

R<sub>x</sub>

Prescription medicine

SĐK/REG. No. : VN-####-##  
Số lô SX/Lot No. : ####  
NSX/Mfg. Date : dd/mm/yy  
HD/Exp. Date : dd/mm/yy

# Topfloriv

Tenofovir Disoproxil (Fumarate) 245 mg

3 blisters x 10 film-coated tablets



Manufactured by:  
**HERA BIOPHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**  
Address: Lot A17, Tu Ha Industrial Zone, Tu Ha Ward,  
Huong Tra Town, Thua Thien Hue Province, Vietnam.

**Thành phần:** Mỗi viên nén bao phim có chứa  
Tenofovir disoproxil (dạng fumarate)..... 245 mg  
Tá dược: vừa đủ 01 viên.  
**Liều dùng và cách dùng:** theo hướng dẫn của bác sĩ  
**Chỉ định/ Thận trọng/ Chống chỉ định và những thông tin khác:** Xin xem kĩ tờ hướng dẫn sử dụng

**Bảo quản:** trong bao bì kín, nơi khô ráo,  
dưới 30°C.  
**Tiêu chuẩn:** NSX

**Để thuốc xa tầm tay trẻ em/ Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng**

R<sub>x</sub>

Thuốc kê đơn

# Topfloriv

Tenofovir Disoproxil (Fumarate) 245 mg

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim



Sản xuất tại:  
**CÔNG TY TNHH SINH DƯỢC PHẨM HERA**  
Địa chỉ: Lô A17, Khu Công Nghiệp Từ Hạ, Phường Từ Hạ,  
Thị xã Hương Trà, Tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.

**Composition:** Each film-coated tablet contains  
Tenofovir disoproxil (as fumarate)..... 245 mg  
Excipients: q. s.  
**Dosage and administration:** as directed by the Physician  
**Indications/ Contra-indications/ Cautions and other information:** Please read the package insert inside

**Storage:** in a sealed package, at a dry place  
and below 30°C.  
**Specifications:** Manufacturer's

*Keep out of reach of the children/ Read the leaflet carefully before using*

■ #006F3C (R: 12, G: 96, B: 21)  
■ Black  
■ PANTONE 3282 C

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHE DUYỆT  
Lần đầu: 27/03/2018



Topfloriv Topfloriv  
Tenofovir Disoproxil 245 mg  
Tenofovir Disoproxil 245 mg  
Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA

Topfloriv Topfloriv  
Tenofovir Disoproxil 245 mg  
Tenofovir Disoproxil 245 mg  
Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA

Topfloriv Topfloriv  
Tenofovir Disoproxil 245 mg  
Tenofovir Disoproxil 245 mg  
Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA

Topfloriv Topfloriv  
Tenofovir Disoproxil 245 mg  
Tenofovir Disoproxil 245 mg  
Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA

Topfloriv Topfloriv  
Tenofovir Disoproxil 245 mg  
Tenofovir Disoproxil 245 mg  
Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA

Số lô SX: #####

HD: ddmmyy



- Bệnh nhân dương tính với HBeAg không có xơ gan, điều trị ít nhất 6-12 tháng sau khi chuyển đổi huyết thanh HBe (mất HBeAg và mất DAN HBV cùng với phát hiện Anti-HBe) được xác định hoặc cho đến khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc mất hiệu quả. ALT huyết thanh và nồng độ DNA HBV nên được theo dõi thường xuyên sau khi ngưng điều trị để phát hiện bất kỳ tái phát nhiễm virus muện.

- Bệnh nhân âm tính với HBeAg không có xơ gan, điều trị nên được thực hiện ít nhất đến khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc bằng chứng mất hiệu quả. Thời gian điều trị được kéo dài hơn hai năm, tái đánh giá thường xuyên được khuyến cáo để xác định lựa chọn tiếp tục điều trị có thích hợp với bệnh nhân hay không.

*Trẻ em:*

HIV-1: Ở thanh thiếu niên 12 đến < 18 tuổi và cân nặng  $\geq 35$  kg, liều khuyến cáo của TOPFLOVIR là 1 viên/ngày.

Tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil (dạng fumarate) ở trẻ em dưới 2 tuổi nhiễm HIV-1 chưa được thiết lập. Không có dữ liệu có sẵn.

Viêm gan B mạn tính: Thanh thiếu niên từ 12 đến <18 tuổi và cân nặng  $\geq 35$ kg, liều khuyến cáo của TOPFLOVIR (1 viên), mỗi ngày một lần, đường uống. Thời gian tối ưu cho điều trị hiện vẫn chưa biết. Tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil (dạng fumarate) ở trẻ em bị viêm gan B mạn tính tuổi từ 2 đến < 12 tuổi và cân nặng < 35kg vẫn chưa được xác định. Không có dữ liệu có sẵn.

*Quên liều*

Nếu bệnh nhân quên một liều trong vòng 12 giờ trong thời gian dùng thuốc, bệnh nhân nên uống TOPFLOVIR với bữa ăn càng sớm càng tốt và tiếp tục lịch uống thuốc bình thường. Nếu bệnh nhân quên một liều TOPFLOVIR hơn 12 giờ và gần như đến thời gian cho liều tiếp theo, bệnh nhân không nên uống bù liều đã quên và chỉ cần tiếp tục theo lịch dùng thuốc thông thường.

Nếu bệnh nhân bị nôn trong vòng một giờ sau khi uống TOPFLOVIR, nên uống 1 viên khác. Nếu bệnh nhân bị nôn sau hơn 1 giờ uống TOPFLOVIR, bệnh nhân không cần uống liều khác.

*Người cao tuổi*

Không có dữ liệu có sẵn để khuyến cáo liều cho bệnh nhân trên 65 tuổi

*Suy thận*

Tenofovir được thải trừ qua thận và phơi nhiễm với tenofovir tăng lên với bệnh nhân rối loạn chức năng thận.

- Người lớn:

Có ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil ở bệnh nhân suy thận vừa và nặng (độ thanh thải creatinin < 50ml/ phút) và dữ liệu an toàn lâu dài chưa được đánh giá đối với bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50-80 ml/phút). Do đó, ở người lớn bị suy thận, tenofovir disoproxil chỉ nên được sử dụng nếu các lợi ích tiềm năng của việc điều trị lớn hơn rủi ro tiềm ẩn.

- Suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50-80ml/phút):

Dữ liệu giới hạn từ các nghiên cứu lâm sàng hỗ trợ liều 1 lần/ ngày của tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate) đối với bệnh nhân suy thận nhẹ

- Suy thận vừa (độ thanh thải creatinin 30-49ml/phút):

Kéo dài khoảng cách giữa các liều. Liều khuyến cáo là tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate) mỗi 48 giờ. Cần theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng của điều trị và chức năng thận ở những bệnh nhân này.

- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30ml/phút) và bệnh nhân thẩm phân máu:

Liều khuyến cáo là tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate) mỗi 72-96 giờ (2 lần/tuần)

Bệnh nhân chạy thận nhân tạo: tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate) có thể được chỉ định mỗi 7 ngày sau mỗi đợt thẩm phân máu.

Không dùng thuốc này cho những bệnh nhân không thẩm phân máu có độ thanh thải creatinin < 10ml/phút.

Điều chỉnh khoảng cách liều chưa được xác nhận trong các nghiên cứu lâm sàng. Các mô phỏng cho rằng, kéo dài khoảng cách liều TOPFLOVIR không phải là tối ưu và có thể dẫn đến tăng độc tính, đáp ứng có thể không đầy đủ. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng điều trị và chức năng thận.

- Trẻ em:

Việc sử dụng tenofovir disoproxil không được khuyến cáo ở trẻ em bị suy thận.

*Suy gan*

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan. Nếu ngưng TOPFLOVIR ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính có hoặc không có đồng nhiễm HIV, những bệnh nhân này cần được theo dõi bằng chứng trầm trọng của bệnh gan.

**Cách dùng:**

Viên nén TOPFLOVIR nên dùng 1 lần/ngày, uống vào bữa ăn. Trong trường hợp bệnh nhân gặp khó khăn khi nuốt có thể nghiền viên thuốc cùng với ít nhất 100 ml nước, nước ép cam hoặc nước ép nho.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với tenofovir, tenofovir disoproxil hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

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

Khuyến cáo chung

Nên đề nghị xét nghiệm kháng thể HIV ở tất cả bệnh nhân nhiễm HBV trước khi bắt đầu điều trị với tenofovir disoproxil (xem Nhiễm đồng thời HIV-1 và HBV ở trên).

*HIV-1*

Trong khi thuốc kháng retrovirus ức chế virus hiệu quả đã được chứng minh giảm đáng kể nguy cơ lây truyền qua đường tình dục, các nguy cơ còn lại không được loại trừ. Biện pháp đề ngăn ngừa lây truyền cần được thực hiện theo hướng dẫn quốc gia.

*Viêm gan B mạn tính*

Bệnh nhân phải được thông báo rằng tenofovir disoproxil chưa được chứng minh có thể ngăn chặn nguy cơ lây truyền HBV sang người khác qua đường tình dục hoặc lây truyền qua máu). Biện pháp phòng ngừa thích hợp phải tiếp tục được sử dụng.

*Chỉ định đồng thời với các thuốc khác*

- TOPFLOVIR không nên dùng đồng thời với các thuốc khác có chứa tenofovir disoproxil.  
- TOPFLOVIR không nên dùng đồng thời với adefovir dipivoxil.

- Chỉ định đồng thời tenofovir disoproxil và didanosin không được khuyến cáo. Chỉ định đồng thời tenofovir disoproxil và didanosin tăng 40-60% phơi nhiễm hệ thống với didanosin, tăng nguy cơ gây tác dụng phụ liên quan đến didanosin (xem phần 4.5). Hiếm khi xảy ra viêm tụy và nhiễm acid lactic, đôi khi gây tử vong đã được báo cáo. Chỉ định đồng thời tenofovir disoproxil và didanosin ở liều 400 mg mỗi ngày có liên quan đến việc giảm đáng kể số lượng tế bào CD4, có thể do tương tác nội bào gia tăng sự phosphoryl hóa didanosin. Giảm liều didanosin 250 mg chỉ định cùng với tenofovir disoproxil gắn liền với báo cáo tăng tỷ lệ điều trị virus thất bại trong nhiều xét nghiệm kết hợp trong điều trị nhiễm HIV-1.

*Điều trị 3 loại thuốc với nucleosid/nucleotid.*

Đã có báo cáo về tỉ lệ cao điều trị virus thất bại và sự xuất hiện đề kháng ở bệnh nhân nhiễm HIV giai đoạn đầu khi tenofovir disoproxil kết hợp với lamivudin và abacavir cũng như với lamivudin và didanosin 1 lần/ngày.

### *Ảnh hưởng đến thận và xương ở người lớn*

#### *Ảnh hưởng đến thận*

Tenofovir chủ yếu đào thải qua thận. Suy thận, creatinin cao, phosphat máu giảm, tubulopathy thận gần (bao gồm hội chứng Fanconi) đã được báo cáo với việc sử dụng tenofovir disoproxil trong thực hành lâm sàng.

#### *Theo dõi thận*

Cần xác định hệ số thanh thải creatinin trong tất cả các bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị với tenofovir disoproxil và chức năng thận (độ thanh thải creatinin và phosphat máu) cũng được theo dõi sau 2 đến 4 tuần điều trị, sau 3 tháng điều trị và mỗi 3-6 tháng đối với bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ liên quan đến thận. Ở bệnh nhân có nguy cơ suy thận, bắt buộc theo dõi chức năng thận thường xuyên hơn.

#### *Kiểm soát bệnh thận*

Nếu phosphat máu < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) hoặc độ thanh thải creatinin giảm xuống < 50ml/phút ở bất kỳ người lớn nào điều trị với tenofovir disoproxil, chức năng thận nên được đánh giá lại trong vòng 1 tuần, bao gồm đo nồng độ glucose máu, kali máu, glucose trong nước tiểu. Nên xem xét điều trị gián đoạn tenofovir disoproxil ở người lớn với độ thanh thải creatinin giảm xuống < 50 ml/phút hoặc phosphat máu giảm xuống < 1.0 mg/dl (0,32 mmol/l). Điều trị gián đoạn với tenofovir disoproxil cũng nên được xem xét trong trường hợp chức năng thận bị giảm không do nguyên nhân nào khác đã được xác định.

#### *Các chỉ định đồng thời và nguy cơ gây độc cho thận*

Nên tránh sử dụng tenofovir disoproxil khi đang sử dụng hoặc gần đây sử dụng các thuốc gây độc cho thận đồng thời (ví dụ aminoglycosid, amphotericin B, forncarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2). Nếu không thể tránh khỏi việc sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil và các thuốc gây độc cho thận, nên theo dõi chức năng thận hằng tuần.

Các trường hợp suy thận cấp sau khi bắt đầu dùng liều cao hoặc nhiều thuốc chống viêm không steroid (NSAID) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với tenofovir disoproxil và các thuốc có nguy cơ gây rối loạn chức năng thận. Nếu tenofovir disoproxil được chỉ định đồng thời với NSAID, nên theo dõi chức năng thận đầy đủ.

Bệnh nhân điều trị bằng tenofovir disoproxil kết hợp với ritonavir hoặc cobicistat phối hợp tăng cường các thuốc ức chế protease. Cần phải theo dõi chức năng thận chặt chẽ ở những bệnh nhân này. Ở bệnh nhân có nguy cơ suy thận, chỉ định đồng thời tenofovir disoproxil và thuốc phối hợp tăng cường ức chế protease nên được đánh giá cẩn thận. Tenofovir disoproxil chưa được đánh giá lâm sàng ở bệnh nhân đang điều trị với các thuốc bài tiết cùng con đường qua thận, bao gồm chất vận chuyển anion hữu cơ ở người (hOAT) 1 và 3 hoặc MRP 4 (ví dụ cidofovir, được biết đến là sản phẩm gây độc cho thận). Những protein vận chuyển qua thận này chịu trách nhiệm bài tiết ở ống thận và thải trừ tenofovir và cidofovir qua thận. Do đó, dược động học của các thuốc bài tiết cùng con đường qua thận bao gồm các protein vận chuyển hOAT 1 và 3 hoặc MRP 4 có thể được sửa đổi nếu đang điều trị phối hợp. Dùng đồng thời các thuốc bài tiết cùng con đường qua thận không được khuyến cáo, nhưng nếu việc sử dụng đó không thể tránh khỏi, cần theo dõi chức năng thận hằng tuần.

#### *Suy thận*

Tính an toàn với thận của tenofovir disoproxil chỉ được nghiên cứu ở mức độ rất hạn chế ở người lớn có chức năng thận suy giảm (độ thanh thải creatinin < 80 ml/phút).

Ở người lớn có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút, bao gồm bệnh nhân thẩm phân máu. Có ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Do đó, tenofovir disoproxil chỉ nên được sử dụng nếu lợi ích tiềm năng

của việc điều trị vượt trội nguy cơ. Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) và bệnh nhân chạy thận nhân tạo không được khuyến cáo sử dụng tenofovir disoproxil. Nếu không có phương pháp điều trị thay thế, khoảng cách liều phải được điều chỉnh và chức năng thận phải được theo dõi chặt chẽ.

#### *Ảnh hưởng đến xương*

Ở bệnh nhân nhiễm HIV, một nghiên cứu lâm sàng đối chứng trong 144 tuần so sánh tenofovir disoproxil với stavudin kết hợp với lamivudin và efavirenz ở bệnh nhân người lớn chưa từng được điều trị, cả 2 nhóm điều trị đều có mật độ xương (BMD) ở hông và cột sống giảm nhẹ. Giảm đáng kể BMD cột sống và thay đổi dấu ấn sinh học của xương so với ban đầu trong nhóm điều trị với tenofovir disoproxil trong 144 tuần. Giảm đáng kể BMD ở hông cho đến 96 tuần. Tuy nhiên, không có nguy cơ gia tăng gãy xương hoặc bằng chứng lâm sàng liên quan đến bất thường ở xương trên 144 tuần.

Trong các nghiên cứu khác (nghiên cứu tương lai và nghiên cứu cắt ngang), BMD giảm rõ rệt nhất ở bệnh nhân điều trị với tenofovir disoproxil như một phần của phác đồ có các chất hỗ trợ tăng cường ức chế protease. Phác đồ điều trị thay thế cần được cân nhắc cho những bệnh nhân loãng xương có nguy cơ gãy xương cao.

Những bất thường của xương (hiếm khi gây gãy xương) có thể liên quan với tubulopathy thận gần.

Nếu nghi ngờ hay phát hiện những bất thường của xương nên hội chẩn lại.

#### *Ảnh hưởng đến thận và xương ở bệnh nhi*

Không có sự chắc chắn về độc tính ảnh hưởng lâu dài đến thận và xương. Hơn nữa, sự đảo ngược độc tính trên thận không thể xác định đầy đủ. Vì vậy, một tiếp cận đa ngành được đề nghị cân nhắc trong từng trường hợp giữa lợi ích và rủi ro của việc điều trị, đưa ra giám sát thích hợp trong quá trình điều trị (bao gồm quyết định ngưng điều trị) và cân nhắc sự hỗ trợ cần thiết.

#### *Ảnh hưởng đến thận*

Tác dụng phụ trên thận phù hợp với tubulopathy thận gần đã được báo cáo ở bệnh nhân nhi nhiễm HIV-1 từ 2 đến < 12 tuổi trong nghiên cứu lâm sàng GS-US-104-0352

#### *Theo dõi thận*

Nên đánh giá chức năng thận (độ thanh thải creatinin và phosphate máu) trước khi điều trị, và theo dõi trong suốt quá trình điều trị như người lớn.

#### *Quản lý bệnh thận*

Nếu phosphat máu < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) ở bệnh nhi đang điều trị với tenofovir disoproxil, nên đánh giá lại chức năng thận trong vòng 1 tuần, bao gồm đo nồng độ glucose máu, kali máu và glucose nước tiểu. Nếu nghi ngờ hay phát hiện những bất thường trên thận cần tham khảo ý kiến của bác sĩ chuyên khoa thận để xem xét ngưng điều trị với tenofovir disoproxil. Điều trị gián đoạn với tenofovir disoproxil cũng nên được xem xét trong trường hợp chức năng thận bị giảm không do nguyên nhân nào khác được xác định.

#### *Chỉ định đồng thời và nguy cơ gây độc cho thận*

Áp dụng khuyến cáo như ở người lớn

#### *Suy thận*

Không sử dụng tenofovir disoproxil ở bệnh nhân nhi bị suy thận. Không bắt đầu điều trị với tenofovir disoproxil ở bệnh nhân nhi bị suy thận và nên ngưng thuốc ở bệnh nhân suy thận tiến triển trong suốt quá trình điều trị với tenofovir disoproxil.

#### *Ảnh hưởng đến xương*

TOPFLOVIR có thể gây giảm mật độ xương (BMD). Ảnh hưởng của tenofovir disoproxil liên quan đến thay đổi BMD lâu dài và nguy cơ gây gãy xương trong tương lai hiện vẫn

chưa rõ. Nếu nghi ngờ hay phát hiện những bất thường ở xương, nên tham khảo ý kiến của bác sĩ chuyên khoa nội tiết và/ hoặc bác sĩ chuyên khoa thận.

#### *Bệnh gan*

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

Có ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil ở bệnh nhân nhiễm HBV kèm bệnh gan mất bù và bệnh nhân có số điểm > 9 theo Thang điểm Child-Pugh-Turcotte (CPT). Những bệnh nhân này có nguy cơ nghiêm trọng về gan hoặc tác dụng phụ trên thận. Vì vậy, cần theo dõi chặt chẽ thông số về gan mật và thận ở những bệnh nhân này.

#### *Đợt cấp của viêm gan.*

*Đợt kịch phát trong điều trị:* các đợt kịch phát trong viêm gan B mạn tính tương đối thường gặp và đặc trưng bởi sự tăng ALT máu thoáng qua. Sau khi bắt đầu điều trị kháng virus, ALT máu có thể tăng ở một số bệnh nhân. Ở bệnh gan còn bù, sự tăng ALT máu thường không kèm theo tăng nồng độ bilirubin máu hoặc gan mất bù. Bệnh nhân xơ gan có nguy cơ gan mất bù cao sau đợt bùng phát viêm gan, vì vậy cần theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị.

*Đợt kịch phát sau khi ngưng điều trị:* đợt kịch phát cấp viêm gan đã được báo cáo ở bệnh nhân ngưng điều trị viêm gan B. Sau điều trị các đợt kịch phát thường tăng HBV DNA, và đa số tự giới hạn. Tuy nhiên, các đợt cấp nặng bao gồm tử vong đã được báo cáo. Cần theo dõi chức năng gan lâm sàng và cận lâm sàng ít nhất 6 tháng sau khi ngưng điều trị viêm gan B. Nếu thích hợp, việc điều trị lặp lại viêm gan B sau khi ngưng có thể được đảm bảo. Ở bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, không được ngưng điều trị vì sau khi điều trị các đợt viêm gan kịch phát có thể dẫn đến gan mất bù. Các đợt bùng phát bệnh gan đặc biệt nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong ở bệnh nhân bị bệnh gan mất bù.

*Đồng nhiễm viêm gan C hoặc D:* không có dữ liệu về tính an toàn của tenofovir ở bệnh nhân đồng nhiễm virus viêm gan C hoặc D.

*Đồng nhiễm HIV-1 và viêm gan B:* do nguy cơ phát triển đề kháng HIV, tenofovir disoproxil chỉ nên sử dụng như một phần của phác đồ kết hợp thuốc kháng retrovirus thích hợp ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/ HBV. Bệnh nhân rối loạn chức năng gan trước đó, bao gồm viêm gan mạn hoạt động (chronic active hepatitis), tăng tần suất rối loạn chức năng gan khi điều trị phối hợp thuốc kháng retrovirus (CART) và cần theo dõi theo tiêu chuẩn thực hành. Nếu có bằng chứng về tình trạng bệnh gan xấu đi, cần gián đoạn hoặc ngừng thuốc. Tuy nhiên, ALT tăng có thể do thanh thải HBV (HBV clearance) trong điều trị với tenofovir, xem *Đợt kịch phát viêm gan* ở trên

#### *Sử dụng với các thuốc kháng virus viêm gan C*

Chỉ định đồng thời tenofovir disoproxil với ledipasvir/sofosbuvir cho thấy sự tăng nồng độ tenofovir trong máu, đặc biệt khi sử dụng tenofovir disoproxil và thuốc làm tăng dược động học (ritonavir hoặc cobicistat). Tính an toàn của tenofovir disoproxil với ledipasvir/sofosbuvir và thuốc làm tăng dược động học chưa được xác minh. Cần cân nhắc rủi ro và lợi ích của chỉ định đồng thời tenofovir disoproxil với ledipasvir/sofosbuvir liên kết với thuốc tăng cường ức chế protease HIV (ví dụ atazanavir hoặc darunavir), đặc biệt ở bệnh nhân có nguy cơ cao rối loạn chức năng thận. Bệnh nhân đang điều trị với ledipasvir/sofosbuvir cùng với tenofovir disoproxil và thuốc tăng cường ức chế protease HIV cần được theo dõi tác dụng phụ liên quan đến tenofovir disoproxil.

#### *Trọng lượng và các thông số chuyển hóa*

Tăng cân, tăng nồng độ lipid máu và glucose máu thường xảy ra khi điều trị kháng retrovirus. Những thay đổi này liên kết để kiểm soát bệnh và đời sống. Lipid máu ảnh hưởng đến điều trị trong một số trường hợp, trong khi tăng cân không liên quan đến hiệu

quả điều trị. Cần thiết lập tài liệu tham khảo theo dõi lipid máu và glucose máu trong hướng dẫn điều trị HIV. Cần theo dõi rối loạn lipid trên lâm sàng thích hợp.

#### *Rối loạn chức năng ti thể sau phơi nhiễm trong tử cung*

Chất tương tự nucleotid có thể ảnh hưởng đến chức năng của ti thể ở mức độ khác nhau, rõ rệt nhất là stavudin, didanosin và zidovudin. Đã có báo cáo rối loạn chức năng ti thể ở trẻ sơ sinh nhiễm HIV âm tính trong tử cung và/hoặc sau khi sinh của các chất tương tự nucleotid, phần lớn liên quan đến phác đồ điều trị có zidovudin. Tác dụng phụ chính đã báo cáo là rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính) và các rối loạn chuyển hóa (tăng lactat máu, tăng lipid máu). Tác dụng phụ này thường chuyển tiếp. Rối loạn thần kinh khởi phát muộn hiếm gặp (tăng trương lực cơ, co giật, hành vi bất thường). Rối loạn thần kinh thảng qua hay vĩnh viễn hiện vẫn chưa rõ. Những phát hiện này cần được xem xét ở trẻ em phơi nhiễm với chất tương tự nucleotid trong tử cung, có biểu hiện lâm sàng nặng không rõ nguyên nhân. Những phát hiện này không ảnh hưởng đến khuyến cáo quốc gia điều trị retrovirus ở phụ nữ mang thai nhằm ngăn ngừa lây truyền HIV.

#### *Hội chứng phục hồi miễn dịch*

Bệnh nhân nhiễm HIV suy giảm miễn dịch nghiêm trọng tại thời điểm bắt đầu điều trị phối hợp thuốc kháng retrovirus (CART), phản ứng viêm không có triệu chứng hoặc mầm bệnh cơ hội còn sót lại có thể phát sinh và gây ra biểu hiện lâm sàng nghiêm trọng, hoặc triệu chứng nặng thêm. Thông thường, những phản ứng này đã được quan sát thấy trong vòng vài tuần hoặc vài tháng đầu tiên khi bắt đầu CART. Như viêm võng mạc do cytomegalovirus và/hoặc nhiễm Mycobacteria và viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*. Bất kỳ triệu chứng viêm nào nên đánh giá và điều trị khi cần thiết.

Rối loạn tự miễn dịch (như bệnh Graves') xảy ra khi phục hồi miễn dịch; tuy nhiên thời gian khởi phát đã báo cáo thay đổi nhiều hơn và có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

#### *Hoại tử xương*

Mặc dù có nhiều nguyên nhân gây ra hoại tử xương (corticosteroid, uống rượu, suy giảm miễn dịch nặng, chỉ số khối cơ thể BMI cao), các trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo, đặc biệt bệnh nhân nhiễm HIV tiến triển và/hoặc phơi nhiễm lâu dài với CART. Bệnh nhân cần được tư vấn nếu cảm thấy đau nhức khớp, cứng khớp hoặc đi lại khó khăn.

#### *Người cao tuổi*

Tenofovir disoproxil chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân trên 65 tuổi. Người cao tuổi có Tenofovir disoproxil khả năng suy giảm chức năng thận, do đó nên thận trọng khi điều trị với tenofovir disoproxil.

TOPFLOVIR chứa lactose monohydrat. Do đó, bệnh nhân gặp vấn đề di truyền hiếm gặp trong dung nạp galactose, thiếu hụt lactase, kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

#### ***Phụ nữ có thai***

Số lượng có hạn trên phụ nữ có thai (kết quả trên 300 – 1000 phụ nữ có thai) cho thấy không có dị tật hoặc độc tính trên thai nhi/trẻ sơ sinh có liên quan đến tenofovir disoproxil. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy không có độc tính trên khả năng sinh sản. Sử dụng tenofovir disoproxil có thể được xem xét trong khi mang thai nếu cần thiết.

#### ***Phụ nữ cho con bú***

Tenofovir có bài tiết qua sữa mẹ. Không có thông tin đầy đủ về ảnh hưởng của tenofovir ở trẻ sơ sinh. Vì vậy không nên dùng TOPFLOVIR khi đang cho con bú.

Khuyến cáo chung phụ nữ nhiễm HIV và HBV không cho con bú để tránh lây nhiễm HIV và HBV qua trẻ.



**Khả năng sinh sản**

Dữ liệu lâm sàng giới hạn về ảnh hưởng của tenofovir disoproxil lên khả năng sinh sản. Các nghiên cứu ở động vật cho thấy không có ảnh hưởng có hại của tenofovir disoproxil lên khả năng sinh sản.

**ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**  
Không có nghiên cứu nào ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Tuy nhiên, bệnh nhân nên được thông báo về tác dụng buồn ngủ đã được báo cáo trong quá trình điều trị với tenofovir disoproxil.

**TƯƠNG TÁC THUỐC**

Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Dựa vào kết quả các thử nghiệm *in-vitro* và con đường thải trừ của tenofovir, khả năng tương tác đối với chất trung gian CYP450 liên quan đến tenofovir với các thuốc khác là thấp.

*Các trường hợp sử dụng đồng thời không được khuyến cáo:*

TOPFLOVIR không nên dùng đồng thời với các thuốc chứa tenofovir disoproxil và adefovir dipivoxil.

Didanosin: dùng TOPFLOVIR cùng với didanosin không được khuyến cáo.

Các thuốc thải trừ qua thận: vì tenofovir disoproxil được thải trừ qua thận. Dùng kết hợp TOPFLOVIR với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh bài tiết chủ động qua ống thận thông qua 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 nồng độ các thuốc dùng cùng.

Sử dụng TOPFLOVIR nên tránh sử dụng đồng thời hoặc gần đây sử dụng thuốc gây độc cho thận. Một số ví dụ bao gồm các aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2.

Sử dụng tacrolimus có thể ảnh hưởng đến chức năng thận, cần theo dõi chặt chẽ khi dùng đồng thời với tenofovir disoproxil.

Các tương tác khác:

Các tương tác giữa tenofovir disoproxil và các thuốc khác được liệt kê trong bảng sau (tăng: “↑”, giảm “↓”, không thay đổi “↔”, hai lần 1 ngày “b.i.d.” và 1 ngày 1 lần “q.d.”).

**Bảng 2: Tương tác giữa tenofovir disoproxil với các thuốc khác**

Các thuốc được phân theo nhóm điều trị	Ảnh hưởng đến nồng độ thuốc. Phần trăm thay đổi AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> với khoảng tin cậy 90% nếu có sẵn (cơ chế)	Khuyến cáo khi dùng cùng TOPFLOVIR-E
<b>Thuốc kháng khuẩn</b>		
<b>Kháng retrovirus</b>		
<b>Ức chế protease</b>		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C <sub>max</sub> : ↓ 28% C <sub>min</sub> : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Không cần điều chỉnh liều. Tăng khả năng tiếp xúc của tenofovir tăng có thể tenofovir liên quan đến các tác dụng phụ bao gồm rối loạn thận. Cần theo dõi chức năng thận chặt chẽ.

Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Lopinavir/ritonavir: Không có ảnh hưởng đáng kể lên các thông số PK của lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%	Không cần điều chỉnh liều. Tăng khả năng tiếp xúc của tenofovir tăng có thể tenofovir liên quan đến các tác dụng phụ bao gồm rối loạn thận. Cần theo dõi chức năng thận chặt chẽ.
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Darunavir: Không có ảnh hưởng đáng kể lên các thông số PK của darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Không cần điều chỉnh liều. Tăng khả năng tiếp xúc của tenofovir tăng có thể tenofovir liên quan đến các tác dụng phụ bao gồm rối loạn thận. Cần theo dõi chức năng thận chặt chẽ.
<b>NRTIs (Các thuốc ức chế sao chép ngược nucleotid/nucleosid)</b>		
Didanosin	Dùng kết hợp tenofovir disoproxil và didanosin, kết quả 40-60% tăng tiếp xúc toàn thân của didanosin, do đó có thể tăng nguy cơ các tác dụng phụ liên quan đến didanosin. Trường hợp hiếm, viêm tụy và nhiễm acid lactic, một số trường hợp tử vong đã được báo cáo. Dùng kết hợp tenofovir disoproxil và didanosin với liều 400 mg hằng ngày có liên quan đến giảm đáng kể số lượng tế bào CD4, có thể do tương tác nội bào tăng phosphoryl hóa didanosin. Giảm liều 250 mg didanosin cùng với tenofovir disoproxil có liên quan đến báo cáo tăng tỷ lệ điều trị virus thất bại trong một vài kết hợp điều trị nhiễm HIV-1.	Dùng đồng thời TOPFLOVIR và didanosin không được khuyến cáo.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Tenofovir disoproxil không nên sử dụng đồng thời với adefovir dipivoxil
Entecavir	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Không có tương tác dược động học có ý nghĩa trên lâm sàng khi dùng tenofovir disoproxil was cùng với entecavir.
<b>Tác nhân kháng virus viêm gan C</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) +	Ledipasvir: AUC: ↑ 96%	Nồng độ của tenofovir disoproxil trong huyết tương tăng khi dùng

<p>Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p><math>C_{max}</math>: ↑ 68%  <math>C_{min}</math>: ↑ 118%                  Sofosbuvir:                  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔                  GS-331007<sup>2</sup>:                  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 42%                  Atazanavir:                  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 63%                  Ritonavir:                  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 45%                  Emtricitabin:                  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔                  Tenofovir:                  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↑ 47%  <math>C_{min}</math>: ↑ 47%</p>	<p>đồng thời tenofovir disoproxil ledipasvir/ sofosbuvir và atazanavir/ ritonavir có thể làm tăng tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir disoproxil, bao gồm rối loạn thận. Tính an toàn của tenofovir disoproxil khi sử dụng cùng với ledipasvir/sofosbuvir và cải thiện được động học (ví dụ ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Việc dùng kết hợp cần được thận trọng và theo dõi thận thường xuyên, nếu điều trị thay thế không phù hợp.</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir:                  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔                  Sofosbuvir:                  AUC: ↓ 27%  <math>C_{max}</math>: ↓ 37%                  GS-331007<sup>2</sup>:                  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔                  Darunavir:                  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔                  Ritonavir:                  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 48%                  Emtricitabin:                  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p>	<p>Nồng độ trong huyết tương của tenofovir tăng khi uống đồng thời tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir và darunavir/ritonavir có thể làm tăng tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir disoproxil, bao gồm rối loạn thận. Tính an toàn của tenofovir disoproxil khi sử dụng cùng ledipasvir/sofosbuvir và tăng cường được động học (ví dụ ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Kết hợp nên được thận trọng và thường xuyên theo dõi thận, nếu các lựa chọn thay thế khác không có sẵn.</p>

	Tenofovir: AUC: ↑ 50% C <sub>max</sub> : ↑ 64% C <sub>min</sub> : ↑ 59%	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C <sub>max</sub> : ↓ 34% C <sub>min</sub> : ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C <sub>max</sub> : ↑ 79% C <sub>min</sub> : ↑ 163%	Không cần điều chỉnh liều. Tăng tiếp xúc của tenofovir có thể làm tăng phản ứng phụ liên quan đến tenofovir disoproxil, bao gồm các rối loạn thận. Chức năng thận cần được theo dõi chặt chẽ.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir:	Không cần điều chỉnh liều. Tăng tiếp xúc của tenofovir có thể làm tăng phản ứng phụ liên quan đến tenofovir disoproxil, bao gồm các rối loạn thận. Chức năng thận cần được theo dõi chặt chẽ.

	AUC: ↑ 40% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 91%	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19% GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25% C <sub>min</sub> : ↔	Không cần điều chỉnh liều

1: Dữ liệu thu được từ dùng đồng thời với ledipasvir/sofosbuvir. Dùng thuốc cách nhau 12 giờ cũng cho kết quả tương tự.

2: Các chất chuyển hóa của sofosbuvir

Nghiên cứu tiến hành với các thuốc khác

Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng khi điều trị phối hợp tenofovir disoproxil với emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir, methadon, ribavirin, rifampicin, tacrolimus, norgestimat tránh thai nội tiết tố /ethinyl oestradiol.

Tenofovir disoproxil nên uống cùng với bữa ăn, vì bữa ăn làm tăng sinh khả dụng của tenofovir disoproxil.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

Tóm tắt dữ liệu tính an toàn:

*HIV-1 và viêm gan B:* ở bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil, trường hợp hiếm gặp suy thận và ống thận (bao gồm hội chứng Faconi) đôi khi dẫn đến những bất thường về xương (một số trường hợp dẫn đến gãy xương) đã được báo cáo. Theo dõi chức năng thận được khuyến cáo cho bệnh nhân sử dụng thuốc.

*HIV-1:* khoảng 1/3 bệnh nhân có thể xuất hiện tác dụng phụ sau điều trị với tenofovir disoproxil kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Những phản ứng này thường ảnh hưởng đến hệ tiêu hóa từ nhẹ đến vừa. Khoảng 1% bệnh nhân điều trị với tenofovir disoproxil phải ngưng thuốc do ảnh hưởng tiêu hóa.

Dùng đồng thời TOPFLOVIR và didanosin không được khuyến cáo vì có thể dẫn đến tăng nguy cơ phản ứng có hại. Hiếm khi xảy ra viêm tụy, nhiễm acid lactic, tử vong đã được báo cáo.

*Viêm gan B:* khoảng ¼ số bệnh nhân có thể xuất hiện tác dụng phụ này sau khi điều trị với tenofovir disoproxil, hầu hết đều nhẹ. Trong các thử nghiệm lâm sàng của bệnh nhân nhiễm

HBV, các phản ứng có hại thường xuyên xảy ra nhất với tenofovir disoproxil là buồn nôn. (5.4%)

Đợt viêm gan cấp tính cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị cũng như ở những bệnh nhân đã ngưng điều trị viêm gan B.

**Rất thường gặp ( $ADR \geq 1/10$ )**

- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ phosphat máu<sup>1</sup>
- Rối loạn hệ thần kinh: Chóng mặt
- Rối loạn hệ tiêu hóa: Tiêu chảy, nôn, buồn nôn
- Rối loạn da và mô dưới da: Phát ban
- Rối loạn chung: Suy nhược cơ thể

**Thường gặp ( $1/100 \leq ADR < 1/10$ )**

- Rối loạn hệ thần kinh: Đau đầu
- Rối loạn hệ tiêu hóa: Đau bụng, chướng bụng, đầy hơi
- Rối loạn gan mật: Tăng men gan
- Rối loạn chung: Mệt mỏi

**Ít gặp ( $1/1000 \leq ADR < 1/100$ )**

- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ kali máu<sup>1</sup>
- Rối loạn hệ tiêu hóa: Viêm tụy
- Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Tiêu cơ vân<sup>1</sup>, yếu cơ<sup>1</sup>
- Rối loạn thận và tiết niệu: Tăng creatinin, tubulopathy thận gần (bao gồm hội chứng Fanconi)

**Hiếm gặp ( $1/10000 \leq ADR < 1/1000$ )**

- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Nhiễm acid lactic
- Rối loạn gan mật: Gan nhiễm mỡ, viêm gan
- Rối loạn da và mô dưới da: Phù mạch
- Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Nhuyễn xương (biểu hiện như đau xương và một số ít trường hợp gãy gãy xương)<sup>1,2</sup>, bệnh cơ<sup>1</sup>
- Rối loạn thận và tiết niệu: Suy thận cấp, suy thận, hoại tử ống thận cấp, viêm thận (bao gồm viêm thận kẽ cấp)<sup>2</sup>, đái tháo nhạt do thận

1: Tác dụng phụ này có thể xảy ra như là một hệ quả của tubulopathy thận gần. Nhưng nó không được xem là có liên quan đến tenofovir disoproxil nếu không có tubulopathy thận gần.

2: Tác dụng phụ này đã được xác định qua giám sát sau khi đưa ra thị trường nhưng không quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên hoặc chương trình tiếp cận mở rộng tenofovir disoproxil. Các phân loại tần suất được ước lượng từ một tính toán thống kê dựa trên tổng số bệnh nhân phơi nhiễm với tenofovir disoproxil trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên và chương trình mở rộng tiếp cận (n=7,319).

**Mô tả các tác dụng phụ được lựa chọn:**

**HIV-1 và viêm gan B:**

**Suy thận**

TOPFLOVIR có thể gây tổn thương thận có đó cần theo dõi chức năng thận chặt chẽ. Tubulopathy thận gần thường hết hoặc cải thiện sau khi ngưng sử dụng tenofovir disoproxil. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân, giảm độ thanh thải creatinin không hoàn toàn giải quyết được mặc dù đã ngưng tenofovir disoproxil. Bệnh nhân có nguy cơ suy thận (như bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ về thận ban đầu, bệnh HIV tiến triển, bệnh nhân điều trị đồng thời với các thuốc gây độc cho thận) tăng nguy cơ phục hồi không hoàn toàn chức năng thận mặc dù đã ngưng tenofovir disoproxil.

**HIV-1:**

### *Tương tác với didanosin*

Chỉ định đồng thời tenofovir disoproxil và didanosin không được khuyến cáo vì tăng 40-60 % phơi nhiễm toàn thân với didanosin, làm tăng tác dụng phụ liên quan đến didanosin. Hiếm khi xảy ra viêm tụy và nhiễm acid lactic, đôi khi gây tử vong đã được báo cáo.

### *Các thông số chuyển hóa*

Trọng lượng và nồng độ lipid máu, glucose máu có thể tăng trong khi điều trị kháng retrovirus.

### *Hội chứng phục hồi miễn dịch*

Bệnh nhân nhiễm HIV có suy giảm miễn dịch nghiêm trọng tại thời điểm bắt đầu CART, một phản ứng viêm không có triệu chứng hoặc nhiễm trùng cơ hội còn sót lại có thể phát sinh. Rối loạn tự miễn (như bệnh Graves') cũng đã được báo cáo, tuy nhiên, thời điểm khởi phát biến đổi khác nhau và các tác dụng phụ này có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

### *Các đợt cấp của viêm gan sau khi ngưng điều trị*

Ở những bệnh nhân nhiễm HBV, bằng chứng lâm sàng và phòng thí nghiệm của các đợt cấp viêm gan đã xảy ra sau khi ngưng điều trị HBV

### *Người cao tuổi*

Tenofovir disoproxil chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân trên 65 tuổi. Người cao tuổi suy giảm chức năng thận, do đó nên thận trọng khi điều trị với tenofovir fumarate.

### *Bệnh nhân suy thận*

Tenofovir disoproxil có thể gây độc cho thận, theo dõi chức năng thận chặt chẽ được khuyến cáo ở bệnh nhân điều trị với TOPFLOVIR. Việc sử dụng tenofovir disoproxil không được khuyến cáo ở bệnh nhân bị suy thận.

### **Xử trí tác dụng không mong muốn (ADR):**

Phải ngừng thuốc nếu có các biểu hiện của tổn thương gan, thận, nhiễm toan.

### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

#### *Triệu chứng:*

Nếu quá liều xảy ra với bệnh nhân, phải theo dõi bằng chứng ngộ độc và áp dụng phương pháp điều trị hỗ trợ chuẩn nếu cần thiết.

#### *Cách xử trí:*

Tenofovir có thể được loại bỏ qua thẩm phân máu, độ thanh thải trung bình qua thẩm phân máu của tenofovir là 134 ml/phút. Vẫn chưa biết tenofovir có thể được loại bỏ qua thẩm phân phúc mạc hay không.

### **DƯỢC LỰC HỌC**

*Nhóm dược lý:* Thuốc kháng virus, thuốc ức chế enzym sao chép ngược nucleosid và nucleotid.

*Mã ATC:* J05AF07

#### *Cơ chế tác động và tác dụng dược lực học:*

Tenofovir disoproxil fumarate là muối fumarate của tiền chất tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil được hấp thu và chuyển sang dạng hoạt chất có tác dụng là tenofovir, là chất tương tự nucleosid monophosphat (nucleotid). Tenofovir sau đó được chuyển sang chất chuyển hóa có hoạt tính, tenofovir diphosphat. Tenofovir diphosphat có thời gian bán thải là 10 giờ trong tế bào đã hoạt hóa và 50 giờ trong tế bào máu đơn nhân ngoại vi (PBMCs). Tenofovir diphosphat ức chế enzym sao chép ngược HIV-1 và HBV polymerase cạnh tranh gắn trực tiếp với chất nền deoxyribonucleotid tự nhiên, chấm dứt chuỗi DNA sau khi sáp nhập vào DNA. Tenofovir diphosphat là chất ức chế yếu enzym polymerase  $\alpha, \beta, \gamma$  của tế bào. Ở nồng độ lên đến 300  $\mu\text{mol/l}$ , tenofovir không ảnh hưởng đến sự tổng hợp của DNA ti thể hoặc sự sản xuất acid lactic trong các thí nghiệm *in vitro*.

### *Dữ liệu liên quan đến HIV*

Hoạt tính kháng virus HIV *in vitro*: nồng độ của tenofovir cần thiết để ức chế 50% (EC<sub>50</sub>) chủng virus thí nghiệm hoang dã HIV-1<sub>IIIIB</sub> là 1-6 µmol/l trong dòng tế bào lympho và 1,1 µmol/l đối với HIV-1 phân nhóm B phân lập từ PBMCs. Tenofovir cũng có hoạt tính kháng HIV-1 phân nhóm A, C, D, E, F, G, O và kháng HIV<sub>Bal</sub> trong tế bào đơn nhân/ đại thực bào. Tenofovir cho thấy hoạt tính *in vitro* kháng HIV-2 với EC<sub>50</sub> 4.9 µmol/l trong tế bào MT-4.

**Đề kháng** : chủng HIV-1 giảm nhạy cảm với tenofovir và có đột biến K65R trong enzym sao chép ngược đã được chọn lọc trong *in vitro* và ở một số bệnh nhân. Tránh dùng tenofovir disoproxil ở những bệnh nhân có tiền sử kháng retrovirus với chủng che giấu đột biến K65R. Ngoài ra, sự thay thế K70E ở enzym sao chép ngược HIV-1 đã được chọn bởi tenofovir và kết quả giảm tính nhạy cảm với tenofovir ở mức độ thấp. Nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân đã điều trị trước đây được đánh giá hoạt tính kháng HIV của tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate) kháng chủng HIV-1 đề kháng với các thuốc ức chế nucleosid. Kết quả ở những bệnh nhân nhiễm HIV bộc lộ 3 hoặc nhiều hơn 3 chất tương tự thymidin (TAMs) bao gồm một trong 2 sự đột biến enzym sao chép ngược M41L hoặc L210W làm giảm đáp ứng với tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate).

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

#### *Hấp thu:*

Sau khi dùng đường uống tenofovir disoproxil ở người nhiễm HIV, tenofovir disoproxil được hấp thu nhanh và chuyển thành dạng tenofovir. Dùng đa liều tenofovir disoproxil với bữa ăn cho bệnh nhân nhiễm HIV kết quả giá trị trung bình khả năng tiếp xúc (%CV), C<sub>max</sub>, AUC và C<sub>min</sub> tương ứng là 326 (36,6%) ng/ml, 3,324 (41,2%) ng.giờ/ml và 64,4 (39,4%) ng/ml. Nồng độ tối đa của tenofovir trong huyết thanh thu được trong vòng một giờ khi uống lúc đói và hai giờ khi uống cùng bữa ăn. Sinh khả dụng đường uống của tenofovir từ tenofovir disoproxil ở bệnh nhân uống lúc đói khoảng 25%. Dùng tenofovir disoproxil cùng với bữa ăn cải thiện sinh khả dụng đường uống, tăng AUC khoảng 40% và khoảng 14%. Sau khi uống liều đầu tiên tenofovir disoproxil ở bệnh nhân đã ăn, C<sub>max</sub> trung bình trong huyết thanh từ 213 đến 375 ng/ml. Tuy nhiên, dùng tenofovir disoproxil với bữa ăn nhẹ không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của tenofovir.

#### *Phân bố:*

Sau khi dùng đường uống tenofovir disoproxil, tenofovir được phân bố vào hầu hết các mô với nồng độ cao nhất ở thận, gan và đường ruột (nghiên cứu tiền lâm sàng). *In vitro*, liên kết với protein của tenofovir với protein huyết tương và huyết thanh tương ứng nhỏ hơn 0,7 và 7,2%, nồng độ tenofovir trong khoảng 0,01 đến 25 µg/ml.

#### *Chuyển hóa:*

Trong các nghiên cứu *in vitro* đã xác định cả tenofovir disoproxil và tenofovir đều không là chất nền của các enzym CYP450. Hơn nữa, ở nồng độ cao hơn đáng kể (khoảng 300 lần) trong *in vivo*, tenofovir không thể hiện ức chế chuyển hóa thuốc trung gian trong *in vitro* bởi bất kỳ các đồng dạng CYP450 chính ở người có liên quan đến chuyển hóa sinh học của thuốc (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, hoặc CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil tại nồng độ 100 µmol/l không ảnh hưởng lên bất kỳ đồng dạng CYP450 nào, ngoại trừ CYP1A1/2, chuyển hóa chất nền CYP1A1/2 giảm ít (6%) nhưng có ý nghĩa thống kê đã quan sát được. Dựa trên những dữ liệu này, không có tương tác đáng kể về mặt lâm sàng liên quan đến tenofovir disoproxil và các sản phẩm thuốc được chuyển hóa bởi CYP450.

#### *Thải trừ:*

Sau khi dùng đường uống, thời gian bán thải của tenofovir khoảng 12 đến 18 giờ. Các nghiên cứu đã thiết lập con đường bài tiết chủ động qua ống thận của tenofovir là dòng



chảy vào tế bào ống lượn bằng các anion vận chuyển hữu cơ ở người (hOAT) 1 và 3 và vận chuyển vào nước tiểu bằng protein đa kháng thuốc (MRP4).

*Tuyến tính/không tuyến tính:*

Dược động học của tenofovir không phụ thuộc vào liều tenofovir disoproxil khi nằm ngoài khoảng 75 đến 600 mg và không bị ảnh hưởng bởi lặp lại liều ở bất kỳ liều nào.

*Giới:*

Dữ liệu giới hạn đối với dược động học của tenofovir thu được ở phụ nữ cho thấy không có ảnh hưởng bởi giới tính.

*Chủng tộc:*

Dược động học không được nghiên cứu cụ thể trên các chủng tộc khác nhau.

*Trẻ em:*

Dược động học ở trạng thái ổn định của tenofovir được đánh giá ở 8 bệnh nhân thanh thiếu niên nhiễm HIV-1 (12 đến <18 tuổi) với khối lượng cơ thể  $\geq 35$  kg và ở 23 bệnh nhân nhiễm HIV-1 từ 2 đến <12 tuổi (xem bảng 1). Khả năng tiếp xúc với tenofovir đạt được ở những bệnh nhân nhi dùng đường uống liều tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate) hoặc 6,5 mg/kg khối lượng cơ thể tenofovir disoproxil (dạng fumarate) đến liều tối đa 245 mg tương tự khả năng tiếp xúc ở người lớn dùng liều tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate) mỗi ngày.

**Bảng 1: Các thông số dược động học ở bệnh nhân nhi (trung bình  $\pm$  SD)**

Liều lượng	245 mg tenofovir disoproxil (dạng fumarate) 12 đến < 18 tuổi (n=8)	6,5 mg/kg tenofovir disoproxil (dạng fumarate) 2 đến < 12 tuổi (n=23)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	0,38 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,13
AUC <sub>tau</sub> (µg·h/ml)	3,39 $\pm$ 1,22	2,59 $\pm$ 1,06

Nghiên cứu dược động học chưa được thực hiện ở trẻ em dưới 2 tuổi.

*Bệnh nhân suy thận:*

Các thông số dược động học của tenofovir được xác định theo đường dùng của liều đơn tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate) cho 40 người lớn không nhiễm HIV, HBV với các cấp độ suy thận khác nhau, cấp độ suy thận được định nghĩa phụ thuộc vào hệ số thanh thải creatinin (CrCl) (chức năng thận bình thường CrCl > 80 ml/phút, suy thận nhẹ CrCl 50-79 ml/phút, suy thận trung bình CrCl 30-49 ml/phút, suy thận nặng CrCl 10-29 ml/phút). Giá trị tiếp xúc với thuốc (%CV) tenofovir tăng từ 2,185 (12%) ng.giờ/ml ở các đối tượng có chức năng thận bình thường lên 3,064 (30%) ng.giờ/ml, 6,009 (42%) ng.giờ/ml và 15,985 (45%) ng.giờ/ml, tương ứng ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng.

Dược động học của tenofovir ở bệnh nhân không thăm phân máu có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút và ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối được kiểm soát bởi thăm phân phức tạp hoặc các hình thức khác của lọc máu chưa được nghiên cứu.

Dược động học của tenofovir ở bệnh nhân nhi bị suy giảm chức năng thận chưa được nghiên cứu. Chưa có dữ liệu thích hợp để điều chỉnh liều dùng.

*Bệnh nhân suy gan:*

Liều đơn tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate) được dùng cho bệnh nhân không nhiễm HIV với các cấp độ suy thận khác nhau theo phân nhóm Child-Pugh-Turcotte (CPT). Dược động học của tenofovir thay đổi đáng kể ở các đối tượng suy gan khác nhau, do đó không cần điều chỉnh liều ở những đối tượng này. %CV trung bình của tenofovir, C<sub>max</sub> và AUC<sub>0-∞</sub> tương ứng là 223 (34,8%) ng/ml và 2,050 (50,8%) ng.giờ/ml ở người bình thường so với 289 (46,0%) ng/ml và 2,310 (43,5%) ng.giờ/ml in ở người suy thận trung bình và 305 (24,8%) ng/ml và 2,740 (44,0%) ng.giờ/ml ở người suy thận nặng.

*Dược động học nội tế bào*

Ở tế bào máu đơn nhân ngoại vi người không phát triển, thời gian bán thải của tenofovir diphosphate khoảng 50 giờ, trong khi thời gian bán thải ở tế bào máu đơn nhân ngoại vi được kích thích phytohaemagglutininl khoảng 10 giờ.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp chứa 3 vỉ x 10 viên.

**BẢO QUẢN**

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

TCCS.

**HẠN DÙNG**

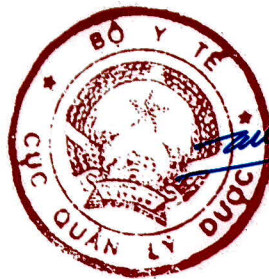
24 tháng kể từ ngày sản xuất.

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

*Sản xuất tại:*

**Công ty TNHH Sinh dược phẩm HERA**

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.



TU.QUẢN LÝ DƯỢC  
P.QUẢN LÝ DƯỢC  
*Nguyễn Ngọc Anh*