

Rx Thuốc bán theo đơn

Tenofovir

Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg

Hộp 3 vỉ x 10 viên nang cứng

Mp MEDIPLANTEX




THÀNH PHẦN: Mỗi viên chứa
Tenofovir disoproxil fumarat.....300 mg
Tá dược.....vừa đủ 1 viên nang cứng
**CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG,
LIỀU DÙNG VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:**
Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp
TIÊU CHUẨN: TCCS

BẢO QUẢN: Nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C
SĐK/ Reg.No:
ĐỀ THUỐC XA TÂM TAY CỦA TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
Nhà sản xuất:
CÔNG TY CP DƯỢC TRUNG ƯƠNG MEDIPLANTEX
358 đường Giải Phóng, Phương Liệt, Thanh Xuân, Hà Nội
SX tại: NMDP số 2, Trung Hậu, Tiên Phong, Mê Linh, Hà Nội

Rx Prescription drug

Tenofovir

Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg

Box of 3 blisters x 10 capsules

Mp MEDIPLANTEX

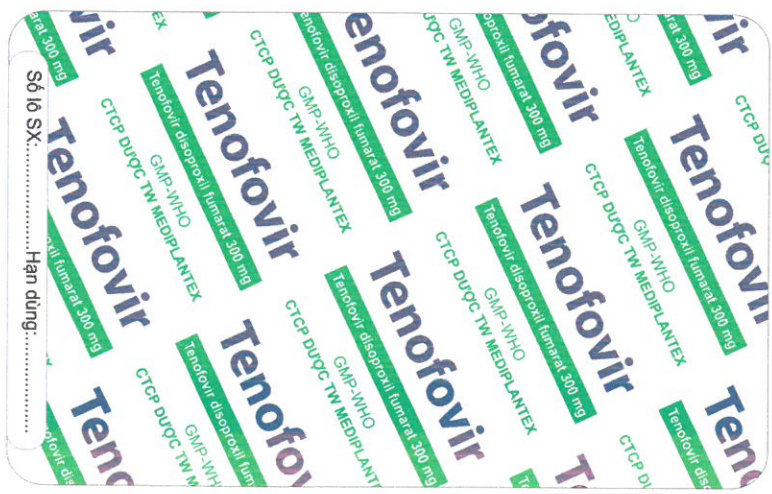



**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 27/02/2019

COMPOSITION: Each tablet contains
Tenofovir disoproxil fumarate.....300 mg
Excipients.....q.s.f 1 capsule
**INDICATION, CONTRA- INDICATION,
ADMINISTRATION DOSAGE AND OTHER
INFORMATION:** See the leaflet enclosed
SPECIFICATION: Manufacturer's

STORAGE: Stored in a dry place, protected from light,
below 30°C
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ CAREFULLY DIRECTION BEFORE USE
Số lô SX/ Lot:
Ngày SX/ Mfd:
Hạn dùng/ Exp:



Hà nội, ngày 12 tháng 06 năm 2018



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Nguyễn Tiên Phong

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Tên thuốc

Rx **TENOFOVIR**

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn trước khi dùng

Đề xa tầm tay trẻ em

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

Thành phần cấu tạo:

Mỗi viên chứa

Thành phần dược chất: Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, natri croscarmellose, microcrystalline cellulose, PVP K30, Poloxamer 407, crospovidon, aerosil, magnesi stearat, vỏ nang cứng số 0 vừa đủ 1 viên.

Dạng bào chế: Viên nang cứng

Mô tả dạng bào chế: Viên nang cứng số 0, một đầu màu đỏ, một đầu màu vàng.

Chỉ định

Điều trị nhiễm viêm gan B

Chỉ định điều trị viêm gan B mạn tính với:

- Bệnh gan có chức năng gan còn bù, có chứng cứ virus tích cực nhân lên, tăng ALT kéo dài và bằng chứng mô học của viêm gan hoạt động và hoặc/xơ hóa.
- Bằng chứng virus viêm gan B kháng lamivudin.
- Bệnh gan với chức năng gan mất bù.

Tenofovir disoproxil fumarat được chỉ định điều trị viêm gan B mạn tính ở trẻ em từ 12 đến 18 tuổi với:

- Bệnh gan có chức năng gan còn bù, có chứng cứ hoạt động nhân lên của virus, liên tục tăng ALT và bằng chứng mô học của viêm gan hoạt động và/hoặc xơ hóa.

Điều trị nhiễm HIV-1

Chỉ định phối hợp với thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm HIV-1 ở người trưởng thành.

Tenofovir disoproxil fumarat cũng được chỉ định điều trị nhiễm HIV-1 ở trẻ em từ 12 – 18 tuổi trong trường hợp kháng thuốc ức chế enzym sao chép ngược nucleotid hoặc loại trừ phác đồ điều trị ban đầu do độc tính.

Sự lựa chọn tenofovir disoproxil fumarat để điều trị nhiễm HIV ở bệnh nhân đã điều trị kháng retrovirus nên dựa trên xét nghiệm kháng virus cá nhân và lịch sử điều trị của bệnh nhân.

Liều dùng và cách dùng

Điều trị nên được bắt đầu bởi bác sỹ có kinh nghiệm trong quản lý nhiễm HIV và/hoặc điều trị viêm gan B mạn tính.

Cách dùng

- Thuốc nên được uống cùng với bữa ăn.
- Quên uống thuốc: Nếu bệnh nhân quên uống thuốc trong vòng 12 giờ so với thời gian thường xuyên sử dụng thì nên uống càng sớm càng tốt cùng với thức ăn và tiếp tục lịch uống thuốc bình thường. Nếu đã quên quá 12 giờ và đã gần thời gian uống liều tiếp theo thì không nên uống liều đã quên và chỉ cần tiếp tục lịch trình uống thuốc thông thường.
- Nếu bệnh nhân bị nôn trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc thì cần uống một viên khác thay thế. Nếu bị nôn sau khi uống thuốc quá 1 giờ thì không cần phải uống liều thay thế.

Liều lượng:

Người lớn:

Liều khuyến cáo để điều trị HIV hoặc điều trị viêm gan B mạn tính là một viên/ngày (300 mg tenofovir disoproxil fumarat), uống cùng với bữa ăn.

Trường hợp viêm gan B mạn tính: hiện nay chưa rõ liệu trình điều trị tối ưu, có thể xem xét ngừng thuốc khi:

- Ở những người bệnh nhân dương tính với AgHBe, không xơ gan: Điều trị ít nhất 6-12 tháng sau khi xác định có huyết thanh chuyển đổi Hbe (AgHbe (-), không phát hiện được ADN của virus viêm gan B và có kháng -Hbe) hoặc tới khi có huyết thanh chuyển đổi HBs hoặc khi thấy thuốc mất tác dụng. Tỷ lệ ALT huyết thanh và ADN virus viêm gan B phải được kiểm tra đều đặn sau khi ngừng điều trị để phát hiện bất cứ một tái phát nào muộn.
- Ở người bệnh âm tính với AgHBe, không xơ gan: Điều trị kéo dài cho đến khi có huyết thanh chuyển đổi HBs hoặc khi thấy thuốc mất tác dụng. Trong trường hợp điều trị kéo dài trên 2 năm nên được đánh giá đều đặn để đánh giá xem theo đuổi điều trị như vậy có phù hợp với người bệnh không.

Trẻ em

HIV-1: Trẻ vị thành niên từ 12 đến <18 tuổi và cân nặng ≥ 35 kg, liều khuyến cáo là một viên/ngày (300 mg tenofovir disoproxil fumarat), uống cùng với bữa ăn.

Viêm gan B: Trẻ vị thành niên từ 12 đến <18 tuổi và cân nặng ≥ 35 kg, liều khuyến cáo là một viên/ngày (300 mg tenofovir disoproxil fumarat), uống cùng với bữa ăn. Hiện nay chưa rõ thời gian điều trị tối ưu.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi: Không có dữ liệu để khuyến cáo liều sử dụng cho bệnh nhân trên 65 tuổi.

Bệnh nhân suy thận: Tenofovir được thải trừ bằng cách bài tiết qua thận và tiếp xúc với tenofovir tăng ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận.

- Người lớn suy thận:

Có ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat ở những bệnh nhân trưởng thành bị suy thận vừa và nặng (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút) và dữ liệu an toàn lâu dài chưa được đánh giá cho bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin từ 50-80 ml/phút). Do đó ở bệnh nhân người lớn bị suy thận chỉ nên sử dụng tenofovir disoproxil fumarat nếu các lợi ích tiềm năng

của việc điều trị được coi là lớn những rủi ro tiềm ẩn. Có thể sử dụng tenofovir disoproxil dạng cốm với hàm lượng tenofovir disoproxil (dạng fumarat) là 33 mg/gam để điều chỉnh giảm liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút.

Trong trường hợp không thể sử dụng thuốc hạt của tenofovir disoproxil fumarat và không có điều trị thay thế có sẵn, có thể kéo dài khoảng thời gian dùng liều tenofovir disoproxil fumarat 300 mg.

Suy thận nhẹ (ClCr từ 50-80 ml/phút)

Dựa vào dữ liệu hạn chế trên lâm sàng, dùng liều một viên/ngày ở bệnh nhân suy thận nhẹ.

Suy thận vừa (ClCr từ 30-49 ml/phút)

Trong trường hợp không có phương án thay thế. Có thể kéo dài khoảng thời gian sử dụng liều 1 viên tenofovir disoproxil fumarat 300 mg. Có thể dùng liều 1 viên tenofovir disoproxil fumarat 300 mg mỗi 48 giờ dựa trên mô hình dữ liệu dược động học liều duy nhất trong các đối tượng âm tính với HIV và không nhiễm viêm gan B nhưng bị suy thận với các mức độ khác nhau, trong đó các cá bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối cần phải lọc máu, nhưng chưa được xác nhận trên nghiên cứu lâm sàng.

Suy thận nặng (ClCr <30 ml/phút) và bệnh nhân chạy thận nhân tạo

Trong trường hợp không có phương án thay thế. Khoảng thời gian sử dụng liều 1 viên tenofovir disoproxil fumarat 300 mg như sau:

Suy thận nặng (ClCr <30 ml/phút): Dùng liều 1 viên sau mỗi 72-96 giờ (liều 2 lần/tuần).

Bệnh nhân chạy thận nhân tạo: Có thể dùng 1 viên/tuần, sau khi hoàn thành phiên chạy thận nhân tạo.

Những điều chỉnh khoảng thời gian giữa 2 liều chưa được xác nhận trong các nghiên cứu lâm sàng. Các mô phỏng cho thấy cách kéo dài khoảng các liều tenofovir disoproxil fumarat 300 mg không phải là tối ưu và có thể dẫn tới tăng độc tính và phản ứng có thể không đầy đủ. Do đó đáp ứng lâm sàng và chức năng thận nên được theo dõi chặt chẽ.

Bệnh nhân có ClCr <10 ml/phút và không chạy thận nhân tạo: Không khuyến cáo sử dụng tenofovir disoproxil fumarat.

- Bệnh nhi suy thận: Không khuyến cáo sử dụng tenofovir disoproxil fumarat ở những bệnh nhi suy thận.

Bệnh nhân suy gan:

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

Nếu ngừng sử dụng tenofovir disoproxil fumarat ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính có hoặc không có đồng nhiễm HIV, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ bằng chứng của các đợt cấp viêm gan.

Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất thành phần tá dược nào của thuốc.

Cảnh báo đặc biệt và thận trọng đặc biệt khi sử dụng thuốc.

Cảnh báo chung:

Xét nghiệm kháng thể HIV nên được đề nghị cho tất cả các bệnh nhân bị nhiễm viêm gan B trước khi điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat.

HIV-1: Mặc dù ảnh hưởng của sự ức chế virus với thuốc kháng virus đã được chứng minh làm giảm đáng kể nguy cơ lây nhiễm bệnh qua đường tình dục tuy nhiên không loại bỏ hoàn toàn nguy cơ lây nhiễm. Do đó vẫn phải sử dụng các biện pháp phòng ngừa.

Viêm gan B mạn tính: Bệnh nhân cần được thông báo rằng tenofovir disoproxil fumarat chưa được chứng minh có khả năng ngăn chặn nguy cơ lây truyền HBV sang người khác qua đường tình dục hay đường máu. Cần phải tiếp tục sử dụng các biện pháp phòng ngừa lây nhiễm.

Sử dụng đồng thời với các thuốc khác:

Không sử dụng đồng thời với các thuốc khác có chứa tenofovir disoproxil fumarat hoặc tenofovir alafenamid

Không được sử dụng đồng thời với adefovir.

Sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat với didanosin không được khuyến cáo. Sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat và didanosin cho kết quả làm tăng tiếp xúc của didanosin lên 40-60% và làm tăng nguy cơ tác dụng phụ liên quan đến didanosin. Đã có báo cáo về các phản ứng phụ hiếm gặp như viêm tụy, nhiễm toan do acid lactic, đôi khi gây tử vong. Sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat và didanosin ở liều 400 mg mỗi ngày có liên quan đến sự giảm đáng kể số lượng tế bào CD4, có thể do sự tương tác nội bào tăng phosphoryl hóa (hoạt hóa) didanosin. Đã có báo cáo về tỉ lệ thất bại cao khi giảm liều 250 mg didanosin và phối hợp với tenofovir disoproxil fumarat trong một số thử nghiệm kết hợp để điều trị HIV-1.

Liệu pháp điều trị 3 thuốc nucleosides/nucleotides

Đã có báo cáo về tỉ lệ cao thất bại trong điều trị và xuất hiện kháng thuốc ở giai đoạn sớm ở bệnh nhân HIV khi tenofovir disoproxil fumarat được kết hợp với lamivudin và abacavir cũng như với lamivudin và didanosin với chế độ 1 lần 1 ngày.

Ảnh hưởng trên thận và xương ở người trưởng thành

Ảnh hưởng trên thận

Tenofovir chủ yếu đào thải qua thận. Suy thận, suy thận cấp, creatinin tăng cao, giảm phosphat huyết, các bệnh trên ống lượn gần (bao gồm cả hội chứng Fanconi) đã được báo cáo khi sử dụng tenofovir disoproxil fumarat trên lâm sàng.

Theo dõi chức năng thận.

Khuyến cáo phải tính độ thanh thải creatinin trên tất cả các bệnh nhân trước khi điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat và phải theo dõi chức năng thận (độ thanh thải creatinin, photphat huyết thanh) sau 2-4 tuần điều trị, sau 3 tháng điều trị và mỗi 3-6 tháng sau đó ở những bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ trên thận. Những bệnh nhân có nguy cơ suy thận, cần thiết phải giám sát chức năng thận thường xuyên hơn.

Đánh giá chức năng thận

Nếu phosphat huyết thanh <1,5 mg/dl (0,48mmol/l) hoặc thanh thải creatinin giảm xuống dưới 50 ml/phút ở bất kỳ bệnh nhân người lớn uống tenofovir disoproxil fumarat, chức năng thận nên được đánh giá lại trong vòng 1 tuần bao gồm đo nồng độ glucose trong máu, kali trong máu và nồng độ glucose trong nước tiểu. Cũng nên xem xét điều trị gián đoạn tenofovir disoproxil fumarat ở những bệnh nhân người lớn có độ thanh thải creatinin giảm xuống dưới 50 ml/phút hoặc giảm photphat

huyết thanh xuống dưới 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Điều trị gián đoạn tenofovir disoproxil fumarat cũng nên được xem xét trong những trường hợp suy giảm chức năng thận và không có nguyên nhân nào khác được xác định.

Sử dụng đồng thời các thuốc và nguy cơ nhiễm độc thận.

Nên tránh sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat với một thuốc có khả năng gây độc cho thận (ví dụ aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2). Nếu không tránh được phải sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat với tác nhân gây độc cho thận thì nên theo dõi chức năng thận hàng tuần.

Đã có báo cáo về các trường hợp suy thận cấp sau khi bắt đầu dùng liều cao hoặc dùng nhiều thuốc chống viêm NSAID ở những bệnh nhân điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat kèm theo các nguy cơ rối loạn chức năng thận. Nếu sử dụng tenofovir disoproxil fumarat phối hợp với NSAID, chức năng thận nên được theo dõi đầy đủ.

Một nguy cơ suy thận khác đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng tenofovir disoproxil fumarat kết hợp với ritonavir hoặc cobicistat để tăng cường chất ức chế protease. Cần thiết phải giám sát chặt chẽ chức năng thận ở những bệnh nhân này. Ở những bệnh nhân có nguy cơ suy thận, phải đánh giá cẩn thận việc sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat với thuốc làm tăng cường chất ức chế protease.

Tenofovir disoproxil fumarat chưa được đánh giá lâm sàng trên bệnh nhân sử dụng các sản phẩm thuốc cùng đường thải trừ trên thận, bao gồm các protein vận chuyển là các chất mang anion hữu cơ (hOAT) 1 và 3 hoặc MRP 4 (ví dụ cidofovir, được biến đổi như một sản phẩm gây độc trên thận). Các protein vận chuyển có thể chịu trách nhiệm tiết ở ống thận, giúp thận thải trừ tenofovir và cidofovir. Do đó được động học của các sản phẩm thuốc cùng đường thải trừ trên thận với các protein vận chuyển là hOAT và 3 hoặc MRP 4 có thể bị thay đổi nếu chúng được sử dụng phối hợp. Trừ khi thực sự cần thiết, không nên sử dụng đồng thời các thuốc có cùng đường thải trừ trên thận, nhưng nếu bắt buộc phải sử dụng đồng thời, phải theo dõi chức năng thận hàng tuần.

Suy thận

Dữ liệu an toàn trên thận của tenofovir disoproxil fumarat với bệnh nhân trưởng thành có chức năng thận suy giảm (độ thanh thải creatinin < 80ml/phút) được nghiên cứu ở mức độ rất hạn chế.

Bệnh nhân trưởng thành có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút, bao gồm bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Có ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat ở bệnh nhân có chức năng thận suy giảm. Do đó chỉ nên sử dụng tenofovir disoproxil fumarat nếu lợi ích tiềm năng của việc điều trị lớn hơn những rủi ro tiềm ẩn. Ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) và ở những bệnh nhân chạy thận nhân tạo không khuyến cáo sử dụng tenofovir disoproxil fumarat. Nếu không có sẵn điều trị thay thế, phải điều chỉnh thời gian giữa 2 liều và phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

Ảnh hưởng trên xương.

Ở những bệnh nhân bị nhiễm HIV, trong 144 tuần nghiên cứu lâm sàng, so sánh sử dụng tenofovir disoproxil fumarat với stavudin kết hợp cùng lamivudin và efavirenz ở bệnh nhân trưởng thành điều

trị HIV lần đầu quan sát thấy có sự giảm nhẹ mật độ xương (BMD) của xương hông và đùi ở cả 2 nhóm điều trị. Sự giảm mật độ xương của cột sống và những thay đổi trong dấu ấn sinh học xương từ đường cơ sở là cao hơn đáng kể ở nhóm điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat trong 144 tuần. Giảm mật độ xương hông lớn hơn đáng kể ở nhóm này trong 96 tuần. Tuy nhiên, không có gia tăng nguy cơ gãy xương hay bằng chứng lâm sàng liên quan đến những bất thường của xương trong 144 tuần.

Trong các nghiên cứu khác, mức giảm mật độ xương rõ rệt nhất được nhìn thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat như là một phần của phác đồ có chứa một chất làm tăng cường ức chế protease. Cần xem xét thay thế phác đồ điều trị này ở những bệnh nhân loãng xương mà có nguy cơ gãy xương cao.

Các bất thường về xương có thể liên quan với những bệnh trên tiểu quản ống lượn gợn.

Ảnh hưởng trên thân và xương ở bệnh nhi

Chưa chắc chắn về những ảnh hưởng lâu dài trên xương và độc tính trên thận. Vì vậy cần được xem xét ở nhiều khía cạnh cho từng trường hợp cụ thể về cán cân lợi ích/nguy cơ của điều trị, lựa chọn việc giám sát thích hợp trong quá trình điều trị và xem xét sự bổ sung cần thiết.

Ảnh hưởng trên thận.

Phản ứng có hại trên tiểu quản ống lượn gợn ở những bệnh nhi nhiễm HIV-1 từ 2-12 tuổi gần đã được báo cáo trong nghiên cứu lâm sàng.

Theo dõi chức năng thận

Chức năng thận (độ thanh thải creatinin và phosphat huyết thanh) cần được đánh giá trước khi điều trị và theo dõi trong quá trình điều trị như ở bệnh nhân trưởng thành.

Đánh giá chức năng thận

Nếu phosphat huyết thanh $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/lit) ở bất kỳ bệnh nhi sử dụng tenofovir disoproxil fumarat, nên được đánh giá lại chức năng thận trong vòng 1 tuần bao gồm đo glucose máu, kali máu và nồng độ glucose nước tiểu. Nếu nghi ngờ hoặc phát hiện bất thường ở thận cần tham khảo ý kiến của bác sỹ chuyên khoa thận để xem xét ngừng điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat. Ngừng điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat cũng nên được xem xét trong trường hợp giảm dần chức năng thận mà không có nguyên nhân nào khác được xác định.

Sử dụng đồng thời các thuốc và nguy cơ nhiễm độc thận

Áp dụng khuyến cáo tương tự như ở bệnh nhân trưởng thành.

Suy thận

Không khuyến cáo sử dụng tenofovir disoproxil fumarat ở bệnh nhi bị suy thận. Không nên bắt đầu điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat ở bệnh nhi suy thận và nên ngừng điều trị ở bệnh nhi phát triển suy thận khi điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat.

Ảnh hưởng trên xương

Tenofovir disoproxil fumarat có thể gây giảm mật độ xương. Hiện chưa rõ thay đổi mật độ xương do tenofovir disoproxil fumarat có ảnh hưởng đến sự khỏe mạnh lâu dài của xương hay nguy cơ gãy xương trong tương lai.

Nếu nghi ngờ hoặc phát hiện những bất thường về xương ở bệnh nhân nhi khoa, cần tham khảo ý kiến của bác sĩ nội tiết và hoặc bác sĩ chuyên khoa thận.

Bệnh gan

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

Có ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat ở những bệnh nhân bị nhiễm HBV với bệnh gan mất bù và những người có chỉ số Child-Pugh-Turcotte (CPT)>9. Những đối tượng này có nguy cơ gặp những phản ứng có hại nghiêm trọng ở gan hoặc thận cao hơn. Do đó cần theo dõi chặt chẽ những thông số của gan và thận ở những bệnh nhân này.

Các đợt cấp viêm gan B

Bùng phát trong quá trình điều trị: Các đợt tự phát trong viêm gan B mạn tính là tương đối phổ biến và được đặc trưng bởi sự tăng thoáng qua ALT huyết thanh. Sau khi bắt đầu điều trị kháng virus, ALT huyết thanh có thể tăng ở một số bệnh nhân. Ở những bệnh nhân có bệnh gan còn bù, sự tăng ALT huyết thanh thường không kèm theo sự gia tăng nồng độ bilirubin huyết thanh hoặc gan mất bù. Bệnh nhân sơ gan có nguy cơ cao hơn gan mất bù sau khi viêm gan trầm trọng, do đó cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị.

Bùng phát sau khi ngừng điều trị: Các đợt viêm gan cấp tính cũng được báo cáo ở những bệnh nhân đã ngừng điều trị viêm gan B. Các đợt cấp sau điều trị thường kết hợp với ADN của HBV tăng cao, và đa số là tự hạn chế. Tuy nhiên, đã có báo cáo về các đợt cấp nặng, bao gồm cả tử vong. Chức năng gan nên được theo dõi trong khoảng thời gian lặp lại cả trên lâm sàng và xét nghiệm trong ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị viêm gan B. Có thể bắt đầu điều trị lại viêm gan B nếu thích hợp. Ở những bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, không khuyến cáo ngừng điều trị vì sau đợt điều trị có thể dẫn tới gan mất bù.

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

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

Đồng nhiễm HIV-1 và viêm gan B: Do nguy cơ phát triển kháng thuốc của virus HIV, tenofovir disoproxil fumarat chỉ nên được sử dụng như là 1 phần kết hợp của phác đồ điều trị kháng virus trên bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV. Bệnh nhân có rối loạn chức năng gan trước đó bao gồm viêm gan mạn tính đang hoạt động, có tăng tần suất các bất thường của chức năng gan khi kết hợp điều trị kháng virus cần được giám sát. Nếu có bằng chứng bệnh gan xấu đi ở những bệnh nhân này, cần xem xét gián đoạn hoặc ngừng điều trị. Tuy nhiên cần lưu ý sự gia tăng ALT có thể là một phần của sự thanh thải HBV trong quá trình điều trị.

