

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

STEMVIR

(Viên nén tenofovir disoproxil fumarat 300 mg)

CẢNH BÁO:

Chỉ sử dụng thuốc này theo đơn của bác sĩ.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Không dùng quá liều chỉ định.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ

Xin thông báo cho bác sĩ các dụng không mong muốn trong quá trình sử dụng.

Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng.

Để thuốc ngoài tầm với của trẻ.

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất: Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg

Tá dược: Cellulose vi tinh thể (Avicel PH 101) 76mg, lactose (mịn) 80mg, natri croscarmellose 20mg, natri lauryl sulfat 1mg, tinh bột ngô 15mg, silic dioxit keo khan (Aerosil 200) 2mg, magnesi stearat 6mg, tá dược bao phim màu hồng (Opadry II 85G54240 Pink) 15mg, nước tinh khiết(#) vừa đủ.

(#): bay hơi trong quá trình sản xuất, không tham dự vào thành phần cuối cùng của viên.

DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim, màu hồng, hình thuôn dài, một mặt có vạch phân liều, mặt kia có dập chữ "INCEPTA".

CHỈ ĐỊNH:

Nhiễm HIV-1

Tenofovir được chỉ định phối hợp với thuốc kháng retrovirus khác để điều trị ở người lớn nhiễm HIV-1.

Ở người lớn, chứng minh về hiệu quả của tenofovir đối với nhiễm HIV-1 dựa trên kết quả trong một nghiên cứu trên người chưa từng được điều trị, bao gồm bệnh nhân có tải lượng virus cao (> 100000/ml) và các nghiên cứu trong đó tenofovir được dùng cho người đã ổn định (chủ yếu là phác đồ 3 thuốc) ở bệnh nhân đã được điều trị bằng kháng retrovirus đã bị thất bại về mặt virus học (< 10000/ml, với phần lớn bệnh nhân có tải lượng virus < 5000/ml).

Tenofovir được chỉ định để điều trị ở trẻ vị thành niên (12 – 18 tuổi) nhiễm HIV-1, đã kháng với các thuốc ức chế men phiên mã ngược tương tự nucleosid (NRTI) hoặc độc tính ngăn cản việc sử dụng các thuốc ưu tiên.

Nhiễm viêm gan B

Tenofovir được chỉ định điều trị viêm gan ở bệnh nhân người lớn nhiễm viêm gan B kèm với:

- Bệnh gan còn bù, có bằng chứng về sự nhân lên của virus, nồng độ alanin aminotransferase (ALT) trong huyết thanh tăng dai dẳng và có bằng chứng về mô học của viêm và/hoặc xơ gan.

- Có bằng chứng về viêm gan B kháng lamivudin.
 - Bệnh gan mất bù.
- Tenofovir được chỉ định điều trị viêm gan B mạn tính ở trẻ vị thành niên từ 12 – 18 tuổi có:
- Bệnh gan còn bù và bằng chứng về bệnh miễn dịch, như sự nhân lên của virus, tăng ALT huyết thanh dai dẳng và có bằng chứng về mô học của viêm và/hoặc xơ gan.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Thuốc dùng đường uống. Dùng theo chỉ dẫn của bác sĩ chuyên khoa.

Người lớn

Liều khuyến cáo thông thường là 300 mg (1 viên) x 1 lần/ngày, uống khi no.

Viêm gan B mạn tính:

Không rõ thời gian điều trị tối ưu. Việc ngừng điều trị có thể được cân nhắc như sau:

+ Bệnh nhân HBeAg dương tính, không có xơ gan, nên điều trị ít nhất 6-12 tháng sau khi chuyển đảo huyết thanh HBe (mất HBeAg, mất HBV DNA cùng với xuất hiện Anti-HBe) hoặc đến khi chuyển đảo huyết thanh HBs hoặc không còn hiệu lực. Nồng độ ALT và HBV DNA huyết thanh nên được theo dõi thường xuyên sau khi ngừng điều trị để phát hiện việc tái phát virus muộn.

+ Bệnh nhân HBeAg âm tính, không có xơ gan, nên điều trị ít nhất cho đến khi HBs chuyển đảo huyết thanh hoặc không còn hiệu lực. Với thời gian điều trị kéo dài trên 2 năm, nên thường xuyên đánh giá lại để lựa chọn liệu pháp điều trị duy trì phù hợp với bệnh nhân.

- Điều trị HIV: Điều trị theo hướng dẫn của chương trình phòng chống HIV – Bộ Y tế

Trẻ em:

Điều trị HIV-1: Đối với trẻ vị thành niên từ 12 – 18 tuổi và nặng từ 35 kg trở lên, liều khuyến cáo là 300mg (một viên) x 1 lần/ngày, uống lúc no.

Đối với trẻ từ 2 – 12 tuổi: tham khảo các dạng bào chế khác.

An toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat ở bệnh nhân dưới 2 tuổi nhiễm HIV-1 chưa được thiết lập. Không có dữ liệu có sẵn.

Viêm gan B mạn tính: Đối với trẻ vị thành niên từ 12 – 18 tuổi và nặng từ 35 kg trở lên, liều khuyến cáo là 300mg (một viên) x 1 lần/ngày, uống lúc no. Hiện không rõ thời gian điều trị tối ưu.

An toàn và hiệu quả của tenofovir ở trẻ em từ 2 – 12 tuổi nhiễm viêm gan B mạn tính hoặc dưới 35kg chưa được thiết lập. Không có dữ liệu có sẵn.

Xử trí khi quên uống một liều:

Nếu quên uống một liều trong vòng 12 giờ so với thời điểm dùng thuốc thông thường, thì bệnh nhân nên dùng lại thuốc càng sớm càng tốt và tiếp tục liều bình thường. Nếu bệnh nhân quên uống một liều thuốc quá 12 giờ thì không cần uống lại liều đã quên mà chỉ cần dùng liều tiếp theo như liệu trình thông thường.

Nếu bệnh nhân bị nôn trong vòng 1 giờ sau khi uống thuốc thì nên dùng thêm một liều. Nếu bệnh nhân bị nôn

quá 1 giờ sau thời điểm uống thuốc thì không cần dùng thêm một liều khác.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi: Không có dữ liệu có sẵn để điều chỉnh liều cho bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên.

Suy thận: Tenofovir được đào thải qua thận và nồng độ tenofovir tăng lên ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Người lớn:

Có rất ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir ở bệnh nhân người lớn bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút) và dữ liệu an toàn dài hạn chưa được đánh giá đối với bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 – 80 ml/phút). Do đó, ở bệnh nhân người lớn bị suy thận, chỉ nên dùng tenofovir khi lợi ích được coi là vượt xa so với nguy cơ.

Tham khảo các dạng bào chế và chế phẩm khác để dùng liều phù hợp.

Hiệu chỉnh liều với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 mL/phút theo bảng sau:

	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)			Bệnh nhân thăm phân máu
	≥ 50	30 - 49	10 - 29	
Khoảng cách dùng của liều 300mg khuyến cáo	Mỗi 24 giờ	Mỗi 48 giờ	Mỗi 72 đến 96 giờ	Mỗi 7 ngày hoặc 12 giờ sau thăm phân có cải thiện#
# Bình thường mỗi tuần thăm phân 3 lần, mỗi lần khoảng 4 giờ. Tenofovir disoproxil fumarat 300mg được sử dụng ngay sau đợt thăm phân.				

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân thiếu nặng thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/phút). Dược động học của tenofovir disoproxil fumarat không được cải thiện khi bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút và không thăm phân máu; do vậy không có liều khuyến cáo đối với các bệnh nhân này.

Trẻ em: Không khuyến cáo dùng tenofovir ở trẻ em bị suy thận.

Suy gan: Không cần phải hiệu chỉnh liều ở người suy gan.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Mẫn cảm với tenofovir hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ cho con bú.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Bệnh nhân nhiễm acid lactic và phù gan nặng do nhiễm mỡ:

Đã có báo cáo về tử vong khi các bệnh nhân kể trên dùng các hoạt chất "tương tự nucleosid" gồm cả tenofovir, uống chung với các thuốc antiretroviral khác. Phần lớn các trường hợp này xảy ra đối với nữ giới, do béo phì và do dùng lâu dài các hoạt chất tương tự nucleosid. Đặc

biệt thận trọng khi sử dụng thuốc này cho bệnh nhân có các yếu tố đã biết gây nguy cơ bệnh về gan.

Trước khi dùng thuốc tenofovir, bệnh nhân cần được xét nghiệm trước về độ nhiễm acid lactic và phù gan nặng do nhiễm mỡ.

Viêm gan trầm trọng sau khi gián đoạn điều trị:

Điều trị không liên tục viêm gan siêu vi B (HBV), kể cả với tenofovir, có thể gây ra viêm gan trầm trọng biểu hiện trên cận lâm sàng và trên xét nghiệm xảy ra ít nhất 7 tháng sau khi ngưng. Nên thực hiện lại việc điều trị thích hợp.

Tình trạng gia tăng triệu chứng suy yếu thận:

Tenofovir chủ yếu được thải trừ theo đường thận. Suy yếu thận, bao gồm cả suy thận cấp và hội chứng Fanconi (tổn thương ống thận kèm theo chứng giảm phosphat huyết) đã được báo cáo. Trước khi dùng thuốc, cần kiểm tra độ thanh thải creatinin và phospho huyết thanh thường xuyên cho bệnh nhân có nguy cơ suy thận.

