

QLAB/155

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 05/9/2011

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

SaVi LAMIVUDINE TENOFOVIR  
(hộp 3 vỉ)

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

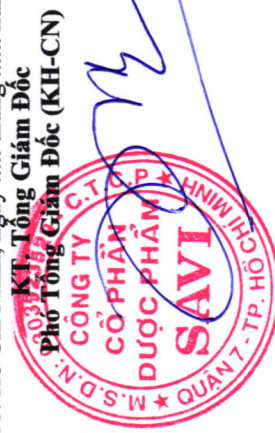


Mẫu nhãn vỉ



TP. Hồ Chí Minh, ngày 2... tháng 2... năm 20...13

K.T. Tổng Giám Đốc  
Pho Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc bán theo đơn Viên nén bao phim SaVi Lamivudine /Tenofovir

THÀNH PHẦN :

- Lamivudine ..... 300 mg
- Tenofovir disoproxil fumarate ..... 300 mg
- Tá dược vừa đủ 1 viên
(Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose 101, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, povidone K30, magnesium stearate, vivacoat-PM-1P-000).

DẠNG BẢO CHẾ : Viên nén bao phim hình oval

ĐƯỢC LÝ VÀ CƠ CHẾ TÁC DỤNG

ĐƯỢC LÝ VÀ CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Lamivudine, chất đối hình không hoạt tính của 2'-deoxy-3'-thiacytidine là một chất tương tự dideoxynucleoside. Tenofovir disoproxil fumarate được chuyển đổi trong cơ thể thành tenofovir monophosphate nucleoside (nucleotide) là chất tương tự của adenosine monophosphate. Lamivudine và tenofovir được phosphoryl hóa bởi các men tế bào để hình thành lamivudine triphosphate và diphosphate tenofovir, tương ứng. Lamivudine triphosphate và tenofovir diphosphate cạnh tranh ức chế sao chép ngược của HIV-1 (RT), dẫn đến chấm dứt chuỗi DNA. Cả hai chất này có tác động chống lại HIV-1 và HIV-2, cũng như chống lại virus viêm gan B.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)

Tenofovir disoproxil fumarate (DF) là một tiền chất ester tan được trong nước, do đó nhanh chóng chuyển đổi trong cơ thể để cho ra tenofovir và formaldehyde. Tenofovir được chuyển đổi trong tế bào thành tenofovir monophosphate và một thành phần có hoạt tính là tenofovir diphosphate.

Hấp thu

Sau khi cho bệnh nhân nhiễm HIV uống tenofovir DF, chúng được hấp thu nhanh và chuyển đổi sang tenofovir. Sinh khả dụng đường uống của tenofovir từ tenofovir DF ở những bệnh nhân nhịn đói là khoảng 25%. Sử dụng tenofovir DF với một bữa ăn nhiều chất béo làm tăng tính sinh khả dụng đường uống, với mức tăng tenofovir trong AUC khoảng 40% và Cmax khoảng 14%. Sau khi dùng liều duy nhất Lamivudine/Tenofovir DF 300/300mg ở người tình nguyện khỏe mạnh, giá trị trung bình Cmax (± SD) của tenofovir là 312 ng/ml (± 68) và các giá trị tương ứng đối với AUC là 2754 ng\*h/ml (± 586). Giá trị trung bình Tmax (± SD) của tenofovir là 2.06 (± 0,61) giờ.

Phân phối

Sau khi tiêm tĩnh mạch khối lượng ở trạng thái ổn định của phân phối của tenofovir được ước tính là khoảng 800 ml / kg. Gắn kết protein huyết tương hoặc protein huyết thanh in vitro của tenofovir ít hơn 0,7 và 7,2%, tương ứng, trong khoảng nồng độ tenofovir 0,01-25 mg/ml.

