

**BỘ Y TẾ**  
**CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**  
**ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 20/03/2019

**30 Film Coated Tablets 245 mg**

**Evasif**  
Tenofovir disoproxil film coated tablet 245 mg

Antiviral

**Composition:**  
Each film coated tablet contains: Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg equivalent to Tenofovir disoproxil 245mg

**Dosage:**  
As directed by the physician.

Store in tight container, at temperature below 30°C.

*Keep out of reach of children.*

Manufactured by:  
**SANTA FARMA İLAÇ SANAYİİ A.Ş**  
GEBKİM Kimya İhtisas Organize San. Bölgesi, Çerkeşli Yolu Üzeri, Erol Kiresepi Cad. No: 8, Dilovası - Kocaeli, Turkey.

Batch No.: #####  
Exp. Date: dd/mm/yyyy



Exp. Date (Hạn dùng): dd/mm/yyyy  
 Mfg. Date (Ngày SX) : dd/mm/yyyy  
 Batch No. (Số lô SX) : #####  
 VN Reg. No. (Số ĐK) : VN-####-

<p>Rx Prescription Drug.</p> <p><b>30 Film Coated Tablets 245 mg</b></p> <p><b>Evasif</b> Tenofovir disoproxil film coated tablet 245 mg</p> <p>Antiviral</p>	<p><b>Composition:</b> Each film coated tablet contains: Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg equivalent to Tenofovir disoproxil 245mg</p> <p><b>Dosage &amp; Administration:</b> As directed by the physician.</p> <p><b>Indication, Contraindication, Precaution, Side effect and other informations:</b> Please see the leaflet inside.</p> <p><b>Storage:</b> Store in tight container, at temperature below 30°C.</p> <p><b>Specification:</b> In-house</p> <p><i>Keep out of reach of children. Carefully read the packing insert before use.</i></p> <p>Manufactured by: <b>SANTA FARMA İLAÇ SANAYİİ A.Ş</b> GEBKİM Kimya İhtisas Organize San. Bölgesi, Çerkeşli Yolu Üzeri, Erol Kiresepi Cad. No: 8, Dilovası - Kocaeli, Turkey.</p>	<p>Rx Thuốc kê đơn.</p> <p><b>Lọ 30 viên nén bao phim 245 mg</b></p> <p><b>Evasif</b> Viên nén bao phim Tenofovir disoproxil 245 mg</p> <p>Kháng virus</p> <p><b>Thành phần:</b> Mỗi viên nén bao phim có chứa: Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg tương đương Tenofovir disoproxil 245mg</p> <p><b>Liều lượng và Cách dùng:</b> Theo chỉ dẫn của thầy thuốc.</p> <p><b>Chỉ định, Chống chỉ định, Khuyến cáo, Tác dụng không mong muốn và các thông tin khác:</b> Xin xem tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.</p> <p><b>Bảo quản:</b> Trong hộp kín, ở nhiệt độ dưới 30°C.</p> <p><b>Tiêu chuẩn:</b> Nhà sản xuất</p> <p><i>Đề xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.</i></p> <p><b>DNNK:</b> ..... <b>Địa chỉ:</b> .....</p> <p>Sản xuất bởi: <b>SANTA FARMA İLAÇ SANAYİİ A.Ş</b> GEBKİM Kimya İhtisas Organize San. Bölgesi, Çerkeşli Yolu Üzeri, Erol Kiresepi Cad. No: 8, Dilovası - Kocaeli, Thổ Nhĩ Kỳ.</p>
---	--	---

- Pantone 225 C
- Pantone 536 C
- Black

NAC



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

# EVASIF 245 MG

(Viên nén bao phim tenofovir disoproxil 245mg)

## CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

## THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

*Thành phần hoạt chất:* tenofovir disoproxil fumarat 300 mg tương đương với

tenofovir disoproxil .....245 mg

*Thành phần tá dược:* Tinh bột tiền gelatin hóa, natri croscarmellose, lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể (avicel PH 101), magnesi stearat, Opadry II Blue-31K205004.

## DẠNG BÀO CHẾ:

Thuốc dùng đường uống.

Viên nén bao phim, màu xanh dương, hình quả hạnh nhân.

## CHỈ ĐỊNH:

- Evasif 245 mg được chỉ định để điều trị bệnh viêm gan B mãn tính ở người lớn.

Chỉ định này được dựa trên mô học, virus học, các phản ứng sinh hóa và huyết thanh ở bệnh nhân có HBeAg dương tính hoặc HBeAg âm tính viêm gan B mãn tính, với chức năng gan còn bù và có chứng cứ virus tích cực nhân lên, tăng lượng alanin aminotransferase (ALT) kéo dài, viêm gan hoạt động và/ hoặc có mô xơ gan được chứng minh bằng tổ chức học.

- Evasif 245 mg được chỉ định phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác trong điều trị nhiễm HIV-1 ở người trưởng thành trên 18 tuổi.

## CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Nên khởi đầu điều trị với bác sĩ có kinh nghiệm điều trị virus viêm gan B hoặc HIV.

### Liều dùng:

*Người lớn:* Liều khuyến cáo là 1 viên/ lần/ ngày.

*Suy thận:* tenofovir được thải trừ qua thận và nồng độ phơi nhiễm của tenofovir tăng lên ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm. Các dữ liệu lâm sàng đã chỉ ra rằng, dùng 1 viên tenofovir disoproxil fumarat mỗi ngày cho bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 – 80ml/phút). Trường hợp bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <50 ml/phút thì khoảng cách giữa 2 lần dùng thuốc phải được điều chỉnh như chi tiết dưới đây.

Những khuyến cáo về khoảng cách giữa 2 lần dùng thuốc dựa trên những dữ liệu còn hạn chế và có thể không tối ưu. Tính an toàn và hiệu quả của những khuyến cáo điều chỉnh khoảng cách giữa các lần dùng thuốc còn chưa được đánh giá trên lâm sàng. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng với việc điều trị và chức năng thận ở những bệnh nhân này.

