenofovir disoproxil fumarat bằng đường uống,

emtricitabin và tenofovir được phân bố rộng khắp cơ thể. Mức độ gắn kết *in vitro* của emtricitabin với protein huyết tương người là < 4% và không phụ thuộc vào nồng độ trong phạm vi từ 0,02 đến 200 µg/ml. Độ gắn kết protein *in vitro* của tenofovir với protein huyết tương hoặc huyết thanh lần lượt dưới 0,7 và 7,2%, trong khoảng nồng độ tenofovir từ 0,01 đến 25 µg/ml.

Chuyển hóa sinh học:

Sự chuyển hóa của emtricitabin rất hạn chế. Quá trình chuyển đổi sinh học của emtricitabin bao gồm sự oxy hóa phân nửa thiol để tạo thành các 3'-sulphoxide diastereomer (xấp xỉ 9% liều dùng) và kết hợp với acid glucuronic để tạo thành 2'-O-glucuronide (khoảng 4% liều dùng). Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy tenofovir disoproxil fumarat hay tenofovir đều không phải là chất nền của các enzym CYP450. Cả emtricitabin và tenofovir đều không gây ức chế sự chuyển hóa *in vitro* của thuốc được trung gian bởi bất kỳ đồng dạng chính nào của CYP450 ở người trong quá trình chuyển đổi sinh học của thuốc. Ngoài ra, emtricitabin cũng không làm ức chế uridine-5'-diphosphoglucuronyl transferase, enzym có vai trò glucuronid hóa.

Thải trừ:

Emtricitabin chủ yếu được bài tiết qua thận với liều được thu hồi hoàn toàn trong nước tiểu (khoảng 86%) và phân (khoảng 14%). Có 13% liều emtricitabin được thu hồi trong nước tiểu dưới dạng ba chất chuyển hóa. Độ thanh thải hệ thống của emtricitabin trung bình là 307 ml/phút. Sau khi được dùng bằng đường uống, thời gian bán thải của emtricitabin là khoảng 10 giờ.

Tenofovir cũng chủ yếu được bài tiết qua thận thông qua quá trình lọc và hệ thống đào thải chủ động ở ống thận với khoảng 70-80% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu sau khi tiêm tĩnh mạch. Độ thanh thải biểu kiến của tenofovir trung bình khoảng 307 ml/phút. Mức độ thanh thải qua thận ước tính khoảng 210 ml/phút, cao hơn tốc độ lọc cầu thận. Điều này cho thấy sự đào thải chủ động qua ống thận đóng vai trò quan trọng trong quá trình bài tiết tenofovir. Sau khi dùng đường uống, thời gian bán thải của tenofovir là khoảng 12 đến 18 giờ.

Người cao tuổi:

Hiện chưa có nghiên cứu dược động học nào về emtricitabin hoặc tenofovir được thực hiện ở người cao tuổi (trên 65 tuổi).

Giới tính:

Các đặc tính dược động học của emtricitabin và tenofovir ở bệnh nhân nam giới và nữ giới là tương tự như nhau.

Chủng tộc:

Không có sự khác biệt dược động học lâm sàng đáng kể nào liên quan đến chủng tộc đối với emtricitabin. Các đặc tính dược động học của tenofovir vẫn chưa được nghiên cứu cụ thể ở các nhóm chủng tộc khác nhau.

Nhóm bệnh nhân nhi:

Nhìn chung, các đặc tính dược động học của emtricitabin ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và thanh thiếu niên (từ 4 tháng đến 18 tuổi) tương tự như ở người lớn. Hiện chưa có nghiên cứu dược động học nào về tenofovir được thực hiện ở trẻ nhỏ và thanh thiếu niên (dưới 18 tuổi).

Bệnh nhân suy thận:

Những dữ liệu dược động học về việc điều trị đồng thời giữa emtricitabin và tenofovir như hai loại dược phẩm riêng biệt hoặc được kết hợp trong thuốc TENOF EM ở bệnh nhân suy thận vẫn còn hạn chế. Các thông số dược động học chủ yếu được xác định sau khi điều trị đơn liều với emtricitabin 200 mg hoặc tenofovir disoproxil 245 mg đối với những bệnh nhân không nhiễm HIV bị suy thận ở nhiều mức độ khác nhau. Mức độ suy thận được xác định dựa trên trị số thanh thải creatinin (CrCl) cơ bản (người có chức năng thận bình thường: CrCl > 80 ml/phút; bệnh nhân suy thận nhẹ: CrCl = 50-79 ml/phút; bệnh nhân suy thận ở mức độ trung bình: CrCl = 30-49 ml/phút và suy thận nghiêm trọng: CrCl = 10-29 ml/phút).

Mức độ phơi nhiễm thuốc trung bình (%CV) của emtricitabin tăng từ 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{giờ/ml}$ ở những người có chức năng thận bình thường, lần lượt lên tới 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{giờ/ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{giờ/ml}$ và 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{giờ/ml}$ đối với bệnh nhân suy thận ở mức độ nhẹ, trung bình và nghiêm trọng.

Mức độ phơi nhiễm thuốc trung bình (%CV) của tenofovir tăng từ 2.185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{giờ/ml}$ ở những người có chức năng thận bình thường, lần lượt lên tới 3.064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{giờ/ml}$, 6.009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{giờ/ml}$ và 15.985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{giờ/ml}$ đối với bệnh nhân suy thận ở mức độ nhẹ, trung bình và nghiêm trọng.

Việc kéo dài khoảng cách giữa các liều thuốc TENOF EM đối với bệnh nhân suy thận ở mức độ trung bình được dự báo sẽ làm tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương và giảm nồng độ thuốc tối thiểu (C_{\min}) so với những người có chức năng thận bình thường. Các tác động lâm sàng của tình trạng này vẫn chưa được biết đến.

Trong quá trình thẩm tách máu ở bệnh nhân mắc chứng suy thận giai đoạn cuối (ESRD) cần chạy thận nhân tạo, mức độ phơi nhiễm thuốc của emtricitabin tăng đáng kể trong vòng 72 giờ lên tới 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{giờ/ml}$, và mức độ phơi nhiễm thuốc của tenofovir tăng tới 42.857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{giờ/ml}$ trong vòng 48 giờ.

Cần điều chỉnh khoảng cách giữa các liều thuốc TENOF EM ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 30 đến 49 ml/phút. Thuốc TENOF EM không thích hợp điều trị đối với bệnh nhân có độ

thanh thải creatinin CrCl < 30 ml/phút hoặc những bệnh nhân chạy thận nhân tạo (xem mục Liều lượng và cách dùng).

Một nghiên cứu lâm sàng nhỏ đã được tiến hành nhằm đánh giá độ an toàn, hoạt tính kháng virus và các đặc tính dược động học của tenofovir disoproxil fumarat khi điều trị kết hợp với emtricitabin ở những bệnh nhân suy thận nhiễm HIV. Ở một phân nhóm bệnh nhân được áp dụng 1 liều đơn mỗi ngày và có trị số thanh thải creatinin cơ bản từ 50 đến 60 ml/phút, mức độ phơi nhiễm với tenofovir được ghi nhận tăng gấp 2-4 lần và có triệu chứng suy giảm chức năng thận nặng hơn.

Bệnh nhân suy gan:

Các đặc tính dược động học của TENOF EM vẫn chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan. Tuy nhiên, không cần thiết phải điều chỉnh liều với TENOF EM ở nhóm bệnh nhân này.

Các đặc tính dược động học của emtricitabin cũng vẫn chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân không nhiễm virus viêm gan B và suy gan ở nhiều mức độ khác nhau. Nhìn chung, đặc tính dược động học của emtricitabin ở những bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B tương tự như ở người khỏe mạnh bình thường và những đối tượng nhiễm HIV.

Một liều đơn tenofovir disoproxil 245 mg đã được áp dụng ở những bệnh nhân không nhiễm HIV và suy gan ở nhiều mức độ khác nhau, được xác định dựa theo phân loại Child-Pugh-Turcotte (CPT). Các đặc tính dược động học của tenofovir không thay đổi đáng kể ở những bệnh nhân suy gan. Điều này cho thấy không cần thiết phải điều chỉnh liều ở nhóm bệnh nhân này. Các giá trị trung bình của tenofovir (%CV) bao gồm nồng độ thuốc tối đa (C_{max}) và diện tích dưới đường cong ($AUC_{0-\infty}$) lần lượt là 223 (34,8%) ng/ml và 2.050 (50,8%) ng•giờ/ml ở người khỏe mạnh bình thường, so với 289 (46,0%) ng/ml và 2.310 (43,5%) ng•giờ/ml đối với bệnh nhân suy gan ở mức độ trung bình, và 305 (24,8%) ng/ml và 2.740 (44,0%) ng•giờ/ml đối với những đối tượng suy gan nghiêm trọng.

Chỉ định điều trị:

Thuốc TENOF EM là dược phẩm kết hợp liều cố định giữa emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat. Thuốc được chỉ định trong các liệu pháp kết hợp kháng virus sao chép ngược khi điều trị nhiễm HIV-1 ở người lớn từ 18 tuổi trở lên.

Những bằng chứng về lợi ích của việc kết hợp điều trị giữa emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat trong liệu pháp kháng virus sao chép ngược đã được ghi nhận trong các nghiên cứu ở những bệnh nhân điều trị lần đầu (xem mục Đặc tính dược động học).

Liều lượng và cách dùng:

Liệu trình điều trị phải được bắt đầu thực hiện bởi một bác sỹ có kinh nghiệm trong điều trị nhiễm HIV.

Liều lượng:

Người lớn: Liều khuyến cáo của TENOF EM là 1 viên/lần/ngày bằng đường uống. Để tối ưu hóa mức độ hấp thu tenofovir, bệnh nhân được khuyến cáo nên áp dụng thuốc TENOF EM với thực phẩm. Ngay cả một bữa ăn nhẹ cũng giúp cải thiện độ hấp thu tenofovir có trong dược phẩm kết hợp dạng viên nén này (xem mục Đặc tính dược động học).

Trong trường hợp được chỉ định ngưng điều trị với một trong các thành phần của TENOF EM hoặc khi cần điều chỉnh liều thuốc, bệnh nhân có thể áp dụng emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat như 2 loại dược phẩm riêng biệt đã được bào chế sẵn. Vui lòng tham khảo mục Tóm tắt đặc tính của sản phẩm khi sử dụng các loại thuốc trên.

Nếu bệnh nhân bỏ lỡ một liều thuốc TENOF EM trong vòng 12 giờ so với thường lệ, nên dùng thuốc kết hợp với thực phẩm càng sớm càng tốt và tiếp tục lịch trình liều lượng như bình thường. Nếu bệnh nhân bỏ lỡ một liều hơn 12 giờ và gần đến thời gian dùng liều tiếp theo, không nên áp dụng liều đã bỏ lỡ mà chỉ cần tiếp tục lịch trình liều lượng như bình thường.

Trường hợp bệnh nhân bị nôn trong vòng 1 giờ sau khi điều trị với TENOF EM, nên dùng một viên thuốc khác để thay thế. Nếu bệnh nhân bị nôn ở thời gian hơn 1 giờ sau khi dùng thuốc, không cần phải thay thế bằng một liều khác.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Người cao tuổi: Hiện chưa có dữ liệu nào về liều khuyến cáo dành cho bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Tuy nhiên, không khuyến cáo điều chỉnh liều hàng ngày ở nhóm bệnh nhân này, trừ trường hợp bệnh nhân có biểu hiện suy thận.

Bệnh nhân suy thận: Emtricitabin và tenofovir được bài tiết qua đường thận. Mức độ phơi nhiễm với emtricitabin và tenofovir tăng ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận. Những dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của TENOF EM đối với những bệnh nhân suy thận ở mức độ trung bình và nghiêm trọng (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút) còn hạn chế. Dữ liệu về tính an toàn lâu dài của thuốc cũng chưa được đánh giá ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50-80 ml/phút). Do đó, chỉ nên dùng TENOF EM ở bệnh nhân suy thận nếu những lợi ích tiềm năng từ việc điều trị được ghi nhận là nhiều hơn so với các rủi ro tiềm ẩn đối với bệnh nhân. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận ở bệnh nhân suy thận (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Việc điều chỉnh khoảng cách giữa các liều được khuyến cáo đối với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 30 đến 49 ml/phút. Sự điều chỉnh về liều lượng này vẫn chưa được xác nhận trong các thử nghiệm lâm sàng và cần theo dõi chặt chẽ các phản ứng lâm sàng ở bệnh nhân khi điều trị (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học).

Bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50-80 ml/phút): Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân suy thận nhẹ sử dụng TENOF EM 1 liều/ngày còn hạn chế (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Bệnh nhân suy thận ở mức độ trung bình (độ thanh thải creatinin 30-49 ml/phút): Khuyến cáo điều trị với TENOF EM mỗi 48 giờ, dựa trên mô hình về dữ liệu dược động học khi áp dụng liều đơn của emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat ở những bệnh nhân không nhiễm HIV và mắc bệnh suy thận ở nhiều mức độ khác nhau (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) và chạy thận nhân tạo: Không khuyến cáo điều trị với TENOF EM ở bệnh nhân suy thận nghiêm trọng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) và những người chạy thận nhân tạo do không thể giảm liều phù hợp đối với dược phẩm kết hợp dạng viên này.

Bệnh nhân suy gan: Các đặc tính dược động học của TENOF EM vẫn chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan. Đặc tính dược động học của tenofovir đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan và cho thấy không cần điều chỉnh liều tenofovir disoproxil fumarat ở nhóm bệnh nhân này. Do emtricitabin được chuyển hóa rất ít ở gan và bài tiết qua đường thận nên không cần điều chỉnh liều với TENOF EM ở bệnh nhân suy gan (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học).