Tenofovir dùng chung với các thuốc gây độc thận (như amphotericin B, foscarnet, kháng viêm không steroid...) làm gia tăng triệu chứng suy yếu thận.

Sử dụng kết hợp với các thuốc chống ARV (antiretroviral) khác:

Không dùng chung tenofovir với các thuốc khác trong thành phần có chứa tenofovir disoproxil fumarat hoặc adefovir dipivoxil.

Sử dụng cho bệnh nhân đồng nhiễm HIV-1 và HBV:

Do nguy cơ tăng sự đề kháng HIV-1, tenofovir chỉ được dùng cho bệnh nhân đồng nhiễm HIV-1 và HBV như một phần của chế độ điều trị ARV thích hợp. Cần thực hiện xét nghiệm kháng thể HIV-1 cho bệnh nhân nhiễm HBV trước khi sử dụng tenofovir.

Sụt giảm tỷ trọng khoáng của xương (BMD):

Đã có báo cáo về tình trạng mềm xương (osteomalacia) kèm theo phù ở đầu gối ống thận khi dùng kết hợp efavirenz và lamivudin với tenofovir. Cần kiểm tra theo dõi tỷ trọng khoáng của xương ở bệnh nhân có tiền sử bệnh gãy xương hoặc tình trạng tiền loãng xương, thiếu xương (osteopenia).

Tái phân bố chất béo (mỡ):

Ở bệnh nhân nhiễm HIV-1, tỷ lệ tái phân bố/tích tụ mỡ trong cơ thể, gồm béo phì trung tâm, tích tụ mỡ ở đốt sống cổ (gù cổ trâu), gây hủy hoại vùng mặt và vùng biến, vú phát triển (to) đã quan sát được ở bệnh nhân điều trị kết hợp với thuốc ARV.

Triệu chứng tái lập miễn nhiễm:

Triệu chứng tái lập miễn nhiễm đã được báo cáo ở bệnh nhân nhiễm HIV-1 khi điều trị bằng ARV, trong đó có Tenofovir. Trong quá trình khởi đầu khi điều trị kết hợp ARV, việc phục hồi hệ miễn dịch của bệnh nhân có thể dẫn đến đáp ứng để bị viêm tấy hoặc nhiễm trùng cơ hội (như lây nhiễm *Mycobacterium avium*, cytomegalovirus ..., lao)

Không dung nạp Lactose:

Thuốc có chứa lactose, do vậy, những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp

galactose, thiếu hụt Lapp lactase, hoặc rối loạn dung nạp glucose-galactose thì không nên sử dụng thuốc này.

Sử dụng cho các nhóm người đặc biệt:

Sử dụng cho trẻ em:

Độ an toàn và hiệu quả sử dụng cho bệnh nhân dưới 12 tuổi hoặc dưới 35 kg chưa được thiết lập.

Sử dụng cho người cao tuổi:

Chưa có các nghiên cứu cận lâm sàng gồm đủ số lượng người từ 65 tuổi trở lên, để xác định sự khác biệt đáp ứng với nhóm người ít tuổi hơn. Nhìn chung, lựa chọn liều cho bệnh nhân lớn tuổi cần cẩn thận vì khả năng suy giảm các chức năng gan, thận hoặc tim và các bệnh đi kèm hoặc các thuốc điều trị khác.

Sử dụng cho người suy chức năng thận:

Khuyến cáo về thay đổi khoảng cách sử dụng tenofovir tùy theo độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút của từng bệnh nhân hoặc bệnh nhân thẩm phân máu. Xin xem mục *Liều lượng và cách dùng*.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Do thuốc có thể gây tác dụng không mong muốn đau đầu, chóng mặt, ngủ gà vì vậy cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Sử dụng cho phụ nữ mang thai:

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát được trên phụ nữ mang thai. Vì các nghiên cứu về sinh sản trên động vật mang thai không phải luôn luôn đúng với người, nên chỉ sử dụng tenofovir khi thật cần thiết trong thời kỳ mang thai.

Sử dụng cho phụ nữ cho con bú:

Thuốc có qua sữa mẹ nên chống chỉ định cho con bú khi dùng thuốc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Không nên sử dụng đồng thời:

Không nên dùng đồng thời với các dược phẩm khác có chứa tenofovir disoproxil fumarat hoặc tenofovir alafenamid.

Không nên dùng tenofovir disoproxil fumarat đồng thời với adefovir dipivoxil.

Didanosin:

Do xảy ra các tác dụng không mong muốn, không nên dùng chung tenofovir disoproxil fumarat và didanosin. Phải ngưng dùng didanosin khi có các tác dụng phụ này. Khi dùng chung, nồng độ C_{max} và diện tích dưới đường cong (AUC) của didanosin gia tăng đáng kể. Nồng độ didanosin càng cao, càng dễ xảy ra tác động phụ, bao gồm cả viêm tuyến tụy và viêm dây thần kinh.