	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)*			Các bệnh nhân được lọc máu
	50 - 80	30 - 49	10 - 29	
Khoảng cách khuyến cáo giữa 2 liều dùng	Mỗi 24 giờ	Mỗi 48 giờ	Mỗi 72 tới 96 giờ	Sau khi kết thúc thẩm tách máu**, dùng một viên mỗi tuần.

\* Tính theo thể trọng lý tưởng.

\*\* Thường mỗi tuần một lần, giả định là 3 lần thăm tách một tuần với thời gian khoảng 4 giờ cho mỗi lần thăm tách, hoặc sau tổng thời gian thăm tách là 12 giờ.

Không có khuyến cáo về liều dùng đối với bệnh nhân không được thăm tách có độ thanh thải creatinin < 10ml/phút.

*Suy gan:* Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

*Trẻ em và vị thành niên:* Tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được nghiên cứu. Không được dùng viên nén tenofovir cho trẻ em và vị thành niên cho đến khi có thêm dữ liệu khẳng định tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat ở bệnh nhân dưới 18 tuổi.

*Người cao tuổi:* Không có dữ liệu để đưa ra liều khuyến cáo đối với bệnh nhân trên 65 tuổi.

### **Cách dùng:**

Uống thuốc vào sau khi ăn. Trường hợp bệnh nhân khó nuốt viên thuốc thì có thể hòa tan với ít nhất 100 ml nước lọc, nước cam hoặc nước nho rồi uống.

#### *Quên 1 liều:*

Nếu bệnh nhân quên 1 liều Evasift 245 mg trong vòng 12 giờ kể từ thời điểm phải dùng thuốc, bệnh nhân nên dùng bù liều Evasift 245 mg càng sớm càng tốt và tiếp tục liều sau đó như bình thường. Nếu bệnh nhân quên 1 liều Evasift 245 mg sau hơn 12 giờ và gần đến thời điểm dùng liều tiếp theo, bệnh nhân không nên dùng bù liều quên và chỉ cần dùng liều tiếp theo như bình thường.

Nếu bệnh nhân nôn mửa trong vòng 1 giờ sau khi uống Evasift 245 mg, cần dùng thêm 1 viên thuốc nữa. Nếu bệnh nhân nôn mửa sau nhiều hơn 1 giờ dùng Evasift 245 mg, họ không cần uống thêm một liều nữa.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH :**

Chống chỉ định ở những bệnh nhân mẫn cảm với tenofovir hoặc với bất kì thành phần nào của thuốc.

### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:**

Không được dùng viên nén Evasif đồng thời với bất kỳ thuốc nào khác có chứa tenofovir disoproxil fumarat

Tenofovir disoproxil fumarat không được dùng kết hợp với adefovir.

Tenofovir disoproxil fumarat chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi.

#### Tác dụng trên thận

Tenofovir được thải trừ chủ yếu qua thận. Nồng độ tenofovir phơi nhiễm trong cơ thể có thể tăng đáng kể ở những bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng (độ thanh thải creatinin < 50ml/phút) đang dùng liều hàng ngày 245mg tenofovir disoproxil (dưới dạng fumarat). Do đó, cần điều chỉnh khoảng cách giữa hai lần dùng thuốc với tất cả các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút. Cần phải kiểm soát cẩn thận dấu hiệu nhiễm độc, như suy giảm chức năng thận, và các biến đổi về nồng độ virus ở những bệnh nhân bị suy thận từ trước, khi bắt đầu kéo dài khoảng cách giữa các liều dùng tenofovir disoproxil fumarat.

Tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat ở những bệnh nhân suy thận còn chưa được nghiên cứu.

Đã gặp suy thận, kể cả những trường hợp kèm theo chứng giảm phosphat máu, khi sử dụng tenofovir disoproxil fumarat.

Nên giám sát chức năng thận (độ thanh thải creatinin và phosphat huyết thanh) khi dùng tenofovir disoproxil fumarat, 4 tuần một lần trong năm điều trị đầu tiên, và sau đó là 3 tháng một lần. Ở những bệnh nhân có nguy cơ hoặc có tiền sử suy thận, và các bệnh nhân có chức năng thận kém, cần cân nhắc đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn.

Nếu nồng độ phosphat huyết thanh < 1,5mg/dl (0,48 mmol/l) hoặc độ thanh thải creatinin giảm xuống < 50 ml/phút, nên đánh giá lại chức năng thận trong vòng một tuần, bao gồm xác định nồng độ glucose máu, kali máu và glucose nước tiểu, và điều chỉnh khoảng cách giữa các liều

*NAS*

tenofovir disoproxil fumarat. Cần thận trọng khi điều trị cách quãng bằng tenofovir disoproxil fumarat với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin giảm xuống < 50 ml/phút hoặc nồng độ phosphat huyết thanh giảm xuống < 1,0mg/dl (0,32 mmol/l).

Tenofovir disoproxil fumarat chưa được đánh giá ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc gây độc thận (chẳng hạn như các aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2). Tránh sử dụng tenofovir disoproxil fumarat khi đang dùng hoặc mới ngừng dùng các thuốc gây độc thận. Nếu bắt buộc phải kết hợp tenofovir disoproxil fumarat với các thuốc gây độc thận, nên kiểm tra chức năng thận hàng tuần.

Tenofovir disoproxil fumarat chưa được đánh giá về lâm sàng ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc bài tiết qua cùng một hệ thống vận chuyển ở thận là hệ thống vận chuyển anion hữu cơ 1 ở người (hOAT1) (chẳng hạn như adefovir dipivoxil; hay cidofovir là một chất đã biết gây độc thận). Hệ thống vận chuyển này (hOAT1) chịu trách nhiệm về bài tiết ở ống thận, và một phần, trong việc thải trừ qua thận của tenofovir, adefovir và cidofovir. Do đó, dược động học của các thuốc này có thể bị thay đổi nếu dùng phối hợp. Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, liều đơn adefovir dipivoxil kết hợp với tenofovir disoproxil fumarat không gây ra tương tác thuốc nào về mặt dược động học. Tuy nhiên, còn chưa biết rõ tính an toàn lâm sàng bao gồm cả các ảnh hưởng tiềm tàng lên thận của công thức kết hợp adefovir dipivoxil và tenofovir disoproxil fumarat. Chỉ nên kết hợp thuốc khi thật sự cần thiết, và nếu buộc phải kết hợp thì phải kiểm tra chức năng thận hàng tuần.

#### Tác dụng lên xương:

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng kéo dài 144 tuần so sánh tenofovir disoproxil fumarat với stavudin trong công thức kết hợp với lamivudin và efavirenz trên các bệnh nhân dùng thuốc kháng retrovirus lần đầu, người ta thấy có sự giảm nhẹ mật độ xương ở xương hông và cột sống trong cả hai nhóm điều trị. Ở tuần 144, sự giảm mật độ xương ở cột sống và biến đổi các chỉ số sinh học của xương so với lúc bắt đầu nghiên cứu ở nhóm điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat lớn hơn đáng kể so với nhóm kia. Ở nhóm này, sự giảm mật độ xương ở hông cũng lớn hơn đáng kể so với nhóm kia cho tới tuần thứ 96. Tuy nhiên, sau 144 tuần điều trị, không có nguy cơ gãy xương tăng hoặc dấu hiệu lâm sàng về bất thường xương. Nên tham vấn bác sĩ nếu nghi ngờ có bất thường xương.

Tránh sử dụng tenofovir disoproxil fumarat cho những bệnh nhân có khuynh hướng mang đột biến gen K65R khi điều trị kháng retrovirus.

Tenofovir disoproxil fumarat chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân trên 65 tuổi. Hầu như các bệnh nhân cao tuổi đều có chức năng thận giảm; do đó cần thận trọng khi điều trị cho các bệnh nhân cao tuổi bằng tenofovir disoproxil fumarat.

*Nhiễm acid lactic:* Đã gặp các trường hợp nhiễm acid lactic, thường kèm theo gan nhiễm mỡ, khi sử dụng các chất đồng đẳng nucleosid. Các dữ liệu tiền lâm sàng và lâm sàng gợi ý rằng nguy cơ xuất hiện tình trạng nhiễm acid lactic, là tác dụng phụ của cả nhóm các chất đồng đẳng nucleosid, đối với tenofovir disoproxil fumarat là thấp. Tuy nhiên, vì tenofovir có cấu trúc đồng đẳng nucleosid nên không thể loại trừ nguy cơ này. Các dấu hiệu sớm (tăng lactat máu toàn thân) bao gồm các triệu chứng tiêu hóa nhẹ (buồn nôn, nôn và đau bụng), mệt mỏi không đặc hiệu, ăn kém ngon, giảm cân, các triệu chứng hô hấp (thở chậm và/hoặc sâu) hoặc các triệu chứng thần kinh (kể cả yếu vận động). Nhiễm acid lactic có tỷ lệ tử vong cao và có kèm theo viêm tụy, suy gan hoặc suy thận. Nhiễm acid lactic thường xuất hiện sau một vài hoặc nhiều tháng điều trị.

Nên ngừng điều trị bằng các chất đồng đẳng nucleosid khi có các dấu hiệu tăng lactat máu và nhiễm acid lactic/chuyển hóa, phì đại gan tiên triển, hoặc tăng men gan.

Cần thận trọng khi dùng các chất đồng đẳng nucleosid cho bất kỳ bệnh nhân nào (đặc biệt là phụ nữ béo phì) bị phì đại gan, viêm gan hoặc các yếu tố nguy cơ đã biết đối với bệnh gan và gan nhiễm mỡ (kể cả một số thuốc nhất định và cồn). Các bệnh nhân đồng thời nhiễm viêm gan C và được điều trị bằng alpha interferon và ribavirin có thể có nguy cơ đặc biệt.

Cần theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân có nguy cơ cao.

*NAS*

Liệu pháp kháng retrovirus kết hợp thường kèm theo tình trạng tái phân bố mỡ trong cơ thể (hội chứng loạn dưỡng mỡ) ở bệnh nhân HIV. Hiện còn chưa biết rõ hậu quả lâu dài của những tình trạng này. Kiến thức về cơ chế còn chưa đầy đủ. Có giả thuyết rằng có mối liên hệ giữa tình trạng tích mỡ nội tạng với các chất ức chế protease và tình trạng teo mô mỡ với các chất ức chế men sao chép ngược. Nguy cơ cao gặp hội chứng loạn dưỡng mỡ thường kèm theo những yếu tố cá nhân như tuổi cao, và các yếu tố liên quan đến thuốc như thời gian điều trị kháng retrovirus kéo dài và các rối loạn chuyển hóa kèm theo. Thăm khám lâm sàng nên bao gồm cả đánh giá các dấu hiệu thực thể của tình trạng tái phân bố mỡ. Cần xem xét đến việc xác định nồng độ lipid huyết tương và glucose máu lúc đói. Cần giám sát lâm sàng thích hợp các rối loạn lipid.

Tenofovir có cấu trúc giống các chất đồng đẳng nucleosid do đó không thể bỏ qua nguy cơ gặp hội chứng loạn dưỡng mỡ. Tuy nhiên, dữ liệu lâm sàng ở tuần thứ 144 từ các bệnh nhân dùng thuốc kháng retrovirus lần đầu chỉ ra rằng nguy cơ loạn dưỡng mỡ của tenofovir disoproxil fumarat thấp hơn so với stavudin khi kết hợp với lamivudin và efavirenz.

Người ta đã khẳng định trên *in vitro* và *in vivo* rằng các chất đồng đẳng nucleosid và nucleotid có gây hủy hoại ty thể ở mức độ khác nhau. Đã có các báo cáo về suy chức năng ty thể ở trẻ sơ sinh HIV âm tính bị phơi nhiễm các chất đồng đẳng nucleosid từ trong tử cung và/hoặc sau khi sinh. Các phản ứng ngoại ý được báo cáo là rối loạn huyết học (thiếu máu, thiếu bạch cầu trung tính), rối loạn chuyển hóa (tăng lactat máu, tăng lipase máu). Những phản ứng này thường chỉ là tạm thời. Đã có báo cáo về một số rối loạn về thần kinh khởi phát muộn (tăng trương lực cơ, động kinh, hành vi bất thường). Người ta hiện còn chưa biết các rối loạn thần kinh là tạm thời hay lâu dài. Bất kỳ trẻ em nào phơi nhiễm từ trong bào thai với các nucleosid và các đồng đẳng nucleosid, kể cả những trẻ em HIV âm tính, đều phải được theo dõi về lâm sàng và xét nghiệm, và nên kiểm tra đầy đủ về khả năng rối loạn chức năng ty thể trong trường hợp có các dấu hiệu hoặc triệu chứng liên quan. Những phát hiện này không ảnh hưởng tới khuyến cáo quốc gia hiện nay về việc sử dụng các thuốc kháng retrovirus cho phụ nữ có thai để ngăn ngừa lây truyền HIV.

#### Hội chứng phục hồi miễn dịch:

Ở những bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng, vào lúc khởi đầu điều trị bằng thuốc kháng retrovirus kết hợp (CART), phản ứng viêm có thể xuất hiện đối với các tác nhân gây bệnh cơ hội có hoặc không có triệu chứng, và gây ra các tình trạng lâm sàng nghiêm trọng, hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng đã có. Đặc biệt, những phản ứng như vậy đã được quan sát thấy trong vài tuần hoặc tháng đầu tiên điều trị. Những ví dụ của các phản ứng này là viêm võng mạc do cytomegalovirus, nhiễm mycobacterium rộng và/hoặc khu trú, và viêm phổi do Pneumocystis carinii. Bất kỳ triệu chứng viêm nào cũng phải được đánh giá và điều trị nếu cần.

#### Bệnh gan

Dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả rất hạn chế ở những bệnh nhân ghép gan.

Có rất ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat ở bệnh nhân bị nhiễm HBV với bệnh gan mất bù và có tỷ lệ Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. Những bệnh nhân này có nguy cơ cao bị phản ứng phụ nghiêm trọng trên gan hoặc thận. Do đó, các thông số về gan và thận phải được theo dõi chặt chẽ trên các đối tượng bệnh nhân này.

#### Viêm gan trầm trọng

Sự bùng phát viêm gan: Các đợt bùng phát tự phát bệnh viêm gan B mạn tính là tương đối phổ biến và được đặc trưng bởi sự gia tăng đột ngột ALT huyết thanh. Sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng vi-rút, ALT huyết thanh có thể tăng ở một số bệnh nhân. Ở những bệnh nhân có bệnh gan mất bù, sự gia tăng ALT huyết thanh thường không đi kèm với nồng độ bilirubin huyết thanh tăng hoặc suy gan. Bệnh nhân xơ gan có thể có nguy cơ cao bị mất máu do viêm gan, do đó cần được theo dõi chặt chẽ trong suốt quá trình điều trị.

Các cơn bùng phát sau khi ngừng điều trị: Viêm gan cấp tính trầm trọng cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân đã ngừng liệu pháp điều trị viêm gan B. Các đợt bùng phát bệnh sau điều trị thường liên quan đến sự gia tăng HBV DNA, và phân lớn đường như tự hạn chế. Tuy nhiên,

các đợt trầm trọng, bao gồm cả tử vong, đã được báo cáo. Chức năng gan phải được theo dõi trong những khoảng thời gian lặp lại với cả việc theo dõi lâm sàng và xét nghiệm trong ít nhất 6 tháng sau khi ngưng điều trị viêm gan B. Nếu thích hợp, việc tiếp tục điều trị viêm gan B có thể được bảo đảm. Ở những bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, không nên ngừng điều trị vì sau đợt điều trị viêm gan trầm trọng có thể dẫn đến suy gan.

Bệnh gan bùng phát đặc biệt nghiêm trọng, và đôi khi gây tử vong ở những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù.

*Đồng nhiễm với viêm gan C hoặc D:* Không có dữ liệu về hiệu quả của tenofovir ở bệnh nhân đồng nhiễm virus viêm gan C hoặc D.

*Đồng nhiễm HIV-1 và viêm gan B:* Do nguy cơ phát triển kháng HIV, tenofovir disoproxil fumarat chỉ nên được sử dụng như là một phần của một phác đồ kết hợp kháng retrovirus thích hợp ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV / HBV. Các bệnh nhân có rối loạn chức năng gan trước đây, bao gồm viêm gan mãn tính hoạt động, có sự tăng tần số chức năng gan bất thường trong điều trị kết hợp thuốc kháng retrovirus và nên được theo dõi theo phác đồ chuẩn. Nếu có những triệu chứng bệnh gan xấu đi ở những bệnh nhân như vậy, cần phải xem xét tạm thời hoặc vĩnh viễn ngừng điều trị. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng sự gia tăng ALT có thể là một phần của việc làm giảm HBV trong quá trình điều trị với tenofovir (xem phần cảnh báo bùng phát viêm gan).

## **SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

### **Phụ nữ đang mang thai:**

Không có dữ liệu lâm sàng về tình trạng phơi nhiễm tenofovir disoproxil fumarat khi đang mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp của tenofovir disoproxil fumarat đối với quá trình mang thai, sự phát triển bào thai, sự sinh nở hoặc sự phát triển sau khi ra đời.

Chỉ nên sử dụng tenofovir disoproxil fumarat khi đang mang thai nếu lợi ích mang lại cao hơn so với nguy cơ tiềm tàng đối với bào thai. Tuy nhiên, người ta còn chưa biết rõ nguy cơ tiềm tàng đối với sự phát triển của bào thai người, do đó khi dùng tenofovir disoproxil fumarat cho những phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ phải luôn kết hợp với các biện pháp tránh thai hiệu quả.

### **Phụ nữ đang cho con bú:**

Các nghiên cứu trên động vật chỉ ra rằng tenofovir được bài tiết qua sữa. Người ta chưa biết liệu tenofovir có bài tiết qua sữa người hay không. Do đó, khuyến cáo người mẹ đang điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat không nên cho con bú.

Theo nguyên tắc chung, khuyến cáo phụ nữ nhiễm HIV và virus viêm gan B không nên cho con bú để tránh lây truyền HIV và virus viêm gan B sang con.

### **Khả năng sinh sản:**

Ở chuột, các dữ liệu cho thấy không có tác dụng trên giao phối hoặc trên khả năng sinh sản.

## **ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:**

Không có nghiên cứu nào của tenofovir disoproxil về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

## **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:**

### *Các thuốc chuyển hoá bởi men gan:*

Dựa trên các kết quả nghiên cứu *in-vitro* và các đường thải trừ của tenofovir thì khả năng chuyển hóa của CYP450 với các thuốc khác mà có liên quan đến tenofovir là thấp.

### *Các thuốc thải trừ qua thận:*

Tenofovir được bài tiết qua thận qua 2 quá trình lọc và bài tiết tích cực thông qua vận chuyển anion (hOAT1). Khi dùng đồng thời với các sản phẩm khác cạnh tranh đào thải qua ống thận (ví dụ: cidofovir và tenofovir disoproxil fumarat), có thể làm tăng nồng độ của tenofovir hoặc thuốc dùng đồng thời với nó.

### *Các thuốc chống virus:*

Khi kết hợp tenofovir disoproxil fumarat với emtricitabin, lamivudin, entecavir, indinavir và efavirenz không gây ra bất kỳ sự tương tác nào.

Khi kết hợp tenofovir disoproxil fumarat với lopinavir, ritonavir: không có bất kỳ thay đổi nào về dược động học của lopinavir và ritonavir, diện tích dưới đường cong (AUC) của tenofovir tăng khoảng 30%. Nồng độ tenofovir cao hơn trong máu sẽ làm tăng các tác dụng phụ trong đó có bệnh thận.

Sử dụng kết hợp tenofovir disoproxil fumarat và didanosin: diện tích dưới đường cong (AUC) của didanosin tăng 48-60% dẫn tới tăng nguy cơ gặp phải tác dụng phụ liên quan tới didanosin. Đã xuất hiện các ca viêm tụy và nhiễm acid lactic nhưng hiếm, đôi khi gây tử vong. Không khuyến cáo kết hợp tenofovir disoproxil fumarat và didanosin.

Kết hợp tenofovir disoproxil fumarat với atazanavir/ ritonavir: sự kết hợp này làm giảm nồng độ atazanavir/ ritonavir (so với atazanavir 400 mg, giảm AUC và C<sub>min</sub> tương ứng là 25% và 40%; so với ritonavir 100 mg, giảm AUC và C<sub>min</sub> tương ứng là 25% và 26%). Dẫn đến tăng nồng độ tenofovir, có thể làm trầm trọng thêm các tác dụng phụ của tenofovir trong đó có bệnh thận.

### *Các tương tác khác*

Điều trị kết hợp tenofovir disoproxil fumarat với methadon, ribavirin, rifampicin hoặc với các thuốc tránh thai (norgestimat, ethinyl estradiol) không gây ra bất kỳ tương tác dược động học nào.

## **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:**

Các tác dụng phụ nghi ngờ có liên quan tới việc điều trị được liệt kê dưới đây theo hệ thống các cơ quan trong cơ thể và tần suất. Các tần suất được xác định là rất hay gặp (>1/10), thường gặp (>1/100, <1/10), không thường gặp (>1/1000, <1/100), hiếm gặp (>1/10 000, <1/1000), rất hiếm gặp (<1/10 000) bao gồm cả những báo cáo riêng lẻ.

### • **Đối với điều trị HIV-1.**

Đánh giá về tác dụng phụ được dựa trên kinh nghiệm sử dụng thuốc sau khi đưa ra thị trường và trong hai nghiên cứu trên 653 bệnh nhân đã điều trị kháng retrovirus từ trước đang dùng tenofovir disoproxil fumarat (n=443) hoặc placebo (n=210) trong phác đồ kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác trong 24 tuần, và một nghiên cứu mù đôi có đối chứng so sánh trên 600 bệnh nhân sử dụng thuốc kháng retrovirus lần đầu được điều trị bằng tenofovir disoproxil 245mg (dưới dạng fumarat) (n=299) hoặc stavudin (n=301) kết hợp với lamivudin và efavirenz trong 144 tuần.

Khoảng một phần ba số bệnh nhân được coi là gặp các tác dụng ngoại ý trong quá trình điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Những phản ứng này thường là các triệu chứng đường tiêu hóa mức độ nhẹ tới trung bình.

### Các rối loạn hệ thần kinh:

Rất hay gặp: chóng mặt

### Các rối loạn đường tiêu hóa

Rất hay gặp: tiêu chảy, buồn nôn, nôn

Hay gặp: đầy hơi

Khoảng 1% bệnh nhân điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat phải ngừng điều trị do các triệu chứng đường tiêu hóa.

Các phác đồ kết hợp kháng retrovirus thường kèm theo các rối loạn chuyển hóa như tăng triglycerid máu, tăng cholesterol máu, kháng insulin, tăng glucose máu và tăng lactat máu.

Các phác đồ kết hợp kháng retrovirus thường kèm theo tình trạng tái phân bố mỡ trong cơ thể (hội chứng loạn dưỡng mỡ) ở bệnh nhân HIV bao gồm giảm mỡ ngoại vi và dưới da mặt, tăng mỡ nội tạng và bụng, phì đại ngực và tích mỡ vùng cổ lưng (gù trâu).

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng kéo dài 144 tuần trên các bệnh nhân dùng thuốc kháng retrovirus lần đầu so sánh tenofovir disoproxil fumarat với stavudin trong phác đồ kết hợp với lamivudin và efavirenz, những bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil có tỷ lệ mắc hội

*MAE*

chứng loạn dưỡng mỡ thấp hơn đáng kể so với những bệnh nhân dùng stavudin. Nhóm dùng tenofovir disoproxil fumarat cũng có mức tăng trung bình thấp hơn đáng kể về các chỉ số triglycerid lúc đói và tổng lượng cholesterol so với nhóm kia.

Ở bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nặng tại thời điểm sử dụng phác đồ phối hợp thuốc chống retrovirus (CART), phản ứng viêm có hoặc không có triệu chứng với các tác nhân gây bệnh cơ hội có thể xuất hiện.

Đặc biệt, ở những bệnh nhân bị nhiễm HIV hoặc điều trị kết hợp với kháng retrovirus, nguy cơ hoại tử xương đã được báo cáo.

• **Đối với điều trị virus viêm gan B.**

Đánh giá về tác dụng phụ được dựa trên kinh nghiệm sử dụng thuốc sau khi đưa ra thị trường và trong hai nghiên cứu trên 641 bệnh nhân viêm gan B mãn tính hoặc xơ gan còn bù dùng tenofovir disoproxil fumarat 245mg (n = 426) mỗi ngày hoặc uống adefovir dipivoxil 10mg (n = 215) mỗi ngày trong 48 tuần.

Các rối loạn đường tiêu hóa

Thường gặp: buồn nôn.

Rối loạn hệ thống miễn dịch:

Rất hiếm gặp: phản ứng dị ứng

Các rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng:

Rất hay gặp: giảm phosphat máu

Hiếm: nhiễm acid lactic

Các rối loạn hô hấp, ngực, và trung thất

Rất hiếm: khó thở

Bệnh đường tiêu hóa:

Thường gặp: tăng nồng độ amylase

Hiếm gặp: viêm tụy

Rất hiếm gặp: đau dạ dày

Các rối loạn gan mật

Hiếm: tăng enzym gan (AST, ALT, GGT)

Rất hiếm: viêm gan.

Rối loạn ở da và dưới da:

Hiếm gặp: phát ban.

Các rối loạn cơ xương và mô liên kết

Không rõ: bệnh lý cơ, nhuyễn xương (cả hai đều liên quan tới bệnh lý ống lượn gần).

Các rối loạn thân-tiết niệu

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

Rất hiếm: hoại tử ống thận cấp.

Có cả những báo cáo hậu mãi về viêm thận và sỏi thận có nguyên nhân từ thận.

Những rối loạn chung và tình trạng tại nơi dùng thuốc

Rất hiếm: suy nhược

**QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:**

Trong trường hợp quá liều, cần theo dõi các dấu hiệu ngộ độc và áp dụng điều trị hỗ trợ tiêu chuẩn.

Tenofovir có thể được loại bỏ bởi thẩm tách máu, thanh thải thẩm tách máu trung bình của tenofovir là 134ml/phút. Thanh thải của tenofovir bởi thẩm tách màng bụng chưa được xác định.

**ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:**

Nhóm tác dụng dược lý: Kháng virus sử dụng toàn thân.

Mã ATC: J05AF07

*MA2*



**Cơ chế tác dụng:** tenofovir disoproxil fumarat là dạng muối fumarat của tiền chất tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil được hấp thu và chuyển thành hoạt chất tenofovir, là một chất đồng đẳng nucleosid monophosphat (nucleotid). Dưới xúc tác của các enzym trong tế bào qua hai phản ứng phosphoryl hóa ở cả các tế bào lympho T không hoạt động và đã được hoạt hóa tenofovir chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính, tenofovir diphosphat. Tenofovir diphosphat có thời gian bán thải khoảng 10 giờ trong tế bào đã hoạt hóa và khoảng 50 giờ trong tế bào không hoạt hóa đối với các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC). Tenofovir diphosphat ức chế enzym polymerase của virus bằng cách cạnh tranh trực tiếp vào chất nền tự nhiên deoxyribonucleotid và kết thúc chuỗi ADN sau khi kết hợp vào ADN. Tenofovir diphosphat là chất ức chế yếu các polymerase nội tế bào  $\alpha$ ,  $\beta$ , và  $\gamma$  với hằng số ức chế động học ( $K_i$ ) đối với polymerase  $\alpha$  ADN người ( $5,2 \mu\text{mol/l}$ ) lớn gấp  $> 200$  lần và đối với polymerase  $\beta$  và  $\gamma$  ADN người (tương ứng là  $81,7$  và  $59,9 \mu\text{mol/l}$ ) lớn gấp  $> 3000$  lần, so với  $K_i$  của nó đối với enzym sao chép ngược HIV-1 ( $0,02 \mu\text{mol/l}$ ). Trong các phép định lượng *in vitro*, ở các nồng độ cao tới  $300 \mu\text{mol/l}$ , tenofovir không thể hiện tác dụng nào đến quá trình tổng hợp ADN của ty thể hoặc quá trình sản xuất acid lactic.

**Các tác dụng dược lý học:** tenofovir có hoạt tính kháng virus *in vitro* đối với các retrovirus và hepadnavirus.

**HIV-1:** Nồng độ ức chế 50% ( $IC_{50}$ ) của tenofovir đối với chủng HIV-1HIB hoang dại nuôi trong phòng thí nghiệm là  $1-6 \mu\text{mol/l}$  ở dòng tế bào lympho và đối với chủng HIV-1 phân nhóm B phân lập từ PBMC là  $1,1 \mu\text{mol/l}$ . Tenofovir cũng có hoạt tính chống lại HIV-1 phân nhóm A, C, D, E, F, G và O và chống lại HIVBaL chủ yếu ở các tế bào đơn nhân/đại thực bào. Tenofovir thể hiện hoạt tính *in vitro* kháng HIV-2, với  $IC_{50}$  là  $4,9 \mu\text{mol/l}$  ở các tế bào MT-4 và kháng virus viêm gan B, với  $IC_{50}$  là  $1,1 \mu\text{mol/l}$  đối với các tế bào HepG2 2.2.15.

Trong khoảng nồng độ gấp hai lần  $IC_{50}$  cho chủng hoang dại, tenofovir vẫn duy trì hoạt tính chống lại HIV-1 tái tổ hợp có các đột biến gây đề kháng với didanosin (L74V), với zalcitabin (T69D), và kháng đa nucleosid (phức hợp Q151M). Hoạt tính của tenofovir đối với các chủng HIV-1 mang các đột biến liên quan tới zidovudin dường như tùy thuộc vào dạng và số lượng của các đột biến này. Khi có đột biến T215Y, đã thấy nồng độ  $IC_{50}$  tăng gấp đôi. Trong 10 mẫu có các đột biến đa dạng liên quan tới zidovudin (trung bình 3,4), đã xuất hiện nồng độ  $IC_{50}$  tăng gấp 3,7 lần (khoảng từ 0,8 đến 8,4).

HIV-1 đề kháng với nhiều nucleosid mang 2 đột biến T69S đã giảm nhạy cảm với tenofovir ( $IC_{50} > 10$  lần). Tenofovir thể hiện hoạt tính đầy đủ chống lại các chủng HIV-1 đề kháng với chất ức chế enzym sao chép ngược không phải nucleosid mang các đột biến K103N hoặc Y181C. Kháng chéo với các đột biến gây đề kháng chất ức chế protease khó xảy ra do các enzym của virus có đích khác nhau.

Người ta đã chọn lọc được trong ống nghiệm các chủng HIV-1 có độ nhạy cảm với tenofovir giảm từ 3 đến 4 lần và mang đột biến K65R ở enzym sao chép ngược. Đột biến K65R cũng có thể là chọn lọc đối với zalcitabin, didanosin, abacavir và lamivudin, và làm giảm độ nhạy với zalcitabin, didanosin, abacavir và lamivudin (tương ứng là 14, 4, 3 và 25 lần). Không nên dùng tenofovir disoproxil fumarat cho các bệnh nhân đã điều trị kháng retrovirus mà nhiễm chủng virus có mang đột biến K65R.

**Đối với virus viêm gan B:** Hoạt tính kháng virus *in-vitro* của tenofovir đã được đánh giá trong dòng tế bào HepG 222.15. Nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% là  $0,14 - 1,5 \mu\text{mol/l}$ , nồng độ gây độc tế bào là  $>100 \mu\text{g/l}$ . Tenofovir diphosphat với giá trị  $K_i$  (hằng số ức chế động học)  $0,18 \mu\text{mol/l}$  ức chế sự tái tổ hợp enzym HBV polymerase. Trong nghiên cứu *in vitro*, kết hợp tenofovir với các dược phẩm chống sao chép ngược nucleosid của virus viêm gan B như: lamivudin, telbivudin, emtricitabin và entecavir có tác dụng hiệp đồng đã được báo cáo.

#### **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC :**

Tenofovir disoproxil fumarat là một tiền chất dạng ester tan được trong nước và trong cơ thể nhanh chóng chuyển thành tenofovir và formaldehyd.

*Handwritten signature*

Trong tế bào, tenofovir được chuyển thành tenofovir monophosphat và thành chất có hoạt tính tenofovir diphosphat.

Hấp thu:

Sau khi cho bệnh nhân nhiễm HIV uống tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil fumarat được hấp thu nhanh chóng và chuyển thành tenofovir. Khi uống vào bữa ăn, các liều tenofovir disoproxil fumarat cho các giá trị trung bình nồng độ tenofovir (%CV) Cmax, AUC0-∞ và Cmin tương ứng là 326 (36,6%) ng/ml, 3,324 (41,2%) ng.giờ/ml và 64.4 (39,4%) ng/ml. Các nồng độ tenofovir tối đa trong huyết thanh đạt được trong vòng 1 giờ sau khi uống lúc đói và 2 giờ sau khi uống kèm thức ăn. Sinh khả dụng đường uống của tenofovir từ tenofovir disoproxil fumarat ở bệnh nhân uống lúc đói là khoảng 25%. Việc uống tenofovir disoproxil fumarat với bữa ăn nhiều chất béo có ảnh hưởng tới sinh khả dụng đường uống của thuốc, trong đó AUC của tenofovir tăng khoảng 40% và Cmax tăng khoảng 14%. Khi bệnh nhân được uống liều tenofovir disoproxil fumarat đầu tiên vào lúc đã ăn no, giá trị Cmax trong huyết thanh trung bình nằm trong khoảng từ 213 đến 375 ng/ml. Tuy nhiên, uống tenofovir disoproxil fumarat cùng bữa ăn nhẹ không ảnh hưởng đáng kể tới dược động học của tenofovir.

Phân bố:

Sau khi truyền tĩnh mạch, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định của tenofovir được ước tính khoảng 800 ml/kg. Sau khi uống tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir được phân bố chủ yếu ở các mô, với nồng độ cao nhất là ở thận, gan và đường ruột (theo các nghiên cứu tiền lâm sàng). Trong ống nghiệm mức độ gắn kết với protein huyết tương hoặc huyết thanh tương ứng là dưới 0,7 và 7,2%, với nồng độ tenofovir nằm trong khoảng từ 0,01 đến 25 µg/ml.

Chuyển dạng sinh học:

Các nghiên cứu *in vitro* đã xác định rằng cả tenofovir disoproxil fumarat lẫn tenofovir đều không chuyển hóa qua hệ enzym CYP450. Hơn nữa, ở nồng độ cao hơn đáng kể (gấp khoảng 300 lần) so với nồng độ đạt được trên lâm sàng, tenofovir không ức chế sự chuyển hóa thuốc trong ống nghiệm mà có xúc tác là các đồng phân CYP450 chính liên quan đến chuyển dạng sinh học của thuốc ở người (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 hoặc CYP1A1/2). Ở nồng độ 100 µg/ml, tenofovir disoproxil fumarat không ảnh hưởng tới bất kỳ loại CYP450 nào, trừ CYP1A1/2, trong đó có sự giảm nhẹ (6%) nhưng có ý nghĩa thống kê về chuyển hóa chất nền của CYP1A1/2. Dựa trên các số liệu này thì không có khả năng xuất hiện tương tác đáng kể về mặt lâm sàng giữa tenofovir disoproxil fumarat và các thuốc chuyển hóa nhờ hệ thống CYP450.

Thải trừ:

Tenofovir được thải trừ chủ yếu qua thận bằng cả con đường lọc thận và qua hệ thống vận chuyển chủ động ở ống thận với khoảng 70-80% liều truyền tĩnh mạch được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Độ thanh thải toàn bộ ước tính khoảng 230ml/giờ/kg (khoảng 300 ml/phút). Độ thanh thải qua thận ước tính là khoảng 160ml/giờ/kg (khoảng 210 ml/phút), cao hơn nhiều so với tốc độ lọc ở cầu thận. Điều này chỉ ra rằng bài tiết chủ động qua ống thận đóng vai trò quan trọng trong quá trình thải trừ tenofovir. Thời gian bán thải của tenofovir sau khi uống là khoảng 12 – 18 giờ.

Tính chất tuyến tính/không tuyến tính:

Dược động học của tenofovir không phụ thuộc vào liều của tenofovir disoproxil fumarat trong khoảng liều từ 75 đến 600mg và không bị ảnh hưởng khi dùng liều lặp lại ở bất kỳ mức liều nào.

**Các đối tượng đặc biệt:**

Tuổi tác và giới tính:

Các dữ liệu còn hạn chế về dược động học của tenofovir ở phụ nữ chỉ ra rằng không có ảnh hưởng lớn của giới tính.

Các nghiên cứu dược động học chưa được tiến hành trên đối tượng trẻ em, vị thành niên (dưới 18 tuổi) và người cao tuổi (trên 65 tuổi).

Chưa có các nghiên cứu cụ thể về dược động học ở các nhóm chủng tộc khác nhau.

Suy thận:

Các chỉ số dược động học của tenofovir được xác định sau khi cho uống một liều đơn tenofovir disoproxil 245 mg đối với 40 bệnh nhân không nhiễm HIV có các mức độ suy thận khác nhau, xác định dựa vào độ thanh thải creatinin ban đầu (CrCl) (chức năng thận là bình thường nếu chỉ số CrCl > 80ml/phút; suy thận nhẹ nếu CrCl = 50-79 ml/phút; trung bình nếu CrCl = 30-49 ml/phút và nặng nếu CrCl = 10-29 ml/phút). So với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường, mức độ phơi nhiễm tenofovir trung bình (%CV) đã tăng từ 2185 (12%) ng.giờ/ml ở các đối tượng có CrCl>80 ml/phút lên lần lượt là 3064 (30%) ng.giờ/ml, 6009 (42%) ng.giờ/ml và 15985 (45%) ng.giờ/ml ở các bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ, trung bình và nặng. Liều khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận, với khoảng cách giữa hai lần dùng thuốc kéo dài hơn, sẽ tạo ra nồng độ đỉnh trong huyết tương cao hơn và nồng độ Cmin thấp hơn ở bệnh nhân suy thận so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Ảnh hưởng lâm sàng của nó hiện còn chưa rõ.

Ở những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (CrCl < 10 ml/phút) cần phải thẩm tách máu, các nồng độ tenofovir giữa các lần thẩm tách tăng đáng kể trong suốt 48 giờ, đạt Cmax trung bình 1032 ng/ml và AUC0-48h trung bình 42857 ng.giờ/ml.

Điều này khuyến cáo rằng nên điều chỉnh khoảng cách giữa hai lần dùng tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarat) ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút hoặc những bệnh nhân đã bị ESRD và cần thẩm tách máu.

Hiện chưa có nghiên cứu về dược động học của tenofovir ở những bệnh nhân không thẩm tách máu có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút và ở các bệnh nhân bị ESRD được điều trị bằng thẩm tách phúc mạc hoặc các kiểu thẩm tách khác.

#### Suy gan:

Liều tenofovir disoproxil 245 mg được dùng cho các bệnh nhân không nhiễm HIV có các mức độ suy gan khác nhau được xác định theo cách phân loại Child-Pugh-Turcotte (CPT). Dược động học của tenofovir thực chất không bị ảnh hưởng ở các đối tượng bị suy gan, điều này gợi ý rằng không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân này. Các giá trị trung bình nồng độ tenofovir (%CV) Cmax và AUC0-∞ tương ứng là 223 (34,8%) ng/ml và 2050 (50,8%) ng.giờ/ml ở những bệnh nhân chức năng gan bình thường, so với 289 (46,0%) ng/ml và 2310 (43,5%) ng.giờ/ml ở những bệnh nhân suy gan mức độ trung bình và 305 (24,8%) ng/ml và 2740 (44,0%) ng.giờ/ml ở những bệnh nhân suy gan nặng.

#### Dược động học nội tế bào:

Trong bạch cầu đơn nhân không sinh sản trong máu ngoại vi của người (PBMC) thời gian bán hủy của tenofovir disoproxil vào khoảng 50 giờ, trong khi thời gian bán hủy trong tế bào PBMC được kích thích bằng phytohaemagglutinin là khoảng 10 giờ.

#### QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 1 lọ x 30 viên

#### ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Trong hộp kín, ở nhiệt độ dưới 30°C.

#### HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất

Số lô sản xuất (Batch No.), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

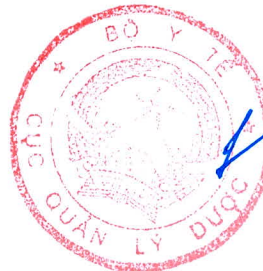
#### TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

Nhà sản xuất

Cơ sở sản xuất

SANTA FARMA İlaç San. A.Ş.

Gebkim Tesisi, GEBKİM Kimya İhtisas Organize San. Bölgesi, Çerkeşli Yolu Üzeri Erol Kiresepi Cad. No: 8, Dilovası – KOCAELİ, Thổ Nhĩ Kỳ.



TUQ.CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh