



128/138

# MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

## MADOTEVIR 300

**CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SA VI (SaViPharm J.S.C)**  
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM  
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

### Mẫu hộp

Prescription only medicine  
10 film-coated caplets x 3 blistere

**Madotevir 300**  
Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg

**THÀNH PHẦN** : Mỗi viên chứa  
Tenofovir Disoproxil Fumarat ..... 300 mg  
Tá dược vừa đủ ..... 1 viên

**CHỈ ĐỊNH - CHỐNG CHỈ ĐỊNH - LIỀU LƯỢNG - CÁCH DÙNG - THẬN TRỌNG - TÁC DỤNG PHỤ** :  
Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.

**BẢO QUẢN** : Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

**ĐỂ XA TẦM TAY CỦA TRẺ EM ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**

**GMP-WHO**

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SA VI  
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

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

Lần đầu: 20/12/2012

Thuốc bán theo đơn  
10 viên nén dài bao phim x 3

**Madotevir 300**  
Tenofovir Disoproxil Fumarat 300 mg

Tiêu chuẩn áp dụng : TCCS  
SBK / Reg. No. :  
Số lô SX / Batch No. :  
Ngày SX / Mfg. Date :  
Hạn dùng / Exp. Date :

**COMPOSITION** : Each caplet contains  
Tenofovir Disoproxil Fumarate ..... 300 mg  
Excipients q.s. for ..... 1 caplet

**INDICATIONS - CONTRAINDICATIONS - DOSAGE - ADMINISTRATION - PRECAUTIONS - SIDE EFFECTS** : See enclosed leaflet

**STORAGE** : Keep in a dry place, do not store above 30°C. Protect from light.

**SPECIFICATION** : Manufacturer's

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN  
READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE

TP. Hồ Chí Minh, ngày 28 tháng 06 năm 2012.

Tổng Giám Đốc *[Signature]*



**ĐS. CKH TRẦN TỰ**



**CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SA VI (SaVipham J.S.C)**  
 Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM  
 ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

# MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

## MADOTEVIR 300

Mẫu nhãn vỉ

Số lô SX:      HD:

<p><b>Rx Madotevir 300</b>          Tenofovir Disoproxil Fumarat 300 mg</p> <p>CTY CP DƯỢC PHẨM SA VI  <b>SaVipham J.S.C</b>          TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN      GMP-WHO</p>	<p><b>Rx Madotevir 300</b>          Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg</p> <p>SA VI PHARMACEUTICAL J.S.Co.  <b>SaVipham J.S.C</b>          SOCIAL RESPONSIBILITIES      WHO-GMP</p>
<p><b>Rx Madotevir 300</b>          Tenofovir Disoproxil Fumarat 300 mg</p> <p>CTY CP DƯỢC PHẨM SA VI  <b>SaVipham J.S.C</b>          TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN      GMP-WHO</p>	<p><b>Rx Madotevir 300</b>          Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg</p> <p>SA VI PHARMACEUTICAL J.S.Co.  <b>SaVipham J.S.C</b>          SOCIAL RESPONSIBILITIES      WHO-GMP</p>
<p><b>Rx Madotevir 300</b>          Tenofovir Disoproxil Fumarat 300 mg</p> <p>CTY CP DƯỢC PHẨM SA VI  <b>SaVipham J.S.C</b>          TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN      GMP-WHO</p>	<p><b>Rx Madotevir 300</b>          Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg</p> <p>SA VI PHARMACEUTICAL J.S.Co.  <b>SaVipham J.S.C</b>          SOCIAL RESPONSIBILITIES      WHO-GMP</p>
<p><b>Rx Madotevir 300</b>          Tenofovir Disoproxil Fumarat 300 mg</p> <p>CTY CP DƯỢC PHẨM SA VI  <b>SaVipham J.S.C</b>          TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN      GMP-WHO</p>	<p><b>Rx Madotevir 300</b>          Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg</p> <p>SA VI PHARMACEUTICAL J.S.Co.  <b>SaVipham J.S.C</b>          SOCIAL RESPONSIBILITIES      WHO-GMP</p>
<p><b>Rx Madotevir 300</b>          Tenofovir Disoproxil Fumarat 300 mg</p> <p>CTY CP DƯỢC PHẨM SA VI  <b>SaVipham J.S.C</b>          TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN      GMP-WHO</p>	<p><b>Rx Madotevir 300</b>          Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg</p> <p>SA VI PHARMACEUTICAL J.S.Co.  <b>SaVipham J.S.C</b>          SOCIAL RESPONSIBILITIES      WHO-GMP</p>

TP. Hồ Chí Minh, ngày 27 tháng 06. năm 2012

Tổng Giám Đốc *me*



**ĐS. CKH TRẦN TỰ**





TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI (SaviPharm)

Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

Tel : (08) 37700 144 Fax : (08) 37700 145 Email : svp@savipharm-vn.com

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc bán theo đơn

Viên nén dài bao phim MADOTEVIR 300

CÔNG THỨC :

- Tenofovir disoproxil fumarat ..... 300 mg
- Tá dược vừa đủ ..... 1 viên
(Lactose monohydrat, tinh bột pregelatinized, croscarmellose natri, cellulose vi tinh thể, magnesium stearat, povidon K30, Opadry II light green).

DẠNG BẢO CHẾ : Viên nén dài bao phim.

DƯỢC LÝ & CƠ CHẾ TÁC DỤNG:

- Cơ chế tác dụng :

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 chịu tiếp phản ứng phosphoryl hóa 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 với cơ chất có trong virus deoxyadenosin 5'-triphosphate và sau khi kết hợp vào DNA nhờ đoạn cuối của chuỗi DNA. Tenofovir diphosphat có hoạt tính ngăn chặn chủ yếu men DNA-polymerase alpha, beta của động vật có vú và men của chuỗi tổ hợp gen DNA-polymerase gamma.

- Hoạt tính kháng virus HIV:

Hoạt tính kháng virus của tenofovir trong phòng thí nghiệm và thử nghiệm trên lâm sàng mầm HIV-1 có 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 micromol đến 8,5 micromol.

Trong các nghiên cứu điều trị kết hợp tenofovir với :

- \* Các thuốc nhóm Nucleosid ngăn chặn men sao chép ngược (như abacavir, didanosin, lamivudin, stavudin, zalcitabin, zidovudin)
\* Các thuốc nhóm Không-Nucleosid ngăn chặn men sao chép ngược (như delavirdin, efavirenz, nevirapin)
\* Các thuốc nhóm ngăn chặn men protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)

đã cho hiệu quả hiệp lực quan sát được, tenofovir biểu lộ tính kháng virus trong tế bào nuôi cấy 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 micromol đến 2,2 micromol) và ở dòng kháng đặc hiệu HIV-2 (có trị EC50 nằm trong khoảng từ 1,6 micromol đến 5,5 micromol).

- 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 của tenofovir 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. Do vậy, đề kháng chéo giữa các thuốc này chỉ có thể xảy ra ở bệnh nhân nhiễm virus biến đổi K65R.

Đáp ứng siêu vi khi điều trị bằng tenofovir đã được cải thiện so với giới hạn của genotyp siêu vi khi điều trị thực nghiệm trên bệnh nhân. Trong các nghiên cứu lâm sàng này, 94% bệnh nhân đã cải thiện giới hạn HIV-1 phân lập cho thấy có ít nhất một đột biến Nucleosid Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTI).

- 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 nằm trong khoảng từ 0,14 micromol đến 1,5 micromol, với trị CC50 (50% nồng độ độc tế bào) > 100 micromol. Trong các nghiên cứu nuôi cấy tế bào kết hợp hoạt tính kháng siêu vi của tenofovir với các nucleosid kháng HBV ngăn chặn men sao chép ngược như emtricitabin, entecavir, lamivudin và telbivudin, không thấy có hoạt tính đối nghịch xảy ra.

- Đề kháng:

Ngoài số 426 bệnh nhân HbeAg âm tính và HbeAg dương tính, có 39 bệnh nhân có huyết thanh HBV/DNA > 400 bản sao (copies)/ml ở tuần thứ 48. Số liệu về genotype từ cặp giới hạn và phân lập khi điều trị được lấy ở 28 trong số 39 bệnh nhân. 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

Đề kháng chéo đã được quan sát thấy giữa các men sao chép ngược của HBV. Trong nghiên cứu tế bào, dựa vào các định lượng, cho thấy chủng HBV biểu lộ các biến đổi ở rtV173L, rtL180M và rtM204I/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 rtL180M và rtM204I/V gây ra độ giảm nhạy cảm với tenofovir gấp 3,4 lần.

- Các 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 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 Cmax và AUC là 0,30 ± 0,09 micromol/ml và 2,29 ± 0,69 micromol/ml, tương ứng.

Được 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 micromol/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:

Các nghiên cứu in vitro sử dụng tenofovir disoproxil hoặc tenofovir với cơ chất của các enzym CYP.

