

## Thông tin dành cho cán bộ y tế

# DINARA

### THÀNH PHẦN


Mỗi viên nén bao phim chứa:

Tenofovir disoproxil fumarat ..... 300 mg.

Lamivudin ..... 100 mg.

Tá dược: *Cellulose vi tinh thể, povidon, crospovidon, magnesi stearat, silicon dioxyd, HPMC 615, talc, titan dioxyd, màu oxyd sắt vàng, PEG 6000.*

**Dạng bào chế:** Viên nén bao phim.

**Mô tả sản phẩm:** Viên nén dài, bao phim màu vàng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

**Quy cách đóng gói:** Hộp 4 vỉ x 7 viên.

### ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Tenofovir disoproxil fumarat:

Nhóm dược lý: Thuốc kháng retrovirus, mã ATC: J05AF07.

Tenofovir disoproxil fumarat có cấu trúc một nucleotid diester vòng xoắn tương tự adenosin monophosphat. Tenofovir disoproxil fumarat trải qua sự thủy phân diester ban đầu chuyển thành tenofovir và tiếp theo là quá trình phosphoryl hóa nhờ các enzym trong tế bào tạo thành tenofovir diphosphat. Tenofovir diphosphat ức chế hoạt tính của enzym sao chép ngược HIV-1 bằng cách cạnh tranh với chất nền tự nhiên deoxyadenosin-5' triphosphat và sau khi gắn kết vào DNA, kết thúc chuỗi DNA.

Tenofovir diphosphat là chất ức chế yếu enzym  $\alpha$  và  $\beta$ -DNA polymerase của động vật có vú và enzym  $\gamma$ -DNA polymerase ở động vật có xương sống.

Lamivudin:

Nhóm dược lý: Thuốc kháng retrovirus và virus, mã ATC: J05AF05.

Là một thuốc kháng virus có hoạt tính kháng virus siêu vi B.

Lamivudin được chuyển hóa bởi cả tế bào bị nhiễm và tế bào không bị nhiễm thành dẫn xuất triphosphat (TP), là dạng hoạt tính của hợp chất nguyên thủy. *In vitro*, thời gian bán hủy của dạng triphosphat trong tế bào gan là 17 - 19 giờ. Lamivudin - TP tác động như một chất nền cho enzym polymerase của virus siêu vi B. Giai đoạn tiếp theo của sự tạo DNA của virus bị ngăn chặn do lamivudin - TP gắn kết vào chuỗi và chấm dứt sự tạo chuỗi kế tiếp.

Lamivudin - TP không can thiệp vào sự chuyển hóa deoxynucleotid ở tế bào bình thường.

Lamivudin chỉ là chất ức chế yếu enzym  $\alpha$  và  $\beta$ -DNA polymerase của động vật có vú. Hơn nữa, lamivudin - TP ít có tác dụng trên DNA của tế bào động vật có vú.

### ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Tenofovir disoproxil fumarat:

*Hấp thu - chuyển hóa:* Sau khi uống, tenofovir disoproxil fumarat được hấp thu nhanh và chuyển thành tenofovir, với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt sau 1 đến 2 giờ. Sinh khả dụng thuốc khoảng 25% nhưng tăng cao nếu uống tenofovir disoproxil fumarat với bữa ăn nhiều mỡ.

*Phân bố:* Tenofovir phân bố rộng rãi trong các mô, đặc biệt ở thận và gan. Sự gắn kết với protein huyết tương thấp hơn 1% và với protein huyết thanh khoảng 7%.

*Thải trừ:* Thời gian bán thải của tenofovir từ 12 đến 18 giờ. Tenofovir bài tiết chủ yếu qua nước tiểu bằng cả hai cách bài tiết qua ống thận và lọc qua cầu thận. Tenofovir được loại bằng thẩm phân máu.

#### Lamivudin:

*Hấp thu:* Sau khi uống, lamivudin hấp thu nhanh và nồng độ đỉnh huyết thanh đạt sau khoảng 1 giờ (uống lúc đói) và 3,2 giờ (uống lúc no). Thức ăn làm chậm nhưng không làm giảm hấp thu thuốc.

*Phân bố:* Thể tích phân bố là 1,3 L/ kg, không phụ thuộc vào liều và không có tương quan với cân nặng. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương thấp (< 36%). Chỉ khoảng 10% lamivudin qua hàng rào máu - não; Tỷ lệ nồng độ trong dịch não - tủy/ nồng độ huyết thanh là 0,12.

*Chuyển hóa:* Lamivudin được chuyển hóa trong tế bào thành dạng triphosphat có hoạt tính. Thuốc bị chuyển hóa ít ở gan.

*Thải trừ:* Thuốc được đào thải chủ yếu qua thận dưới dạng không đổi. Thời gian bán thải trong tế bào lympho ở máu ngoại vi là 10 - 19 giờ. Thời gian bán thải sau khi uống liều một lần là 5 - 7 giờ ở người lớn.

### **CHỈ ĐỊNH:**

Phối hợp tenofovir disoproxil fumarat và lamivudin được dùng điều trị bệnh viêm gan siêu vi B mạn tính ở người lớn sau khi thất bại điều trị trong các trường hợp sau:

- Virus kháng lamivudin đơn trị, hoặc
- Virus đáp ứng một phần với tenofovir disoproxil fumarat.

Tiêu chuẩn thất bại điều trị:

- + ALT có thể tăng cao trở lại.
- + HBV DNA tăng trở lại > 1ln10 so với trị số thấp nhất hoặc giảm < 1ln10 sau 12 tuần điều trị hoặc giảm < 2ln10 sau 24 tuần điều trị.

### **LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:**

#### Liều dùng:

Người lớn uống 1 viên x 1 lần/ ngày.

#### Cách dùng:

Thuốc có thể uống lúc đói hoặc lúc no, uống lúc no có thể làm thuốc hấp thu chậm hơn nhưng không làm giảm hấp thu thuốc.

Thuốc nên được uống vào cùng một thời điểm trong ngày.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

Bệnh nhân mắc cảm với lamivudin, tenofovir hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin  $Cl_{Cr} \leq 50$  mL/ phút.

Suy gan.

### **CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:**

- Cần đánh giá tuân thủ điều trị và độ tin cậy của xét nghiệm HBV DNA trước khi kết luận thất bại điều trị. (Trong trường hợp chưa làm được xét nghiệm HBV DNA nếu thấy ALT không giảm hoặc tăng lên cần đánh giá vấn đề tuân thủ điều trị, nếu bệnh nhân tuân thủ tốt cần chuyển bệnh nhân lên tuyến trên để xét nghiệm HBV DNA).

- Nếu có điều kiện nên xác định virus đột biến kháng thuốc bằng giải trình tự gen để có hướng xử trí tiếp theo.
- Ở người bị suy chức năng thận và trẻ em, không dùng chế phẩm kết hợp cố định chứa lamivudin và tenofovir disoproxil fumarat, vì không thể hiệu chỉnh riêng từng thuốc.

#### Tenofovir disoproxil fumarat:

Phải ngừng tenofovir disoproxil fumarat khi thấy nồng độ transaminase tăng nhanh, gan to dần hoặc gan nhiễm mỡ, hoặc bị nhiễm toan chuyển hóa hoặc do acid lactic không rõ nguyên nhân. Phải rất thận trọng khi dùng tenofovir cho người có bệnh gan to, hoặc có nguy cơ khác về bệnh gan. Đặc biệt phải hết sức thận trọng ở người bệnh có kèm thêm viêm gan C đang dùng interferon alpha và ribavirin. Ở người bệnh bị viêm gan B, khi ngừng tenofovir có thể có nguy cơ bệnh viêm gan nặng lên.

Phải dùng tenofovir thận trọng ở người bị tổn thương thận.

Chức năng thận và phosphat huyết thanh phải được giám sát trước khi bắt đầu điều trị, cách 4 tuần làm 1 lần đối với người có bệnh sỏi có tổn thương thận. Nếu nồng độ phosphat huyết thanh giảm nhiều hoặc thanh thải creatinin dưới 50 ml/ phút, chức năng thận phải được đánh giá trong 1 tuần, và có thể ngừng thuốc nếu cần.

*Tăng sinh mô mỡ:* Sự phân bố lại hay sự tích tụ mỡ trong cơ thể, bao gồm sự béo phì trung tâm, phì đại mặt trước - sau cổ ("gù trâu"), tàn phá thần kinh ngoại vi, mặt, phì đại tuyến vú, xuất hiện hội chứng Cushing có thể gặp khi dùng các thuốc kháng retrovirus.

*Tác dụng trên xương:* Khi dùng đồng thời tenofovir với lamivudin và efavirenz ở bệnh nhân nhiễm HIV cho thấy có sự giảm mật độ khoáng của xương sống thắt lưng, sự tăng nồng độ của 4 yếu tố sinh hóa trong chuyển hóa xương, sự tăng nồng độ hormon tuyến cận giáp trong huyết thanh. Cần theo dõi xương chặt chẽ ở những bệnh nhân có tiền sử gãy xương, hoặc có nguy cơ loãng xương. Mặc dù hiệu quả của việc bổ sung calci và vitamin D chưa được chứng minh nhưng việc bổ sung có thể có ích cho những bệnh nhân này. Khi có những bất thường về xương cần hỏi ý kiến của thầy thuốc.

#### Lamivudin:

Ngừng lamivudin ở những bệnh nhân đau bụng, buồn nôn, hoặc nôn mửa hoặc có kết quả xét nghiệm sinh hóa bất thường cho đến khi viêm tụy được loại trừ. Điều trị bằng lamivudin có thể dẫn tới nhiễm toan lactic và cần được dừng lại nếu nồng độ aminotransferase tăng nhanh, bệnh gan to tiến triển, nhiễm toan chuyển hóa hoặc nhiễm toan lactic không rõ nguyên nhân. Lamivudin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị gan to hoặc có yếu tố nguy cơ bệnh gan. Bệnh nhân đồng thời nhiễm HIV và viêm gan B hoặc C mạn tính và điều trị bằng phác đồ kết hợp thuốc kháng virus có nguy cơ xuất hiện các tác dụng không mong muốn nặng trên gan và có khả năng gây tử vong. Ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính, có nguy cơ tái phát viêm gan khi ngừng lamivudin, chức năng gan nên được theo dõi những bệnh nhân này. Khả năng lây nhiễm HIV cần được loại trừ trước khi bắt đầu điều trị bằng lamivudin cho bệnh viêm gan B, do khi dùng liều thấp để điều trị có thể cho phép sự phát triển của các chủng kháng lamivudin của HIV.

Giảm liều có thể cần thiết ở những bệnh nhân suy chức năng thận.

DINARA có chứa tá dược màu oxyd sắt vàng, có thể gây dị ứng da.

#### **Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:**

##### **Thời kỳ mang thai**

Không có đầy đủ số liệu ở phụ nữ có thai.

Không khuyến cáo dùng thuốc khi đang mang thai.

### **Thời kỳ cho con bú**

Chưa có thông tin về sự bài tiết của tenofovir disoproxil fumarat qua sữa mẹ. Lamivudin được tiết vào sữa ở nồng độ tương đương với nồng độ trong huyết thanh. Vì thế hoặc phải ngưng dùng thuốc hoặc phải ngưng cho con bú, tùy vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

**Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc** (người vận hành máy móc, đang lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác):

Các tác dụng không mong muốn như: nhức đầu, mất ngủ, chóng mặt có thể ảnh hưởng đến sự tập trung. Cần thận trọng nếu phải lái xe và vận hành máy móc khi đang dùng thuốc.

### **TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC:**

#### Tenofovir disoproxil fumarat:

Tenofovir không được dùng cùng với adefovir dipivoxil.

*Các thuốc chịu ảnh hưởng hoặc chuyển hóa bởi enzym gan:* Tương tác dược động học của tenofovir với các thuốc ức chế hoặc chất nền của các enzym gan chưa rõ. Tenofovir và các tiền chất không phải là chất nền của CYP450, không ức chế các CYP đồng phân 3A4, 2D6, 2C9, hoặc 2E1 nhưng hơi ức chế nhẹ trên 1A.

*Các thuốc chịu ảnh hưởng hoặc thải trừ qua thận:* Tenofovir tương tác với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh đào thải qua ống thận (ví dụ: Acyclovir, cidofovir, ganciclovir, valacyclovir, valganciclovir), làm tăng nồng độ tenofovir huyết tương hoặc các thuốc dùng chung.

*Thuốc ức chế protease HIV:* Tương tác cộng hợp hay đồng vận giữa tenofovir và các chất ức chế protease HIV như amprenavir, atazanavir, indinavir, ritonavir, saquinavir.

*Thuốc ức chế enzym sao chép ngược không nucleosid:* Tương tác cộng hợp hay đồng vận giữa tenofovir và các thuốc ức chế enzym sao chép ngược không nucleosid như delavirdin, efavirenz, nevirapin.

*Thuốc ức chế enzym sao chép ngược nucleosid:* Tương tác cộng hợp hay đồng vận giữa tenofovir và các thuốc ức chế enzym sao chép ngược nucleosid như abacavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, zalcitabin, zidovudin.

*Các thuốc tránh thai đường uống:* Tương tác dược động học không rõ với các thuốc tránh thai đường uống chứa ethinyl estradiol và norgestimat.

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

#### Lamivudin:

*Các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược không phải nucleosid (delavirdin, efavirenz, nevirapin)*

Có tác dụng hiệp đồng với lamivudin. Không cần điều chỉnh liều khi dùng đồng thời efavirenz và lamivudin. Không có tương tác dược động học khi dùng đồng thời lamivudin và rilpivirin.

*Các nucleosid và nucleotid ức chế enzym phiên mã ngược*

Nồng độ zidovudin trong huyết tương tăng (khoảng 13% khi dùng kết hợp với lamivudin nhưng không cần chỉnh liều khi dùng đồng thời).

Abacavir, stavudin làm giảm AUC của lamivudin nhưng không có ý nghĩa lâm sàng.

Tenofovir làm giảm 24% nồng độ đỉnh huyết tương của lamivudin nhưng AUC của lamivudin và nồng độ đỉnh huyết tương, AUC của tenofovir không bị ảnh hưởng.

Không dùng đồng thời lamivudin và emtricitabin (emtricitabin là chất tương tự lamivudin, dùng đồng thời không có lợi ích vì 2 thuốc bị kháng như nhau và không có tác dụng tăng cường lẫn nhau).

Không dùng đồng thời zalcitabin vì lamivudin ức chế mạnh sự phosphoryl hóa zalcitabin ở trong tế bào.

Trimethoprim/ sulfamethoxazol làm tăng sinh khả dụng của lamivudin (44%) thể hiện qua trị số đo diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC), và làm giảm độ thanh thải qua thận (30%). Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều.

### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:**

#### Tenofovir disoproxil fumarat:

*Rất thường gặp, ADR  $\geq 1/10$*

Toàn thân: Mọi cơ, nhức đầu.

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

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

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

*Ít gặp,  $1/1.000 \leq ADR < 1/100$*

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

*Hiếm gặp,  $1/10000 \leq ADR < 1/1.000$*

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

Viêm tụy.

#### Lamivudin:

*Rất thường gặp, ADR  $\geq 1/10$*

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

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

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính.

Gan: Tăng transaminase AST, ALT.

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

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

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

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

Da: Nổi mẩn.

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

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

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

*Ít gặp,  $1/1.000 \leq ADR < 1/100$*

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

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

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

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

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

**Da:** Ngứa, rụng tóc, nổi ban.

**Khác:** Viêm miệng, thờ rít, hoại tử xương.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR:**

Phải ngừng thuốc ngay nếu có những dấu hiệu lâm sàng, triệu chứng, hoặc kết quả xét nghiệm cho thấy có thể xảy ra viêm tụy, nhiễm toan lactic hoặc bị độc lên gan (gan to, tích mỡ, ngay cả khi transaminase tăng không cao lắm).

**QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:**

Tenofovir disoproxil fumarat:

Triệu chứng quá liều khi dùng liều cao chưa có ghi nhận. Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân cần được theo dõi dấu hiệu ngộ độc, cần thiết nên sử dụng các biện pháp điều trị nâng đỡ cơ bản. Tenofovir được loại trừ hiệu quả bằng thẩm phân máu với hệ số tách khoảng 54%. Với liều đơn 300 mg, có khoảng 10% liều dùng tenofovir disoproxil fumarat được loại trừ trong một kỳ thẩm phân máu kéo dài 4 giờ.

Điều trị ngộ độc, quá liều tenofovir là điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Lamivudin:

Có rất ít thông tin về quá liều. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Thẩm tách máu hoặc thẩm phân phúc mạc sau 4 giờ chỉ lấy 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 khi điều trị mà không xảy ra ngay sau khi uống quá liều. Dùng lâu dài có thể gây độc cho ty thể dẫn đến nhiễm toan lactic có hoặc không kèm theo nhiễm mỡ vi thể ở gan. Điều trị ngộ độc nặng bao gồm: ngừng thuốc, điều trị hỗ trợ, dùng benzodiazepin để an thần và chống co giật, thuốc chống nôn, điều chỉnh toan máu (truyền natri bicarbonat 1 - 2 mEq/ kg; uống hoặc truyền tĩnh mạch riboflavin 50 mg/ ngày; truyền L-carnithin 50 mg/ kg/ ngày chia làm 3 lần, mỗi lần truyền 2 giờ cho bệnh nhân không thẩm phân hoặc truyền liên tục 100 mg/ kg/ ngày cho bệnh nhân đang thẩm phân); dùng thuốc kích thích tạo bạch cầu hạt (nếu bị nhiễm khuẩn có giảm bạch cầu hạt); dùng thuốc gây co mạch nếu bị suy nhiều phủ tạng; theo dõi chặt các dấu hiệu lâm sàng, điện giải, enzym gan, tìm ổ nhiễm khuẩn ở bệnh nhân nhất là nếu có giảm bạch cầu trung tính.

**Điều kiện bảo quản:** Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

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

**Sản xuất tại:**

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ**

**(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

**Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:** 23/11/2017