Thải trừ

Tenofovir chủ yếu được bài tiết qua thận, bằng cả hai cách lọc cầu thận và một hệ thống vận chuyển tích cực qua dạng hình ống với khoảng 70-80% liều dùng bài tiết dưới dạng không thay đổi vào nước tiểu sau khi tiêm tĩnh mạch. Tổng số độ thanh thải được ước tính khoảng 230 ml/giờ/kg (khoảng 300 ml/phút). Độ thanh thải thận được ước tính khoảng 160 ml/giờ/kg (khoảng 210 ml/phút) trong đó vượt quá tốc độ lọc cầu thận. Điều này cho thấy hoạt động bài tiết chọn lọc ở ống thận là một phần quan trọng trong việc loại bỏ tenofovir. Sau khi uống nửa đời đầu và cuối chu kỳ bán rã của tenofovir là khoảng 12 đến 18 giờ. Nghiên cứu đã thiết lập được chuỗi hoạt động bài tiết chọn lọc của tenofovir là dòng vào tế bào ống lượn gần nhờ các anion vận chuyển hữu cơ của người (hOAT) 1 và 3 và dòng ra vào nước tiểu nhờ các protein đa kháng 4 (MRP 4). Nghiên cứu in vitro đã xác định tenofovir disoproxil fumarate hay tenofovir đều không phải là chất nền cho các men CYP450.

Tuổi tác và giới tính

Số liệu về dược động học của tenofovir ở phụ nữ cho thấy không có ảnh hưởng giới tính lớn.

Các nghiên cứu dược động học đã không được thực hiện ở trẻ em và vị thành niên (dưới 18 tuổi) hoặc ở người cao tuổi (trên 65 tuổi). Dược động học chưa được nghiên cứu cụ thể trong các nhóm dân tộc khác nhau.

Suy thận

Các thông số dược động học của tenofovir được xác định sau khi uống một liều duy nhất 300mg tenofovir DF cho 40 bệnh nhân không bị nhiễm HIV, không bị nhiễm HBV có mức độ suy thận khác nhau được xác định theo độ thanh thải creatinine (CrCl) ban đầu. So với bệnh nhân có chức năng thận bình thường, giá trị trung bình (% CV) phơi nhiễm tenofovir tăng từ 2.185 (12%) ng.giờ/ml trong các đối tượng có CrCl > 80 ml/phút, đến các trị số 3.064 (30%) ng.giờ/ml, 6009 (42%) ng.giờ/ml và 15,985 (45%) ng.giờ/ml ở bệnh nhân suy thận nhẹ, vừa và nặng, tương ứng. Ở bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (CrCl <10 ml/ phút) có yêu cầu thẩm tách máu, nồng độ cơ bản tenofovir ở giữa giai đoạn chạy thận nhân tạo tăng đáng kể, trong 48 giờ đạt được một Cmax trung bình là 1,032 ng/ml và AUC0-48h trung bình là 42.857 ng.giờ/ml. Dược động học của tenofovir ở những bệnh nhân không chạy thận nhân tạo có độ thanh thải creatinine <10 ml/phút và ở những bệnh nhân giai đoạn cuối của thẩm tách phúc mạc hoặc các hình thức thẩm tách khác chưa được nghiên cứu.

Suy gan

Một liều duy nhất 300 mg tenofovir DF được dùng cho bệnh nhân không bị nhiễm HIV, không bị nhiễm HBV có mức độ tổn thương gan khác nhau được xác định theo phân loại Child-Pugh-Turcotte (CPT). Các thông số dược động học tenofovir không thay đổi đáng kể ở các đối tượng bị suy gan cho thấy không cần phải điều chỉnh liều lượng cho các đối tượng này. Giá trị trung bình Cmax và AUC0-48h của tenofovir là 223 (34,8%) ng/ml và 2.050 (50,8%) ng.giờ/ml, tương ứng ở các đối tượng bình thường so với 289 (46,0%) ng/ml và 2.310 (43,5%) ng.giờ/ml ở những người suy gan vừa phải và 305 (24,8%) ng/ml và 2740 (44,0%) ng.giờ/ml ở những người suy gan nặng.

