



EDAR
Tenofovir disoproxil fumarate 300mg

FILM-COATED TABLETS
Box of 1 Blister x 10 F.C Tablets

Tenofovir disoproxil fumarate 300mg

EDAR

EDAR
Tenofovir disoproxil fumarate 300mg



EDAR
Tenofovir disoproxil fumarate 300mg

Batch No: _____
Mfg Date: dd/mm/yy _____
Exp Date: dd/mm/yy _____

Composition:
Each film coated tablet contains:
Tenofovir Disoproxil Fumarate ... 300 mg.
Colour: Brilliant Blue & Titanium Dioxide.

Dosage:
As directed by the physician.
Store in cool, dark and dry place below 30°C. Protect from light.
Keep out of reach of children
Carefully read the accompanying instructions before use.

Product Specification: Inhouse
Indication, Contra-indication dosage, side effect refer to enclosed pack.

Rx - Thuốc bán theo đơn
Viên nén bao phim EDAR

Mỗi viên nén bao phim chứa:
Tenofovir Disoproxil Fumarat 300mg.
Hộp 1 vỉ x 10 viên nén bao phim. **SDK:**
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Số lô SX, NSX, HD xem "Batch No", "Mfg.Date", "Exp.Date" trên bao bì.
Bảo quản ở nơi mát, khô dưới 30°C. Tránh ánh sáng.
Sản xuất tại: **ATRA PHARMACEUTICALS LIMITED**
Plot No. H-19, M.I.D.C. Area, Waluj, Aurangabad 431133, Maharashtra State, Ấn Độ

*Đề xa tâm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

DNNK:

Manufactured in India by:
ATRA PHARMACEUTICALS LIMITED
Plot No. H-19, M.I.D.C. Area, Waluj,
Aurangabad 431133 Maharashtra State, INDIA

Lan đầu
5/15
198

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÀ PHẪM QUYẾT**

EDAR
Tenofovir disoproxil fumarate 300mg

1-VR/198

EDAR

EDAR

EDAR

EDAR

EDAR

EDAR

EDAR

EDAR

EDAR

EDAR

EDAR

R_x

EDAR

Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets 300 mg

Each film coated tablet contains :
Tenofovir Disoproxil Fumarate ... 300 mg
Colour: Brilliant Blue & Titanium Dioxide.

Dosage:

As directed by the physician.
Store in cool, dark and dry place below 30°C
Protect from light.
Keep out of reach of children
Carefully read the accompanying instructions before use.

Batch No.:
Mfg. Date: dd/mm/yy
Exp. Date: dd/mm/yy

**Indication, Contra-indication dosage,
side effects refer to enclosed pack.**

Manufactured in India by:

ATRA PHARMACEUTICALS LIMITED
Plot No. H-19, M.I.D.C. Area, Waluj, Aurangabad 431133,
Maharashtra State, INDIA.

EDAR EDAR EDAR EDAR



R_x

EDAR

Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets 300 mg

Each film coated tablet contains :
Tenofovir Disoproxil Fumarate ... 300 mg
Colour: Brilliant Blue & Titanium Dioxide.

Dosage:

As directed by the physician.
Store in cool, dark and dry place below 30°C
Protect from light.
Keep out of reach of children
Carefully read the accompanying instructions before use.

Batch No.:
Mfg. Date: dd/mm/yy
Exp. Date: dd/mm/yy

**Indication, Contra-indication dosage,
side effects refer to enclosed pack.**

Manufactured in India by:

ATRA PHARMACEUTICALS LIMITED
Plot No. H-19, M.I.D.C. Area, Waluj, Aurangabad 431133,
Maharashtra State, INDIA.

EDAR EDAR EDAR EDAR

PL

R_x

EDAR

Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets 300 mg

Each film coated tablet contains :
Tenofovir Disoproxil Fumarate ... 300 mg
Colour: Brilliant Blue & Titanium Dioxide.