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 (150mg x 2 viên), nửa đời bài thải của tenofovir khoảng 17 giờ. Sau khi uống liên tiếp các liều 300mg (150mg x 2 viên) một lần hằng 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 (~ 700 đến 1000 kcal chứa 40 đến 50% chất béo) làm tăng sinh khả dụng đường uống của thuốc, với sự tăng trị số AUC0-∞ của tenofovir lên gần 40% và Cmax 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 Cmax khoảng 1 giờ.

Cmax và AUC của tenofovir khoảng 0,33 ± 0,12 micromol/ml và 3,32 ± 1,37 micromol/ml sau khi uống các liều tenofovir 300mg hằng 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 và người già : Các nghiên cứu về dược động học chưa được thực hiện ở trẻ em (< 18 tuổi) và người già (> 65 tuổi).

- Bệnh nhân thiếu năng thận : Dược động học của tenofovir bị thay đổi ở các bệnh nhân thiếu năng thận (xem mục Thận trọng và Cảnh báo). Với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50ml/phút hoặc bệnh nhân cần thẩm phân máu ở giai đoạn cuối, trị số nồng độ Cmax và AUC0-∞ của tenofovir tăng (xem bảng 2). Lưu ý : khoảng cách liều dùng tenofovir thay đổi tùy theo từng bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50ml/phút hoặc cần thẩm phân máu (xem Liều lượng và cách dùng).



Handwritten signature



Bảng 2. Thông số dược động (trung bình ± SD) của tenofovir (300mg) ở bệnh nhân có chức năng thận khác nhau.

Gới hạn độ thanh thải creatinin (ml/phút)	> 80 (N = 3)	50 – 80 (N=10)	30 – 49 (N=8)	12 – 29 (N=11)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	0,34 ± 0,03	0,33 ± 0,06	0,37 ± 0,16	0,60 ± 0,19
AUC <sub>0-∞</sub> (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 <sub>thận</sub> (ml/phút)	243,5 ± 33,3	168,6 ± 27,5	100,6 ± 27,5	43,0 ± 31,2

CL/F : clearance expressed as a function of bioavailability.  
CL<sub>thận</sub> : clearance renal.

- **Bệnh nhân thiếu năng gan** : Dược động học của tenofovir liều 300mg đã được thử nghiệm trên bệnh nhân không nhiễm HIV nhưng thiếu 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 so với nhóm không bị thiếu năng gan. Do vậy không cần phải điều chỉnh liều của tenofovir đối với người bị thiếu năng gan.

#### CÁC SỐ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Không có số liệu an toàn tiền lâm sàng mới.

#### CHỈ ĐỊNH :

MADOTEVIR 300 được chỉ định cho bệnh nhân bị viêm gan siêu vi B mãn tính (nhiễm HBV) ở người lớn với bệnh lý gan còn bù và có bằng chứng của sự sao chép virus.

Dự phòng nhiễm HIV

#### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG :

**Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ**

**Cách dùng** : Uống thuốc trong bữa ăn hoặc khi ăn nhẹ. Thuốc hấp thu tốt nhất khi no và khi thức ăn có nhiều chất béo.

**Liều dùng** :

Viên MADOTEVIR 300 chỉ dùng cho người lớn.

#### - Người lớn :

\* Điều trị viêm gan siêu vi B

Uống 2 viên mỗi ngày hoặc theo sự chỉ dẫn của bác sĩ điều trị. Thời hạn điều trị thích hợp chưa được khảo sát

\* Dự phòng nhiễm HIV do nguyên nhân nghề nghiệp :

Uống 1 viên MADOTEVIR 300 mỗi ngày, kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác (như lamivudin hoặc emtricitabin) cho phác đồ cơ bản 2 thuốc. Nếu phác đồ điều trị rộng hơn được chỉ định, có thể kèm theo thuốc ức chế HIV-protease (PI) hay thuốc ức chế men sao chép ngược không nucleosid (NNRTI).

Dự phòng nên bắt đầu càng sớm càng tốt khi tiếp xúc với những nguyên nhân nghề nghiệp (tốt nhất là trong vòng vài giờ hơn là vài ngày) và tiếp tục dùng trong 4 tuần tiếp theo nếu có sự dụng nạp thuốc.

\* Dự phòng nhiễm HIV không do nguyên nhân nghề nghiệp :

Liều thường dùng ở người lớn là 1 viên MADOTEVIR 300 một lần mỗi ngày, dùng kèm với ít nhất 2 thuốc kháng retro-virus khác, nhằm để dự phòng nhiễm HIV cho những người có nguy cơ lây nhiễm HIV cao không do nguyên nhân nghề nghiệp.