Nếu ngưng dùng TENOF EM ở những đối tượng đồng nhiễm HIV và virus viêm gan B, cần theo dõi chặt chẽ các biểu hiện của đợt kịch phát viêm gan đối với những bệnh nhân này (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Nhóm bệnh nhân nhi: Tính an toàn và hiệu quả của TENOF EM ở trẻ em dưới 18 tuổi vẫn chưa được chứng minh (xem mục Đặc tính dược động học).

Cách dùng:

TENOF EM nên được dùng 1 lần mỗi ngày bằng đường uống, kết hợp với thực phẩm.

Nếu bệnh nhân cảm thấy khó nuốt, có thể làm rã TENOF EM trong khoảng 100 ml nước, nước cam hoặc nước nho và uống ngay sau đó.

Chống chỉ định:

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Tương tác thuốc:

Do TENOF EM có chứa emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat, bất kỳ sự tương tác nào đã được xác định xảy ra riêng biệt với các chất này đều có thể gặp phải với TENOF EM. Các nghiên cứu về tương tác thuốc mới chỉ được thực hiện ở người lớn.

Dược động học ở trạng thái ổn định của emtricitabin và tenofovir không bị ảnh hưởng khi emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat được dùng kết hợp với nhau so với khi sử dụng đơn lẻ.

In vitro và các nghiên cứu tương tác dược động học lâm sàng cho thấy tiềm năng xảy ra tương tác giữa các thuốc được chuyển hóa qua trung gian CYP450 có liên quan đến emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat với các thuốc khác là thấp.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời:

Do có tính tương đồng với emtricitabin, TENOF EM không được sử dụng đồng thời với các chất đồng đẳng thuộc nhóm cytidin khác, như lamivudin (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc).

TENOF EM là thuốc kết hợp cố định nên không được dùng đồng thời với các dược phẩm khác có chứa thành phần emtricitabin hoặc tenofovir disoproxil fumarat.

TENOF EM không được dùng đồng thời với adefovir dipivoxil.

Didanosin: Không khuyến cáo dùng đồng thời TENOF EM với didanosin (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Bảng 1).

Các loại thuốc được thải trừ qua thận: Do emtricitabin và tenofovir được thải trừ chủ yếu qua thận, việc dùng đồng thời TENOF EM với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh bài tiết chủ động ở ống thận (như cidofovir) có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của emtricitabin, tenofovir và/hoặc của các thuốc dùng đồng thời.

Tránh dùng TENOF EM đồng thời hoặc sau khi mới sử dụng các thuốc gây độc cho thận. Một số ví dụ thuốc bao gồm, nhưng không giới hạn, như aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2 (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các tương tác khác:

Sự tương tác giữa các thành phần của TENOF EM với các thuốc ức chế protease và các thuốc ức chế men sao chép ngược nucleosid, được trình bày trong Bảng 1 bên dưới (sự gia tăng được biểu diễn theo ký tự “↑”, sự giảm được biểu diễn như “↓”, không có thay đổi được biểu diễn là “↔”, hai lần một ngày được ký hiệu là “b.i.d.” và một lần một ngày được ký hiệu là “q.d.”). Khoảng tin cậy 90% được ghi trong ngoặc, nếu có.

Bảng 1: Sự tương tác giữa các thành phần độc lập của TENOF EM với các thuốc khác

| Dược phẩm theo lĩnh vực điều trị | Ảnh hưởng trên nồng độ thuốc Phần trăm thay đổi trung bình của diện tích dưới đường cong AUC, nồng độ thuốc tối đa C_{max} , nồng độ thuốc tối thiểu C_{min} với khoảng tin | Khuyến cáo lưu ý khi điều trị đồng thời với TENOF EM (emtricitabin 200 mg, tenofovir disoproxil fumarat 300 mg) |
|----------------------------------|--|---|
|----------------------------------|--|---|

| | | |
|---|--|---|
| | cậy 90% nếu có (cơ chế) | |
| <i>Thuốc kháng khuẩn</i> | | |
| Thuốc kháng virus sao chép ngược | | |
| Thuốc ức chế men protease | | |
| Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil fumarat (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.) | Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 to ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 to ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 to ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29% | Không cần điều chỉnh liều lượng. Có khả năng xảy ra các tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir do mức phơi nhiễm với tenofovir tăng lên, bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Chức năng thận cần được theo dõi chặt chẽ (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). |
| Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin | Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện. | |
| Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil fumarat (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.) | Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37% | Không cần điều chỉnh liều lượng. Có khả năng xảy ra các tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir do mức phơi nhiễm với tenofovir tăng lên, bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Chức năng thận cần được theo dõi chặt chẽ (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). |
| Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin | Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện. | |
| Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil fumarat (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./300 mg q.d.) | Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 to ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 to ↑ 66) | Không cần điều chỉnh liều lượng. Có khả năng xảy ra các tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir do mức phơi nhiễm với tenofovir tăng lên, bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Chức năng thận cần được theo dõi chặt chẽ (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). |
| Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin | Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện. | |
| Thuốc ức chế men sao chép ngược nucleosid NRTIs | | |
| Didanosin/Tenofovir disoproxil fumarat | Sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat và didanosin dẫn đến tăng mức phơi nhiễm toàn thân với didanosin lên tới 40-60% có thể làm gia tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn có liên quan tới didanosin. Các trường hợp hiếm khi xảy ra như viêm tụy và nhiễm toan lactic, đôi khi có trường hợp tử vong, đã được báo cáo. Sử dụng đồng thời tenofovir | Không khuyến cáo sử dụng đồng thời TENOF EM với didanosin (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). |

| | | |
|------------------------|---|--|
| | disoproxil fumarat và didanosin với liều 400 mg hàng ngày được ghi nhận làm giảm đáng kể số lượng tế bào CD4, khả năng do có sự tương tác nội bào làm tăng phosphoryl hóa (hoạt chất) của didanosin. Các trường hợp tỷ lệ cao về thất bại virus học trong một vài sự kết hợp thử nghiệm để điều trị nhiễm HIV-1 đã được báo cáo khi giảm liều didanosin xuống còn 250 mg và sử dụng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat. | |
| Didanosin/Emtricitabin | Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện. | |

Các nghiên cứu được thực hiện với các sản phẩm thuốc khác

Emtricitabin: *In vitro*, emtricitabin không ức chế sự chuyển hóa qua trung gian bởi bất kỳ một đồng dạng nào của CYP450 ở người được liệt kê sau đây: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 và 3A4. Emtricitabin không ức chế enzym chịu trách nhiệm trong quá trình glucuronid hóa.

Không ghi nhận có tương tác dược động học lâm sàng đáng kể khi sử dụng đồng thời emtricitabin với indinavir, zidovudin, stavudin hoặc famciclovir.

Tenofovir disoproxil fumarat: Sử dụng đồng thời lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir hoặc saquinavir (ritonavir boosted), methadon, ribavirin, rifampicin, adefovir dipivoxil hoặc các thuốc tránh thai nội tiết tố norgestimat/ethinyl oestradiol với tenofovir disoproxil fumarat không gây ra bất kỳ sự tương tác dược động học lâm sàng đáng kể nào.