Các thuốc đào thải qua thận:

Do tenofovir được đào thải chủ yếu qua thận, việc sử dụng đồng thời tenofovir với các thuốc làm suy giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh bài tiết qua ống thận thông qua các protein vận chuyển HOAT 1, HOAT 3 hoặc MRP 4 (như didanosin) có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh

của tenofovir và/hoặc các thuốc sử dụng đồng thời. Việc sử dụng tenofovir disoproxil fumarat nên tránh với các thuốc độc thận đang dùng hoặc gần đây đã dùng như các aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2.

Tacrolimus có thể ảnh hưởng đến chức năng thận, nên theo dõi chặt chẽ khi dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat.

Các tương tác khác:

Tương tác giữa tenofovir disoproxil fumarat và các thuốc khác được liệt kê trong bảng dưới đây (tăng: "↑", giảm: "↓", không thay đổi: "↔", hai lần mỗi ngày: "bid" và một lần mỗi ngày: "qd").

Nhóm thuốc điều trị	Tác động lên việc thay đổi AUC, C _{max} , C _{min}	Khuyến cáo liên quan đến việc dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat
Thuốc chống nhiễm khuẩn		
Thuốc kháng retrovirus		
Thuốc ức chế protease		
Atazanavir / Ritonavir (300mg 1 lần/ngày/ 100mg 1 lần/ngày / 300mg 1 lần/ngày)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Không cần điều chỉnh liều, việc tăng tenofovir có thể làm tăng phản ứng phụ liên quan đến tenofovir bao gồm rối loạn chức năng thận. Nên theo dõi chức năng thận chặt chẽ.
Lopinavir/ Ritonavir (400mg 2 lần/ngày/100 mg 2 lần/ngày/ 300mg 1 lần/ngày)	Lopinavir / ritonavir: Ảnh hưởng không đáng kể đến thông số dược động học của lopinavir / ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Bệnh nhân điều trị ở chế độ này có thể có biểu hiện tác dụng phụ kết hợp. Nên theo dõi chức năng thận chặt chẽ. Khi đó nên ngưng dùng tenofovir để tránh tác dụng phụ kết hợp.
Darunavir/ Ritonavir (300mg/ 100mg 2 lần/ngày/300mg 1 lần/ngày)	Darunavir: Không ảnh hưởng đáng kể lên thông số dược động học của darunavir / ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Không cần điều chỉnh liều, việc tăng tenofovir có thể làm tăng phản ứng phụ liên quan đến tenofovir bao gồm rối loạn chức năng thận. Nên theo dõi chức năng thận chặt chẽ.
NRTI (thuốc ức chế men sao chép ngược nucleotide)		
Didanosin	Việc sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat	Không khuyến cáo dùng kết hợp tenofovir disoproxil fumarat và

	và didanosine dẫn đến tăng 40-60% nồng độ didanosin, có thể làm tăng tác dụng phụ liên quan đến didanosin. Hiếm gặp viêm tụy, nhiễm toan lactic, đôi khi gây tử vong đã được báo cáo. Dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat and didanosine liều 400mg mỗi ngày làm tăng đáng kể lượng tế bào CD4, có thể là do tương tác nội bào tăng sự phosphoryl hóa Didanosin. Phối hợp liều thấp didanosin 250mg với tenofovir disoproxil fumarat làm tăng tỷ lệ thất bại về virus học trong một số thử nghiệm điều trị nhiễm HIV-1	didanosin.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Không nên dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat và adefovir dipivoxil.
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Không có tương tác được đồng học làm thay đổi đáng kể về mật lam sàng khi dùng kết hợp tenofovir disoproxil fumarat và entecavir.
Thuốc trị viêm gan siêu vi C		
Ledipasvir/ Sofosbuvir (90 mg/ 400 mg 1 lần/ngày) + Atazanavir/ Ritonavir (300 mg 1 lần/ngày/ 100 mg 1 lần/ngày) + Emtricitabine/	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C _{max} : ↑ 68% C _{min} : ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42%	Dùng đồng thời tenofovir với ledipasvir/ sofosbuvir và atazanavir/ritonavir làm tăng nồng độ của tenofovir trong huyết tương do đó có thể làm tăng phản ứng ngoại ý của tenofovir như rối loạn chức năng thận. Tính an toàn của tenofovir khi

Tenofovir disoproxil (200 mg/ 300 mg 1 lần/ngày) ¹	Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45% Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47% C _{min} : ↑ 47%	dùng cùng ledipasvir/sofosbuvir và thuốc làm tăng cường được động học (như ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Cần thận trọng khi phối hợp và theo dõi chức năng thận thường xuyên khi không có biện pháp thay thế khác.
Ledipasvir/ Sofosbuvir (90 mg/ 400 mg 1 lần/ngày) + Darunavir/ Ritonavir (800 mg 1 lần/ngày / 100 mg 1 lần/ngày) + Emtricitabin/ Tenofovir disoproxil (200 mg/ 300 mg 1 lần/ngày) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 37% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C _{max} : ↑ 64% C _{min} : ↑ 59%	Dùng đồng thời tenofovir với ledipasvir/sofosbuvir và atazanavir/ritonavir làm tăng nồng độ của tenofovir trong huyết tương do đó có thể làm tăng phản ứng ngoại ý của tenofovir như rối loạn chức năng thận. Tính an toàn của tenofovir khi dùng cùng ledipasvir/sofosbuvir và thuốc làm tăng cường được động học (như ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Cần thận trọng khi phối hợp và theo dõi chức năng thận thường xuyên khi không có biện pháp thay thế khác.
Ledipasvir/ Sofosbuvir (90 mg/ 400 mg 1 lần/ngày) + Efavirenz/ Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil (600 mg/ 200 mg/ 300 mg 1 lần/ngày)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C _{max} : ↓ 34% C _{min} : ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Không cần điều chỉnh liều, việc tăng tenofovir có thể làm tăng phản ứng ngoại ý liên quan đến tenofovir bao gồm rối loạn chức năng thận. Nên theo dõi chức năng thận chặt chẽ.

	Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C _{max} : ↑ 79% C _{min} : ↑ 163%	
Ledipasvir/ Sofosbuvir (90 mg/ 400 mg 1 lần/ngày) + Emtricitabine/ Rilpivirine/ Tenofovir disoproxil (200 mg/ 25 mg/ 300 mg 1 lần/ngày)	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91%	Không cần điều chỉnh liều, việc tăng tenofovir có thể làm tăng phản ứng ngoại ý liên quan đến tenofovir bao gồm rối loạn chức năng thận. Nên theo dõi chức năng thận chặt chẽ.
Ledipasvir/ Sofosbuvir (90 mg/ 400 mg 1 lần/ngày) + Dolutegravir (50 mg 1 lần/ngày.) + Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg 1 lần/ngày)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Không cần điều chỉnh liều, việc tăng tenofovir có thể làm tăng phản ứng ngoại ý liên quan đến tenofovir bao gồm rối loạn chức năng thận. Nên theo dõi chức năng thận chặt chẽ.

	Tenofovir: AUC: ↑ 65% C _{max} : ↑ 61% C _{min} : ↑ 115%	
Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/ 100 mg 1 lần/ ngày.) + Atazanavir/ Ritonavir (300 mg 1 lần/ngày./ 100 mg 1 lần/ ngày.) + Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg 1 lần/ ngày.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 29% Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 39%	Dùng đồng thời tenofovir với sofosbuvir/velpatasvir và atazanavir/ritonavir làm tăng nồng độ của tenofovir trong huyết tương do đó có thể làm tăng phản ứng ngoại ý của tenofovir như rối loạn chức năng thận. Tính an toàn của tenofovir khi dùng cùng sofosbuvir/ velpatasvir và thuốc làm tăng cường được động học (như ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Cần thận trọng khi phối hợp và theo dõi chức năng thận thường xuyên khi không có biện pháp thay thế khác.
Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/ 100 mg 1 lần/ngày.) + Darunavir/ Ritonavir (800 mg 1 lần/ngày./ 100 mg 1 lần/ ngày.) + Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg 1 lần/ ngày)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 38% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Dùng đồng thời tenofovir với sofosbuvir/velpatasvir và darunavir/ritonavir làm tăng nồng độ của tenofovir trong huyết tương do đó có thể làm tăng phản ứng ngoại ý của tenofovir như rối loạn chức năng thận. Tính an toàn của tenofovir khi dùng cùng sofosbuvir/ velpatasvir và thuốc làm tăng cường được động học (như ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Cần thận trọng khi phối hợp và theo dõi chức năng thận thường xuyên khi không có biện pháp thay thế khác.

	Tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 52%	
Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/ 100 mg 1 lần/ngày.) + Lopinavir/ Ritonavir (800 mg/ 200 mg 1 lần/ngày.) + Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg 1 lần/ngày.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C _{max} : ↓ 41% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% C _{min} : ↔	Dùng đồng thời tenofovir với sofosbuvir/velpatasvir và lopinavir/ritonavir làm tăng nồng độ của tenofovir trong huyết tương do đó có thể làm tăng phản ứng ngoại ý của tenofovir như rối loạn chức năng thận. Tính an toàn của tenofovir khi dùng cùng sofosbuvir/ velpatasvir và thuốc làm tăng cường được động học (như ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Cần thận trọng khi phối hợp và theo dõi chức năng thận thường xuyên khi không có biện pháp thay thế khác.
Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/ 100 mg 1 lần/ ngày.) + Raltegravir (400 mg 2 lần/ngày.) + Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg 1 lần/ ngày.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21% Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 46% C _{min} : ↑ 70%	Không cần điều chỉnh liều, việc tăng tenofovir có thể làm tăng phản ứng ngoại ý liên quan đến tenofovir bao gồm rối loạn chức năng thận. Nên theo dõi chức năng thận chặt chẽ.

Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/ 100 mg 1 lần/ ngày.) + Efavirenz/ Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil fumarate (600 mg/ 200 mg/ 300 mg 1 lần/ ngày.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C _{max} : ↑ 77% C _{min} : ↑ 121%	Dùng đồng thời với sofosbuvir/velpatasvir và efavirenz làm giảm nồng độ trong huyết tương của velpatasvir. Không khuyến cáo dùng đồng thời.
Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/ 100 mg 1 lần/ ngày.) + Emtricitabine/ Rilpivirine/ Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/25 mg/ 300 mg 1 lần/ngày.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 44% C _{min} : ↑ 84%	Không cần điều chỉnh liều, việc tăng tenofovir có thể làm tăng phản ứng ngoại ý liên quan đến tenofovir bao gồm rối loạn chức năng thận. Nên theo dõi chức năng thận chặt chẽ.
Sofosbuvir (400 mg 1 lần/ ngày.) + Efavirenz/ Emtricitabine/ Tenofovir disoproxil (600 mg/ 200 mg/ 300 mg 1 lần/ ngày)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Không điều chỉnh liều.

Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	
--	--

¹Số liệu được lấy từ việc dùng đồng thời với ledipasvir/sofosbuvir, dùng ngắt quãng (cách nhau 12 giờ) cho kết quả tương tự.

²Chất chuyển hóa chính của sofosbuvir.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

(rất hay gặp ADR ≥ 1/10, thường gặp 1/100 ≤ ADR < 1/10, ít gặp 1/1,000 ≤ ADR < 1/100, hiếm gặp 1/10,000 ≤ ADR < 1,000)

Thường gặp là các tác dụng trên đường tiêu hóa như: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, đầy hơi, khó tiêu. Có thể gặp hạ nồng độ phosphat trong máu, ban da.

Đã có báo cáo các tác dụng không mong muốn được ghi nhận trên lâm sàng và sau khi đưa thuốc ra thị trường theo bảng tổng kết sau:

<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:</i>	
Rất hay gặp:	Giảm phosphat máu
Ít gặp:	Giảm kali máu, tăng triglycerid máu
Hiếm gặp:	Nhiễm toan lactic, tăng đường huyết
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	
Rất hay gặp:	Hoa mắt, chóng mặt
Thường gặp:	Đau đầu
<i>Rối loạn hệ tiêu hóa</i>	
Rất hay gặp:	Tiêu chảy, nôn mửa, buồn nôn,
Thường gặp:	Đau bụng, khó tiêu, đầy hơi
Ít gặp:	Viêm tụy
<i>Rối loạn gan mật:</i>	
Thường gặp:	Tăng transaminase, tăng men gan
Hiếm gặp:	Phù gan nặng do nhiễm mỡ, viêm gan trầm trọng sau khi gián đoạn điều trị
<i>Rối loạn da và các mô dưới da:</i>	
Rất hay gặp:	Phát ban
Hiếm gặp:	Phù mạch
<i>Rối loạn cơ xương khớp và các mô liên kết</i>	
Ít gặp:	Sụt giảm tỷ trọng khoáng của xương, tiêu cơ vân, yếu cơ
Hiếm gặp:	Loãng xương (gây đau xương, và dễ gãy xương), các bệnh về cơ
<i>Rối loạn thận và tiết niệu:</i>	
Ít gặp:	Tăng creatinin

Hiếm gặp:	Suy thận cấp, suy giảm chức năng thận, hoại tử ống thận cấp, bệnh lý ống lượn gần (bao gồm hội chứng Fanconi), viêm thận (kể cả viêm kẽ thận cấp tính), đái tháo nhạt
<i>Rối loạn chung và các tác dụng phụ khác</i>	
Rất hay gặp:	Suy nhược
Hay gặp:	Mệt mỏi, triệu chứng tái lập miễn nhiễm

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Kinh nghiệm cận lâm sàng còn hạn chế về các liều cao hơn liều điều trị 300mg. Trong một nghiên cứu với liều uống 600mg tenofovir disoproxil fumarat cho 8 bệnh nhân uống trong 28 ngày. Kết quả: không có các tác dụng phụ nghiêm trọng nào xảy ra được báo cáo. Hậu quả của các liều dùng cao hơn hiện chưa được biết. Nếu có quá liều, bệnh nhân biểu hiện bằng chứng ngộ độc, cần tiến hành điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ cần thiết. Có thể dùng thẩm tách máu để loại tenofovir.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC :

Nhóm dược lý: Kháng virus dùng toàn thân, tác nhân ức chế nucleoside và nucleotid phiên mã ngược, mã ATC: J05AF07.

Tenofovir disoproxil fumarat là thuốc kháng virus dùng đường uống, có cấu trúc acyclic nucleosid phosphonat diester tương tự như adenosin monophosphat. Thuốc bị thủy phân thành tenofovir và phản ứng phosphoryl hóa tiếp bởi các men của tế bào để chuyển thành dạng tenofovir diphosphat. Tenofovir diphosphat ngăn chặn hoạt tính của men sao chép ngược của HIV-1 và men polymerase của HBV bằng sự cạnh tranh trực tiếp cơ chất deoxyribonucleotid có trong virus và kết thúc chuỗi DNA sau khi gắn vào chuỗi DNA của virus.

Hoạt tính kháng virus HIV:

- Hoạt tính kháng virus của tenofovir trong phòng thí nghiệm và thử nghiệm trên lâm sàng mầm HIV-1 cô lập đã xác nhận là do dòng tế bào nguyên bào lympho, khởi đầu là các đại thực bào đơn nhân và tế bào lympho huyết ngoại biên. Giá trị EC₅₀ (50% nồng độ hiệu quả) của tenofovir nằm trong khoảng từ 0,04 µM đến 8,5 µM. Tenofovir có tính kháng virus HIV-1 ở các nhóm nguyên dòng A, B, C, D, E, F, G và O (có trị EC₅₀ nằm trong khoảng từ 0,5 µM đến 2,2 µM) và ở dòng kháng đặc hiệu HIV-2 (có trị EC₅₀ nằm trong khoảng từ 1,6 µM đến 5,5 µM).

- Đề kháng: Dòng HIV-1 có độ nhạy giảm với tenofovir đã được phân lập từ tế bào nuôi cấy. Các virus này đã nhanh chóng làm biến đổi K65R ở men sao chép ngược (reverse transcriptase) và làm giảm độ nhạy với tenofovir từ 2 - 4 lần.

- Đề kháng chéo: Đề kháng chéo trong một số men sao chép ngược đã được xác nhận. Việc biến đổi K65R có chọn lọc cũng nhận thấy ở một vài đối tượng nhiễm HIV-1 đã điều trị với abacavir, didanosin hay zalcitabin. Virus HIV-1 phân lập từ sự đột biến này cũng cho thấy có sự suy giảm độ nhạy với emtricitabin và lamivudin. Đề kháng chéo giữa các thuốc này có thể xảy ra ở bệnh nhân nhiễm virus biến đổi K65R.

Hoạt tính kháng siêu vi viêm gan HBV:

- Hoạt tính kháng siêu vi HBV của tenofovir được xác nhận ở phần HepG2.2.2.15 của dòng tế bào. Giá trị EC₅₀ của tenofovir với HBV nằm trong khoảng từ 0,14 µM đến 1,5 µM, với trị số CC₅₀ (50% nồng độ độc tế bào) > 100 µM.

- Đề kháng: Không thấy có amino acid đặc hiệu nào được phân lập từ các đối tượng này ở tần suất vừa đủ để tạo ra một kết hợp đề kháng tenofovir.

- Đề kháng chéo: đã được quan sát thấy giữa các men sao chép ngược của HBV. Trong nghiên cứu tế bào, cho thấy chủng HBV biểu lộ các biến đổi ở rV173L, rL180M và rM2041/V kết hợp với đề kháng lamivudin và telbivudin đã tạo độ nhạy cảm với tenofovir ở khoảng từ 0,7 đến 3,4 lần so với loại (type) nguyên thủy của dòng virus chưa thuần hoá. Sự biến đổi kép rL180M và rM2041/V gây ra giảm độ nhạy cảm với tenofovir gấp 3,4 lần.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC :

Đặc tính dược động học của tenofovir disoproxil fumarat được đánh giá trên các người tình nguyện khoẻ mạnh và các cá nhân nhiễm HIV-1. Đặc tính dược động học của cả hai nhóm này là tương đương nhau.

Hấp thu:

Tenofovir disoproxil fumarat là một diester tan trong nước. Sinh khả dụng đường uống của tenofovir khoảng 25%. Liều uống 300mg tenofovir cho bệnh nhân nhiễm HIV-1 cho nồng độ thuốc trong huyết thanh tối đa đạt được trong vòng 1 ± 0,4 giờ. Trị số nồng độ C_{max} và AUC là 0,30 ± 0,09 µg/ml và 2,29 ± 0,69 µg/ml, tương ứng.

Dược động học của tenofovir tỷ lệ thuận với liều trong phạm vi liều từ 75 đến 600mg và không bị ảnh hưởng bởi liều lặp lại.

Phân phối:

Thử nghiệm *in-vitro* về gắn kết của tenofovir với huyết tương người và gắn kết với protein cho các giá trị thấp hơn 0,7 và 7,2%, tương ứng và nồng độ tenofovir nằm trong khoảng từ 0,01 đến 25 µg/ml. Thể tích phân phối ở trạng thái ổn định là 1,3 ± 0,6 l/kg và 1,2 ± 0,4 l/kg sau khi uống một liều tenofovir 1,0mg/kg và 3,0 mg/kg.

Chuyển hóa và bài tiết:

Sau liều uống, có khoảng 70 - 80% tenofovir được bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không thay đổi sau 72 giờ. Sau khi uống một liều tenofovir 300mg, thời gian bán thải của tenofovir khoảng 12 - 18 giờ. Sau khi uống liên tiếp các liều 300mg 1 lần/ngày, có khoảng 32 ± 10% liều uống được bài tiết vào nước tiểu sau 24 giờ.

Tenofovir được bài tiết bằng cơ chế kết hợp lọc cầu thận và bài tiết chọn lọc qua ống cầu thận. Điều này có thể tạo sự bài tiết cạnh tranh với các thuốc khác là thuốc cũng được bài tiết theo đường thận.

Ảnh hưởng của thức ăn trên sự hấp thu qua đường uống:

Uống tenofovir sau bữa ăn có hàm lượng chất béo cao (khoảng 700 đến 1000 kcal chứa 40 đến 50% chất béo) làm tăng sinh khả dụng đường uống của thuốc, với sự tăng trị số AUC_{0-∞} của tenofovir lên gần 40% và C_{max} gần 14%. Tuy vậy, khi uống thuốc sau bữa ăn nhẹ các ảnh hưởng trên dược động học của tenofovir không có ý nghĩa. Thức ăn làm trì hoãn thời gian C_{max} khoảng 1 giờ. C_{max} và AUC của tenofovir khoảng 0,33 ± 0,12 µg/ml và 3,32 ± 1,37 µg/ml sau khi uống các liều tenofovir 300mg

hàng ngày liên tục và hàm lượng bữa ăn không được kiểm soát.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

- **Giới tính:** Dược động học của tenofovir ở nam giới và nữ giới tương tự nhau.

- **Trẻ em:** Chưa rõ hiệu lực và độ an toàn của thuốc ở bệnh nhân dưới 18 tuổi

- **Người già:** Các nghiên cứu về dược động học chưa được thực hiện ở người già (trên 65 tuổi).

- **Bệnh nhân suy giảm chức năng thận:** Dược động học của tenofovir bị thay đổi ở các bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50ml/phút hoặc bệnh thận trầm trọng ở giai đoạn cuối, trị số nồng độ C_{max} và AUC_{0-∞} của tenofovir tăng.

Bảng thông số dược động (trung bình ± SD) của tenofovir (liều 300mg) ở bệnh nhân có chức năng thận khác nhau.

Giới hạn độ thanh thải creatinin (ml/phút)	> 80 (N = 3)	50 - 80 (N=10)	30 - 49 (N=8)	12 - 29 (N=11)
C _{max} (µg/ml)	0,34 ± 0,03	0,33 ± 0,06	0,37 ± 0,16	0,60 ± 0,19
AUC _{0-∞} (µg×giờ/ml)	2,18 ± 0,26	3,06 ± 0,93	6,01 ± 2,50	15,98 ± 7,22
CL/F (ml/phút)	1043,7 ± 115,4	807,7 ± 279,2	444,4 ± 209,8	177,0 ± 97,1
CL _{thận} (ml/phút)	243,5 ± 33,3	168,6 ± 27,5	100,6 ± 27,5	43,0 ± 31,2

- **Bệnh nhân suy giảm chức năng gan:** Dược động học của tenofovir liều 300mg đã được thử nghiệm trên bệnh nhân không nhiễm HIV nhưng suy giảm chức năng gan ở cấp độ từ vừa phải đến nặng. Không thấy có sự thay đổi đáng kể dược động học của tenofovir ở nhóm bệnh này này so với nhóm không bị suy giảm chức năng gan. Do vậy không cần phải điều chỉnh liều của tenofovir đối với người bị thiếu năng gan.

BẢO QUẢN:

Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Nhà sản xuất

HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (*Batch No.*), ngày sản xuất (*Mfg. date*), hạn dùng (*Exp. date*): xin xem trên nhãn hộp và vỉ. Ngày hết hạn là ngày cuối cùng của tháng hết hạn ghi trên bao bì.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ x 4 viên nén bao phim.

Sản xuất bởi:

INCEPTA PHARMACEUTICALS LTD.

Nhà máy: Dewan Idris Road, Bara Rangamatia, Zirabo, Savar, Dhaka, Bangladesh

Trụ sở: 40, Shahid Tajuddin Ahmed Sarani;

Tejgaon I/A, Dhaka-1208, Bangladesh.