Được động học nội tế bào

Tenofovir diphosphate trong nội bào có chu kỳ bán rã 10 giờ khi được kích hoạt và 50 giờ khi lưu trong tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMCs).

Lamivudine

Hấp thu và sinh khả dụng

Lamivudin được hấp thu nhanh sau khi uống. Sinh khả dụng đạt từ 80 đến 85%. Sau khi cho tình nguyện viên khỏe mạnh dùng liều duy nhất một viên nén Lamivudine/TDF (300/300mg), giá trị trung bình Cmax (± SD) của lamivudine đạt 2,24 mg/ml (± 0, 96) và giá trị tương ứng đối với AUC là 10,54 µg.h/ml (± 2,94). Giá trị trung bình Tmax (± SD) của lamivudine đạt 2.15 giờ (± 0.87). Dùng lamivudine đồng thời với thức ăn cho kết quả làm trì hoãn tmax và Cmax thấp hơn (giảm 47%). Tuy nhiên, mức độ hấp thu (dựa trên AUC) của lamivudine không bị ảnh hưởng.

Phân bố

Nghiên cứu tiêm tĩnh mạch với lamivudine đã cho thấy rằng khối lượng trung bình biểu kiến của phân phối là 1,3 lít / kg. Lamivudine thể hiện tuyến tính dược động học trên phạm vi liều điều trị và hiển thị liên kết hạn chế với protein chủ yếu là các albumin trong huyết tương (< 36% albumin huyết thanh in vitro)

Chuyển hóa

Sự trao đổi chất của lamivudine là đường loại trừ thứ yếu. Lamivudin được loại bỏ chủ yếu dưới dạng không thay đổi qua bài tiết thận. Khả năng tương tác thuốc với chuyển hóa lamivudine thấp do mức độ chuyển hóa ở gan nhỏ (5 - 10%) và liên kết protein huyết tương thấp.

Thải trừ

Lamivudine có nửa đời thải trừ là 5-7 giờ. Nửa đời của lamivudine triphosphate trong tế bào đã được ước tính khoảng 22 giờ; độ thanh thải trung bình toàn thân của lamivudine khoảng 0,32 l/ giờ/kg với thanh thải chủ yếu ở thận (> 70%), bao gồm cả ống thận thông qua các cation vận chuyển hữu cơ.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận:

Các nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận cho thấy việc loại trừ lamivudine bị ảnh hưởng bởi rối loạn chức năng thận. Cần phải giảm liều cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinine ≤ 50 ml / phút.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Viên phối hợp Lamivudine/Tenofovir DF (300/300mg) được chỉ định kết hợp với ít nhất một thuốc kháng retrovirus khác trong điều trị nhiễm HIV-1 cho người lớn bị nhiễm bệnh trên 18 tuổi.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ

Cách dùng :

Dùng đường uống. Nên uống thuốc trong bữa ăn. Việc điều trị cần được quy định cho một bác sĩ có kinh nghiệm trong quản lý nhiễm HIV.

Liều lượng :

Người lớn bị nhiễm bệnh trên 18 tuổi :

Uống 1 viên/lần, một lần mỗi ngày.

Đối với tình huống phải ngưng điều trị hoặc cần giảm liều của một trong 2 hoạt chất kể trên, bệnh nhân phải sử dụng các chế phẩm riêng biệt có chứa sẵn lamivudine hoặc zidovudine với liều lượng phù hợp một giải pháp tình thế.

Trẻ em : Không chỉ định cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi do không có đủ dữ liệu về an toàn và hiệu quả.

Người cao tuổi: Không có dữ liệu có sẵn để khuyến cáo liều dùng cho bệnh nhân trên 65 tuổi

Suy thận : Khuyến cáo không sử dụng cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine <50 ml / phút, vì việc điều chỉnh liều thích hợp là không thể. Đối với những bệnh nhân này, nên sử dụng các chế phẩm riêng biệt có chứa lamivudine và tenofovir disoproxil fumarat.