TENOF EM: Sử dụng đồng thời tacrolimus với TENOF EM không gây ra bất kỳ sự tương tác dược động học lâm sàng đáng kể nào.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Sử dụng đồng thời với các thuốc khác

Không dùng đồng thời TENOF EM với các thuốc khác có chứa emtricitabin, tenofovir disoproxil (như fumarat) hoặc các đồng đẳng thuộc nhóm cytidin khác, ví dụ lamivudin (xem mục Tương tác thuốc). Không dùng đồng thời TENOF EM với adefovir dipivoxil.

Sử dụng kết hợp tenofovir disoproxil fumarat với didanosin: Không khuyến cáo. Sử dụng kết hợp tenofovir disoproxil fumarat và didanosin dẫn đến tăng mức phơi nhiễm toàn thân với didanosin lên tới 40-60% có thể làm gia tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn có liên quan tới didanosin (xem mục Tương tác thuốc). Các trường hợp hiếm khi xảy ra như viêm tụy và nhiễm toan lactic, đôi khi có trường hợp tử vong, đã được báo cáo. Sử dụng kết hợp tenofovir disoproxil fumarat

với didanosin ở liều 400 mg hàng ngày làm giảm đáng kể số lượng tế bào CD4, khả năng do có sự tương tác nội bào làm tăng phosphoryl hóa (hoạt chất) của didanosin. Khi giảm liều didanosin xuống còn 250 mg trong liệu pháp điều trị kết hợp với tenofovir disoproxil fumarat ghi nhận có tỷ lệ cao thất bại virus học trong một vài sự kết hợp thử nghiệm.

Liệu pháp nucleosid bộ ba:

Đã có các báo cáo về tỷ lệ thất bại virus học cao và sự xuất hiện các trường hợp kháng thuốc ở giai đoạn đầu khi tenofovir disoproxil fumarat được sử dụng kết hợp với lamivudin và abacavir cũng như với lamivudin và didanosin trong phác đồ điều trị mỗi ngày một lần. Do có sự tương đồng chặt chẽ về cấu trúc giữa lamivudin và emtricitabin cũng như các sự tương đồng trong dược động học và dược lực học của hai chất này, nên các trường hợp tương tự cũng có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời viên lamivudin với một đồng đẳng thứ ba của nucleosid.

Một số bệnh nhiễm trùng cơ hội:

Bệnh nhân được điều trị với TENOF EM hoặc với bất kỳ liệu pháp điều trị kháng virus sao chép ngược nào khác có thể tiếp tục gặp phải các bệnh nhiễm trùng cơ hội và các biến chứng khác do nhiễm HIV. Do đó, bệnh nhân cần được giám sát lâm sàng chặt chẽ bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị cho những bệnh nhân mắc phải các bệnh liên quan đến HIV.

Lây nhiễm HIV:

Mặc dù tác dụng ức chế virus trong các liệu pháp điều trị kháng virus sao chép ngược đã được chứng minh là làm giảm đáng kể nguy cơ lây truyền qua đường tình dục, rủi ro tồn dư vẫn không thể bị loại trừ. Cần biện pháp phòng ngừa nhằm ngăn chặn sự lây nhiễm cần được thực hiện theo các hướng dẫn cấp quốc gia.

Suy thận:

Emtricitabin và tenofovir chủ yếu được đào thải qua thận bởi sự kết hợp của lọc cầu thận và bài tiết chủ động ở ống thận. Các trường hợp suy thận, suy giảm chức năng thận, nồng độ creatinin tăng cao, giảm phosphat huyết và bệnh ống thận gần (bao gồm cả hội chứng Fanconi) đã được ghi nhận liên quan đến việc sử dụng tenofovir disoproxil fumarat trong thực hành lâm sàng (xem mục Tác dụng không mong muốn).

Khuyến cáo kiểm tra độ thanh thải creatinin cho tất cả các bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị với TENOF EM đồng thời cần theo dõi chức năng thận (độ thanh thải creatinin và nồng độ phosphat trong huyết thanh) sau từ 2 đến 4 tuần bắt đầu điều trị, sau 3 tháng điều trị và cứ 3 đến 6 tháng một lần sau đó ở những bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ gây suy thận. Ở những bệnh nhân có nguy cơ bị suy thận, chức năng thận cần được giám sát thường xuyên và chặt chẽ hơn.

Bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin < 80 ml/phút), bao gồm cả bệnh nhân chạy thận nhân tạo: Độ an toàn cho thận của TENOF EM mới chỉ được nghiên cứu với một mức độ rất hạn chế ở một số bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinin < 80 ml/phút). Khuyến cáo điều chỉnh khoảng cách giữa các liều ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 30-49 ml/phút (xem mục Liều lượng và cách dùng). Dữ liệu nghiên cứu lâm sàng hạn chế cho thấy rằng khoảng cách dùng thuốc giữa các liều kéo dài không phải là tối ưu và có thể dẫn đến làm tăng độc tính cũng như phản ứng có thể không đầy đủ. Hơn nữa, trong một nghiên cứu lâm sàng nhỏ, một nhóm nhỏ bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 50 đến 60 ml/phút được dùng tenofovir disoproxil fumarat kết hợp với emtricitabin mỗi 24 giờ có mức độ phơi nhiễm với tenofovir cao hơn gấp 2-4 lần và làm suy yếu chức năng thận hơn (xem mục Đặc tính dược động học). Do đó, cần thận trọng đánh giá các lợi ích-nguy cơ tiềm năng có thể xảy ra khi sử dụng TENOF EM ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút, và đồng thời giám sát chặt chẽ chức năng thận của người bệnh. Ngoài ra, cần theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng đối với điều trị ở những bệnh nhân dùng TENOF EM với một khoảng cách giữa các liều kéo dài. Không khuyến cáo sử dụng TENOF EM ở bệnh nhân bị suy thận nghiêm trọng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) và ở bệnh nhân cần chạy thận nhân tạo kể từ khi không thể đạt được mức giảm liều phù hợp với viên nén kết hợp (xem mục Liều lượng & cách dùng và Đặc tính dược động học).

Nếu nồng độ phosphat trong huyết thanh < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) hoặc độ thanh thải creatinin giảm xuống còn < 50 ml/phút ở bệnh nhân đang điều trị với TENOF EM, cần kiểm tra lại chức năng thận trong vòng 1 tuần, bao gồm cả đo chỉ số đường huyết, nồng độ kali trong máu và nồng độ glucose trong nước tiểu (xem mục Tác dụng không mong muốn, bệnh lý ở ống thận gần). Cần cân nhắc tạm dừng điều trị với TENOF EM ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin giảm xuống còn < 50 ml/phút hoặc nồng độ phosphat trong huyết thanh giảm xuống còn < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Cũng cần xem xét tạm dừng điều trị với TENOF EM trong trường hợp suy giảm chức năng thận mà không có bất kỳ nguyên nhân nào khác được xác định.

Tránh sử dụng TENOF EM đồng thời hoặc sau khi mới dùng các loại dược phẩm gây độc cho thận (xem mục Tương tác thuốc). Cần theo dõi chức năng thận hàng tuần nếu bắt buộc phải sử dụng đồng thời TENOF EM với các chất gây độc cho thận.

Các trường hợp suy thận cấp sau khi bắt đầu điều trị với liều cao hoặc với nhiều loại thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) đã được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị với tenofovir disoproxil fumarat kèm theo các yếu tố nguy cơ bị rối loạn chức năng thận. Chức năng thận cần được theo dõi đầy đủ nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời TENOF EM với một loại thuốc chống viêm không steroid.

Một nguy cơ suy thận cao đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil fumarat kết hợp với chất ức chế protease được tăng cường với ritonavir hoặc cobicistat. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận ở những bệnh nhân này (xem mục Tương tác thuốc). Cần đánh giá cẩn thận khi điều trị đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat và một chất ức chế protease tăng cường ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ bị bệnh thận.

Bệnh nhân nhiễm HIV mang đột biến:

Tránh điều trị với TENOF EM ở những bệnh nhân nhiễm HIV-1 mang đột biến K65R đã từng điều trị kháng virus sao chép ngược trước đó (xem mục Đặc tính dược động học).

Ảnh hưởng đến xương:

Trong một nghiên cứu lâm sàng đối chứng kéo dài 144 tuần nhằm so sánh tenofovir disoproxil fumarat với stavudin trong liệu trình kết hợp với lamivudin và efavirenz ở bệnh nhân chưa từng điều trị kháng virus sao chép ngược trước đó, một mức giảm nhỏ ở mật độ khoáng xương ở hông và cột sống đã được ghi nhận ở cả 2 nhóm điều trị.

Giảm mật độ khoáng xương cột sống và các thay đổi trong chỉ dấu sinh học ở xương so với thời điểm ban đầu được ghi nhận tăng lên đáng kể ở nhóm bệnh nhân điều trị với tenofovir disoproxil fumarat ở tuần thứ 144. Giảm mật độ khoáng xương ở hông cũng được ghi nhận tăng lên đáng kể ở nhóm bệnh nhân này ở tuần thứ 96. Tuy nhiên, không có sự gia tăng nguy cơ gãy xương hoặc những bằng chứng cho thấy bất thường ở xương có liên quan về mặt lâm sàng sau 144 tuần điều trị.

Bất thường ở xương (từ khi gây ra gãy xương) có thể kèm theo bệnh lý ống thận gần (xem mục Tác dụng không mong muốn). Cần thực hiện các kiểm tra thích hợp nếu nghi ngờ có bất thường ở xương.

Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và virus viêm gan B hoặc virus viêm gan C:

Bệnh nhân mắc viêm gan B hoặc viêm gan C mãn tính được điều trị bằng liệu pháp kháng virus sao chép ngược có nguy cơ gia tăng các phản ứng bất lợi nghiêm trọng cho gan và có khả năng gây tử vong.

Các bác sĩ nên tham khảo hướng dẫn về điều trị HIV hiện hành để đạt được kiểm soát tối ưu khi điều trị cho những bệnh nhân đồng nhiễm HIV và virus viêm gan B (HBV).

Trong trường hợp cần thực hiện liệu pháp điều trị kháng virus cho bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan B hoặc viêm gan C, vui lòng tham khảo thêm Hướng dẫn sử dụng của các loại thuốc liên quan.

Tính an toàn và hiệu quả của TENOF EM chưa được thiết lập trong điều trị nhiễm HBV mãn tính. Cả emtricitabin và tenofovir khi được sử dụng đơn lẻ cũng như trong các liệu trình điều trị kết hợp đều cho thấy hoạt tính kháng HBV trong các nghiên cứu dược lực học (xem mục Đặc tính dược động học). Kinh nghiệm lâm sàng hạn chế chỉ ra rằng emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat có hoạt

tính kháng HBV khi được sử dụng trong liệu pháp điều trị kết hợp để kiểm soát tình trạng nhiễm HIV.

Ngưng sử dụng TENOF EM ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV có thể dẫn đến các đợt viêm gan cấp tính trầm trọng. Cần theo dõi chặt chẽ cả trên lâm sàng và trên kết quả xét nghiệm ít nhất 1 vài tháng sau khi ngưng điều trị với TENOF EM ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV. Nếu cần thiết, bệnh nhân có thể tiếp tục lại liệu pháp điều trị viêm gan B sau khi ngưng thuốc. Không khuyến cáo ngưng điều trị ở bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, do các đợt viêm gan sau khi ngưng điều trị có thể dẫn tới xơ gan mất bù.

Bệnh gan:

Tính an toàn và hiệu quả của TENOF EM chưa được thiết lập ở bệnh nhân có các triệu chứng rối loạn gan nghiêm trọng tiềm ẩn. Dược động học của TENOF EM chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan. Đặc tính dược động học của tenofovir đã được nghiên cứu ở bệnh nhân bị suy gan và ghi nhận không cần điều chỉnh liều ở nhóm bệnh nhân này. Do emtricitabin chuyển hóa ở gan rất ít và được bài tiết qua thận, khả năng không cần điều chỉnh liều khi điều trị với TENOF EM ở bệnh nhân bị suy gan (xem mục Đặc tính dược động học).

Bệnh nhân đã bị rối loạn chức năng gan trước đây, bao gồm cả viêm gan hoạt động mãn tính, sẽ có một sự gia tăng tần suất gặp phải các bất thường chức năng gan trong quá trình điều trị với liệu pháp kết hợp kháng virus sao chép ngược (CART). Những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ theo các tiêu chuẩn thực hành y. Nếu có bất kỳ dấu hiệu cho thấy bệnh gan trở nên trầm trọng hơn ở những bệnh nhân này, cần xem xét tạm dừng hoặc ngưng điều trị.

Loạn dưỡng lipid:

Liệu pháp điều trị kết hợp kháng virus sao chép ngược liên quan đến sự tái phân bố mỡ trong cơ thể (loạn dưỡng lipid) ở bệnh nhân nhiễm HIV. Hậu quả lâu dài của các trường hợp này hiện vẫn chưa được biết rõ. Chưa có kết luận đầy đủ về cơ chế này. Có giả thuyết đã được đưa ra về mối liên hệ giữa tình trạng quá phát u mỡ nội tạng với các chất ức chế protease và tình trạng teo mô mỡ với các chất ức chế men sao chép ngược nucleosid.

Một nguy cơ cao gặp phải tình trạng loạn dưỡng lipid được ghi nhận có liên quan đến các yếu tố cá nhân như tuổi cao, và các yếu tố có liên quan đến thuốc ví dụ như khoảng thời gian điều trị kháng virus sao chép ngược kéo dài hơn cũng như có liên quan đến các rối loạn chuyển hóa. Kiểm tra lâm sàng cần bao gồm cả việc đánh giá các dấu hiệu thể chất về tái phân phối chất béo. Cần cân nhắc kiểm tra nồng độ lipid trong huyết thanh và đường huyết lúc đói. Các tình trạng rối loạn lipid cần được kiểm soát lâm sàng thích hợp (xem mục Tác dụng không mong muốn).