Sử dụng cùng với thuốc kháng virus viêm gan C

Sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat với ledipasvir/sofosbuvir đã được chứng minh là làm tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương, đặc biệt khi sử dụng cùng với phác đồ điều trị HIV có chứa tenofovir disoproxil fumarat và một chất tăng cường dược lực (ritonavir hoặc cobicistat). Sự an toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi sử dụng cùng với ledipasvir/sofosbuvir và một chất tăng cường dược lực chưa được thiết lập. Những rủi ro tiềm ẩn và lợi ích khi sử dụng đồng thời

ledipasvir/sofosbuvir và tenofovir disoproxil fumarat kết hợp với chất tăng cường thuốc ức chế protease HIV (ví dụ atazanavir hoặc darunavir) cần được xem xét, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ rối loạn chức năng thận. Bệnh nhân sử dụng đồng thời ledipasvir/sofosbuvir với tenofovir disoproxil fumarat và một chất tăng cường thuốc ức chế protease HIV nên được theo dõi các phản ứng có hại liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat.

Trong lượng và thông số trao đổi chất

Sự gia tăng trọng lượng cơ thể và nồng độ lipid máu, glucose máu có thể xảy ra trong quá trình điều trị kháng virus. Những thay đổi này có thể một phần liên quan tới điều trị bệnh và phong cách sống. Đối với tăng lipid máu, một số trường hợp có bằng chứng do ảnh hưởng của việc điều trị. Trong khi tăng cân thì không có bằng chứng liên quan rõ rệt ở bất kỳ điều trị nào. Việc giám sát chỉ số lipid và glucose máu nên tham khảo các hướng dẫn về điều trị HIV đã được thiết lập. Rối loạn lipid máu cần được quản lý một cách thích hợp trên lâm sàng.

Rối loạn chức năng của ty lạp thể khi tiếp xúc với thuốc trong tử cung

Các thuốc có cấu tạo tương tự nucleotid có thể ảnh hưởng đến chức năng của ty lạp thể ở mức độ khác nhau, rõ rệt nhất với stavudin, didanosin, zidovudin. Đã có báo cáo về rối loạn chức năng của ty lạp thể ở trẻ âm tính với HIV tiếp xúc với thuốc cấu trúc nucleotid trong tử cung và hoặc ngay sau khi sinh, chủ yếu ở những phác đồ điều trị có chứa zidovudin. Các phản ứng có hại chính được báo cáo bao gồm rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu) và các rối loạn chuyển hóa (tăng lactat, máu nhiễm mỡ). Những rối loạn này thường là tạm thời. Rối loạn thần kinh khởi phát muộn được báo cáo là hiếm gặp (tăng trương lực cơ, co giật, hành vi bất thường), cho dù vẫn chưa xác định được những rối loạn về thần kinh là thoáng qua hay là vĩnh viễn. Cần xem kỹ lưỡng những biểu hiện này ở những trẻ em tiếp xúc với thuốc có cấu trúc nucleotit trong tử cung mà có những triệu chứng lâm sàng nặng không rõ nguyên nhân, đặc biệt là những triệu chứng về thần kinh. Những biểu hiện này không ảnh hưởng đến các khuyến nghị hiện tại về sử dụng liệu pháp kháng retrovirus ở phụ nữ mang thai để ngăn ngừa lây nhiễm HIV.

Hội chứng tái kích hoạt miễn dịch

Ở những bệnh nhân HIV bị suy giảm miễn dịch nặng, tại thời điểm sử dụng phác đồ điều trị kháng virus, phản ứng viêm do các mầm bệnh cơ hội còn sót lại có thể gây ra các triệu chứng lâm sàng nghiêm trọng. Thông thường, những phản ứng này được quan sát trong vòng vài tuần hoặc tháng đầu tiên khi sử dụng phác đồ kết hợp điều trị kháng virus, ví dụ liên quan có thể là viêm võng mạc do cytomegalovirus, nhiễm mycobacteria cục bộ hay tổng quát, viêm phổi do nấm *Pneumocystis jirovecii*. Bất kỳ triệu chứng viêm nào cũng cần được đánh giá và tổ chức điều trị khi cần thiết.

Rối loạn tự miễn dịch (như bệnh Graves) cũng được báo cáo vào thời điểm tái kích hoạt miễn dịch. Tuy nhiên thời điểm khởi phát có thể khá khác nhau, và có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

Hoại tử xương

Mặc dù nguyên nhân do nhiều yếu tố (bao gồm sử dụng corticosteroid, nghiện rượu, suy giảm miễn dịch nặng, người có chỉ số khối cơ thể cao), các trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo, đặc biệt là những bệnh nhân HIV đã tiếp xúc lâu dài với phác đồ kết hợp điều trị kháng virus. Bệnh nhân cần

tham khảo tư vấn của nhân viên y tế nếu cảm thấy đau nhức khớp, cứng khớp hoặc khó khăn trong việc di chuyển.

Người cao tuổi

Tenofovir disoproxil fumarat chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân trên 65 tuổi. Người cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận, do đó nên thận trọng khi sử dụng tenofovir disoproxil fumarat để điều trị cho bệnh nhân cao tuổi.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú. Ảnh hưởng của thuốc tới khả năng sinh sản.

Thời kỳ mang thai

Có đủ dữ liệu ở phụ nữ có thai cho thấy không có dị tật hoặc độc tính với thai nhi/trẻ sơ sinh có liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat. Nghiên cứu trên động vật không cho thấy độc tính tới quá trình sinh sản. Có thể xem xét sử dụng tenofovir disoproxil fumarat trong quá trình mang thai nếu thấy cần thiết.

Phụ nữ đang cho con bú

Tenofovir đã được chứng minh có thể bài tiết qua sữa mẹ. Hiện chưa có đủ thông tin về những tác động của tenofovir đối với trẻ sơ sinh. Vì vậy không nên sử dụng tenofovir disoproxil fumarat trong thời gian đang cho con bú.

Theo nguyên tắc chung, khuyến cáo phụ nữ bị nhiễm HIV và HBV không cho con bú để tránh lây nhiễm HIV và HBV cho trẻ sơ sinh.

Khả năng sinh sản

Dữ liệu lâm sàng về tác động của tenofovir disoproxil fumarat tới khả năng sinh sản ở người còn hạn chế. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại của tenofovir disoproxil fumarat tới khả năng sinh sản.

Tác động lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên bệnh nhân cần được thông báo rằng đã có báo cáo về biểu hiện chóng mặt trong quá trình điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat.

Tương tác với các thuốc khác, các dạng tương tác khác.

Nghiên cứu tương tác thuốc mới chỉ được thực hiện trên người trưởng thành.

Dựa trên các kết quả nghiên cứu in vitro và những hiểu biết về con đường đào thải tenofovir, khả năng tương tác qua trung gian CYP450 của tenofovir với các thuốc khác là khá thấp.

Không khuyến khích sử dụng đồng thời:

Không sử dụng đồng thời với các thuốc khác có chứa tenofovir disoproxil fumarat hoặc tenofovir alafenamid.

Tenofovir disoproxil fumarat không nên sử dụng đồng thời với adefovir dipivoxil.

Didanosin

Không khuyến nghị sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat và didanosin.

Các thuốc thải trừ qua thận.

Tenofovir chủ yếu được thải trừ qua thận. Sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh tiết qua ống thận thông qua các protein vận chuyển hOAT 1, hOAT 3 hoặc MRP 4 (ví dụ cidofovir) có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của tenofovir và/hoặc các thuốc cùng phối hợp điều trị.

Nên tránh sử dụng tenofovir disoproxil fumarat gần hoặc đồng thời với các sản phẩm thuốc gây độc cho thận. Một số ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn: aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2.

Mặc dù tacrolimus có thể ảnh hưởng đến chức năng thận. Khuyến nghị giám sát chặt chẽ khi sử dụng chung với tenofovir disoproxil fumarat nhưng không giới hạn.

Các dạng tương tác khác

(Ghi chú “b.i.d.” là hai lần mỗi ngày, “q.d.” là một lần mỗi ngày).

Dùng phối hợp với thuốc ức chế enzyme protease

Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil fumarat (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.): làm giảm tiếp xúc của atazanavir, tăng tiếp xúc của tenofovir, do đó có thể là tăng tác dụng phụ liên quan đến tenofovir bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận. Không có khuyến nghị về điều chỉnh liều.

Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil fumarat (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./300 mg q.d.): Không có ảnh hưởng đáng kể trên các thông số dược động học của Lopinavir/Ritonavir. Tăng tiếp xúc của tenofovir, do đó có thể là tăng tác dụng phụ liên quan đến tenofovir bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận. Không có khuyến nghị về điều chỉnh liều.

Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil fumarat (300 mg/100 mg b.i.d./300 mg q.d.): Không có ảnh hưởng đáng kể trên các thông số dược động học của Darunavir. Tăng tiếp xúc của tenofovir, do đó có thể là tăng tác dụng phụ liên quan đến tenofovir bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận. Không có khuyến nghị về điều chỉnh liều.

Phối hợp thuốc kháng virus cấu trúc nucleotid ức chế enzyme sao mã ngược (NRTIs) khác

Didanosin: Sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat với didanosin cho kết quả làm tăng tiếp xúc của didanosin 40-60%, do đó làm tăng nguy cơ xảy ra phản ứng phụ liên quan đến didanosin. Hiếm gặp như viêm tụy, nhiễm toan do acid lactic, hoặc tử vong đã được báo cáo. Sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat và didanosin liều 400 mg/ngày có liên quan đến việc giảm đáng kể số lượng tế bào CD4, nguyên nhân có thể là do tương tác nội bào tăng phosphoryl hóa didanosin. Việc giảm liều didanosin xuống 250 mg và phối hợp điều trị với tenofovir disoproxil fumarat đã có báo cáo về tỉ lệ thất bại cao trong một số thử nghiệm kết hợp điều trị nhiễm HIV-1. Sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat và didanosin không được khuyến nghị.

Adefovir: Tenofovir disoproxil không nên sử dụng đồng thời với Adefovir dipivoxil.

Entecavir: Không có dữ liệu lâm sàng rõ ràng về tương tác dược động học khi sử dụng tenofovir disoproxil fumarat đồng thời với entecavir.

Dùng phối hợp với thuốc kháng virus viêm gan C:

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/300 mg q.d.): Tăng nồng độ tenofovir trong

huyết tương khi sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat, ledipasvir/sofosbuvir và atazanavir/ritonavir có thể tăng các tác dụng phụ liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat bao gồm rối loạn chức năng thận. Sự an toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi dùng chung với ledipasvir/sofosbuvir và một chất tăng cường dược lực (ví dụ ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Có thể sử dụng kết hợp một cách thận trọng với sự theo dõi thường xuyên nếu không có sẵn sự thay thế khác.

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/300 mg q.d.): Tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương khi sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat, ledipasvir/sofosbuvir và darunavir/ritonavir có thể tăng các tác dụng phụ liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat bao gồm rối loạn chức năng thận. Sự an toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi dùng chung với ledipasvir/sofosbuvir và một chất tăng cường dược lực (ví dụ ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Có thể sử dụng kết hợp một cách thận trọng với sự theo dõi thường xuyên nếu không có sẵn sự thay thế khác.

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.): Không có khuyến nghị điều chỉnh liều. Sự tăng tiếp xúc của tenofovir có thể làm tăng các tác dụng phụ liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat bao gồm rối loạn chức năng thận. Cần phải giám sát chặt chẽ chức năng thận.

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/25 mg/300 mg q.d.): Không có khuyến nghị điều chỉnh liều. Sự tăng tiếp xúc của tenofovir có thể làm tăng các tác dụng phụ liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat bao gồm rối loạn chức năng thận. Cần phải giám sát chặt chẽ chức năng thận.

Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.): Không yêu cầu điều chỉnh liều.

Nghiên cứu được tiến hành với các sản phẩm thuốc khác.

Không có tương tác dược động học có ý nghĩa trên lâm sàng khi sử dụng tenofovir disoproxil fumarat đồng thời với emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir, methandon, ribarivin, rifampicin, tacrolimus hoặc các hormone tránh thai như norgestimat/ethinyl estradiol.

Tenofovir disoproxil fumarat nên được sử dụng đồng thời với thức ăn vì thức ăn làm tăng sinh khả dụng của tenofovir.

Tác dụng không mong muốn

Tóm tắt hồ sơ an toàn

HIV-1 và viêm gan B: Ở những bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil fumarat, các biến cố hiếm gặp như suy thận, suy thận cấp, các tác dụng trên ống lượn gần (bao gồm hội chứng Fanconi) đôi khi dẫn đến những bất thường của xương (ít khi góp phần gây gãy xương) đã được báo cáo. Khuyến cáo theo dõi chức năng thận ở những bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil fumarat.

HIV-1: Khoảng một phần ba số bệnh nhân sẽ gặp phải các phản ứng phụ sau khi điều trị bằng tenofovir kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Những phản ứng phụ trên đường tiêu hóa từ

nhẹ đến trung bình. Khoảng 1% bệnh nhân trưởng thành dùng tenofovir disoproxil fumarat phải ngừng điều trị do các phản ứng phụ trên đường tiêu hóa.

Không khuyến khích sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat với didanosin vì có thể làm tăng nguy cơ gặp phải phản ứng phụ. Đã có báo cáo về các phản ứng phụ hiếm gặp như viêm tụy, nhiễm toan do acid lactic, đôi khi gây tử vong.

Viêm gan B: Khoảng một phần tư số bệnh nhân sẽ gặp phải các tác dụng phụ sau khi điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat, hầu hết các phản ứng đó đều nhẹ. Trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân nhiễm viêm gan B, phản ứng bất lợi gặp phải thường xuyên nhất đối với tenofovir disoproxil fumarat là buồn nôn (5,4%).

Đã có báo cáo về đợt viêm gan cấp tính ở bệnh nhân đang điều trị và ở cả bệnh nhân đã ngừng điều trị viêm gan B.

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi (ADR) của tenofovir disoproxil fumarat dựa trên nghiên cứu lâm sàng và quá trình lưu hành thuốc trên thị trường

(Phân loại tuân suất ADR được xác định như sau: hay gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$) hoặc hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$))

Tần suất	Phản ứng bất lợi liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat
<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i>	
Hay gặp	Giảm phosphat huyết
Ít gặp	Hạ kali máu
Hiếm gặp	Toan lactic
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	
Hay gặp	Chóng mặt
Thường gặp	Đau đầu
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>	
Hay gặp	Tiêu chảy, nôn, buồn nôn.
Thường gặp	Đau bụng, chướng bụng, đầy hơi
Hiếm gặp	Viêm tụy
<i>Rối loạn ở gan mật</i>	
Thường gặp	Tăng transaminase
Hiếm gặp	Gan nhiễm mỡ, viêm gan
<i>Rối loạn ở da và các mô dưới da</i>	
Hay gặp	Phát ban
Hiếm gặp	Phù mạch
<i>Rối loạn cơ xương khớp và các mô liên kết</i>	
Ít gặp	Tiêu cơ vân, suy nhược cơ bắp
Hiếm gặp	Mềm xương (biểu hiện như đau xương và không thường xuyên góp phần

	làm gãy xương), bệnh cơ
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>	
Ít gặp	Tăng creatinin, các bệnh trên tiểu quản ống lượn gần (bao gồm hội chứng Fanconi)
Hiếm gặp	Suy thận cấp tính, suy thận, hoại tử ống thận cấp, viêm thận (bao gồm viêm thận kẽ cấp tính), đái tháo nhạt do thận
<i>Rối loạn chung</i>	
Hay gặp	Chứng suy nhược
Thường gặp	Mệt mỏi

Hướng dẫn xử trí tác dụng không mong muốn

Khi gặp phải một trong những tác dụng không mong muốn trên, liên hệ ngay với bác sĩ để được tư vấn.

Quá liều và xử trí:

Nếu phát hiện ra việc quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi các phản ứng bất lợi có thể xảy ra, điều trị triệu chứng nếu cần thiết.

Xử trí: Tenofovir có thể được loại bỏ bằng thẩm tách máu.

Dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc kháng retrovirut.

Mã ATC: J05AF07

Cơ chế tác động và tác dụng dược lực:

Tenofovir disoproxil fumarat là muối fumarat của tiền thuốc tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil được hấp thụ và chuyển hóa thành chất có hoạt tính tenofovir, nó tương tự như một nucleoside monophosphat (nucleotide). Sau đó tenofovir được chuyển hóa thành chất có hoạt tính là tenofovir diphosphat. Tenofovir ức chế enzym phiên mã ngược của virus HIV-1 và enzym polymerase của AND virus viêm gan B, do tranh chấp với cơ chất tự nhiên deoxyribonucleotid và sau khi gắn vào AND sẽ chấm dứt kéo dài thêm chuỗi AND. Tenofovir diphosphat ức chế yếu enzym polymerase của tế bào α , β , và γ . Ở nồng độ lên tới 300 $\mu\text{mol/l}$, cho thấy tenofovir không có ảnh hưởng đến sự tổng hợp ADN ti thể hoặc sản xuất acid lactic trong các đánh giá in vitro.

Dữ liệu liên quan đến HIV

Hoạt tính kháng HIV in vitro: Nồng độ tenofovir để ức chế 50% (EC_{50}) các chủng tự nhiên trong phòng thí nghiệm HIV-1_{IIIB} là 1-6 $\mu\text{mol/l}$ trong các tế bào lympho và 1,1 $\mu\text{mol/l}$ đối với HIV-1 phân nhóm B được phân lập trong các tế bào máu đơn nhân ngoại vi (PBMCs). Tenofovir cũng có hoạt tính chống lại HIV-1 phân nhóm A, C, D, E, F, G, O và HIV_{BaL} trong tế bào monocyte/đại thực bào. Tenofovir cũng có tác dụng đối với HIV-2 in vitro với nồng độ ức chế 50% là 4,9 $\mu\text{mol/l}$ trong các tế bào MT-4.

Sự kháng thuốc: Cũng thấy các chủng HIV-1 giảm nhạy cảm đối với tenofovir disoproxil fumarat ở một số bệnh nhân trên lâm sàng, các chủng này đều có đột biến K65R. Tenofovir disoproxil fumarat

nên tránh sử dụng ở bệnh nhân có các chủng virus chứa đột biến K65R. Ngoài ra, đột biến K70E thay thế trên enzym sao mã ngược của HIV-1 được thử với tenofovir cho kết quả giảm nhạy cảm với tenofovir ở mức độ thấp.

Nghiên cứu lâm sàng những bệnh nhân từng điều trị trước đó, đã sử dụng tenofovir disoproxil 245 mg (dạng muối fumarat) để điều trị các chủng HIV-1 có khả năng kháng lại các tác nhân ức chế nucleoside. Kết quả những bệnh nhân có chủng HIV-1 thể hiện 3 hoặc nhiều hơn đột biến tương tự thymidine bao gồm đột biến M41L hoặc L210W trên enzyme sao mã ngược cho thấy giảm đáp ứng với tenofovir disoproxil 245 mg (dạng muối fumarat) trong điều trị.

Dữ liệu liên quan đến HBV

Hoạt tính kháng virus HBV in vitro: Trên in vitro hoạt tính kháng virus HBV của tenofovir được đánh giá trên dòng tế bào HepG2 2.2.15. Nồng độ tenofovir để ức chế 50% virus (EC_{50}) trong khoảng 0,14 – 1,5 $\mu\text{mol/l}$, và nồng độ gây độc 50% tế bào (CC_{50}) có giá trị $> 100 \mu\text{mol/l}$.

Sự kháng thuốc: Chưa thấy có virus HBV đột biến nào kháng thuốc tenofovir disoproxil fumarat. Trong đánh giá tế bào, các chủng HBV chứa đột biến rtV173L, rtL180M và rtM204I/V kháng lamivudine và telbivudine cho thấy nhạy cảm với tenofovir từ 0,7 – 3,4 lần so với chủng tự nhiên. Các chủng chứa đột biến rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V và rtM250V kháng entecavir cho thấy nhạy cảm với tenofovir từ 0,6 – 6,9 lần so với chủng tự nhiên. Các chủng kháng adefovir chứa đột biến rtA181V và rtN236T nhạy cảm với Tenofovir 2,9 – 10 lần so với chủng tự nhiên. Virus HBV chứa đột biến rtA181T vẫn nhạy cảm với Tenofovir với giá trị EC_{50} bằng 1,5 lần so với chủng tự nhiên.

Dược động học

Tenofovir disoproxil fumarat là một tiền thuốc ester tan trong nước, trong cơ thể nó sẽ biến đổi nhanh thành tenofovir và formaldehyd.

Trong tế bào tenofovir được biến đổi thành tenofovir monophosphat và thành dạng có hoạt tính là tenofovir diphosphat.

Hấp thu:

Sau khi cho bệnh nhân HIV uống tenofovir disoproxil fumarat, thuốc được hấp thu nhanh chóng và biến đổi thành tenofovir. Sau khi cho uống nhiều liều cùng với bữa ăn ở những người bị HIV, các giá trị trung bình (%CV) của C_{max} , AUC và C_{min} tương ứng là 326(36,6%) ng/ml, 3,324 (41,2%) ng.h/ml và 64,4 (39,4%) ng/ml. Nồng độ đỉnh của tenofovir trong huyết tương đối với người đối là trong khoảng 1 giờ và khoảng 2 giờ đối với người uống thuốc kèm với bữa ăn. Sinh khả dụng của người đối là khoảng 25% nhưng tăng cao nếu uống tenofovir disoproxil fumarat cùng với bữa ăn nhiều mỡ, cụ thể AUC tăng khoảng 40% và C_{max} tăng khoảng 14%. Sau liều đầu tiên, C_{max} trung bình trong huyết tương của bệnh nhân đã ăn dao động từ 213 đến 375 ng/ml. Tuy nhiên uống Tenofovir disoproxil fumarat cùng với ăn nhẹ thì không có ảnh hưởng đáng kể tới dược động học của thuốc.

Phân bố:

Sau khi tiêm tĩnh mạch, ở trạng thái ổn định, thể tích phân bố tenofovir trong huyết tương là khoảng 800 ml/kg. Sau khi uống tenofovir disoproxil fumarat, thuốc được phân bố ở khắp các mô, nồng độ

cao nhất ở gan, thận và ruột. Trên in vitro, tỉ lệ thuốc gắn vào huyết tương và huyết thanh lần lượt là 0,7% và 7,2%, trong khoảng nồng độ tenofovir từ 0,01 đến 25 µg/ml.

Chuyển hóa:

Nghiên cứu in vitro chỉ ra rằng tenofovir disoproxil fumarat cũng như tenofovir đều không phải là cơ chất của các emzym CYP450. Hơn nữa ở điều kiện in vitro với nồng độ tenofovir cao hơn đáng kể (gấp khoảng 300 lần) so với nồng độ thuốc quan sát trên in vivo, tenofovir không ức chế quá trình chuyển hóa thuốc qua trung gian của bất kì đồng dạng CYP450 liên quan đến biến đổi sinh học thuốc (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 hoặc CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil fumarat ở nồng độ 100 µmol/l không có ảnh hưởng đến các đồng dạng CYP450 ngoại trừ CYP1A1/2 có giảm nhẹ (6%) nhưng ít có ý nghĩa thống kê trong quá trình chuyển hóa các cơ chất của CYP1A1/2. Dựa trên những dữ liệu này, gần như không có tương tác đáng kể nào trên lâm sàng giữa tenofovir disoproxil fumarat với các thuốc được chuyển hóa qua CYP450.

Thải trừ:

Tenofovir được bài tiết chủ yếu qua thận bởi cả 2 quá trình lọc qua cầu thận và vận chuyển qua ống thận với khoảng 70-80% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu khi dùng đường tiêm tĩnh mạch. Tổng độ thanh lọc ước tính vào khoảng 230 ml/h/kg (khoảng 300 ml/phút). Độ thanh thải của thận được ước tính vào khoảng 160 ml/h/kg (khoảng 210 ml/phút), vượt quá tốc độ lọc cầu thận. Điều này chứng tỏ hoạt động tiết ở ống thận có vai trò quan trọng trong việc thải trừ tenofovir. Nửa đời thải trừ của thuốc dùng đường uống là 12-18 giờ.

Các nghiên cứu đã thiết lập con đường bài tiết tenofovir ở ống thận qua các tế bào ống lượn gần bằng các chất mang có bản chất là anion hữu cơ và được đổ vào nước tiểu.

Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên, vỉ nhôm/nhôm.

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất, không dùng thuốc quá hạn.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất

Công ty cổ phần Dược TW Mediplantex

Trụ sở: 358 đường Giải Phóng, Phương Liệt, Thanh Xuân, Hà Nội

Sản xuất tại: Nhà máy dược phẩm số 2, Trung Hậu, Tiên Phong, Mê Linh, Hà Nội



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Nguyễn Tiên Phong