Dự phòng nên bắt đầu càng sớm càng tốt khi tiếp xúc với những nguyên nhân không do nghề nghiệp (tốt nhất là trong vòng 72 giờ) và tiếp tục dùng trong 28 tuần.

#### - Những trường hợp đặc biệt :

**Điều chỉnh liều với người suy thận và người thẩm phân máu**

Với người suy thận từ trung bình đến nặng, cần điều chỉnh liều dùng dựa trên độ thanh thải creatinin cơ bản < 50ml/phút theo khuyến cáo ghi trong bảng 1.

Bảng 1. Điều chỉnh liều theo độ thanh thải creatinin

	Độ thanh thải creatinin (ml/phút) <sup>a</sup>			Bệnh nhân thẩm 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 thẩm phân có cải thiện <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Tính toán dựa trên thể trọng cơ thể. <sup>b</sup> Bình thường mỗi tuần thẩm phân 3 lần, mỗi lần khoảng 4 giờ. Tenofovir 300mg được sử dụng ngay sau đợt thẩm phân.				

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân thiếu năng thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 – 80 ml/phút). Dược động học của tenofovir disoproxil fumarat (MADOTEVIR 300) không được cải thiện khi bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút và không thẩm phân máu; do vậy không có liều khuyến cáo đối với các bệnh nhân này.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Bệnh nhân mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Suy thận nặng
- Bệnh nhân có bạch cầu đa trung tính bất thường ( $< 0,75 \times 10^9$  /lit) hoặc nồng độ hemoglobin bất thường ( $< 75$ g/lit)

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

**Bệnh nhân nhiễm toan 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 toan 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 khi thích hợp.

**Tình trạng gia tăng triệu chứng suy yếu thận :**

Tenofovir chủ yếu được bài thải 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 thiếu năng thận.

Tenofovir dùng chung với các thuốc gây độc thận (như amphotericin B, foscarnet, kháng viêm không steroid NSAID...) 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.

**Sut giảm tỷ trọng khoáng của xương (BMD) :**

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 (osteopenia, thiếu xương). Tuy vậy, dù việc bổ sung calcium và vitamin D chưa được nghiên cứu; nhưng việc uống bổ sung calcium và vitamin D là có ích cho bệnh nhân.

Đã có báo cáo về tình trạng mềm xương (osteomalacia) kèm theo phù ở đầu gần ống thận khi dùng kết hợp efavirenz và lamivudin với tenofovir. Tác động trên xương của tenofovir chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân viêm gan siêu vi B mãn tính.

**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 (buffalo hump: gù cổ trâu), gây hủy hoại vùng mặt và vùng biên, 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 suốt quá trình tiên khởi khi điều trị ARV kết hợp, việc phục hồi hệ miễn dịch của bệnh nhân có thể dẫn đến đáp ứng dễ bị viêm tấy hoặc nhiễm trùng cơ hội (như lây nhiễm *Mycobacterium avium*, *cytomegalovirus* ..., lao)



**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 18 tuổi chưa được nghiên cứu.

**Sử dụng cho người già:**

Các nghiên cứu cận lâm sàng không bao gồm đủ số lượng người từ 65 tuổi trở lên, để xác định sự khác biệt đáp ứng tương tự như 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 yếu 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*.

**Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc :**

Không có tác động.

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

**Didanosin :**

Do xảy ra các tác dụng không mong muốn, việc dùng chung với didanosin phải thận trọng và được theo dõi chặt chẽ. Phải ngưng dùng didanosin khi có các tác dụng phụ này. Khi dùng chung, nồng độ C<sub>max</sub> và diện tích dưới đường cong (AUC) của didanosin gia tăng đáng kể. Cơ chế tương tác này hiện chưa rõ. Nồng độ didanosin càng cao, càng dễ xảy ra tác dụng phụ, bao gồm cả viêm tuyến tụy và viêm dây thần kinh. Ở bệnh nhân cân nặng > 60kg, liều didanosin có thể giảm còn 250mg khi dùng chung với tenofovir. Không có khuyến cáo giảm liều didanosin ở người cân nặng < 60kg.

**Atazanavir :**

Atazanavir làm tăng nồng độ tenofovir khi dùng chung. Cơ chế này chưa rõ. Bệnh nhân dùng atazanavir và tenofovir có biểu hiện tác dụng không mong muốn kết hợp. Khi đó nên tạm ngưng dùng tenofovir. Tenofovir làm giảm AUC và C<sub>max</sub> của atazanavir khi dùng chung. Khi dùng phối hợp với tenofovir, nên dùng 300mg atazanavir cùng với 100mg ritonavir. Không dùng atazanavir đơn độc với tenofovir mà phải dùng kèm thêm ritonavir.

**Liponavir + Ritonavir :**

Hỗn hợp Liponavir + Ritonavir làm tăng nồng độ tenofovir khi dùng chung. Bệnh nhân điều trị ở chế độ này có biểu hiện tác dụng phụ kết hợp. Khi đó nên ngưng dùng tenofovir để tránh tác dụng phụ kết hợp.

**Thuốc ảnh hưởng đến chức năng thận :**

Khi tenofovir được bài thải chủ yếu qua đường thận, việc dùng chung với các thuốc làm giảm chức năng thận có thể làm tăng nồng độ tenofovir huyết thanh và/hoặc làm tăng nồng độ của các thuốc được bài tiết qua thận khác. Trong điều trị viêm gan siêu vi B, tenofovir không được dùng chung với Adefovir dipivoxil.

**TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:**

**Sử dụng cho phụ nữ mang thai:**

Các nghiên cứu trên chuột và thỏ mang thai ở liều gấp 14 và 19 lần liều cho người, căn cứ trên diện tích cơ thể cho thấy không có bằng chứng về suy giảm khả năng sinh sản hoặc tổn hại đến thai do tenofovir. Tuy nhiên, cần 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:**

Theo các *Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh của Tổ chức Y tế Thế giới* khuyến cáo, người mẹ nhiễm HIV-1 không được cho con bú để tránh rủi ro lây nhiễm HIV-1 cho trẻ.

Nghiên cứu trên chuột mẹ chúng tỏ tenofovir được bài tiết vào sữa chuột, nhưng điều này vẫn chưa được biết ở người. Vì cả hai khả năng lây truyền HIV-1 và truyền tác dụng phụ cho trẻ bú nên người mẹ có thể cho con bú nếu có điều trị bệnh bằng tenofovir.

**Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc**

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

Những tác dụng không mong muốn dưới đây đã được báo cáo : (xem mục *Thận trọng và cảnh báo*)

- Nhiễm toan lactic, phù gan nặng do nhiễm mỡ
- Viêm gan trầm trọng sau khi gián đoạn điều trị - Tình trạng gia tăng triệu chứng suy yếu thận
- Sụt giảm tỷ trọng khoáng của xương (BMD)
- Triệu chứng tái lập miễn nhiễm

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành theo các điều kiện rộng rãi khác nhau nên tỷ lệ các phản ứng có hại quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể trực tiếp so với tỷ lệ trong thử nghiệm lâm sàng của thuốc khác và có thể không phản ánh được tỷ lệ quan sát được trong thực tế.

Tác dụng phụ (không mong muốn được) được báo cáo từ kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng :

- Điều trị các phản ứng có hại : Các phản ứng có hại biểu hiện rõ trong khi điều trị bệnh nhân đã trải qua điều trị nhìn chung giống với các bệnh nhân chưa qua điều trị, bao gồm các sự kiện tiêu hóa từ nhẹ đến trung bình như buồn nôn, tiêu chảy, ói mửa và đầy hơi. Có ít hơn 1% bệnh nhân ngưng tham gia nghiên cứu lâm sàng do các phản ứng phụ về tiêu hóa (nghiên cứu 907 bệnh nhân).

**QUÁ LIỀU VÀ 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. Tenofovir được dễ dàng thẩm tách máu với hệ số chiết tách gần 54%. Với liều uống 300mg tenofovir disoproxil fumarat, sau 4 giờ thẩm tách máu đã loại bỏ gần 10% của liều dùng.

**ĐÓNG GÓI:** Vi 10 viên – Hộp 3 vi, vi Alu/Alu.

**BẢO QUẢN:** Bảo quản nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C.

Tránh ánh sáng.

**TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG:** Tiêu chuẩn cơ sở.

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

*Để xa tầm tay của trẻ em.*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.*



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

Sản xuất tại : CTY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SA VI  
(Savipham J.S.C)

Lô Z.01-02-03a Khu Công nghiệp /KCX Tân Thuận, Q.7, TP.HCM  
ĐT : +84 8 37700 142-143-144  
Fax: +84 8 37700 145



PHO CỤC TRƯỞNG  
*Nguyễn Văn Thanh*



DS. CK II TRẦN TỰ

Tp. HCM ngày 27 tháng 06 năm 2012

TỔNG GIÁM ĐỐC

*[Handwritten signature]*



*[Handwritten signature]*