Do tenofovir có cấu trúc tương tự như các đồng dạng của nucleosid nên nguy cơ mắc phải loạn dưỡng lipid là không thể loại trừ. Tuy nhiên, dữ liệu lâm sàng qua 144 tuần ở nhóm bệnh nhân chưa từng điều trị kháng virus sao chép ngược trước đó chỉ ra rằng nguy cơ gặp phải loạn dưỡng lipid khi dùng tenofovir disoproxil fumarat thấp hơn khi dùng stavudin với liệu trình kết hợp với lamivudin và efavirenz.

Rối loạn chức năng ty lạp thể:

Các đồng dạng của nucleosid và nucleotid đã được chứng minh *in vitro* và *in vivo* là gây ra tổn thương cho ty lạp thể ở nhiều mức độ. Đã có các báo cáo về tình trạng rối loạn chức năng ty lạp thể phát hiện ở trẻ sơ sinh âm tính với HIV bị phơi nhiễm trong tử cung và/hoặc sau khi sinh với các đồng dạng của nucleosid. Các tác dụng không mong muốn chính được ghi nhận là các rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính), các rối loạn chuyển hóa (tăng nồng độ lactat máu, tăng nồng độ lipase máu). Các tác dụng này thường là tạm thời. Một vài trường hợp rối loạn hệ thần kinh khởi phát muộn cũng đã được báo cáo (tăng trương lực cơ, co giật, hành vi bất thường). Các rối loạn thần kinh này là thoáng qua hay lâu dài hiện vẫn chưa được biết rõ. Bất kỳ trẻ em nào phơi nhiễm trong tử cung với các đồng dạng của nucleosid và nucleotid, kể cả trẻ em âm tính với HIV, cần được theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng cũng như trên các kết quả xét nghiệm và cần được kiểm tra đầy đủ để đánh giá khả năng bị rối loạn chức năng ty lạp thể trong trường hợp xuất hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng liên quan. Những phát hiện này không làm ảnh hưởng đến các khuyến nghị quốc gia hiện hành trong việc sử dụng liệu pháp điều trị kháng virus sao chép ngược ở phụ nữ mang thai để ngăn chặn lây nhiễm HIV từ mẹ sang con.

Hội chứng tái kích hoạt miễn dịch:

Ở bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch trầm trọng tại thời điểm bắt đầu điều trị kháng virus sao chép ngược, phản ứng viêm đối với tác nhân gây bệnh cơ hội không triệu chứng hoặc còn sót lại có thể phát sinh và gây ra các tình trạng lâm sàng nghiêm trọng, hoặc làm cho các triệu chứng trở nên xấu hơn. Thông thường, những phản ứng này được quan sát thấy trong vòng một vài tuần hoặc một vài tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị liệu pháp kháng virus sao chép ngược. Các trường hợp có liên quan đã xảy ra như viêm võng mạc do virus cytomegalovirus (CMV), nhiễm vi khuẩn mycobacterium toàn thân và/hoặc tại chỗ, và viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*. Cần kiểm tra đánh giá khi có bất kỳ triệu chứng viêm nào được phát hiện và thiết lập điều trị nếu cần thiết.

Các rối loạn tự miễn dịch (như bệnh Graves) cũng đã được ghi nhận xảy ra trong trường hợp có sự tái kích hoạt miễn dịch; tuy nhiên, thời gian khởi phát được báo cáo rất khác nhau và các rối loạn này có thể xảy ra nhiều tháng sau khi đã bắt đầu điều trị.

Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và virus viêm gan B có thể gặp phải các đợt viêm gan cấp tính cùng với hội chứng tái kích hoạt miễn dịch sau khi bắt đầu điều trị với liệu pháp kháng virus sao chép ngược.

Hoại tử xương:

Mặc dù nguyên nhân của trường hợp này được cho là do nhiều yếu tố (bao gồm cả việc sử dụng thuốc có chứa thành phần corticosteroid, thói quen uống rượu, suy giảm miễn dịch trầm trọng, chỉ số khối cơ thể cao), các trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo đặc biệt xảy ra ở bệnh nhân nhiễm HIV giai đoạn tiến triển và/hoặc trải qua thời gian điều trị liệu pháp kháng virus sao chép ngược kéo dài. Bệnh nhân cần được tư vấn thăm khám y tế ngay nếu cảm thấy đau nhức khớp xương, cứng khớp hoặc di chuyển khó khăn.

Người cao tuổi:

Chưa có nghiên cứu sử dụng TENOF EM ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Bệnh nhân cao tuổi có khả năng gặp phải tình trạng suy giảm chức năng thận cao hơn, do đó cần thận trọng khi điều trị với TENOF EM ở nhóm bệnh nhân này.

Lactose monohydrat:

TENOF EM có chứa lactose monohydrat. Do đó, không nên dùng thuốc này ở những bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase Lapp, hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

Thời kỳ mang thai và cho con bú:

Phụ nữ mang thai:

Lượng dữ liệu trung bình về sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai (từ 300 đến 1.000 trường hợp mang thai) cho thấy không có trường hợp dị tật hoặc độc tính với thai nhi/trẻ sơ sinh nào liên quan đến việc sử dụng emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat. Các nghiên cứu trên động vật với emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat không cho thấy có độc tính sinh sản. Do đó, cần xem xét về việc sử dụng TENOF EM trong thời kỳ mang thai, nếu cần thiết.

Phụ nữ cho con bú:

Emtricitabin và tenofovir đã được chứng minh là bài tiết trong sữa mẹ. Chưa có đủ thông tin về ảnh hưởng của emtricitabin và tenofovir ở trẻ sơ sinh. Do đó, không nên sử dụng TENOF EM trong thời kỳ cho con bú.

Tuy nhiên, theo khuyến cáo chung phụ nữ bị nhiễm HIV không nên cho con bú trong bất kỳ trường hợp nào nhằm tránh lây nhiễm HIV cho em bé.

Khả năng sinh sản:

Chưa có dữ liệu ở người về ảnh hưởng lên khả năng sinh sản của TENOF EM. Các nghiên cứu trên động vật không ghi nhận có các ảnh hưởng có hại của thuốc lên khả năng sinh sản ở động vật.

Tác dụng không mong muốn:

Tóm tắt mức độ an toàn của thuốc:

Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên và mang tính mở (GS-01-934, xem mục Đặc tính dược động học), các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất đã quan sát thấy được cho là có khả năng hoặc có thể liên quan đến emtricitabin và/hoặc tenofovir disoproxil fumarat bao gồm buồn nôn (12%) và tiêu chảy (7%). Tính an toàn của emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat trong nghiên cứu này hoàn toàn phù hợp với những kinh nghiệm trước đó khi sử dụng đồng thời từng loại thuốc trên với các thuốc kháng virus sao chép ngược khác. Các tác dụng không mong muốn hiếm gặp được ghi nhận ở những bệnh nhân đang điều trị với tenofovir disoproxil fumarat là suy thận, suy giảm chức năng thận và bệnh lý ống thận gần (bao gồm cả hội chứng Fanconi) đôi khi dẫn đến những bất thường ở xương (ít khi gây ra gãy xương). Do vậy, cần thường xuyên theo dõi chức năng thận ở những bệnh nhân đang điều trị với TENOF EM (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Chứng loạn dưỡng lipid cũng có liên quan đến việc điều trị với tenofovir disoproxil fumarat và emtricitabin (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tác dụng không mong muốn).

Không khuyến cáo điều trị đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat và didanosin do sự kết hợp này có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn (xem mục Tương tác thuốc). Chứng viêm tụy và nhiễm acid lactic, đôi khi dẫn đến tử vong hiếm khi được ghi nhận (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Việc ngưng điều trị với TENOF EM ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV và virus viêm gan B có thể gây ra những đợt kịch phát viêm gan cấp tính nghiêm trọng (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn:

Các tác dụng không mong muốn được cho là phần nào có khả năng liên quan đến việc điều trị với TENOF EM ghi nhận từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm hậu lưu hành được liệt kê trong Bảng 2 dưới đây, dựa theo hệ thống các bộ phận trên cơ thể và tần suất xảy ra. Trong mỗi nhóm được phân loại dựa trên tần suất, các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Tần suất được xác định theo quy ước sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$) hoặc hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$).

Bảng 2: Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn liên quan đến những thành phần riêng biệt của thuốc Emtricitabin và Tenofovir Disoproxil Fumarat dạng viên nén dựa trên nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm hậu lưu hành

| Tần suất xảy ra | Emtricitabin | Tenofovir disoproxil fumarat |
|---------------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| <i>Rối loạn máu và hệ bạch huyết:</i> | | |
| Phổ biến | Giảm bạch cầu trung tính | |

| | | |
|--|---|---|
| Không phổ biến | Thiếu máu ² | |
| <i>Rối loạn hệ miễn dịch:</i> | | |
| Phổ biến: | Phản ứng dị ứng | |
| <i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:</i> | | |
| Rất phổ biến: | | Giảm photpho huyết ¹ |
| Phổ biến: | Tăng đường huyết, tăng triglyceride máu | |
| Không phổ biến: | | Hạ kali máu ¹ |
| Hiếm gặp: | | Nhiễm axit lactic |
| <i>Rối loạn tâm thần:</i> | | |
| Phổ biến: | Mất ngủ, ngủ mơ bất thường | |
| <i>Rối loạn hệ thần kinh</i> | | |
| Rất phổ biến: | Đau đầu | Chóng mặt |
| Phổ biến: | Chóng mặt | Đau đầu |
| <i>Rối loạn tiêu hóa</i> | | |
| Rất phổ biến: | Tiêu chảy, buồn nôn | Tiêu chảy, nôn, buồn nôn |
| Phổ biến: | Nồng độ amylase tăng cao bao gồm cả tăng amylase tuyến tụy, tăng lipase huyết thanh, nôn mửa, đau bụng, khó tiêu | Đau bụng, chướng bụng, đầy hơi |
| Không phổ biến: | | Viêm tụy |
| <i>Rối loạn gan mật</i> | | |
| Phổ biến: | Tăng men aspartate aminotransferase huyết thanh (AST) và/hoặc tăng men alanine aminotransferase huyết thanh (ALT), tăng bilirubin máu | Tăng men transaminase |
| Hiếm gặp: | | Gan nhiễm mỡ, viêm gan |
| <i>Rối loạn về da và các mô dưới da</i> | | |
| Rất phổ biến: | | Phát ban |
| Phổ biến: | Phát ban có mụn nước, phát ban có mụn mủ, phát ban dát sần, nổi mẩn đỏ, ngứa, nổi mề đay, thay đổi màu da (tăng sắc tố da) ² | |
| Không phổ biến: | Phù mạch ³ | |
| Hiếm gặp: | | Phù mạch |
| <i>Rối loạn cơ xương khớp và các mô liên kết</i> | | |
| Rất phổ biến: | Tăng enzym creatin kinase | |
| Không phổ biến: | | Tiêu cơ vân ¹ , suy nhược cơ bắp |
| Hiếm gặp: | | Loãng xương (có các biểu hiện đau xương nhưng ít khi gây ra gãy xương) ^{1,3} , bệnh về cơ ¹ |

| <i>Rối loạn hệ thận và tiết niệu</i> | | |
|---|----------------|--|
| Không phổ biến: | | Tăng creatinin, protein niệu |
| Hiếm gặp: | | Suy thận (cấp tính và mãn tính), hoại tử ống thận cấp, bệnh ống thận gần bao gồm cả hội chứng Fanconi, viêm thận (bao gồm cả viêm thận kẽ cấp tính) ³ , đái tháo nhạt do thận |
| <i>Rối loạn toàn thân và tình trạng tại vị trí tiêm</i> | | |
| Rất phổ biến: | | Suy nhược |
| Phổ biến: | Đau, suy nhược | |

¹ Tác dụng không mong muốn này có thể xảy ra như một hệ quả của bệnh ống thận gần. Tác dụng này không được coi là có nguyên nhân từ tenofovir disoproxil fumarat trong trường hợp bệnh nhân không mắc bệnh ống thận gần.

² Bệnh thiếu máu là phổ biến và hiện tượng thay đổi màu da (tăng sắc tố da) rất phổ biến ở những bệnh nhân nhi điều trị với emtricitabin.

³ Tác dụng không mong muốn này được xác định trong quá trình lưu hành thuốc trên thị trường nhưng không được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát ở người lớn hoặc những thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân nhi nhiễm HIV điều trị với emtricitabin hoặc các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát sử dụng tenofovir disoproxil fumarat hoặc trong chương trình mở rộng điều trị với tenofovir disoproxil fumarat. Các nhóm phân loại tần suất được ước tính từ việc tính toán thống kê dựa trên tổng số bệnh nhân phơi nhiễm với emtricitabin trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát ($n = 1.563$) hoặc những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát sử dụng tenofovir disoproxil fumarat và trong chương trình mở rộng điều trị với tenofovir disoproxil fumarat ($n = 7.319$).

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc:

Suy thận: Do TENOF EM có thể gây tổn thương cho thận, cần thường xuyên theo dõi chức năng thận ở bệnh nhân điều trị với thuốc này (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tác dụng không mong muốn). Bệnh ống thận gần thường chấm dứt hoặc được cải thiện sau khi ngưng điều trị với tenofovir disoproxil fumarat. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân, tình trạng giảm độ thanh thải creatinin không hoàn toàn được khắc phục sau khi ngừng sử dụng tenofovir disoproxil fumarat. Bệnh nhân có nguy cơ suy thận (ví dụ, bệnh nhân xuất hiện yếu tố nguy cơ suy thận cơ bản, nhiễm bệnh HIV tiến triển, hoặc bệnh nhân đang điều trị đồng thời với các loại thuốc gây độc cho thận) có nguy cơ cao không có khả năng phục hồi chức năng thận hoàn toàn mặc dù đã ngưng điều trị với tenofovir disoproxil fumarat (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Tương tác với didanosin: Không khuyến cáo điều trị đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat và didanosin do sự kết hợp này sẽ làm tăng 40-60% mức độ phơi nhiễm toàn thân với didanosin, từ đó sẽ làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn liên quan đến didanosin (xem mục Tương tác thuốc). Chứng viêm tụy và nhiễm acid lactic, đôi khi dẫn đến tử vong, hiếm khi được báo cáo.

Các bất thường về lipid, loạn dưỡng lipid và chuyển hóa: Điều trị với liệu pháp kết hợp kháng virus sao chép ngược (CART) được ghi nhận gây ra những bất thường về chuyển hóa như tăng triglycerid máu, tăng cholesterol máu, chứng kháng insulin, tăng đường huyết và tăng lactat máu (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Liệu pháp điều trị kết hợp kháng virus sao chép ngược (CART) cũng dẫn đến hiện tượng tái phân phối mỡ trong cơ thể (chứng loạn dưỡng lipid) ở những bệnh nhân nhiễm HIV, bao gồm giảm lượng mỡ ngoại vi và lượng mỡ dưới da trên khuôn mặt, tăng lượng mỡ ở vùng bụng và nội tạng, phì đại vú và tích tụ mỡ ở phía sau cổ giữa hai vai (bướu trâu) (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Hội chứng tái kích hoạt miễn dịch: Ở bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch trầm trọng tại thời điểm bắt đầu điều trị kháng virus sao chép ngược, một phản ứng viêm nhiễm trùng cơ hội không triệu chứng hoặc còn sót lại có thể xảy ra. Các rối loạn tự miễn dịch (ví dụ như bệnh Graves) đã được báo cáo; tuy nhiên, thời gian khởi phát được ghi nhận rất đa dạng và các phản ứng này có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Chứng hoại tử xương: Các trường hợp mắc chứng hoại tử xương đã được báo cáo, đặc biệt ở những bệnh nhân xuất hiện những yếu tố nguy cơ chung đã được biết đến, bệnh nhân nhiễm HIV giai đoạn tiến triển hoặc phơi nhiễm với các liệu pháp điều trị kết hợp kháng virus sao chép ngược (CART) trong thời gian dài. Tần suất của các trường hợp này vẫn chưa được xác định (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

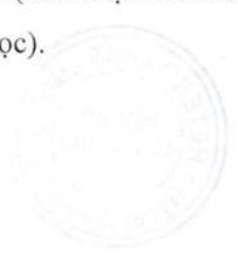
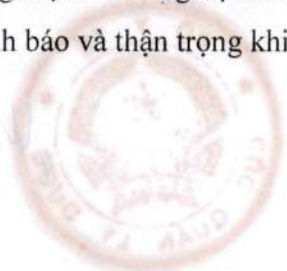
Nhóm bệnh nhân nhi:

Hiện chưa có đủ dữ liệu về tính an toàn của thuốc đối với trẻ em dưới 18 tuổi. Không khuyến cáo điều trị bằng TENOF EM cho nhóm bệnh nhân này (xem mục Liều lượng và cách dùng).

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt khác:

Người cao tuổi: TENOF EM vẫn chưa được nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng suy giảm chức năng thận hơn; do vậy, cần thận trọng khi điều trị với TENOF EM cho nhóm bệnh nhân này (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Bệnh nhân suy thận: Do tenofovir disoproxil fumarat có thể gây độc cho thận, khuyến cáo theo dõi chặt chẽ chức năng thận ở những bệnh nhân suy thận điều trị với TENOF EM (xem mục Liều lượng và cách dùng, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học).



Bệnh nhân đồng nhiễm HIV/virus viêm gan B hoặc virus viêm gan C: Nghiên cứu GS-01-934 chỉ được thực hiện trên một số ít bệnh nhân đồng nhiễm virus viêm gan B (n=13) hoặc virus viêm gan C (n=26). Các tác dụng không mong muốn liên quan đến emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat ghi nhận được ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/virus viêm gan B hoặc HIV/virus viêm gan C tương tự như các tác dụng đã quan sát thấy ở các đối tượng nhiễm HIV và không đồng nhiễm các bệnh khác. Tuy nhiên, như đã được dự báo ở nhóm bệnh nhân này, tình trạng tăng men aspartate aminotransferase huyết thanh (AST) và men alanine aminotransferase huyết thanh (ALT) xuất hiện thường xuyên hơn so với những bệnh nhân nhiễm HIV thông thường.

Đợt kịch phát viêm gan sau khi ngưng điều trị: Ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV và viêm gan B, các bằng chứng lâm sàng và dựa theo kết quả xét nghiệm về bệnh viêm gan đã được ghi nhận xảy ra sau khi ngưng điều trị (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Báo cáo về các tác dụng không mong muốn tiềm năng:

Việc báo cáo các tác dụng không mong muốn tiềm năng sau khi sử dụng các sản phẩm dược phẩm là rất quan trọng. Nhờ đó, việc theo dõi thường xuyên mức độ cân bằng giữa lợi ích/nguy cơ của dược phẩm trở nên dễ dàng hơn. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe có trách nhiệm báo cáo bất cứ tác dụng không mong muốn tiềm ẩn nào có thể xảy ra thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

Thông báo cho bác sĩ điều trị bất kỳ tác dụng không mong muốn nào gặp phải khi dùng thuốc.

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

Hiện chưa có nghiên cứu nào được thực hiện về những ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành các loại máy móc. Tuy nhiên, bệnh nhân cần được báo trước về hiện tượng chóng mặt đã được ghi nhận xảy ra trong quá trình điều trị với cả emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat.

Quá liều:

Trong trường hợp bệnh nhân dùng thuốc quá liều, cần theo dõi các biểu hiện của tình trạng ngộ độc (xem mục Tác dụng không mong muốn), đồng thời áp dụng các biện pháp hỗ trợ điều trị tiêu chuẩn khi cần thiết.

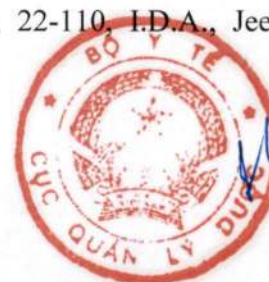
Có tới 30% liều emtricitabin và gần 10% liều tenofovir có thể bị loại bỏ nếu bệnh nhân thực hiện chạy thận nhân tạo. Việc emtricitabin hay tenofovir có khả năng bị loại bỏ bởi thẩm phân phúc mạc hay không vẫn chưa được chứng minh.

Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C và tránh ẩm.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không sử dụng thuốc đã hết hạn sử dụng ghi trên bao bì.

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

Nhà sản xuất: **HETERO LABS LIMITED**, Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla, Hyderabad - 500017, Andhra Pradesh, Ấn Độ.



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh