

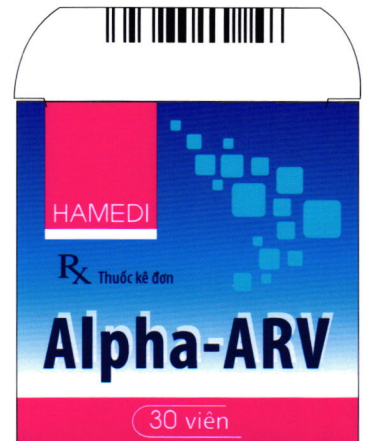
BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 27/02/2019



MẪU NHÃN THUỐC ĐĂNG KÝ

<p>Thành phần: Mỗi viên chứa: Tenofovir disoproxil fumarate 300mg Lamivudine.....300mg Efavirenz.....600mg Tá dược:.....vd 1 viên</p> <p>Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng và các thông tin khác: Xem tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.</p> <p>Tiêu chuẩn: TCCS.</p> <p>Bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.</p>		<p>ĐỂ XÀ TẮM TAY TRẺ EM ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG</p> <p>SDK/ Reg No:</p> <p>Số lô SX/ Lot No:</p> <p>NSX/ Mfg. date:</p> <p>HD/ Exp. date:</p> <p>Sản xuất tại: Cty CP Dược VTYT Hà Nam Cụm CN Hoàng Đông, Duy Tiên, Hà Nam</p>
---	--	--



<p>Hộp 1 chai</p> <p>Film coated tablets</p> <p>Composition: Each tablet contains: Tenofovir disoproxil fumarate.....300mg Lamivudine.....300mg Efavirenz.....600mg Excipients:.....q.s. 1 viên</p> <p>Indications, contraindications, dosage, administration and other information: See the leaflet enclosed.</p> <p>Specification: In-House.</p> <p>Storage: Keep in a dry place, protected from light, temperature below 30°C.</p> <p>KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE</p> <p>Số lô SX/ Lot No:</p> <p>NSX/ Mfg. date:</p> <p>HD/ Exp. date:</p> <p>Manufactured by: Ha Nam Medicines JSC Hoang Dong Industrial Zone, Duy Tien, Ha Nam</p>		<p>Box 1 bottle</p> <p>Viên nén bao phim</p> <p>Thành phần: Mỗi viên chứa: Tenofovir disoproxil fumarate.....300mg Lamivudine.....300mg Efavirenz.....600mg Tá dược:.....vd 1 viên</p> <p>Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng và các thông tin khác: Xem tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.</p> <p>Bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.</p> <p>Tiêu chuẩn: TCCS.</p> <p>SDK/ Reg. No:</p> <p>ĐỂ XÀ TẮM TAY TRẺ EM ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG</p> <p>Sản xuất tại: Cty CP Dược VTYT Hà Nam Cụm CN Hoàng Đông, Duy Tiên, Hà Nam</p>	
--	--	--	--

Rx Thuốc kê đơn



ALPHA - ARV

Tenofovir disoproxil fumarat, Lamivudin, Efavirenz

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

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

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất:

Tenofovir disoproxil fumarat300 mg

Lamivudin300 mg

Efavirenz600 mg

Tá dược: Tinh bột ngô, microcrystalline cellulose, natri starch glycolat, polyvinyl pyrrolidon, magnesi stearat, hydroxypropyl methyl cellulose E6, propylen glycol, titan dioxid, tartrazin, talc.

MÔ TẢ SẢN PHẨM

ALPHA-ARV là viên nén bao phim màu vàng, cạnh và thành viên lạnh lặn.

DẠNG BÀO CHẾ VÀ QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Viên nén bao phim

Hộp 1 chai x 30 viên

CHỈ ĐỊNH

Alpha-ARV được chỉ định để điều trị nhiễm HIV-1 cho người trưởng thành và trẻ em với cân nặng ≥ 40 kg.

CÁCH DÙNG

Thuốc dùng đường uống.

Nên uống thuốc lúc bụng đói, tốt nhất là trước khi đi ngủ. Uống thuốc trước khi đi ngủ để hạn chế một số triệu chứng thần kinh liên quan tới efavirenz. Nồng độ efavirenz tăng lên khi uống thuốc sau bữa ăn, và có thể gây tăng tần suất các phản ứng bất lợi.

Lưu ý khi dùng thuốc:

Trước khi bắt đầu điều trị bằng Alpha-ARV, cần kiểm tra tình trạng nhiễm viêm gan B của bệnh nhân.

Cần phải kiểm tra nồng độ creatinin huyết thanh, phospho huyết thanh, độ thanh thải creatinin, glucose và protein niệu trước và trong quá trình sử dụng viên nén Alpha-ARV ở tất cả các bệnh nhân (Xem thêm phần Cảnh báo và thận trọng).

Cần theo dõi chức năng gan trước và trong quá trình điều trị bằng viên nén Alpha-ARV (xem thêm phần cảnh báo và thận trọng).

LIỀU DÙNG

Người lớn và trẻ em ≥ 40 kg

1 viên/ lần/ ngày.

Trẻ em dưới 40 kg

Không khuyến cáo.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi)

Không khuyến cáo.

Suy thận

Không khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận vừa và nặng có độ thanh thải creatinin < 50 mL/phút.

Bệnh gan

Không khuyến cáo cho bệnh nhân suy gan nặng và trung bình.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định Alpha-ARV cho bệnh nhân có mẫn cảm với efavirenz/lamivudin/tenofovir disoproxil fumarat hay bất cứ thành phần nào của thuốc.

Không dùng phối hợp với elbasvir và grazoprevir.

Bệnh gan, thận nặng.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

- Nhiễm toan lactic và gan nhiễm mỡ nặng

Nhiễm toan lactic và gan nhiễm mỡ nặng, bao gồm cả trường hợp tử vong, đã được báo cáo khi sử dụng các chất tương tự nucleoside và các thuốc kháng retrovirus khác. Đa số những trường hợp này đều là phụ nữ. Nữ giới và người béo phì có thể là yếu tố nguy cơ cho sự phát triển của nhiễm toan lactic và gan nhiễm mỡ nặng ở những bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc tương tự nucleoside kháng retrovirus.

Nên dừng thuốc ở những bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng hoặc qua xét nghiệm có dấu hiệu nặng hơn của nhiễm toan lactic hoặc nhiễm độc gan (bao gồm gan nhiễm mỡ ngay cả khi không phát hiện nồng độ cao transaminase).

- Đợt cấp nặng của viêm gan B ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV-1 và HBV

+ Đợt cấp sau điều trị viêm gan: Tất cả bệnh nhân nhiễm HIV-1 cần được xét nghiệm viêm gan B (HBV) mạn tính trước khi bắt đầu điều trị ARV. Ngừng điều trị kháng HBV, bao gồm 3TC và TDF, có thể liên quan đến viêm gan cấp tính nghiêm trọng. Bệnh nhân nhiễm HBV khi ngừng sử dụng Alpha-ARV cần được theo dõi chặt chẽ cả lâm sàng cũng như các xét nghiệm trong ít nhất vài tháng sau khi ngừng điều trị. Nếu có thể nên tiếp tục điều trị chống HBV.

+ Sự khác biệt quan trọng giữa các sản phẩm chứa Lamivudin (3TC):

Lamivudin 100mg được sử dụng cho những bệnh nhân viêm gan B mạn tính. Hàm lượng Lamivudin 100mg không phù hợp đối với những bệnh nhân bị mắc cả HIV-1 và HBV. An toàn và hiệu quả của 3TC khi điều trị viêm gan B mạn tính ở bệnh nhân bị mắc cả HIV-1 và HBV chưa được thiết lập.

Nếu điều trị viêm gan B mạn tính với 3TC, TDF (Tenofovir disoproxil fumarat) hoặc sản phẩm chứa tenofovir alafenamide (TAF) ở bệnh nhân nhiễm HIV-1 mà không phát hiện ra sẽ làm xuất hiện nhanh chóng sự kháng thuốc HIV-1, điều này có thể do sự không phù hợp khi sử dụng liều đơn trị trong điều trị HIV-1.

M.S.D.A

- Nguy cơ phản ứng bất lợi hoặc mất đáp ứng với virus do tương tác thuốc

Việc sử dụng đồng thời viên nén Alpha-ARV với các thuốc khác có thể gây tương tác thuốc (Xem thêm phần Chống chỉ định và tương tác thuốc).

+ Làm mất tác dụng điều trị của thuốc Alpha-ARV và tăng nguy cơ kháng thuốc.

+ Gây ra các phản ứng bất lợi nặng khi sử dụng đồng thời với nhiều thuốc.

Xem phần tương tác thuốc để biết các bước để ngăn ngừa hoặc kiểm soát các phản ứng bất lợi đáng lưu ý, bao gồm cả liều dùng khuyến cáo. Cần xem xét nguy cơ về việc tương tác thuốc trước và suốt trong quá trình điều trị bằng viên nén Alpha-ARV; xem xét các thuốc đồng thời sử dụng khi điều trị với Alpha-ARV; và theo dõi các phản ứng bất lợi xảy ra khi sử dụng đồng thời các thuốc này.

- Khởi phát hoặc làm nặng hơn bệnh suy thận.

TDF, một thành phần của viên nén Alpha – ARV được thải trừ qua thận. Suy thận, bao gồm cả trường hợp cấp và hội chứng Fanconi (tổn thương ống thận với tăng phospho huyết nặng), đã được báo cáo khi sử dụng TDF (Xem phần tác dụng không mong muốn).

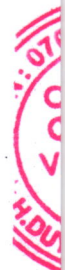
Cần đánh giá độ thanh thải creatinin ở tất cả các bệnh nhân trước khi điều trị bằng TDF. Ở những bệnh nhân có nguy cơ rối loạn chức năng thận, cần phải đánh giá độ thanh thải creatinin, nồng độ phospho huyết thanh, glucose nước tiểu, protein nước tiểu trước, định kỳ và trong suốt quá trình sử dụng TDF.

Cần tránh sử dụng viên nén Alpha -ARV đồng thời hoặc sử dụng gần đây với một số tác nhân gây độc cho thận (Ví dụ như liều cao hoặc kết hợp nhiều loại thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (Xem phần tương tác thuốc). Khi sử dụng TDF ở bệnh nhân nhiễm HIV (có các yếu tố nguy cơ rối loạn chức năng thận), nhiều trường hợp suy thận cấp đã được báo cáo khi sử dụng cùng với liều cao hoặc kết hợp nhiều NSAID. Một số bệnh nhân đã phải nhập viện và điều trị thay thế lọc máu thận. Đối với những bệnh nhân này, việc lựa chọn sử dụng thay thế NSAID là cần thiết.

Đau xương dai dẳng, đau tứ chi, gãy xương, đau cơ hoặc yếu cơ là các biểu hiện của bệnh tubulopathy thận gần và cần đánh giá chức năng thận ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.

- Các triệu chứng tâm thần.

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên tâm thần đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng EFV (Efavirenz), một thành phần của thuốc Alpha-ARV. Trong một thử nghiệm lâm sàng trên 1008 bệnh nhân được điều trị với phác đồ chứa EFV trong 2,1 năm và 635 bệnh nhân được điều trị với phác đồ 1,5 năm, tần số (bất kể nguyên nhân hệ quả) của các trường hợp tâm thần nghiêm trọng khi sử dụng EFV trong phác đồ điều trị tương ứng với: Trầm cảm nặng (2,4%; 0,9%), có ý tưởng tự tử (0,7%; 0,3%), có hành vi tự tử nhưng không nguy hiểm tới tính mạng (0,5%; 0%), tăng động (0,4%; 0,5%), hoang tưởng (0,4%; 0,3%), hưng cảm (0,2%; 0,3%). Các yếu tố liên quan đến sự gia tăng xuất hiện các triệu chứng tâm thần này là tiền sử tiêm chích ma túy, tiền sử tâm thần. Trong một nghiên cứu sử dụng EFV 600mg, khởi phát các triệu chứng tâm thần nghiêm trọng cả ở nhóm điều trị bằng EFV và nhóm điều trị kiểm soát. Khoảng 1 % bệnh nhân ở nhóm điều trị bằng EFV ngừng điều trị hoặc gián đoạn điều trị vì xảy ra một hoặc nhiều triệu chứng tâm thần.



8

Đã có báo cáo về trường hợp tử vong do tự sát, ảo tưởng, rối loạn tâm thần hành vi mặc dù mối quan hệ giữa việc sử dụng EFV và các triệu chứng tâm thần này không thể được kết luận từ các báo cáo này.

Các trường hợp Catatonia cũng đã được báo cáo và có thể liên quan đến Efavirenz. Bệnh nhân có tiền sử tâm thần nghiêm trọng nên được kiểm tra đánh giá các triệu chứng có thể liên quan đến việc sử dụng EFV, và cần đánh giá lợi ích nguy cơ có nên sử dụng thuốc hay không.

- Các triệu chứng trên hệ thần kinh

Trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, có 53% (531/1008) bệnh nhân sử dụng EFV (trong viên nén chứa Efavirenz, Lamivudin và Tenofovir Disoproxil Fumarat) xuất hiện các triệu chứng trên hệ thần kinh trung ương trong khi 25% bệnh nhân ở nhóm chứng xuất hiện các triệu chứng này. Các triệu chứng được báo cáo bao gồm (không giới hạn): chóng mặt (28,1% trong 1008 bệnh nhân), mất ngủ (16,3%), suy giảm tập trung (8,3%), buồn ngủ (7,0%), xuất hiện giấc mơ bất thường (6,2%) và ảo giác (1,2) %. 2,0% bệnh nhân có các triệu chứng này ở mức nghiêm trọng và có 2,1% bệnh nhân ngưng điều trị. Những triệu chứng này thường bắt đầu trong ngày đầu tiên hoặc ngày thứ hai trong liệu trình điều trị và thường hết sau 2 đến 4 tuần điều trị. Sau 4 tuần điều trị, tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng trên hệ thần kinh ở mức độ trung bình trở lên ở nhóm sử dụng EFV là từ 5-9%, ở nhóm đối chứng là 3-5%. Thông báo cho các bệnh nhân về các triệu chứng thường gặp có thể cải thiện khi tiếp tục điều trị và không phải là dấu hiệu của các triệu chứng trên tâm thần hiếm gặp. Uống thuốc trước khi đi ngủ có thể làm giảm ảnh hưởng của các triệu chứng trên hệ thần kinh.

- Độc tính trên bào thai

Trong suốt 3 tháng đầu thai kỳ, mẹ uống EFV (trong viên nén chứa Efavirenz, Lamivudin và Tenofovir Disoproxil Fumarat) có thể gây hại trên thai nhi. Tránh mang thai khi sử dụng EFV.

- Phản ứng bất lợi trên da và quá mẫn

Trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, mẩn đỏ xuất hiện ở 26% bệnh nhân điều trị với liều 600 mg EFV và 17% ở nhóm bệnh nhân ở nhóm chứng. Mẩn đỏ đi kèm với phỏng rộp chứa dịch, hoặc loét xảy ra ở 0,9% bệnh nhân điều trị bằng EFV. Tỷ lệ phát ban cấp độ 4 (ví dụ: hồng ban đa dạng, Hội chứng Steven-Johnson) ở các bệnh nhân điều trị với EFV là 0,1%. Phát ban từ nhẹ đến trung bình, ban có thể phẳng hoặc phỏng rộp lên, xuất hiện trong 2 tuần đầu của liệu trình điều trị khởi đầu với EFV (thời gian trung bình ban mọc ở người lớn là 11 ngày), ở hầu hết bệnh nhân tiếp tục điều trị với EFV ban đỏ biến mất trong vòng 1 tháng (thời gian trung bình là 16 ngày). Tỷ lệ ban lặn trong các thử nghiệm lâm sàng là 1,7% (17/1008).

Có thể điều trị lại từ đầu bằng EFV với những bệnh nhân ngừng điều trị do phát ban. Nên ngừng sử dụng EFV ở những bệnh nhân phát ban nặng kèm phỏng rộp, có dịch, xuất hiện trên niêm mạc hoặc có sốt. Các thuốc kháng Histamin và/ hoặc corticoid có thể cải thiện tình trạng phát ban. Nên cân nhắc liệu pháp thay thế ở những bệnh nhân xuất hiện phản ứng quá mẫn đe dọa tính mạng (ví dụ: hội chứng Stevens-Johnson).

- Nhiễm độc gan

Đã có báo cáo sau khi thuốc lưu hành trên thị trường về việc bệnh nhân điều trị bằng EFV bị viêm gan, từ tiền triển thành đợt cấp của viêm gan đến suy gan cần ghép gan, thậm chí tử vong. Các

trường hợp được báo cáo bao gồm cả các bệnh nhân đang mắc bệnh gan, bệnh nhân đồng nhiễm HBV hoặc HCV, bệnh nhân không bị bệnh gan trước đó, và cả bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ mắc bệnh về gan.

EFV không được khuyến cáo dùng cho bệnh nhân suy gan vừa và nặng. Theo dõi thận trọng ở bệnh nhân suy gan nhẹ trong quá trình sử dụng EFV.

Theo dõi nồng độ enzym gan trước và trong quá trình điều trị đối với mọi bệnh nhân. Cân nhắc dùng thuốc đối với bệnh nhân có transaminase huyết thanh liên tục tăng cao gấp hơn 5 lần giới hạn bình thường.

Ngừng thuốc nếu nồng độ transaminase huyết thanh tăng kèm với các biểu hiện hoặc triệu chứng lâm sàng của viêm gan hoặc hiện tượng mất bù gan.

- Nguy cơ hiện tượng mất bù gan khi được sử dụng cùng phác đồ chứa Interferon và Ribavirin

Nghiên cứu in vitro chỉ ra rằng ribavirin có thể làm giảm sự phosphoryl hóa của các cấu trúc nucleoside tương tự pyrimidin như 3TC. Mặc dù không có bằng chứng về tương tác dược lực học hay dược động học (ví dụ: mất tác dụng ức chế HIV-1/HCV) khi sử dụng ribavirin cùng với 3TC ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV-1/HCV, đã xảy ra hiện tượng mất bù gan (một số ca tử vong) ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV-1/HCV được điều trị kết hợp phức hợp ARV với alfa interferon kèm hoặc không kèm ribavirin. Những bệnh nhân điều trị bằng alfa interferon cùng ribavirin, cùng hoặc không cùng với 3TC cần được theo dõi chặt chẽ độc tính, đặc biệt là hiện tượng mất bù gan. Cân nhắc dùng thuốc 3TC nếu cần. Cân nhắc giảm liều hoặc ngừng dùng alfa interferon, ribavirin hoặc cả hai nếu độc tính tăng lên bao gồm mất bù gan (Child-Pugh>6). Đọc thông tin đầy đủ về interferon và ribavirin.

- Viêm tụy

Ở bệnh nhi có tiền sử sử dụng ARV, tiền sử viêm tụy, hoặc có các yếu tố nguy cơ đáng kể dẫn đến phát triển viêm tụy, nên thận trọng khi dùng 3TC (thành phần trong viên Alpha-ARV). Nên ngừng điều trị với Alpha-ARV nếu xuất hiện các dấu hiệu, triệu chứng lâm sàng hoặc các bất thường trong xét nghiệm viêm tụy.

- Co giật

Đã xuất hiện co giật khi dùng EFV trên bệnh nhân có tiền sử co giật. Cần thận trọng đối với bất kỳ bệnh nhân nào có tiền sử co giật. Bệnh nhân đang sử dụng đồng thời thuốc chống động kinh chuyển hóa qua gan như phenytoin và phenobarbital cần theo dõi định kỳ nồng độ các thuốc trong huyết tương.

- Tăng lipid

Điều trị với EFV làm tăng nồng độ triglycerid và cholesterol toàn phần. Nên kiểm tra nồng độ cholesterol và triglycerid trước khi bắt đầu điều trị với EFV và kiểm tra định kỳ suốt quá trình điều trị.

- Ảnh hưởng đến xương

Mật độ khoáng trong xương (BMD): Trong các thử nghiệm lâm sàng ở người lớn nhiễm HIV-1, TDF có liên quan đến việc giảm nhẹ mật độ khoáng trong xương và tăng dấu hiệu sinh hóa của quá trình chuyển hóa xương, tăng vận chuyển xương. Nồng độ hormon tuyến cận giáp trong huyết thanh và nồng độ 1,25 Vitamin D cũng cao hơn ở những người sử dụng TDF.

DUY

75
NG
DU
TU
AN
EN

Ảnh hưởng của những thay đổi liên quan đến TDF đối với BMD và các chỉ thị sinh hóa về sức khỏe xương lâu dài và nguy cơ gãy xương trong tương lai chưa được biết rõ. Cần cân nhắc đánh giá BMD ở những bệnh nhân có tiền sử gãy xương do bệnh lý hoặc các yếu tố nguy cơ khác gây loãng xương hoặc mất xương. Mặc dù chưa nghiên cứu hiệu quả nhưng việc bổ sung calci và vitamin D có thể có lợi. Hỏi ý kiến bác sỹ nếu nghi ngờ bất thường về xương.

Thiếu hụt khoáng: Các trường hợp loãng xương liên quan đến tubulopathy ống thận gần biểu hiện như đau xương hoặc đau tứ chi và có thể là nguyên nhân gây gãy xương đã được báo cáo liên quan đến sử dụng TDF. Đau khớp và đau cơ hay yếu cơ cũng được báo cáo trong các ca mắc tubulopathy ống thận gần. Giảm phosphat máu và loãng xương thứ cấp đến bệnh tubulopathy ống thận gần cần được theo dõi ở bệnh nhân có nguy cơ rối loạn chức năng thận có các triệu chứng trên cơ xương xấu đi, dai dẳng khi sử dụng thuốc chứa TDF.

- Hội chứng tái tạo miễn dịch

Hội chứng tái tạo miễn dịch đã xuất hiện ở bệnh nhân nhiễm HIV được điều trị bằng ARV gồm EFV, 3TC và TDF. Trong giai đoạn đầu điều trị ARV kết hợp, bệnh nhân có phản ứng viêm với nhiễm trùng cơ hội là tác nhân đang tồn tại trong cơ thể hoặc các kháng nguyên còn lại của các tác nhân này khi hệ miễn dịch mới được phục hồi (ví dụ: nhiễm *Mycobacterium avium*, *cytomegalovirus*, viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* [PCP], hoặc bệnh lao). Cần đánh giá mức độ và điều trị phù hợp.

Ghi nhận xuất hiện rối loạn tự miễn (ví dụ: bệnh Grave, viêm đa cơ, và hội chứng Guillain-Barre) trong giai đoạn có hội chứng tái tạo miễn dịch; thời gian đầu có nhiều biến đổi hơn và có thể xuất hiện nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

- Tái phân bố mỡ

Ở bệnh nhân nhiễm HIV, xuất hiện tái phân bố/ tích lũy mỡ của cơ thể bao gồm phì phần giữa, phì dorsocervical- phì phần sau cổ giữa hai vai (buffalo hump), gầy phần ngoại biên, mặt, nở ngực, và đáng về cushing ở bệnh nhân điều trị ARV kết hợp. Cơ chế và hậu quả lâu dài chưa rõ, chưa thiết lập quan hệ nhân quả trong trường hợp này.

- Kéo dài khoảng QTc

Bệnh nhân sử dụng EFV có thể xuất hiện kéo dài khoảng QTc. Cần nhắc thay thế thuốc chưa EFV khi cùng sử dụng với một thuốc khác có nguy cơ gây xoắn đỉnh hoặc khi sử dụng cho bệnh nhân có nguy cơ cao bị xoắn đỉnh.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ PHỤ NỮ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Nguy cơ: Đã có báo cáo các trường hợp hồi cứu về các khuyết tật thần kinh ở trẻ có mẹ được điều trị với phác đồ chứa Efavirenz trong 03 tháng đầu của thai kỳ. Mặc dù mối quan hệ chưa được thiết lập giữa Efavirenz sử dụng trong 3 tháng đầu và các khuyết tật ống thần kinh. Các dị tật tương tự đã được quan sát thấy ở khi với liều tương tự liều của con người. Ngoài ra độc tính với bào thai và phôi thai xảy ra ở chuột, với liều thấp hơn liều khuyến cáo.

Do nguy cơ khuyết tật ống thần kinh, Efavirenz không nên khuyến cáo sử dụng trong ba tháng đầu của thai kỳ. Cần tư vấn cho phụ nữ về nguy cơ tiềm ẩn với thai kỳ.

Không có dữ liệu đầy đủ về nguy cơ sảy thai và các khuyết tật cho thai nhi. Dữ liệu nghiên cứu có sẵn cho thấy không có sự khác biệt về nguy cơ khuyết tật do Efavirenz và 3TC so với nền dị tật bẩm sinh là 2,7%.

3TC gây ra độc tính phôi ở thỏ với kiểu tạo ra sự phơi nhiễm tương tự như ở người với liều lâm sàng được khuyến cáo. Chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt với Tenofovir disoproxil fumarat trong thai kỳ. Bởi vì các nghiên cứu sinh sản trên động vật không phải lúc nào cũng tiên đoán được đáp ứng của con người, vì thế TDF chỉ nên dùng lúc mang thai khi cần thiết.

Tỷ lệ sảy thai không được báo cáo. Tỷ lệ ước tính sảy thai trong thai kỳ được công nhận lâm sàng ở Hoa Kỳ là 15% đến 20%. Các nguy cơ dị tật bẩm sinh và sảy thai là không rõ ràng.

Efavirenz: Có báo cáo sau khi lưu hành thuốc ra ngoài thị trường về các trường hợp khuyết tật ống thần kinh ở tất cả các trẻ sơ sinh của các bà mẹ sử dụng Efavirenz trong phác đồ điều trị trong ba tháng đầu tiên của thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

Các bà mẹ nhiễm HIV-1 không nên cho con bú để tránh rủi ro truyền nhiễm HIV-1.

Efavirenz: EFV đã được chứng minh có thể vào được sữa mẹ. Không có thông tin về ảnh hưởng của EFV trên trẻ sơ sinh bú sữa mẹ, hoặc ảnh hưởng của EFV lên khả năng bài tiết sữa mẹ.

Lamivudin (3TC): 3TC được bài tiết qua sữa mẹ. Tuy nhiên không có thông tin về ảnh hưởng của 3TC trên trẻ sơ sinh bú sữa mẹ, hoặc ảnh hưởng của 3TC lên khả năng bài tiết sữa mẹ.

Tenofovir disoproxil fumarat: Mẫu sữa mẹ thu được từ 5 bà mẹ nhiễm HIV-1 trong tuần đầu sau sinh cho thấy tenofovir bài tiết trong sữa mẹ ở nồng độ thấp. Ảnh hưởng của TDF trên trẻ sơ sinh bú sữa mẹ cũng như ảnh hưởng lên khả năng bài tiết sữa chưa được biết rõ. Các nguy cơ tiềm tàng như: lây truyền HIV (ở trẻ âm tính với HIV), phát triển virus kháng thuốc (ở trẻ nhiễm HIV dương tính), phản ứng bất lợi ở trẻ sơ sinh bú sữa mẹ tương tự như với trẻ nhỏ. Khuyến cáo bà mẹ không cho con bú nếu họ đang dùng Efavirenz, Lamivudin, Tenofovir disoproxil fumarat.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản:

Do tác dụng gây quái thai, nên tránh mang thai ở phụ nữ đang sử dụng thuốc. Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên thử thai trước khi sử dụng thuốc. Nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị và sau 12 tuần sau khi ngừng thuốc do thời gian bán thải dài của EFV. Phương pháp nội tiết có chứa progesterone có thể làm giảm hiệu quả của thuốc.