Dosage:

As directed by the physician.
Store in cool, dark and dry place below 30°C
Protect from light.
Keep out of reach of children
Carefully read the accompanying instructions before use.

Batch No.:
Mfg. Date: dd/mm/yy
Exp. Date: dd/mm/yy

**Indication, Contra-indication dosage,
side effects refer to enclosed pack.**

Manufactured in India by:

ATRA PHARMACEUTICALS LIMITED
Plot No. H-19, M.I.D.C. Area, Waluj, Aurangabad 431133,
Maharashtra State, INDIA.

EDAR EDAR EDAR EDAR

EDVK EDVK EDVK EDVK

THÔNG TIN CHI TIẾT SẢN PHẨM
MÔ TẢ SẢN PHẨM
CÔNG DỤNG
CÁCH DÙNG

THÀNH PHẦN
HƯỚNG DẪN DÙNG
CHỖ ĐẶT HÀNG

THỜI GIAN ĐẶT HÀNG (TÍNH TỪ NGÀY ĐẶT)

EDVK

EDVK EDVK EDVK EDVK

THÔNG TIN CHI TIẾT SẢN PHẨM
MÔ TẢ SẢN PHẨM
CÔNG DỤNG
CÁCH DÙNG

THÀNH PHẦN
HƯỚNG DẪN DÙNG
CHỖ ĐẶT HÀNG

THỜI GIAN ĐẶT HÀNG (TÍNH TỪ NGÀY ĐẶT)

EDVK

EDVK EDVK EDVK EDVK

THÔNG TIN CHI TIẾT SẢN PHẨM
MÔ TẢ SẢN PHẨM
CÔNG DỤNG
CÁCH DÙNG

THÀNH PHẦN
HƯỚNG DẪN DÙNG
CHỖ ĐẶT HÀNG

THỜI GIAN ĐẶT HÀNG (TÍNH TỪ NGÀY ĐẶT)

EDVK



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.

EDAR Viên nén bao phim



THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Tenofovir Disoproxil Fumarat 300 mg

Tá dược: Cellulose vi tinh thể, Dibasic Calci Phosphat, Lactose, Povidon, Talc tinh khiết, Magnesi Stearat, Collidol Silicon Dioxid, Tinh bột Natri Glycolat, Tinh bột bắp, Hypermellose, Triacetin, Brilliant blue, Titan Dioxid.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

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

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu: EDAR tan trong nước tạo thành dạng diester của hoạt chất tenofovir disoproxil fumarat. Sinh khả dụng đường uống lúc đói của tenofovir disoproxil fumarat xấp xỉ 25%. Sau khi uống đơn liều EDAR 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. Cmax và AUC là 296 ± 90 ng/mL và 2287 ± 685 ng/mL/giờ, theo thứ tự.

Đặc tính dược động của tenofovir disoproxil fumarat thể hiện ở liều EDAR khoảng lớn hơn từ 75 đến 600 mg và không có tác dụng ở liều lặp lại.

Phân phối: Trong thử nghiệm *in vitro* sự gắn kết của tenofovir disoproxil fumarat với huyết thanh hoặc protein huyết tương người nhỏ hơn 0,7 và 7,2%, theo thứ tự, nồng độ tenofovir disoproxil fumarat thay đổi từ 0,01 tới 25 $\mu\text{g/mL}$. Thể tích phân phối ở nồng độ đỉnh là $1,3 \pm 0,6$ L/kg và $1,2 \pm 0,4$ L/kg, và dùng đường tiêm tĩnh mạch tenofovir disoproxil fumarat thì 1,0 mg/kg và 3,0 mg/kg.

Chuyển hóa và thải trừ:

Trong thử nghiệm *in vitro* cho thấy cả tenofovir disoproxil hoặc tenofovir không là chất nền của enzyme CYP450.

Sau khi tiêm tĩnh mạch tenofovir, khoảng 70-80% liều được tìm thấy trong nước tiểu ở dạng không đổi tenofovir disoproxil fumarat trong vòng 72 giờ. Sau khi uống đơn liều EDAR, thời gian bán thải của tenofovir disoproxil fumarat khoảng 17 giờ. Sau khi uống đa liều EDAR 300 mg mỗi lần/ngày (trong điều kiện nhịn đói), $32 \pm 10\%$ liều được tìm thấy trong nước tiểu trên 24 giờ.

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

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ:

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

Hiệu quả của EDAR dựa trên những 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 EDAR 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 EDAR 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: EDAR 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 alanin aminotrasferase (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 và HBeAg âm tính với chức năng gan được bù trừ.

LIỆU 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, EDAR 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 là uống 300 mg (1 viên) 1 lần/ngày cùng với bữa ăn.

Trẻ em:

EDAR 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 người già trên 65 tuổi.

Bệnh nhân suy thận:

Tenofovir được bài tiết qua thận và tích lũy Tenofovir tăng 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 EDAR)	Mỗi 48 giờ	Mỗi 72-96 giờ	Mỗi 7 ngày sau khi kết thúc thẩm tách máu**
<i>* 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 có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút.</i>			

Bệnh nhân suy gan:

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

NHỮNG LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ CẢNH BÁO KHI SỬ DỤNG THUỐC

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

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

Tenofovir chủ yếu được điều 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 EDAR 300 mg (1 viên) 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 EDAR với các khoảng cách liều dùng hợp lý để điều trị HIV cho bệnh nhân suy thận. Độ an toàn và hiệu quả của EDAR trên bệnh nhân suy thận chưa được kiểm chứng trên lâm sàng.

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

Cần theo dõi chức năng thận (độ thanh thải creatinin và phosphat huyết thanh) trước khi uống EDAR, 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 < 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 EDAR 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 nồng độ phosphat huyết thanh < 1.0 mg/dL (0.32 mmol/l).

Tenofovir Disoproxil Fumarat chưa được đánh giá trên bệnh nhân uống các thuốc cũng gây độc cho thận (như các aminoglycoside, amphotericin B, foscanet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2). Sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarat nên tránh kết hợp với các thuốc cũng gây độc cho thận. Nếu việc kết hợp Tenofovir Disoproxil Fumarat và các thuốc cũng gây độc cho thận không thể tránh khỏi, chức năng thận nên được theo dõi hàng tuần.

Tenofovir Disoproxil Fumarat 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 (hOTA1- 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 tinh nguyên khỏe mạnh, 1 liều đơn adefovir dipivoxil cùng với Tenofovir Disoproxil Fumarat 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 Fumarat 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 có kiểm soát 144 tuần so sánh Tenofovir Disoproxil Fumarat với stavudin trong kết hợp lamivudin và enfavirenz trong điều trị cho bệnh nhân không dùng kháng retrovirus, giảm nhẹ mật độ khoáng xương ở hông và cột sống đã được ghi nhận ở 2 nhóm điều trị. Giảm mật độ khoáng ở xương cột sống và thay đổi cấu trúc sinh học của xương tăng đáng kể trong nhóm bệnh nhân sử dụng Tenofovir Disoproxil Fumarat trong nghiên cứu 144 tuần. Giảm mật độ khoáng ở xương hông tăng đáng kể ở nhóm bệnh nhân này trong 96 tuần. Tuy nhiên, không tăng rủi ro gãy xương hoặc có bằng chứng bất thường 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 Fumarat nên được tránh sử dụng trong những bệnh nhân đã từng điều trị kháng retrovirus với chủng tiềm ẩn đột biến K65R.

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

Bệnh gan: Tenofovir và Tenofovir Disoproxil Fumarat 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.

Độ an toàn và hiệu quả của Tenofovir Disoproxil Fumarat giới hạn trên bệnh nhân rối loạn chức năng gan. Bệnh nhân viêm gan B hay C mãn tính được điều trị liệu pháp kết hợp các thuốc kháng retrovirus tăng nguy cơ rủi ro viêm gan và tử vong do gan. Trong trường hợp kết hợp các thuốc kháng virus để điều trị viêm gan B hay C, cần tham khảo kỹ càng thông tin về từng thuốc.

Bệnh nhân rối loạn chức năng gan trước đó bao gồm cả viêm gan mãn tính tiến triển bị tăng nguy cơ bất thường chức năng gan trong quá trình điều trị kết hợp với các thuốc kháng retrovirus và nên được theo dõi theo qui trình chuẩn. Nếu có bằng chứng cho thấy trầm trọng thêm bệnh gan ở những bệnh nhân này, cần cân nhắc ngừng điều trị.

Nhiễm acid lactic: Nhiễm acid lactic, thường kết hợp với bệnh gan 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 Fumarat. 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 nhiễm đồng viêm gan C được điều trị với alpha interferon và ribavin 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, và 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 lại chất béo trong cơ thể. Cần nhắc đến việc kiểm tra nhanh nồng độ lipid trong huyết thanh 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 Fumarat thấp hơn với stavudin khi kết hợp điều trị với lamivudin và enfavirenz.

Các thuốc tương tự nucleoside và nucleotide đã được chứng minh 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 đứa trẻ không bị nhiễm HIV trong tử cung và/hoặc 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 muện 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 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. Bệnh nhân được khuyên nên kiểm tra y tế nếu có các dấu hiệu đau nhức khớp, cứng khớp hoặc khó di chuyển.

Kết hợp điều trị Tenofovir Disoproxil Fumarat và didanosin gây tăng 40-60% tích lũy didanosin trong cơ thể làm tăng nguy cơ các tác dụng có hại liên quan đến didanosin. Hiếm khi xảy ra viêm tụy và nhiễm acid lactic, đôi khi gây tử vong được báo cáo.

Giảm liều didanosin (xuống còn 250 mg) đã được thử nghiệm để tránh tích lũy quá mức didanosin trong trường hợp kết hợp với Tenofovir Disoproxil Fumarat, tuy nhiên điều này liên quan đến các báo cáo trong vài thử nghiệm liệu pháp kết hợp cho thấy tỉ lệ thất bại trong điều trị virus và khả năng đề kháng ở pha đầu cao hơn. Kết hợp điều trị Tenofovir Disoproxil Fumarat và didanosin do vậy không được đề nghị, đặc biệt cho bệnh nhân có số lượng virus cao và số lượng tế bào CD4 thấp. Nếu liệu pháp kết hợp thật sự cần thiết, bệnh nhân nên được theo dõi thận trọng do các phản ứng có hại của didanosin.

Liệu pháp kết hợp 3 thuốc nucleoside: Có những báo cáo về tỷ lệ cao điều trị virus thất bại và đề kháng nhanh khi Tenofovir Disoproxil Fumarat được kết hợp với lamivudin và abacavir cũng như kết hợp với lamivudin và didanosin với liều 1 lần/ngày.

Bệnh nhân nên được khuyên rằng các liệu pháp kháng retrovirus, bao gồm cả Tenofovir Disoproxil Fumarat, không được chứng minh ngăn ngừa khả năng lây truyền HIV cho người khác qua đường sinh dục trực tiếp hoặc nhiễm qua đường máu. Vẫn cần các biện pháp bảo vệ cần thiết trong quá trình sử dụng thuốc.

EDAR có chứa lactose monohydrate. Bệnh nhân nhi bị chứng không dung nạp galactose di truyền do thiếu men Lapp lactase, hoặc bất thường hấp thu galactose-glucose không nên uống thuốc này.

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 con đường chuyển hóa đã biết của Tenofovir, khả năng tương tác gián tiếp qua CYP 450 liên quan giữa Tenofovir và các thuốc khác.

Tenofovir được bài tiết qua thận, qua cả lọc cầu thận và bài tiết tích cực qua các yếu tố vận chuyển anion hữu cơ (hOAT1). Kết hợp điều trị Tenofovir Disoproxil Fumarat 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:

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

Khi Tenofovir Disoproxil Fumarat 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 Fumarat 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 didanosin được uống trước 2 giờ hoặc đồng thời cùng Tenofovir Disoproxil Fumarat, AUC của didanosin tăng trung bình lần lượt là 48% và 60%. AUC trung bình của didanosin 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 một sự thay đổi. Do vậy không nên kết hợp Tenofovir Disoproxil Fumarat và didanosin.

Khi Tenofovir Disoproxil Fumarat được sử dụng cùng atazanavir, giảm nồng độ atazanavir được ghi nhận (giảm lần lượt 25% và 40% AUC và C_{min} với hàm lượng atazanavir là 400 mg). Khi ritonavir kết hợp với atazanavir, không có ảnh hưởng của Tenofovir lên atazanavir, C_{min} giảm nhẹ, trong khi AUC giảm tương tự như trường hợp trên (giảm lần lượt 25% và 26% AUC và C_{min} với liều 300/100 mg). Kết hợp atazanavir/ritonavir với Tenofovir Disoproxil Fumarat 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 Disoproxil Fumarat đã được chứng minh qua 1 nghiên cứu lâm sàng.

Các tương tác khác:

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

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

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 Fumarat trên người mang thai.

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

Tenofovir Disoproxil Fumarat 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 Fumarat 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 liệu 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 đã được thông báo trong quá trình sử dụng Tenofovir.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

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 Fumarat (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 Fumarat 300 mg (n=299) hoặc stavudin (n=301) trong kết hợp lamivudin và enfavirenz trong 144 tuần.

Xấp xỉ 1/3 bệnh nhân có tác dụng phụ trong khi điều trị với Tenofovir Disoproxil Fumarat kết hợp với các thuốc kháng retrovirus. Các phản 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.

Hiếm khi: nhiễm acid lactic

Hệ thần kinh trung ương:

Rất thường xuyên: hoa mắt

Hệ hô hấp, ngực, trung thất:

Rất hiếm: khó thở

Hệ tiêu hóa:

Rất thường xuyên: tiêu chảy, buồn nôn, nôn

Thường xuyên: đầy hơi

Hiếm khi: viêm tụy.

Gan:

Hiếm khi: tăng các transaminase

Rất hiếm khi: viêm gan.

Da và tổ chức dưới da:

Hiếm khi: ban đỏ

Cơ xương khớp:

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

Thận và tiết niệu:

Hiếm khi: 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.

Xấp xỉ 1% bệnh nhân điều trị Tenofovir Disoproxil Fumarat 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 Fumarat với stavudin trong kết hợp với lamivudin và enfavirenz, các bệnh nhân uống Tenofovir Disoproxil Fumarat có tỷ lệ loạn dưỡng lipid thấp hơn so với nhóm bệnh nhân sử dụng stavudin. Tenofovir Disoproxil Fumarat cũng gây tăng triglyceride nhanh và tổng cholesterol trung bình ít hơn stavudin.

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.

QUÁ LIỀU:

Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ và các biện pháp hỗ trợ 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.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

BẢO QUẢN: Bảo quản ở nơi mát, khô dưới 30⁰C. Tránh ánh sáng.

TRÌNH BÀY: Hộp 1 vỉ x 10 viên.



Sản xuất bởi:

ATRA PHARMACEUTICALS LIMITED

Plot No. H-19, M.I.D.C Area, Waluj, Aurangabad 431133, Maharashtra State, Ấn Độ.



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng



ĐIỀU CHỈNH VÀ CHẤM
ĐIỀU CHỈNH VÀ CHẤM
ĐIỀU CHỈNH VÀ CHẤM