Gián đoạn ngưng điều trị

Nếu viên SaVi Lamivudine/Tenofovir không được tiếp tục ở những bệnh nhân viêm gan B mạn tính (có hoặc không đồng nhiễm HIV), bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các bằng chứng trầm trọng của bệnh lý viêm gan.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Chống chỉ định ở các bệnh nhân

- Mẫn cảm với lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate hoặc bất kỳ tá dược có trong thành phần,
- Trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Tổng quát

- Bệnh nhân lớn tuổi có nhiều khả năng đã giảm chức năng thận, do đó cần thận trọng khi điều trị bệnh nhân cao tuổi với tenofovir DF.
- Xét nghiệm kháng thể HBV cần được thực hiện cho tất cả các bệnh nhân bị nhiễm HIV trước khi bắt đầu điều trị với tenofovir.
- Bệnh nhân phải được thông báo rằng tenofovir đã không chứng minh được sự ngăn chặn sự lây nhiễm HIV hoặc HBV sang người khác thông qua đường tình dục hay truyền máu. Biện pháp phòng ngừa thích hợp phải tiếp tục được sử dụng.

Sử dụng đồng thời với các sản phẩm thuốc khác

- Viên nén Lamivudine/Tenofovir DF (300/300mg) không được sử dụng chung với bất kỳ sản phẩm khác có chứa lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine hoặc adefovir.

- Không dùng đồng thời tenofovir DF với didanosine vì điều này có thể làm tăng nguy cơ bị các tác dụng phụ liên quan đến didanosine. Dùng chung tenofovir DF với didanosine ở liều 400 mg mỗi ngày có liên quan tới giảm đáng kể số lượng tế bào CD4, có thể là do sự tương tác nội bào làm tăng phosphoryl hóa didanosine. Liều 250mg didanosine (đã giảm) điều trị phối hợp với tenofovir DF có liên quan đến báo cáo về tỷ lệ thất bại virus cao trong một vài thử nghiệm kết hợp điều trị nhiễm HIV-1.

Điều trị kết hợp 3 hoạt chất nucleoside / nucleotide:

Đã có báo cáo về một tỷ lệ thất bại virus học cao và xuất hiện sức đề kháng trong giai đoạn sớm ở bệnh nhân HIV khi tenofovir DF và lamivudine được kết hợp với abacavir hoặc didanosine.

Chức năng thận.

Tenofovir chủ yếu được thải trừ qua thận thông qua một sự kết hợp của lọc cầu thận và hoạt động bài tiết ở ống lượn thận. Vì vậy, độ thanh thải giảm ở bệnh nhân suy thận. Có rất ít thông tin về an toàn và hiệu quả của tenofovir DF ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm (< 80ml/phút). Ở bệnh nhân này, viên nén Lamivudine/

Tenofovir DF (300/300mg) chỉ nên được sử dụng nếu lợi ích tiềm năng của việc điều trị được coi là lớn hơn những nguy cơ tiềm ẩn.

Ở bệnh nhân suy thận từ vừa đến nặng, nửa đời huyết tương của lamivudine tăng do độ thanh thải giảm. Cần đề nghị giảm liều cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml / phút. Chống chỉ định viên nén Lamivudine/Tenofovir DF (300/300mg) cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút, vì việc điều chỉnh liều thích hợp không thể đạt được với các viên nén kết hợp liều cố định này. Suy thận, thận hư, creatinin tăng cao, hạ phosphate máu và bệnh lý ống lượn gần tiểu quản (bao gồm hội chứng Fanconi) đã được báo cáo với việc sử dụng tenofovir DF trong thực hành lâm sàng.

Ở bệnh nhân được nhận tenofovir DF, chức năng thận nên được đánh giá lại trong vòng 1 tuần bao gồm đo đường huyết, kali máu và nồng độ đường trong nước tiểu, nếu phosphate huyết thanh < 1.5 mg / dl (0,48 mmol/l) hoặc độ thanh thải creatinine giảm dưới 50 ml/phút.

Viên nén Lamivudin/Tenofovir DF (300/300mg) nên tránh sử dụng đồng thời với các chế phẩm có độc tính với thận (ví dụ aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2). Nếu sử dụng đồng thời tenofovir DF với các hoạt chất gây độc thận là không thể tránh khỏi, cần theo dõi chức năng thận hàng tuần.

Ảnh hưởng đến xương

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, có sự giảm mật độ khoáng xương cột sống và những thay đổi trong chỉ dấu sinh học xương từ đường cơ sở đã được quan sát thấy ở cả hai nhóm điều trị, nhưng cao hơn đáng kể trong nhóm điều trị tenofovir DF so với nhóm đối chứng điều trị stavudine (mỗi nhóm đều kết hợp với lamivudine và efavirenz) sau 144 tuần. Giảm mật độ khoáng xương hông là lớn hơn đáng kể trong nhóm này sau 96 tuần. Tuy nhiên, không có nguy cơ gia tăng gãy xương hay bằng chứng bất thường xương lâm sàng trong 144 tuần.

Hoại tử xương

Mặc dù nguyên nhân được coi là do đa yếu tố (bao gồm cả sử dụng corticosteroid, uống rượu, suy giảm miễn dịch nặng, chỉ số khối cơ thể tăng cao tức béo phì), trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo, đặc biệt ở những bệnh nhân nhiễm bệnh HIV tiên triển và/hoặc phơi nhiễm lâu dài với điều trị kết hợp kháng HIV. Bệnh nhân được khuyến nên tham khảo tư vấn y tế nếu cảm thấy đau nhức và đau khớp, cứng khớp hoặc khó khăn trong việc đi chuyển.

Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV hoặc HCV

Bệnh nhân bị viêm gan siêu vi B hoặc C mạn tính và được điều trị kết hợp kháng virus có nguy cơ gia tăng phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên gan và có khả năng gây tử vong. Lamivudine và tenofovir DF cũng có hoạt tính kháng HBV khi được sử dụng trong điều trị phối hợp thuốc kháng virus để kiểm soát lây nhiễm HIV. Kết hợp này chưa được nghiên cứu để điều trị HBV. Viên nén Lamivudine/Tenofovir DF (300/300mg) không được chỉ định cho điều trị nhiễm HBV mạn tính. Khi ngưng điều trị ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV và viêm gan B có thể liên quan tới sự gia tăng cấp tính nghiêm trọng của viêm gan. Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV khi ngưng viên nén Lamivudine/ Tenofovir DF (300/300mg) phải được theo dõi chặt chẽ cả hai mặt lâm sàng và thực nghiệm trong ít nhất sáu tháng sau khi ngưng điều trị. Ở những bệnh nhân có bệnh gan tiên triển hoặc xơ gan, không được khuyến cáo ngưng điều trị do đợt cấp sau điều trị của bệnh viêm gan vi có thể dẫn đến tình trạng viêm gan mất bù.

Bệnh gan

Bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan từ trước, bao gồm cả viêm gan mạn tiên triển, đã tăng tần số bất thường chức năng của gan trong quá trình kết hợp điều trị kháng virus và cần được theo dõi theo các tiêu chuẩn thực hành. Nếu có bằng chứng ngày càng xấu đi của bệnh gan ở những bệnh nhân này, phải xem xét việc gián đoạn hoặc ngừng điều trị.

Nhiễm acid lactic

Nhiễm acid lactic là một biến chứng hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, có khả năng đe dọa tính mạng, liên quan đến sử dụng thuốc ức chế men phiên mã ngược nucleoside. Một số hoạt chất khác của lớp thuốc này được biết là gây ra nhiễm acid lactic. Dữ liệu tiền lâm sàng và lâm sàng cho thấy nguy cơ xảy ra sự nhiễm acid lactic được xem như một hiệu ứng của lớp tương tự nucleoside, nhưng nguy cơ xảy ra là rất thấp đối với tenofovir disoproxil fumarate. Tuy nhiên, nguy cơ này không thể được loại trừ vì tenofovir có cấu trúc phân tử liên quan đến nucleoside. Bệnh nhân có triệu chứng thường có mức độ acid lactic > 5 mmol/lít và phải ngưng tất cả các NRTI. Nồng độ acid lactic > 10 mmol / lít thường là một cấp cứu y tế.



**Loạn đường mỡ (lipid/chất béo)**

Kết hợp điều trị kháng virus có liên quan đến việc tái phân bố chất béo của cơ thể (loạn đường lipid) ở những bệnh nhân nhiễm HIV. Trong khi một số loại thuốc kháng virus khác có bằng chứng đáng kể về các phản ứng bất lợi này, thì bằng chứng của tenofovir như một tác nhân gây loạn đường là yếu, thực sự chỉ xảy ra khi chuyển đổi từ một hoạt chất tương tự thymidine (ví dụ như stavudine) sang tenofovir đã cho thấy có sự gia tăng chất béo chân tay ở những bệnh nhân teo mỡ (lipodystrophy).

**Rối loạn chức năng của ty lạp thể**

Các chất tương tự nucleoside và nucleotide được chứng minh đã gây ra mức độ thiệt hại khác nhau lên ty thể *in vitro* và *in vivo*. Đã có báo cáo về rối loạn chức năng của ty thể ở trẻ sơ sinh nhiễm HIV khi phơi nhiễm nucleoside trong tử cung và/hoặc sau sinh đẻ. Các tác dụng phụ chủ yếu được báo cáo là những rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính) và rối loạn chuyển hóa (tăng acid lactic máu, tăng lipid máu). Những sự kiện này thường tạm thời. Một số rối loạn thần kinh khởi phát muộn đã được báo cáo (tăng trương lực, co giật, hành vi bất thường).

**Viêm tụy**

Điều trị với viên nén Lamivudine/Tenofovir DF (300/300mg) nên được dừng lại ngay lập tức nếu có dấu hiệu lâm sàng, các triệu chứng hoặc xét nghiệm bất thường gợi ý viêm tụy xảy ra.

**Tá dược Lactose (trong thành phần công thức)**

Những bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc hấp thu kém glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

**TƯƠNG TÁC THUỐC**

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn. Dựa trên kết quả của các thí nghiệm *in vitro* và theo đường thải trừ đã được biết của lamivudine và tenofovir, khả năng tương tác qua trung gian men CYP450 với các thuốc khác là thấp.

**Tương tác liên quan đến lamivudine**

- Dùng đồng thời với trimethoprim/sulfamethoxazole cho kết quả gia tăng 40% AUC (diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian) của lamivudine. Không cần phải điều chỉnh liều của viên nén Lamivudine/Tenofovir DF (300/300mg). Lamivudine không ảnh hưởng đến được động học của trimethoprim hoặc sulfamethoxazole.
- Chuyển hóa lamivudine không cần đến men isocytochrome P450 CYP3A, nên không có sự tương tác với những thuốc được chuyển hóa theo hệ thống men này.
- Vì có sự đề kháng chéo và thiếu các tác dụng bổ sung kháng virus, lamivudine không nên dùng chung với emtricitabine.

**Tương tác liên quan đến tenofovir disoproxil fumarate (TDF)**

- Didanosine : Khuyến cáo không được dùng đồng thời tenofovir DF với didanosin.
- Sản phẩm thuốc được thải trừ qua thận Do tenofovir chủ yếu được loại bỏ qua thận, nên dùng đồng thời tenofovir DF với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh bài tiết ở ống thận thông qua tác động của các protein vận chuyển hOAT 1, hoạt 3 hoặc 4 MRP (ví dụ như cidofovir) có thể làm tăng nồng độ huyết thanh của tenofovir và/hoặc các sản phẩm thuốc điều trị phối hợp.
- Tenofovir DF nên tránh dùng chung với một sản phẩm thuốc có độc tính trên thận. Ví dụ như aminoglycoside, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2.
- Do tacrolimus có thể ảnh hưởng đến chức năng thận, nên giám sát chặt chẽ khi được sử dụng đồng thời với tenofovir DF.

**Một số tương tác khác**

- Nếu atazanavir và viên nén Lamivudine/TDF (300/300mg) được dùng chung, nên dùng liều atazanavir 300 mg hàng ngày cùng với ritonavir 100 mg hàng ngày. Tăng phơi nhiễm tenofovir có thể làm tăng tác dụng phụ tiềm ẩn có liên quan tới tenofovir, bao gồm rối loạn thận. Chức năng thận nên được theo dõi chặt chẽ.
- Dùng đồng thời với Lopinavir/Ritonavir (400mg/100mg hai lần/ngày) : Khuyến cáo không cần điều chỉnh liều. Tăng phơi nhiễm tenofovir có thể làm tăng tác dụng phụ tiềm ẩn có liên quan tới tenofovir, bao gồm rối loạn thận. Chức năng thận nên được theo dõi chặt chẽ.
- Dùng đồng thời với Darunavir/Ritonavir (300mg/100mg hai lần/ngày) : Khuyến cáo không cần điều chỉnh liều. Tăng phơi nhiễm với tenofovir có thể làm tăng tác dụng phụ tiềm ẩn có liên quan tới

tenofovir, bao gồm rối loạn thận. Chức năng thận nên được theo dõi chặt chẽ.

- Dùng đồng thời với Entecavir (1 mg hàng ngày) : do tương tác được động học lâm sàng không đáng kể.
- Khuyến cáo không được dùng đồng thời với Adefovir dipivoxil

**Nghiên cứu được động học với các thuốc khác:**

không có tương tác được lâm sàng đáng kể khi viên nén Lamivudine/TDF (300/300mg) được dùng đồng thời với indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ritonavir tăng), rifampicin, methadone, ribavirin, tacrolimus hoặc các biện pháp tránh thai nội tiết tố norgestimat/ethinyl estradiol.

**Ảnh hưởng của thực phẩm:**

Tenofovir disoproxil fumarate phải được uống cùng với thực phẩm, thức ăn làm tăng sinh khả dụng của tenofovir.

**TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:**

**Thời kỳ mang thai**

Nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp của tenofovir DF có liên quan đến mang thai, đến phát triển bào thai, đến việc sinh nở hoặc sự phát triển sau khi sinh. Ở người, sự an toàn của tenofovir trong thai kỳ chưa được xác định đầy đủ. Số phơi nhiễm đầy đủ trong quý đầu đã được theo dõi, tuy nhiên, đã phát hiện ít nhất một sự gia tăng gấp đôi nguy cơ dị tật bẩm sinh tổng thể. Không thấy tăng dị tật bẩm sinh được nhìn thấy. Không làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh đã được báo cáo đối với lamivudine. Tuy nhiên, rủi ro cho, thai nhi không thể được loại trừ. Viên nén Lamivudin/Tenofovir DF (300/300mg) chỉ được sử dụng trong mang thai nếu các lợi ích được coi là lớn hơn những rủi ro cho thai nhi.

**Thời kỳ cho con bú**

Nghiên cứu trên động vật đã cho thấy tenofovir được bài tiết vào sữa. Người ta không biết liệu tenofovir được bài tiết vào sữa người mẹ hay không. Lamivudine được bài tiết vào sữa người mẹ đang cho con bú. Do đó không nên cho con bú mẹ.

**TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Không có nghiên cứu về tác động lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc được thực hiện. Tuy nhiên, chóng mặt đã được báo cáo trong quá trình điều trị với tenofovir disoproxil fumarate.

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

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

Tác dụng phụ được coi là có khả năng liên quan đến điều trị bằng lamivudine được liệt kê dưới đây theo hệ thống cơ thể, lớp nội tạng và tần số tuyệt đối.

Tần số được xác định là rất phổ biến ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10,000$ ), không rõ (tần số không thể được ước tính từ dữ liệu có sẵn).

**Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết**

Ít gặp (giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu (đôi khi nặng), giảm tiểu cầu) / Rất hiếm gặp (hồng cầu ngưng phát triển tạo hình)

**Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng**

Rất phổ biến (hạ phosphate máu) / Hiếm gặp (nhiễm toan lactic) / Không rõ (hạ kali máu)

**Rối loạn hệ thần kinh**

Rất phổ biến (chóng mặt) / Thường gặp (đau đầu và mắt ngủ) / Rất hiếm gặp (bệnh thần kinh ngoại vi - dị cảm)

**Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất**

Thường gặp (ho, triệu chứng sổ mũi) / Rất hiếm gặp (khó thở)

**Rối loạn tiêu hóa**

Rất phổ biến (tiêu chảy, buồn nôn, nôn) / Thường gặp (đau bụng, chuột rút, đầy hơi) / Hiếm gặp (viêm tụy, amylase huyết thanh tăng cao)

**Rối loạn gan mật**

Ít gặp (men gan tăng cao thoáng qua) / Hiếm gặp (viêm gan) / Không rõ (gan nhiễm mỡ gan)

**Rối loạn da và mô dưới da**

Thường gặp (phát ban, rụng tóc)

**Rối loạn cơ xương và mô liên kết**

Thường gặp (đau khớp, rối loạn cơ bắp) / Không rõ (tiêu cơ vân, nhuyễn xương (biểu hiện như đau xương và thường xuyên góp phần làm gãy xương), yếu cơ, đau cơ, hoại tử xương).

**Rối loạn thận và tiết niệu:**

Hiếm gặp (suy thận cấp, suy thận, viêm ống lượn gần tiểu quản thận (bao gồm hội chứng Fanconi), tăng creatinine huyết thanh) / Rất hiếm gặp (hoại tử ống thận cấp tính) / Không rõ (viêm thận (kể cả viêm thận kẽ cấp tính), sỏi thận nhọt do thận - nephrogenic)

**Rối loạn chung và rối loạn khi điều trị**

Thường gặp (mệt mỏi, khó chịu, sốt) / Rất hiếm gặp (suy nhược) / Không rõ (hội chứng phục hồi miễn dịch).

Hướng dẫn cách xử trí ADR : Phải ngừng dùng thuốc ngay và tham vấn bác sĩ chuyên khoa điều trị.

**QUÁ LIỀU**

Nếu bị quá liều, bệnh nhân phải được theo dõi bằng chứng về ngộ độc, và áp dụng điều trị hỗ trợ tiêu chuẩn khi cần thiết. Tenofovir có thể được loại bỏ bằng cách chạy thận nhân tạo, độ thanh thải trung bình do chạy thận nhân tạo của tenofovir là 134 ml / phút. Việc loại bỏ tenofovir bằng thẩm phân phúc mạc chưa được nghiên cứu. Do một lượng không đáng kể của lamivudine được loại bỏ sau 4 giờ chạy thận nhân tạo, nên việc cấp cứu khi liên tục chạy thận phúc mạc

và thẩm phân phúc mạc tự động không biết có cung cấp lợi ích lâm sàng trong sự kiện quá liều lamivudine hay không.

**ĐÓNG GÓI :** Hộp 3 vi – Vi 10 viên.

**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 TRON VEN

Sản xuất tại:  
CTY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SA VI **SaVipharma** J.S.C  
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q.7, TP.HCM  
Điện thoại : (84.8) 37700142-143-144  
Fax : (84.8) 37700145

Tp. HCM, ngày 01 tháng 08 năm 2013

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC  
PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (KH - CN)



DR. NGUYEN HUU MINH



TU. CỤC TRƯỞNG  
P. TRƯỞNG PHÒNG  
Đỗ Minh Hùng