Lái xe và vận hành máy móc

Không có các nghiên cứu về tác động của thuốc lên khả năng lái xe và việc dùng máy móc được thực hiện. Tuy nhiên, chóng mặt đã được ghi nhận trong thời gian điều trị với tenofovir disoproxil fumarat. Efavirenz có thể gây chóng mặt, giảm tập trung, và/hoặc buồn ngủ. Bệnh nhân nên được biết rằng nếu họ có các triệu chứng này thì họ nên tránh những công việc có khả năng nguy hiểm như lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

- Không khuyến dùng cùng các thuốc kháng các loại virus khác

Viên nén chứa Efavirenz, Lamivudin và Tenofovir Disoproxil Fumarat là phác đồ hoàn chỉnh để điều trị HIV-1, do đó, không nên dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị HIV-1.

- Các thuốc kéo dài khoảng QT

170
TV
SC
T.H
M
T.H

Đã có báo cáo về tương tác dược lực học giữa EFV và các thuốc có tác dụng kéo dài khoảng QT hiệu chỉnh (QTc). Vì thế, cần xem xét lựa chọn thay thế cho EFV ở bệnh nhân đang sử dụng thuốc có nguy cơ gây xoắn đỉnh khác.

- Các thuốc ảnh hưởng đến chức năng thận

Vì tenofovir thải trừ chủ yếu qua thận nên khi sử dụng EFV/3TC/TDF cùng với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh bài tiết chủ động ở ống thận có thể làm tăng nồng độ tenofovir và/hoặc tăng nồng độ của các thuốc thải trừ qua thận khác trong huyết tương. Ví dụ: cidofovir, acyclovir, valacyclovir, ganciclovir, valganciclovir, các aminoglycosid (như gentamycin), và NSAID liều cao,...

- Phản ứng kiểm tra Cannabinoid

EFV không gắn vào các receptor của Cannabinoid. Kết quả test cannabinoid niệu dương tính giả đã được báo cáo trong một số thử nghiệm sàng lọc ở cả bệnh nhân không nhiễm HIV và bệnh nhân nhiễm HIV sử dụng EFV. Vì thế nên thử nghiệm xét nghiệm sàng lọc dương tính với cannabinoid bằng các phương pháp cụ thể khác.

- Các tương tác có ý nghĩa khác

EFV gây cảm ứng CYP3A và CYP2B6 nên nồng độ của một số chất chuyển hóa qua CYP3A và CYP2B6 trong huyết tương có thể bị giảm khi dùng cùng với EFV. Các thuốc cảm ứng CYP3A (ví dụ phenobarbital, rifampin, rifabutin) có thể sẽ làm tăng độ thanh thải của EFV và làm giảm nồng độ của EFV trong huyết tương. Không có nghiên cứu về tương tác thuốc nào được tiến hành khi sử dụng viên nén Efavirenz, Lamivudin và Tenofovir Disoproxil Fumarat. Tuy nhiên, đã thực hiện các nghiên cứu về tương tác thuốc của từng thành phần Efavirenz, Lamivudin và Tenofovir Disoproxil Fumarat.

Các thuốc tương tác với EFV được tóm tắt ở bảng dưới. Bảng dưới bao gồm các tương tác đáng kể có thể xảy ra nhưng không bao gồm tất cả các tương tác của EFV.

Bảng: Các tương tác có ý nghĩa có khả năng xảy ra của EFV với các thuốc khác:

Có thể thay đổi liều hoặc phác đồ điều trị dựa vào các nghiên cứu tương tác thuốc hoặc dự đoán tương tác thuốc

Thuốc sử dụng cùng Phân loại: tên thuốc	Tương tác	Xử trí
Thuốc chống đông: warfarin	↑ hoặc ↓ warfarin	Kiểm soát chỉ số INR và thay đổi liều warfarin nếu cần.
Thuốc chống co giật: carbamazepin	↓ carbamazepin* ↓ EFV*	Không đủ dữ liệu để thay đổi liều EFV. Nên sử dụng liệu pháp chống co giật thay thế khác.
Phenytoin Phenobarbital	↓ thuốc chống co giật ↓ EFV	Định kỳ kiểm soát nồng độ thuốc chống co giật trong máu do nguy cơ giảm nồng độ của thuốc chống co giật và/ hoặc EFV trong máu.
Thuốc chống trầm cảm: Bupropion	↓ Bupropion*	Tăng liều bupropion dựa vào đáp ứng trên lâm sàng. Không nên tăng đến tối đa liều Bupropion.
Sertralin	↓ Sertralin*	

		Tăng liều sertralín dựa đáp ứng trên lâm sàng.
Thuốc chống nấm: Itraconazol Ketoconazol Posaconazol	↓ Itraconazol* ↓ hydroxyitraconazol* ↓ ketoconazol ↓ posaconazol*	Cân nhắc thay thế bằng thuốc chống nấm khác, không có liều thay đổi khuyến cáo cho itraconazol và ketoconazol. Tránh dùng cùng, cân nhắc lợi ích nguy cơ khi thật cần thiết phải sử dụng.
Thuốc chống nhiễm khuẩn Clarithromycin	↓ clarithromycin* ↑ 14-OH metabolit*	Cân nhắc thay thế bằng các kháng sinh nhóm macrolid vì nguy cơ kéo dài khoảng QT.
Thuốc chống lao Rifabutin Rifampin	↓ rifabutin* ↓ EFV*	Tăng liều hàng ngày của rifabutin lên 50%. Cân nhắc gấp đôi liều rifabutin khi rifabutin được chỉ định 2-3 lần/tuần. Tăng tổng liều dùng hàng ngày của EFV lên 800 mg/ngày khi dùng cùng rifampin ở bệnh nhân từ 50kg trở lên.
Thuốc chống sốt rét Artemether/lumefantrin Atovaquon/proguanil	↓ artemether* ↓ dihydroartemisinin* ↓ lumefantrin* ↓ atovaquone ↓ proguanil	Cân nhắc thay thế Artemether/lumefantrin vì nguy cơ kéo dài khoảng QT. Không nên sử dụng đồng thời.
Chẹn kênh Calci		
Diltiazem	↓ diltiazem* ↓ desacetyl diltiazem* ↓ N-monodesmethyl diltiazem*	Điều chỉnh liều Diltiazem dựa trên đáp ứng lâm sàng (xem thông tin đầy đủ về diltiazem)
Thuốc chẹn kênh calci khác (ví dụ: felodipin, nicardipin, nifedipin, verapamil)	↓ thuốc chẹn kênh calci	Khi dùng cùng EFV, có thể cần điều chỉnh liều của thuốc chẹn kênh calci và nên điều chỉnh dựa theo đáp ứng trên lâm sàng. (xem thông tin đầy đủ về thuốc chẹn kênh calci)
Thuốc ức chế enzym HMG-CoA reductase		
Atorvastatin Pravastatin Simvastatin	↓ atorvastatin* ↓ pravastatin* ↓ simvastatin	Nồng độ trong máu của atorvastatin, pravastatin và simvastatin giảm. Tham khảo thông tin đầy đủ của các thuốc ức chế enzym HMG-CoA để cá nhân hóa liều cho bệnh nhân.
Các thuốc chống virus viêm gan C		
Boceprevir	↓ boceprevir*	Không nên dùng đồng thời với boceprevir.

Elbasvir/Grazoprevir	↓ elbasvir ↓ grazoprevir	Chống chỉ định dùng cùng EFV vì có thể dẫn đến mất đáp ứng của virus với elbasvir/grazoprevir
Pibrentasvir/Glecaprevir	↓ pibrentasvir ↓ glecaprevir	Không nên dùng đồng thời với EFV vì có thể dẫn đến giảm hiệu quả điều trị của pibrentasvir/glecaprevir
Simeprevir	↓ simeprevir* ↔ EFV	Không nên dùng cùng simeprevir.
Velpatasvir/Sofosbuvir	↓ velpatasvir	Không nên dùng cùng EFV vì có thể làm mất hiệu quả điều trị của Velpatasvir/Sofosbuvir.
Velpatasvir/Sofosbuvir/ Voxilaprevir	↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir	Không nên dùng cùng EFV vì có thể làm mất hiệu quả điều trị của sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
Ledipasvir/Sofosbuvir	↑ TDF	Theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến TDF.
Các chất chống virus viêm gan B Adefovir dipivoxil		Không nên dùng cùng Adefovir dipivoxil.
Thuốc tránh thai chứa hormon		
Ethinyl estradiol/ Norgestimat đường uống	↓ dạng chuyển hóa có hoạt tính của norgestimat	Nên dùng thêm biện pháp tránh thai sử dụng rào cản hiệu quả khác.
Etonogestrel dạng cấy dưới da	↓ etonogestrel	Nên dùng thêm biện pháp tránh thai sử dụng rào cản hiệu quả khác. Không nên dùng etonogestrel vì đã có báo cáo về tránh thai thất bại khi sử dụng etonogestrel ở bệnh nhân phơi nhiễm với EFV sau khi sản phẩm được lưu hành trên thị trường.
Thuốc ức chế miễn dịch: Cyclosporin, tacrolimus, sirolimus, và các thuốc khác bị chuyển hóa bởi CYP3A	↓ thuốc ức chế miễn dịch	Hiệu chỉnh liều thuốc ức chế miễn dịch. Theo dõi chặt chẽ nồng độ thuốc ức chế miễn dịch trong ít nhất 2 tuần (cho đến khi nồng độ ổn định) khi bắt đầu hay kết thúc điều trị với EFV.
Thuốc cai nghiện Methadon	↓ methadon*	Theo dõi các dấu hiệu cai nghiện và tăng liều methadon nếu cần để giảm bớt các triệu chứng cai nghiện.

* Tương tác giữa EFV và thuốc được lượng giá dựa trên nghiên cứu lâm sàng. Các tương tác với thuốc khác là được dự đoán. Bảng này không bao gồm tất cả các tương tác.

- Các thuốc không có tương tác đáng kể trên lâm sàng

Không cần hiệu chỉnh liều khi uống viên nén Alpha-ARV cùng với các thuốc: các antacid (Nhôm/Magnesi hydroxid); azithromycin, cetirizin, famotidin, fluconazol và lorazepam.

- Thuốc ức chế vận chuyển cation hữu cơ

3TC là một thành phần của viên nén Alpha-ARV được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu bằng cách chủ động bài tiết các cation hữu cơ. Cần xem xét khả năng tương tác với các thuốc cùng đường uống, đặc biệt khi chúng có chúng chủ yếu được bài tiết chủ động qua thận thông qua hệ vận

chuyển cation hữu cơ (ví dụ: trimethoprim). Không có dữ liệu về tương tác với các thuốc khác có cơ chế thải trừ qua thận tương tự như 3TC.

- Sorbitol

Sử dụng đồng thời 3TC và sorbitol dẫn đến phụ thuộc liều sorbitol. Nếu có thể, tránh sử dụng các thuốc có chứa sorbitol với 3TC.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Phân loại theo tần suất xảy ra ADR

Rất thường gặp $\geq 1/10$

Thường gặp $< 1/10$ nhưng $\geq 1/100$

Ít gặp $< 1/100$ nhưng $\geq 1/1000$

Hiếm gặp $< 1/1000$ nhưng $\geq 1/10\ 000$

Rất hiếm gặp $< 1/10\ 000$

Tần số không biết (tần số không thể được ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Dữ liệu về các tác dụng phụ của thuốc kết hợp tenofovir/lamivudin/efavirenz hiện còn hạn chế. Vì thuốc có chứa tenofovir, lamivudin và efavirenz nên các tác dụng không mong muốn của từng thành phần thuốc này đều có thể xảy ra khi sử dụng. Trong nghiên cứu lâm sàng và sau khi thuốc được sử dụng rộng rãi trên thị trường, các tác dụng không mong muốn do từng thành phần của thuốc kết hợp tenofovir/lamivudin/efavirenz trong phác đồ điều trị phối hợp kháng retrovirus được liệt kê trong bảng bên dưới theo hệ cơ quan và tần số xuất hiện tuyệt đối.

	Tenofovir disoproxil fumarat	Lamivudin	Efavirenz
Các rối loạn về máu và hệ bạch huyết			
Ít gặp		Giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu, giảm lượng tiểu cầu	
Rất hiếm gặp		Bất sản hồng cầu	
Các rối loạn hệ miễn dịch			
Ít gặp			Quá mẫn
Rối loạn chuyển hóa dinh dưỡng			
Rất thường gặp	Giảm phosphat huyết		
Hiếm gặp	Nhiễm acid lactic		
Rối loạn tâm thần			
Thường gặp			Lo âu, trầm cảm
Ít gặp			Đễ xúc động, gây gổ, tâm trạng khoan khoái, ảo giác, tính gàn, bệnh hoang tưởng, cố gắng tự tử, có ý định tự tử
Rối loạn hệ thần kinh			
Rất thường gặp	chóng mặt		

Thường gặp		Đau đầu, mất ngủ	Giác mơ dị thường, rối loạn trong sự chú ý, chóng mặt, đau đầu mất ngủ, buồn ngủ
Ít gặp			Lo âu, quên, mất điều hòa, rối loạn phối hợp, rối loạn vị giác, co giật, rối loạn ý nghĩ.
Rất hiếm gặp		Bệnh nhân thần kinh ngoại biên (hoặc cảm giác khác thường)	
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất			
Thường gặp		Ho, các triệu chứng ở mũi	
Rất hiếm gặp	Khó thở		
Các rối loạn về mắt			
Ít gặp			Nhìn mờ
Các rối loạn về tai và trong tai			
Ít gặp			Chóng mặt
Rối loạn dạ dày, ruột			
Rất thường gặp	Tiêu chảy, buồn nôn, nôn		
Thường gặp	Đầy hơi	Buồn nôn, nôn, đau bụng hoặc vọp bẻ, tiêu chảy.	Đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn
Ít gặp			Viêm tụy cấp
Hiếm gặp	Viêm tụy	Viêm tụy, tăng amylase huyết thanh.	
Rối loạn gan mật			
Ít gặp		Tăng các enzyme gan thoát qua (AST, ALT).	Viêm gan cấp

HƯỚNG DẪN XỬ TRÍ ADR

Phát ban ngoài da thường xuất hiện sau 2 tuần đầu tiên điều trị. Tần suất và mức độ nặng không liên quan tới liều dùng. Phải ngừng thuốc khi thấy phát ban nặng kèm theo nốt phỏng nước, da bong, tổn thương niêm mạc hoặc sốt. Các phát ban ngoài da nhẹ hoặc vừa có thể tự hết ở đa số người bệnh trong vòng 1 tháng mặc dù vẫn tiếp tục điều trị thuốc. Phát ban ở người lớn trung bình 16 ngày. Điều trị bằng thuốc kháng histamin, corticosteroid có thể làm nhẹ các triệu chứng rút ngắn thời gian bị phát ban. Với trẻ em nên dùng thuốc kháng histamin để phòng ngừa phát ban vì tỷ lệ bị phát ban ở trẻ em cao. Có thể cân nhắc dùng kháng histamin và/hoặc corticosteroid khi dùng lại thuốc cho người phải tạm ngừng vì phát ban.

52% người bệnh điều trị bằng Efavirenz có báo cáo về các triệu chứng tâm-thần kinh, trong số đó 2,6% phải ngừng thuốc vì biểu hiện nặng. Các triệu chứng tâm-thần kinh thường xuất hiện trong vòng 1-2 ngày điều trị và thường hết sau 2-4 tuần.

Ngừng thuốc nếu có những dấu hiệu lâm sàng, triệu chứng, hoặc kết quả xét nghiệm cho thấy viêm tụy.

Ngừng thuốc nếu có những dấu hiệu lâm sàng, triệu chứng, hoặc kết quả xét nghiệm cho thấy nhiễm toan lactic, hoặc bị độc lên gan (gan to, tích mỡ, ngay cả khi transaminase không cao).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân phải được theo dõi bằng chứng về độc tính và điều trị hỗ trợ được áp dụng khi cần thiết.

Efavirenz: Đã ghi nhận một số bệnh nhân chẳng may uống efavirenz 600 mg, 2 lần mỗi ngày đã tăng các triệu chứng hệ thần kinh.

Điều trị quá liều với EFV gồm các biện pháp hỗ trợ chung, như theo dõi các dấu hiệu quan trọng và quan sát tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Than hoạt tính có thể được sử dụng để hỗ trợ loại bỏ các loại thuốc không được hấp thu. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho quá liều với efavirenz. Vì efavirenz có liên kết protein cao nên thẩm tách không thể loại bỏ đáng kể thuốc khỏi máu.

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

Tenofovir Disoproxil Fumarate: Tenofovir có thể được loại bỏ bằng sự thẩm phân máu; độ thanh thải thẩm phân máu trung bình của tenofovir là 134 ml/phút. Sự thải trừ của tenofovir bởi sự thẩm phân màng bụng chưa được nghiên cứu.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC, DƯỢC ĐỘNG HỌC

Nhóm dược lý: thuốc điều trị nhiễm HIV

Mã ATC: J05AR

Lamivudin: Lamivudin (2',3'-dideoxythiacytidin) thuộc nhóm nucleotid ức chế enzym phiên mã ngược. Lamivudin có cấu trúc tương tự zalcitabin. Lamivudin được các enzym trong tế bào chuyển thành dẫn xuất có hoạt tính là lamivudin-5'-triphosphat (3TC-TP). Do có cấu trúc tương tự deoxycytidin triphosphat là cơ chất tự nhiên cho enzym phiên mã ngược nên 3TC-TP cạnh tranh với deoxycytidin triphosphat tự nhiên và làm sự tổng hợp DNA của virus bị kết thúc sớm. Lamivudin có độc tính rất thấp đối với tế bào. Lamivudin có hoạt tính lên virus HIV typ 1 và 2 (HIV-1, HIV-2), và cũng có tác dụng ức chế virus viêm gan B ở người bệnh mạn tính. Tuy lamivudin được dung nạp tốt, nhưng không được dùng lamivudin đơn độc vì dễ sinh kháng thuốc. Sự kháng thuốc này do đột biến về enzym phiên mã ngược, làm giảm tính nhạy cảm hơn 100 lần và làm mất tác dụng kháng virus trên người bệnh. Các chủng HIV kháng lamivudin là chủng M184I (isoleucin thay thế methionin ở codon 184) và M184V (valin thay thế methionin ở codon 184) của enzym phiên mã ngược. Điều trị viêm gan B mạn tính bằng lamivudin một thời gian thì sẽ xuất hiện các chủng đột biến kháng thuốc trên enzym polymerase. Các chủng HBV đột biến kháng lamivudin là M552V (valin thay thế methionin ở codon 552) và M552I (isoleucin thay thế methionin). Mặc dù xuất hiện kháng thể anti-HBe nhưng ADN-HBV lại tăng cao sau khi ngừng lamivudin và ALT lại tăng, bệnh tái phát. Tỷ lệ kháng lamivudin sau 1 năm điều trị là 24%, sau 2 năm là 38%, sau 3 năm là 50%. Liệu pháp phối hợp lamivudin và zidovudin ở người bệnh chưa

được điều trị trước đây, làm giảm khoảng 10 lần mật độ virus trong huyết tương, tác dụng kéo dài hơn 1 năm, mặc dù có sự đột biến của enzym phiên mã ngược. Cách dùng thuốc kháng retrovirus: Trong liệu pháp kháng retrovirus, thuốc chọn lọc là những thuốc tương tự nucleosid. Hiện nay chưa xác định rõ lúc nào là thời điểm tốt nhất để bắt đầu điều trị với thuốc kháng retrovirus. Liệu pháp kháng retrovirus cũng làm tăng thời gian sống sót ở người bệnh có số lượng tế bào CD4 dưới 500 trong 1 mm³. Liệu pháp này cũng có thể dùng cho những người bệnh có mật độ HIV trên 30 000/ml huyết tương, không phụ thuộc vào số lượng tế bào CD4, vì tải lượng virus HIV là một yếu tố tiên lượng sự tiến triển của bệnh. Mục tiêu điều trị là đạt mật độ HIV ở mức không thể phát hiện được. Liệu pháp chuẩn hiện nay gồm 2 thuốc tương tự nucleosid kháng retrovirus, cùng với một thuốc ức chế protease. Sự tuân thủ điều trị có tính quyết định cho hiệu lực duy trì của thuốc. Người bệnh điều trị không có kết quả (tăng gấp 3 lần mật độ virus, hoặc giảm số lượng tế bào CD4, hoặc tiến triển thành bệnh AIDS) phải chuyển sang dùng một kết hợp thuốc kháng retrovirus khác. Phải lựa chọn kết hợp thuốc mới sao cho nguy cơ kháng chéo với những thuốc đã dùng là tối thiểu. Khi liệu pháp cũ không còn tác dụng cần cho thêm thuốc mới, nguyên tắc là cho thêm không chỉ một thuốc, mà kết hợp 2 thuốc mới. Phải xem xét nguy cơ của tương tác thuốc khi điều trị với các thuốc kháng retrovirus.

Tenofovir disoproxil fumarat: Tenofovir là một nucleotid ức chế enzym phiên mã ngược, được dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác (ít nhất là 1 thuốc khác) trong điều trị nhiễm HIV typ I ở người trưởng thành. Thuốc được dùng theo đường uống dưới dạng disoproxil fumarat ester. 300 mg tenofovir disoproxil fumarat tương đương với khoảng 245 mg tenofovir disoproxil hay khoảng 136 mg tenofovir. Tenofovir disoproxil fumarat là một muối của tiền dược tenofovir disoproxil được hấp thu nhanh và chuyển thành tenofovir rồi thành tenofovir diphosphat do được phosphoryl hóa trong tế bào. Chất này ức chế enzym phiên mã ngược của virus HIV-1 và ức chế enzym polymerase của ADN virus viêm gan B, do tranh chấp với cơ chất tự nhiên là deoxyadenosin 5'-triphosphat và sau khi gắn vào ADN sẽ chấm dứt kéo dài thêm chuỗi ADN. Đối với HIV in vitro, nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% (CE50) các chủng hoang dã trong phòng thí nghiệm HIV-1 là từ 1 - 6 micromol/lít trong dòng tế bào lympho. Tenofovir cũng có tác dụng đối với HIV-2 in vitro, với nồng độ ức chế 50% là 4,9 micromol/lít trong các tế bào MT4. Các chủng HIV-1 nhạy cảm giảm đối với tenofovir disoproxil fumarat có thể tạo ra in vitro, và cũng đã tìm thấy trong lâm sàng khi điều trị bằng thuốc này. Các chủng này đều có một đột biến K65R. Có thể có kháng chéo tenofovir với các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược khác. Đối với virus viêm gan B, hoạt tính kháng virus in vitro của tenofovir đã được đánh giá trong dòng tế bào HepG 22.15. Nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% là 0,14 - 1,5 micromol/lít, nồng độ gây độc tế bào 50% là > 100 microgam/lít. Chưa thấy có virus viêm gan B nào kháng thuốc tenofovir disoproxil fumarat. Ở động vật tenofovir diphosphat là chất ức chế yếu ADN polymerase alpha, beta và ADN gamma của ty thể.

Efavirenz: Efavirenz thuộc nhóm không nucleosid, có tác dụng ức chế không cạnh tranh (không gắn trực tiếp vào vị trí xúc tác của enzym) nhưng đặc hiệu lên enzym phiên mã ngược của HIV-1, do đó ức chế sự nhân lên của HIV-1. Thuốc không gắn được vào enzym phiên mã ngược của HIV-2, nên không có tác dụng trên HIV-2. Efavirenz không ảnh hưởng lên hoạt tính của ADN polymerase alpha, beta, gamma, delta ở tế bào người bình thường nên không có tác dụng độc tế bào. Trên HIV-1, efavirenz có tác dụng hiệp đồng với các nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (didanosin, zalcitacin, zidovudin), với thuốc ức chế protease của HIV như indinavir. Người ta đã thấy có sự kháng efavirenz trong một thời gian ngắn khi dùng đơn trị liệu. Do đó efavirenz không

được dùng là thuốc duy nhất trong điều trị hoặc thêm vào một liệu pháp đã thất bại. Cơ chế kháng thuốc efavirenz của HIV còn chưa được biết hết nhưng sự đột biến enzym phiên mã ngược của HIV có vai trò quan trọng. Cũng như một số thuốc không nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (ví dụ, delavirdin, nevirapin), efavirenz thường gây các đột biến ở các vùng có chứa acid amin ở các vị trí 98 - 108 và 179 - 190 trên enzym phiên mã ngược. Efavirenz kháng chéo với các thuốc kháng virus thuộc nhóm không nucleosid như nevirapin, delavirdin nên khi điều trị bằng efavirenz thất bại thì không nên thay thế bằng nevirapin. Ở bệnh nhân kháng efavirenz khi dùng efavirenz kết hợp với các thuốc kháng virus khác (như indinavir hoặc zidovudin và lamivudin), người ta đã thấy các đột biến K103N, V108I, Y188L, G190S, K103N/V108I, K100I/K103N hoặc K103N/G190S. Ngoài ra còn có các đột biến acid amin ở các vị trí 98, 101, 106 và 225. Đột biến acid amin ở vị trí 103 (tức là K103N) là hay gặp nhất.

Đặc tính dược động học

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

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

Efavirenz: Efavirenz được hấp thu ở ống tiêu hoá, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 5 giờ ở người bình thường sau khi uống một liều duy nhất từ 100 - 1 600 mg. Hấp thu thuốc sẽ kém hơn khi liều cao hơn 1 600 mg. Ở người bị nhiễm HIV, uống thuốc hàng ngày trong nhiều ngày, nồng độ đỉnh trong huyết tương cũng đạt được 3 - 5 giờ sau mỗi lần uống và nồng độ thuốc trong huyết tương đạt mức ổn định sau 6 - 7 ngày uống thuốc liên tục. Sinh khả dụng tăng nếu uống thuốc sau bữa ăn giàu chất béo. Efavirenz có thể uống cùng hoặc ngoài bữa ăn, tuy nhiên không nên uống cùng bữa ăn giàu mỡ. Có tới 99,5 - 99,75% thuốc gắn vào protein huyết tương. Thuốc đi qua hàng rào máu - não và có trong dịch não - tủy; nồng độ thuốc trong dịch não - tủy sau khi dùng efavirenz liều 200 - 600 mg ngày một lần trong hơn 1 tháng là 0,26 - 1,19% nồng độ thuốc trong huyết tương, tức là gấp 3 lần lượng thuốc tự do trong huyết tương. Thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi các isoenzym CYP3A4 và CYP2B6 của cytochrom P450 thành dạng không có tác dụng. Efavirenz hoạt hóa các enzym của cytochrom P450 và tự làm tăng chuyển hóa; nửa đời đào thải cuối cùng là 40 - 55 giờ sau khi uống liều 200 - 400 mg/ngày trong 10 ngày; là 52 - 76 giờ sau khi uống một liều duy nhất. Nửa đời đào thải cuối cùng kéo dài hơn ở người bị bệnh gan

mạn tính và suy thận giai đoạn cuối. Khoảng 14 - 34% liều dùng được đào thải theo nước tiểu chủ yếu dưới dạng chuyển hóa, 16 - 61% được đào thải theo phân chủ yếu dưới dạng thuốc không bị thay đổi. Thuốc ít có khả năng bị loại khỏi cơ thể bằng chạy thận nhân tạo hoặc thẩm tách màng bụng vì thuốc gắn nhiều vào protein và chỉ dưới 1% thuốc được đào thải trong nước tiểu dưới dạng không đổi.

CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO

Không có.

BẢO QUẢN

Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

KHÔNG DÙNG THUỐC KHI QUÁ HẠN SỬ DỤNG IN TRÊN BAO BÌ

CƠ SỞ SẢN XUẤT

CÔNG TY CP DƯỢC VẬT TƯ Y TẾ HÀ NAM

Cụm CN Hoàng Đông, Duy Tiên, Hà Nam.



TUQ. CỤC TRƯỞNG
TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng