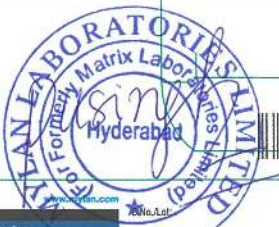


Lưu két

2/VR183 (Đ)

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 01/10/13



2/VR/83 (GT)

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê toa của thầy thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Thông báo cho bác sĩ các tác dụng phụ gặp phải khi dùng thuốc.
Để thuốc xa tầm với của trẻ em.

VIÊN NÉN BAO PHIM **RICOVIR**

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg

Tá dược: Lactose monohydrate, Magiê stearate, cellulose vi tinh thể, croscarmellose natri, Opadry II Light blue Y-30-10671-A.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Tenofovir Disoproxil Fumarate là một acyclic nucleoside phosphonate diester tương tự adenosine monophosphate. Ban đầu Tenofovir Disoproxil Fumarate cần đến quá trình thủy phân để chuyển thành tenofovir và sau đó phosphoryl hóa bởi enzyme thuộc tế bào chuyển thành tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate ức chế hoạt tính enzyme sao chép ngược HIV-1 bằng cách thay thế chất nền tự nhiên deoxyadenosine 5', và kết thúc chuỗi DNA sau khi hợp nhất vào DNA. Tenofovir diphosphate ức chế yếu DNA polymerases α , β ở động vật có vú và DNA polymerase γ ty thể.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu: RICOVIR là một tiền chất diester tan trong nước của hoạt chất Tenofovir. Sinh khả dụng đường uống lúc đói của Tenofovir xấp xỉ 25%. Sau khi uống đơn liều RICOVIR 300 mg ở bệnh nhân bị HIV-1 lúc bụng đói, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh đạt được sau khoảng $1 \pm 0,4$ giờ. Giá trị Cmax và AUC là $0,30 \pm 0,09$ $\mu\text{g/mL}$ và $2,29 \pm 0,69$ $\mu\text{g.giờ/mL}$, theo thứ tự.

Đặc tính dược động của Tenofovir Disoproxil Fumarate tuyến tính trong khoảng liều RICOVIR từ 75 đến 600 mg và không bị ảnh hưởng bởi liều lặp lại.

Phân phối: Trong thử nghiệm in vitro sự gắn kết của Tenofovir với protein huyết tương hoặc huyết thanh người nhỏ hơn 0,7 và 7,2%, theo thứ tự nồng độ Tenofovir từ 0,01 tới 25 $\mu\text{g/mL}$. Thể tích phân phối ở tình trạng ổn định là $1,3 \pm 0,6$ L/kg và $1,2 \pm 0,4$ L/kg, sau khi tiêm tĩnh mạch Tenofovir liều 1,0 mg/kg và 3,0 mg/kg.

Chuyển hóa và thải trừ:

Trong thử nghiệm in vitro cho thấy cả tenofovir disoproxil và tenofovir đều không là chất nền của enzyme CYP. Sau khi tiêm tĩnh mạch tenofovir, khoảng 70–80% liều được tìm thấy trong nước tiểu ở dạng không đổi Tenofovir trong vòng 72 giờ. Sau khi uống liều đơn RICOVIR, thời gian bán thải cuối cùng của Tenofovir khoảng 17 giờ. Sau khi uống đa liều RICOVIR 300 mg mỗi lần/ngày (trong điều kiện ăn no), $32 \pm 10\%$ liều được tìm thấy trong nước tiểu sau 24 giờ.

Tenofovir được thải trừ bằng việc kết hợp lọc qua cầu thận và bài tiết qua ống thận. Vì thế có sự cạnh tranh đào thải với những chất cũng bài tiết qua thận.

T.N.V.T
10/10/2019

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ:

HIV-1: RICOVIR được chỉ định kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm HIV-1 ở bệnh nhân người từ 18 tuổi trở lên.

Hiệu quả của RICOVIR dựa trên kết quả của các nghiên cứu điều trị cho các bệnh nhân chưa từng điều trị trước đó, bao gồm các bệnh nhân có số lượng virus lớn (> 100.000 bản sao/ml) và các nghiên cứu trong đó RICOVIR được dùng bổ sung vào liệu pháp điều trị cơ bản (chủ yếu là liệu pháp kết hợp 3 thuốc) cho bệnh nhân trước đó đã từng điều trị thuốc chống retrovirus nhưng thất bại (<10.000 bản sao/ml, chủ yếu là bệnh nhân có < 5.000 bản sao/ml)

Lựa chọn RICOVIR để điều trị cho những bệnh nhân đã từng điều trị thuốc chống retrovirus trước đó phải dựa trên kết quả thử nghiệm tính nhạy cảm của virus và/hoặc tiền sử điều trị của bệnh nhân.

Viêm gan B: RICOVIR được chỉ định cho điều trị viêm gan B ở người lớn mà cơ năng gan được bù trừ, với bằng chứng hoạt động nhân bản của vi rút, nồng độ alanine aminotransferase (ALT) tăng cao liên tục và bằng chứng mô học của viêm đang hoạt động và/hoặc xơ hóa.

Chỉ định này dựa chủ yếu trên đáp ứng mô học, vi rút học, hóa sinh & huyết thanh học ở bệnh nhân trưởng thành chưa điều trị bằng nucleoside với viêm gan B mãn tính HBeAg dương tính & HBeAg âm tính với chức năng gan được bù trừ.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liệu pháp nên được thiết lập bởi 1 bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị cho bệnh nhân nhiễm HIV.

Với các trường hợp bệnh nhân không nuốt được thuốc, RICOVIR có thể được sử dụng dưới dạng hòa tan viên nén trong ít nhất 100 ml nước, nước cam ép hoặc nho ép.

Người lớn:

Liều đề nghị cho điều trị HIV hoặc điều trị viêm gan B mãn tính là uống 300 mg (1 viên) 1 lần/ngày cùng với bữa ăn.

Trẻ em:

RICOVIR không được đề nghị cho bệnh nhân trẻ em dưới 18 tuổi do thiếu các dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả cho đối tượng này.

Người già:

Không có các dữ liệu về liều dùng cho bệnh nhân cao tuổi trên 65 tuổi.

Bệnh nhân suy thận:

Tenofovir được bài tiết qua thận và tăng tích lũy Tenofovir khi bệnh nhân suy thận. Cần điều chỉnh khoảng cách liều dùng cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút, chi tiết như sau:

Việc điều chỉnh liều dùng cho bệnh nhân suy thận dựa trên các dữ liệu hạn chế và có thể là chưa phải là tối ưu nhất. Độ an toàn và hiệu quả của các hướng dẫn điều chỉnh liều dùng này chưa được đánh giá trên lâm sàng. Do vậy, các đáp ứng trên lâm sàng với việc điều trị và chức năng thận nên được theo dõi chặt chẽ trên những bệnh nhân suy thận:

	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)*		Bệnh nhân thẩm tách máu
	30-49	10-29	
Khoảng cách liều dùng (liều 300 mg RICOVIR)	Mỗi 48 giờ	Mỗi 72-96 giờ	Mỗi 7 ngày sau khi kết thúc thẩm tách máu**

* Tính toán dựa trên trọng lượng cơ thể trung bình.

** Nhìn chung, liều dùng 1 lần/tuần trong trường hợp thẩm tách máu 3 lần/tuần, mỗi lần khoảng 4 giờ hoặc sau tổng 12 giờ thẩm tách máu.

Không có liều đề nghị cho bệnh nhân không thẩm tách máu có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút.

Bệnh nhân suy gan:

Không yêu cầu điều chỉnh liều dùng cho bệnh nhân suy gan.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

RICOVIR chống chỉ định cho bệnh nhân mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

NHỮNG LƯU Ý ĐẶC BIỆT

RICOVIR không được sử dụng cùng với bất cứ thuốc nào khác có chứa Tenofovir Disoproxil Fumarate.

Tenofovir Disoproxil Fumarate chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Tenofovir chủ yếu được bài tiết qua thận. Tích lũy Tenofovir có thể tăng với bệnh nhân suy thận trung bình và nặng (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút) sử dụng liều Tenofovir Disoproxil 245 mg (ở dạng fumarate) mỗi ngày. Do vậy cần phải điều chỉnh liều dùng cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50ml/phút. Cần theo dõi cẩn thận các dấu hiệu ngộ độc, như xấu thêm tình trạng suy thận, nhưng cũng có thể sử dụng 1 viên RICOVIR với các khoảng cách liều dùng hợp lý để điều trị HIV cho bệnh nhân suy thận. Độ an toàn và hiệu quả của RICOVIR trên bệnh nhân suy thận chưa được thiết lập.

Bệnh nhân suy thận, có thể giảm phosphat huyết, đã được báo cáo khi sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate.

Cần theo dõi chức năng thận (độ thanh thải creatinin và phosphat huyết thanh) trước khi uống RICOVIR, mỗi 4 tuần trong 1 năm đầu điều trị, và sau mỗi 3 tháng sau đó. Với những bệnh nhân có nguy cơ hay tiền sử suy thận và bệnh nhân suy thận, nên cân nhắc theo dõi chặt chẽ hơn.

Nếu nồng độ phosphat huyết thanh < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/l) hoặc độ thanh thải creatinin giảm cho tới < 50 ml/phút, chức năng thận nên được kiểm tra lại trong vòng 1 tuần, bao gồm đo nồng độ glucose, kali trong máu và nồng độ glucose trong nước tiểu, và khoảng cách liều dùng RICOVIR phải được điều chỉnh. Cân nhắc việc ngừng điều trị cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin giảm thấp hơn 50 ml/phút hoặc giảm nồng độ phosphat huyết thanh < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/l).

Tenofovir Disoproxil Fumarate chưa được đánh giá trên bệnh nhân uống các thuốc cũng gây độc cho thận (như các aminoglycoside, amphotericin B, foscanet,

ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2). Tránh dùng Tenofovir Disoproxil Fumarate kết hợp với các thuốc cũng gây độc cho thận. Nếu việc kết hợp Tenofovir Disoproxil Fumarate và các thuốc cũng gây độc cho thận không thể tránh khỏi, chức năng thận nên được theo dõi hàng tuần.

Tenofovir Disoproxil Fumarate chưa được đánh giá trên lâm sàng với bệnh nhân đang sử dụng thuốc được bài tiết qua thận bởi cùng 1 yếu tố vận chuyển (hOAT1- yếu tố vận chuyển anion hữu cơ 1) (như adefovir dipivoxil, cidofovir là các yếu tố đã biết gây độc cho thận). Yếu tố vận chuyển này (hOAT1) có thể chịu trách nhiệm bài tiết qua ống thận và một phần, bài tiết qua thận của tenofovir, adefovir và cidofovir. Do vậy, dược động học của các thuốc này có thể bị thay đổi nếu chúng được sử dụng đồng thời. Ở người tình nguyện khỏe mạnh, 1 liều đơn adefovir dipivoxil cùng với Tenofovir Disoproxil Fumarate không gây tương tác đáng kể về dược động học. Tuy nhiên, độ an toàn trên lâm sàng bao gồm khả năng ảnh hưởng đến thận khi kết hợp điều trị adefovir dipivoxil và Tenofovir Disoproxil Fumarate vẫn chưa được biết. Trừ khi thật sự cần thiết, việc kết hợp các thuốc này không được khuyến cáo, nhưng nếu không tránh khỏi thì cần theo dõi chức năng thận hàng tuần.

Trong 1 nghiên cứu 144 tuần có kiểm soát, Tenofovir Disoproxil Fumarate được so sánh với stavudin trong kết hợp với lamivudin và enfavirenz trên bệnh nhân không dùng thuốc kháng retrovirus, giảm nhẹ mật độ khoáng xương ở xương chậu và cột sống đã được ghi nhận ở cả 2 nhóm điều trị. Giảm mật độ khoáng ở xương cột sống và thay đổi cấu trúc sinh học của xương đáng kể hơn đối với nhóm bệnh nhân sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate trong nghiên cứu 144 tuần. Mật độ khoáng ở xương chậu giảm đáng kể hơn ở nhóm bệnh nhân này cho tới 96 tuần. Tuy nhiên, không tăng rủi ro gãy xương hoặc bằng chứng bất thường về xương tương ứng trên lâm sàng sau 144 tuần. Nếu nghi ngờ có các bất thường về xương, cần tham khảo ý kiến của thầy thuốc có kinh nghiệm.

Tenofovir Disoproxil Fumarate nên được tránh sử dụng đối với những bệnh nhân bị chủng tiềm ẩn đột biến K65R đã từng điều trị kháng retrovirus.

Tenofovir Disoproxil Fumarate chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân cao tuổi trên 65 tuổi. Bệnh nhân cao tuổi thường hay bị suy thận, do vậy cần thận trọng khi sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate cho đối tượng này.

Bệnh gan: Tenofovir và Tenofovir Disoproxil Fumarate không bị chuyển hóa bởi các enzym gan. Một nghiên cứu dược động học đã được thực hiện trên các bệnh nhân không nhiễm HIV với các mức độ suy gan khác nhau. Không có sự thay đổi dược động học đáng kể được ghi nhận ở các bệnh nhân này.

Đợt bùng phát viêm gan

Đợt bùng phát trong khi điều trị: Đợt bùng phát trong viêm gan B mãn tính tương đối phổ biến và đặc trưng bởi tăng thoáng qua ALT trong huyết thanh. Sau khi bắt đầu điều trị kháng vi rút, ALT huyết thanh có thể tăng ở một vài bệnh nhân bởi sự giảm nồng độ HBV DNA trong huyết thanh. Trong số các bệnh nhân dùng tenofovir điều trị đợt bùng phát có thể xảy ra trong khi điều trị sau 4-8 tuần. Ở bệnh nhân cơ năng gan được bù trừ, tăng nồng độ ALT trong huyết thanh thường không đi kèm với

tăng nồng độ bilirubin trong huyết thanh hoặc sự mất bù chức năng gan. Bệnh nhân xơ gan có thể có nguy cơ viêm gan mất bù sau đợt bùng phát viêm gan, và vì vậy nên theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị.

Đợt bùng phát sau khi ngừng điều trị: Viêm gan cấp trầm trọng cũng được báo cáo ở bệnh nhân ngừng điều trị viêm gan B. Đợt bùng phát sau khi điều trị thông thường liên quan đến tăng HBV DNA, và đa số dường như tự giới hạn. Tuy nhiên, đợt bùng phát nặng bao gồm tử vong đã được báo cáo. Nên theo dõi định kỳ chức năng gan cả lâm sàng và labo tiếp theo ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị viêm gan B. Nếu đáp ứng, có thể bắt đầu điều trị lại viêm gan B. Ở bệnh nhân bị bệnh gan đang tiến triển hoặc xơ gan, ngừng điều trị không được khuyến nghị bởi vì đợt bùng phát viêm gan có thể dẫn đến mất bù chức năng gan.

Đợt bùng phát viêm gan đặc biệt nghiêm trọng, và đôi khi gây chết người ở bệnh nhân chức năng gan mất bù.

Đồng thời bị viêm gan C hoặc D: Không có dữ liệu về hiệu quả của tenofovir ở bệnh nhân đồng thời bị viêm gan C hoặc D.

Đồng thời bị HIV-1 và viêm gan B: Do nguy cơ phát triển kháng HIV, tenofovir disoproxil fumarate chỉ nên sử dụng như là một phần của chế độ điều trị thích hợp retroviral ở bệnh nhân đồng thời bị viêm gan B và HIV. Bệnh nhân suy gan trước đây bao gồm viêm gan mãn tính tăng mức độ bất thường chức năng gan trong khi kết hợp điều trị retroviral và nên được theo dõi dựa vào thao tác chuẩn. Nếu có bằng chứng bệnh gan nặng hơn ở những bệnh nhân này, gián đoạn hoặc ngừng điều trị nên được xem xét. Tuy nhiên, lưu ý rằng tăng ALT có thể là một phần của thanh thải HBV trong khi điều trị với tenofovir.

Nhiễm acid lactic: Nhiễm acid lactic, thường kết hợp với bệnh gan ^{gặp} nhiễm mỡ, đã được báo cáo khi sử dụng các thuốc tương tự nucleosid. Các dữ liệu tiền lâm sàng và lâm sàng cho thấy nguy cơ rủi ro xảy ra nhiễm acid lactic, một loại tác động của các thuốc tương tự nucleosid, nguy cơ này thấp với Tenofovir Disoproxil Fumarate. Tuy nhiên do Tenofovir có cấu trúc liên quan đến các thuốc tương tự nucleosid, nguy cơ này không thể bị loại trừ. Các triệu chứng sớm (tăng lactat huyết triệu chứng) bao gồm các triệu chứng tiêu hóa (buồn nôn, nôn và đau bụng), khó chịu không đặc hiệu, mất cảm giác ngon miệng, giảm cân, các triệu chứng hô hấp (thở nhanh và/hoặc thở sâu) hoặc các triệu chứng thần kinh (bao gồm khả năng kém điều khiển máy móc). Nhiễm acid lactic có thể gây tử vong cao và có thể liên quan đến viêm tụy, suy gan hoặc suy thận. Nhiễm acid lactic thường xảy ra sau vài tháng điều trị.

Điều trị với các thuốc tương tự nucleosid nên ngừng khi có các triệu chứng tăng lactat máu và nhiễm lactic chuyển hóa, tiến triển to gan, hoặc tăng nhanh nồng độ các aminotransferase.

Cần thận trọng khi điều trị các thuốc tương tự nucleosid cho bất cứ bệnh nhân nào (đặc biệt phụ nữ béo phì) với chứng gan to, viêm gan hoặc các yếu tố rủi ro khác đã biết về bệnh gan và chứng gan nhiễm mỡ (bao gồm một số loại thuốc và rượu). Bệnh nhân đồng thời nhiễm viêm gan C được điều trị với alpha interferon và ribavirin có thể gặp các nguy cơ rủi ro đặc biệt.

Các bệnh nhân có khả năng tăng các nguy cơ rủi ro nên được theo dõi chặt chẽ. Liệu pháp kết hợp kháng retrovirus liên quan đến sự tái phân bố chất béo (loạn dưỡng lipid) trong cơ thể bệnh nhân nhiễm HIV. Các kết quả nghiên cứu kéo dài về các trường hợp này hiện nay chưa được biết. Cơ chế của việc này cũng chưa rõ ràng. Đã có giả thuyết về một sự liên hệ giữa sự tích mỡ trong nội tạng và sự ức chế protease và sự tiêu mỡ và sự ức chế sao chép ngược nucleoside. Nguy cơ loạn dưỡng lipid cao liên quan đến một số yếu tố đặc biệt như tuổi già, các yếu tố liên quan đến thuốc như điều trị kéo dài kháng retrovirus và liên quan đến rối loạn chuyển hóa. Các xét nghiệm lâm sàng nên bao gồm đánh giá các dấu hiệu thực thể của sự tái phân bố mô mỡ trong cơ thể. Cần nhắc đến việc kiểm tra nồng độ lipid trong huyết thanh lúc đói và glucose trong máu. Rối loạn lipid nên được xử trí thích hợp tùy lâm sàng.

Tenofovir có cấu trúc liên quan đến các thuốc tương tự nucleoside do đó nguy cơ rủi ro rối loạn lipid không thể loại trừ. Tuy nhiên, các dữ liệu của 1 nghiên cứu lâm sàng 144 tuần với bệnh nhân không dùng kháng retrovirus cho thấy nguy cơ rối loạn lipid với Tenofovir Disoproxil Fumarate thấp hơn với stavudin khi kết hợp điều trị với lamivudin và enfavirenz.

Các thuốc tương tự nucleoside và nucleotide đã được chứng minh trong *in vitro* và *in vivo* gây ra tổn thương các ty tạp thể ở nhiều mức độ khác nhau. Đã có các báo cáo về rối loạn ty tạp thể ở những đứa trẻ không bị nhiễm HIV trong tử cung và những trẻ sơ sinh do các thuốc tương tự nucleoside. Các tác dụng có hại được báo cáo chủ yếu là rối loạn máu (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính), rối loạn chuyển hóa (tăng lactat huyết, tăng lipase huyết). Các hiện tượng này thường thoáng qua. Một số rối loạn thần kinh muộn đã được báo cáo (tăng trương lực, co giật, hành vi bất thường). Hiện chưa biết các rối loạn này sẽ thoáng qua hay kéo dài. Thai nhi trong tử cung người mẹ đã sử dụng các thuốc tương tự nucleoside, thậm chí cả thai nhi không bị nhiễm HIV, nên được theo dõi cả lâm sàng và xét nghiệm, và cũng nên kiểm tra khả năng rối loạn nhiễm sắc thể khi có các triệu chứng và dấu hiệu có liên quan. Các kết quả này hiện tại không ảnh hưởng đến các khuyến cáo khi sử dụng liệu pháp kháng retrovirus cho phụ nữ có thai để ngăn lây truyền từ mẹ sang con.

Hội chứng phản ứng miễn dịch: Với bệnh nhân nhiễm HIV suy giảm miễn dịch tại thời điểm thiết lập liệu pháp kết hợp kháng retrovirus (CART), phản ứng viêm không có triệu chứng hoặc các mầm bệnh cơ hội có thể phát sinh và gây ra các tình trạng nghiêm trọng trên lâm sàng hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng. Các phản ứng như vậy thường xảy ra trong vòng một vài tuần hay vài tháng đầu thiết lập CART. Ví dụ như viêm võng mạc do cytomegalovirus, nhiễm trùng trực khuẩn lao phổ biến và/hoặc cục bộ, và viêm phổi do *Pneumocystis carinii*. Bất kỳ triệu chứng viêm nào nên được đánh giá và điều trị thay thế khi cần thiết.

Hoại tử xương: Mặc dầu căn nguyên là đa nhân tố (bao gồm sử dụng corticosteroid, sự hủy hoại của alcohol, suy yếu hệ miễn dịch nặng, chỉ số khối cơ thể cao), các trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo đặc biệt ở bệnh nhân bệnh HIV đang tiến triển và/hoặc điều trị kết hợp kháng retroviral lâu dài (CART). Bệnh nhân được



khuyến nên kiểm tra y tế nếu có các dấu hiệu đau nhức khớp, cứng khớp hoặc khó di chuyển.

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

Phụ nữ có thai:

Không có các thông tin lâm sàng về việc sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate trên người mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra trực tiếp hoặc gián tiếp các tác hại của Tenofovir Disoproxil Fumarate cho người mang thai, sự phát triển của thai nhi, quá trình sinh đẻ hoặc sự phát triển của trẻ sơ sinh.

Tenofovir Disoproxil Fumarate chỉ nên sử dụng trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích mang lại cao hơn nguy cơ rủi ro cho thai nhi.

Tuy các rủi ro cho thai nhi chưa được biết, việc sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate cho người có khả năng mang thai phải được kết hợp với các biện pháp tránh thai hiệu quả.

Phụ nữ cho con bú:

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy Tenofovir được bài tiết qua sữa. Không biết tenofovir có được bài tiết qua sữa người hay không. Do vậy người đang dùng Tenofovir không nên cho con bú.

Một nguyên tắc chung, những người phụ nữ bị nhiễm HIV không nên cho con bú để tránh lây truyền HIV cho đứa trẻ.

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

Không có các nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên bệnh nhân nên được thông báo rằng hiện tượng hoa mắt có thể xảy ra trong quá trình sử dụng Tenofovir.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC, CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

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

Dựa trên các kết quả nghiên cứu in vitro và quá trình đào thải đã biết của Tenofovir, cho thấy Tenofovir có thể tương tác với thuốc khác qua hệ thống CYP 450 liên quan giữa Tenofovir và các thuốc khác.

RICOVIR không nên dùng chung với adefovir dipivoxil.

Tenofovir được lọc ở cầu thận, bài tiết qua thận và bài tiết tích cực nhờ các yếu tố vận chuyển anion hữu cơ (hOAT1). Kết hợp điều trị Tenofovir Disoproxil Fumarate với các thuốc khác cũng được bài tiết tích cực qua thận nhờ yếu tố hOAT1 (như cidofovir) có thể gây tăng nồng độ Tenofovir hoặc của thuốc được điều trị kết hợp.

Kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác:

Emtricitabine, lamivudine, indinavir, enfavirenz, nelfinavir và saquinavir (dẫn chất của ritonavir) kết hợp điều trị với Tenofovir Disoproxil Fumarate không gây tương tác có giá trị trên lâm sàng.

Khi Tenofovir Disoproxil Fumarate được sử dụng kết hợp với lopinavir/ritonavir, không có sự thay đổi về dược động học của lopinavir và ritonavir được ghi nhận. AUC của Tenofovir tăng xấp xỉ 30% khi Tenofovir Disoproxil Fumarate được sử dụng

kết hợp với lopinavir/ritonavir. Nồng độ Tenofovir cao hơn có liên quan đến tác dụng có hại của Tenofovir, bao gồm cả rối loạn thận.

Khi viên nang bao tan trong ruột didanosine được uống trước 2 giờ hoặc đồng thời cùng Tenofovir Disoproxil Fumarate, AUC của didanosine tăng trung bình lần lượt là 48% và 60%. AUC trung bình của didanosine tăng 44% khi dùng trước Tenofovir 1 giờ. Trong cả 2 trường hợp các thông số dược động học của Tenofovir sử dụng đều có thay đổi. Do vậy không nên kết hợp Tenofovir Disoproxil Fumarate và didanosine.

Khi Tenofovir Disoproxil Fumarate được sử dụng cùng atazanavir, giảm nồng độ atazanavir được ghi nhận (giảm lần lượt 25% và 40% AUC và Cmin với hàm lượng atazanavir là 400 mg). Khi ritonavir kết hợp với atazanavir, không có ảnh hưởng của Tenofovir lên atazanavir, Cmin giảm nhẹ, trong khi AUC giảm tương tự như trường hợp trên (giảm lần lượt 25% và 26% AUC và Cmin với atazanavir/ritonavir ở liều 300/100 mg). Kết hợp atazanavir/ritonavir với Tenofovir gây tăng tích lũy Tenofovir. Nồng độ Tenofovir cao hơn có liên quan đến tác dụng có hại của Tenofovir, bao gồm cả rối loạn thận. Kết hợp điều trị atazanavir/ritonavir với Tenofovir đã được chứng minh qua một nghiên cứu lâm sàng.

Các tương tác khác:

Kết hợp Tenofovir Disoproxil Fumarate, với methazone, ribavirin, rifampicin, adefovir dipivoxil hoặc các hóc môn tránh thai chứa norgestimate/ ethinyl estradiol không gây tương tác dược động học.

Tenofovir Disoproxil Fumarate được uống cùng thức ăn, do thức ăn làm tăng sinh khả dụng của Tenofovir.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

HIV-1: Đánh giá các phản ứng có hại dựa trên các nghiên cứu tiền marketing và 2 nghiên cứu trên 653 bệnh nhân đã từng điều trị trước đó sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarate (n=443) hoặc giả dược (n= 210) trong liệu pháp kết hợp với các thuốc kháng retrovirus trong 24 tuần và cũng trong một nghiên cứu có kiểm soát so sánh mù đôi trên 600 bệnh nhân chưa từng điều trị trước đó uống Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg (n=299) hoặc stavudine (n=301) trong kết hợp lamivudine và enfavirenz trong 144 tuần.

Xấp xỉ 1/3 bệnh nhân có tác dụng phụ trong khi điều trị với Tenofovir Disoproxil Fumarate kết hợp với các thuốc kháng retrovirus. Các phản ứng này thường là các phản ứng về tiêu hóa nhẹ đến trung bình.

Các tác dụng phụ còn nghi ngờ (có thể) liên quan đến việc điều trị được liệt kê bên dưới dựa vào nhóm cơ quan tỷ lệ tuyệt đối. Với mỗi nhóm, tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần: tỷ lệ rất thường xuyên ($\geq 1/10$), thường xuyên ($\geq 1/100$, $< 1/10$), không thường xuyên ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), hiếm ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), hoặc rất hiếm ($< 1/10.000$), bao gồm các báo cáo có liên quan, hoặc không biết (xác định qua giám sát an toàn tiền marketing và tỷ lệ ước tính từ các dữ liệu sẵn có).

Chuyển hóa và dinh dưỡng:

Rất thường xuyên: giảm phosphat huyết.

Hệ thần kinh trung ương:

Rất thường xuyên: hoa mắt

Hệ tiêu hóa:

Rất thường xuyên: tiêu chảy, buồn nôn, nôn

Xấp xỉ 1% bệnh nhân điều trị Tenofovir Disoproxil Fumarate phải ngừng điều trị do các tác dụng phụ đường tiêu hóa.

Liệu pháp kết hợp các thuốc kháng retrovirus có liên quan đến bất thường chuyển hóa như tăng triglycerid máu, tăng cholesterol máu, kháng insulin, tăng glucose máu và tăng lactat máu.

Liệu pháp kết hợp các thuốc kháng retrovirus có liên quan tái phân bố chất béo trong cơ thể (loạn dưỡng lipid) trên bệnh nhân nhiễm HIV bao gồm cả nhiễm mỡ dưới da mặt và ngoại biên, tăng mỡ trong ổ bụng và nội tạng, phì đại tuyến vú và tích lũy mỡ ở phần lưng hông (bướu lưng).

Trong 1 nghiên cứu có kiểm soát 144 tuần cho bệnh nhân chưa từng điều trị thuốc kháng retrovirus trước đó so sánh Tenofovir Disoproxil Fumarate với stavudine trong kết hợp với lamivudine và enfavirenz, các bệnh nhân uống Tenofovir Disoproxil Fumarate có tỷ lệ loạn dưỡng lipid thấp hơn so với nhóm bệnh nhân sử dụng stavudine. Tenofovir Disoproxil Fumarate cũng gây tăng triglyceride khi nhìn đối và tổng cholesterol trung bình ít hơn stavudine.

Với bệnh nhân nhiễm HIV suy giảm miễn dịch tại thời điểm thiết lập liệu pháp kết hợp thuốc kháng retrovirus (CART), phản ứng viêm không có triệu chứng hoặc bội nhiễm cơ hội có thể phát sinh.

Đã có báo cáo về các trường hợp hoại tử xương khi thiết lập liệu pháp kết hợp kháng retrovirus (CART), đặc biệt với bệnh nhân đã biết trước các nguy cơ rủi ro, gây tiến triển tình trạng HIV hoặc tích lũy thuốc kéo dài. Tỷ lệ về trường hợp này chưa được biết.

Viêm gan B: Đánh giá phản ứng có hại từ nghiên cứu lâm sàng dựa trên kinh nghiệm ở hai nghiên cứu mù đôi có kiểm soát so sánh trên 641 bệnh nhân viêm gan B mãn tính và cơ năng gan được bù trừ tiếp nhận điều trị với tenofovir disoproxil 245mg (dạng fumarate) hằng ngày (n=426) hoặc adefovir dipivoxil 10mg hằng ngày (n=215) trong 48 tuần.

Các tác dụng phụ còn nghi ngờ (có thể) liên quan đến việc điều trị được liệt kê bên dưới dựa vào nhóm cơ quan tỷ lệ tuyệt đối. Với mỗi nhóm, tác dụng không mong muốn được trình bày thường xuyên ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Rối loạn hệ thần kinh trung ương:

Thường xuyên: nhức đầu

Rối loạn hệ tiêu hóa:

Thường xuyên: tiêu chảy, nôn, đau bụng, buồn nôn, căng bụng, đầy hơi

Rối loạn hệ gan mật:

Thường xuyên: tăng ALT

Rối loạn thông thường và nơi dùng:

Thường xuyên: mệt mỏi

Đợt cấp trong quá trình điều trị: Ở nghiên cứu trên bệnh nhân chưa dùng nucleoside, tăng ALT trong điều trị > 10 lần ULN (giới hạn trên bình thường) và > 2 lần mức bình thường xảy ra ở 2,6% bệnh nhân được điều trị với Tenofovir Disoproxil Fumarate ngược lại 1,9% ở bệnh nhân điều trị với adefovir dipivoxil. Trong số các bệnh nhân được điều trị với Tenofovir Disoproxil Fumarate, tăng ALT trong khi điều trị có thời gian ở thời gian giữa sau khi bắt đầu đợt tấn công 8 tuần, nếu tiếp tục điều trị, đa số các trường hợp có giảm $\geq 2 \log_{10}$ copies/ml lượng vi rút trong máu trước khi hoặc cùng lúc với việc tăng ALT. Giám sát định kỳ chức năng gan được khuyến nghị trong thời gian điều trị.

Ngoài các phản ứng phụ báo cáo từ thử nghiệm lâm sàng, các tác dụng phụ sau có thể được nhận thấy trong thời gian giám sát tính an toàn sau khi đưa ra thị trường của Tenofovir Disoproxil Fumarate. Tần số được định nghĩa như sau hiếm ($\geq 1/10,000$, <1/1,000) hoặc rất hiếm (<1/10,000) bao gồm các báo cáo liên quan. Bởi vì những tác dụng phụ này được báo cáo tự phát từ những cỡ dân số không xác định và ước tính tần số không lúc nào cũng thực hiện được.

Chuyển hóa và dinh dưỡng:

Hiếm: nhiễm acid lactic

Rối loạn trung thất, ngực và hô hấp:

Rất hiếm: khó thở

Rối loạn hệ tiêu hóa:

Hiếm: viêm tụy

Rối loạn gan mật:

Hiếm: tăng transaminases

Rất hiếm: viêm gan

Da và tổ chức dưới da:

Hiếm: ban đỏ

Rối loạn cơ xương khớp:

Không rõ: bệnh cơ, nhuyễn xương (cả 2 liên quan đến bệnh ống thận gần)

Thận và tiết niệu:

Hiếm: suy thận, suy thận cấp, bệnh ống thận gần (bao gồm cả hội chứng Fanconi), tăng creatinin.

Rất hiếm: hoại tử ống thận cấp.

Không rõ: viêm thận (bao gồm viêm thận kẽ cấp), sỏi thận do thận.

Các rối loạn chung:

Rất hiếm: suy nhược.

SỬ DỤNG QUÁ LIỀU:

Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ dấu hiệu ngộ độc và điều trị hỗ trợ áp dụng khi cần thiết. Tenofovir có thể loại bỏ qua thẩm tách máu, độ thanh thải trung bình của Tenofovir qua thẩm tách máu khoảng 134 ml/phút. Đào thải Tenofovir bằng thẩm tách phúc mạc vẫn chưa được nghiên cứu.

TRÌNH BÀY:

Hộp 1 chai 30 viên

HẠN DÙNG:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN:

Bảo quản dưới 30°C, trong bao bì kín. Tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Nhà sản xuất

Nhà sản xuất:

Mylan Laboratories Limited

Address: F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar, Nashik – 422113, Maharashtra, Ấn Độ.

Telephone: +912551 230092, 230093

Fax: +912551 230094



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

