

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim

TEHEP-B

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể M101, lactose monohydrat, povidon (kollidon 30), magnesi stearat, croscarmellose natri, silicon dioxyd, hydroxypropylmethylcellulose, talc, titan dioxyd, polyethylen glycol 6000, màu black PN, màu brilliant blue.

2. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén hình giọt nước, bao phim màu xanh, một mặt có dập chữ DVP, mặt kia trơn.

3. CHỈ ĐỊNH:

Nhiễm HIV-1:

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

Tenofovir cũng được chỉ định để điều trị HIV-1 ở thanh thiếu niên từ 12 đến < 18 tuổi, đề kháng với thuốc ức chế enzym phiên mã ngược nucleotid (NRTIs) hoặc bị độc tính khi sử dụng các thuốc đầu tay.

Lựa chọn sử dụng tenofovir để điều trị cho bệnh nhân nhiễm HIV đã được điều trị với thuốc kháng retrovirus nên dựa trên thử nghiệm đề kháng của virus của mỗi cá nhân và/ hoặc tiền sử điều trị của bệnh nhân.

Nhiễm viêm gan B:

Tenofovir được chỉ định để điều trị viêm gan B mạn tính ở người lớn có:

- Bệnh gan còn bù, có bằng chứng của hoạt động nhân lên của virus, tăng alanin aminotransferase (ALT) huyết thanh dai dẳng và bằng chứng mô học của viêm và/ hoặc xơ gan hoạt động.
- Bằng chứng của virus viêm gan B kháng lamivudin.
- Bệnh viêm gan mất bù.

Tenofovir được chỉ định điều trị viêm gan B mạn tính ở thanh thiếu niên từ 12 đến < 18 tuổi có bệnh gan còn bù và bằng chứng của bệnh miễn dịch hoạt động, như hoạt động nhân lên của virus, tăng nồng độ alanin aminotransferase (ALT) huyết thanh dai dẳng và bằng chứng mô học của viêm và/ hoặc xơ gan hoạt động.

4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

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

Liều dùng:

Người lớn:

Liều tenofovir khuyến cáo điều trị HIV hoặc viêm gan B mạn tính là 300 mg (1 viên) x 1 lần/ ngày dùng đường uống với thức ăn.

Viêm gan B mạn tính:

Chưa rõ thời gian điều trị tối ưu. Nên cân nhắc ngừng điều trị nếu có những dấu hiệu sau:

- Ở bệnh nhân HBeAg âm tính không kèm xơ gan, nên dùng thuốc trong ít nhất 6 - 12 tháng sau khi xác nhận có chuyển đổi huyết thanh HBe (HBeAg âm tính, không phát hiện được HBV DNA và có kháng HBe) hoặc cho đến khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc có sự mất hiệu quả. Nên theo dõi thường xuyên ALT huyết thanh và nồng độ HBV DNA sau khi ngừng điều trị để phát hiện bất kỳ sự tái phát virus muện nào.
- Ở bệnh nhân HBeAg âm tính không kèm xơ gan, nên dùng thuốc ít nhất cho đến khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc có bằng chứng mất hiệu quả. Khi điều trị kéo dài trong hơn 2 năm, khuyến cáo đánh giá thường xuyên để xác định sự phù hợp của việc duy trì điều trị ở bệnh nhân.

Trẻ em:

Nhiễm HIV-1:

Ở thanh thiếu niên từ 12 đến < 18 tuổi và cân nặng ≥ 35 kg, liều tenofovir khuyến cáo là 300 mg (1 viên) x 1 lần/ ngày dùng đường uống với thức ăn.

An toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat ở trẻ em dưới 2 tuổi nhiễm HIV-1 chưa được thiết lập. Chưa có thông tin về chỉ định này.

Viêm gan B mạn tính:

Ở thanh thiếu niên từ 12 đến < 18 tuổi và cân nặng ≥ 35 kg, liều tenofovir khuyến cáo là 300 mg (1 viên) x 1 lần/ ngày dùng đường uống với thức ăn. Thời gian điều trị tối ưu hiện vẫn chưa rõ.

An toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat ở trẻ em bị viêm gan B mạn tính từ 2 đến < 12 tuổi hoặc cân nặng < 35 kg chưa được thiết lập. Chưa có thông tin về chỉ định này.

Quên dùng thuốc:

Nếu bệnh nhân quên dùng 1 liều tenofovir trong vòng 12 giờ từ thời điểm thường dùng thuốc, nên cho bệnh nhân dùng thuốc với thức ăn càng sớm càng tốt và trở lại uống thuốc như bình thường. Nếu bệnh nhân quên dùng 1 liều tenofovir đã hơn 12 giờ từ thời điểm thường dùng thuốc và đã sắp đến lúc dùng liều tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và dùng liều tiếp theo như bình thường.

Nếu bệnh nhân bị nôn trong vòng 1 giờ khi dùng tenofovir, nên dùng thêm 1 viên nữa. Nếu bệnh nhân bị nôn sau khi dùng thuốc hơn 1 giờ, không cần phải dùng thêm 1 liều khác.

Đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi:

Chưa có thông tin khuyến cáo liều dùng cho bệnh nhân trên 65 tuổi.

Bệnh nhân suy thận:

Tenofovir được thải trừ qua thận và AUC của tenofovir tăng ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Người lớn:

Thông tin về an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat ở người lớn bị suy thận vừa và nặng ($Cl_{Cr} < 50$ mL/ phút) còn hạn chế và thông tin an toàn dài hạn chưa được đánh giá ở bệnh nhân suy thận nhẹ ($Cl_{Cr} 50 - 80$ mL/ phút). Vì vậy ở người lớn bị suy thận, chỉ nên dùng tenofovir disoproxil fumarat nếu lợi ích điều trị được cân nhắc vượt trội nguy cơ.

Bệnh nhân suy thận nhẹ ($Cl_{Cr} 50 - 80$ mL/ phút):

Thông tin lâm sàng còn hạn chế khuyên dùng tenofovir disoproxil fumarat 300 mg x 1 lần/ ngày ở bệnh nhân suy thận nhẹ.

Bệnh nhân suy thận vừa ($Cl_{Cr} 30 - 49$ mL/ phút):

Có thể dùng tenofovir 300 mg mỗi 48 giờ ở bệnh nhân suy thận vừa, nhưng cần phải theo dõi đáp ứng lâm sàng và chức năng thận chặt chẽ.

Bệnh nhân suy thận nặng ($Cl_{Cr} < 30$ mL/ phút) và bệnh nhân chạy thận:

Ở bệnh nhân suy thận nặng có thể dùng tenofovir 300 mg như sau:

- Bệnh nhân suy thận nặng: Tenofovir 300 mg dùng mỗi 72 - 96 giờ (dùng 2 lần/ tuần).

- Bệnh nhân chạy thận: Tenofovir 300 mg dùng mỗi 7 ngày sau khi hoàn thành chạy thận. Nói chung liều dùng 1 lần/ tuần được tính khi chạy thận 3 lần/ tuần, mỗi lần khoảng 4 giờ hoặc chạy thận liên tục 12 giờ.

Sử dụng tenofovir với khoảng cách liều dài hơn không tối ưu và có thể gây tăng độc tính và có thể cho đáp ứng không đầy đủ. Vì vậy, nên theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng và chức năng thận.

Chưa có khuyến cáo liều cho bệnh nhân không chạy thận có $Cl_{Cr} < 10$ mL/ phút.

Trẻ em:

Không khuyến cáo dùng tenofovir disoproxil fumarat cho trẻ em bị suy thận.

Bệnh nhân suy gan:

Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

Nếu cần phải ngừng thuốc ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính có hoặc không có nhiễm đồng thời HIV, nên theo dõi chặt chẽ những dấu hiệu bệnh viêm gan nặng hơn.

Cách dùng:

Nên dùng thuốc 1 lần/ ngày, đường uống, cùng với thức ăn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

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

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Chung:

Xét nghiệm kháng thể HIV nên được thực hiện ở tất cả bệnh nhân nhiễm HBV trước khi dùng tenofovir disoproxil fumarat.

HIV-1:

Mặc dù tác dụng ức chế virus của thuốc kháng retrovirus được chứng minh là làm giảm đáng kể nguy cơ lây truyền qua đường tình dục, không thể bỏ qua nguy cơ có thể xảy ra. Thận trọng ngăn ngừa lây truyền nên được thực hiện theo đúng hướng dẫn quốc gia.

Viêm gan B mạn tính:

Nên khuyến bệnh nhân rằng tenofovir disoproxil fumarat chưa được chứng minh có thể ngăn ngừa nguy cơ lây truyền HBV qua quan hệ tình dục hoặc truyền máu. Cần tiếp tục có những thận trọng cần thiết.

Sử dụng chung với các thuốc khác:

Không dùng chung với các thuốc khác cũng chứa tenofovir disoproxil fumarat hoặc tenofovir alafenamid.

Không dùng chung với adefovir dipivoxil.

Không khuyến cáo dùng chung tenofovir disoproxil fumarat và didanosin vì làm tăng AUC toàn thân của didanosin 40 - 60% và có thể làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn liên quan đến didanosin. Đã có báo cáo hiếm gặp viêm tụy và nhiễm toan lactic, đôi khi tử vong. Dùng chung tenofovir disoproxil fumarat và didanosin liều 400 mg/ ngày gây giảm đáng kể số lượng tế bào CD4, có thể do phản ứng nội bào làm tăng phosphoryl hóa didanosin. Giảm liều didanosin xuống 250 mg khi dùng chung tenofovir disoproxil fumarat làm tăng tỉ lệ thất bại của điều trị kháng virus trong một số kết hợp thử nghiệm điều trị HIV-1.

Phối hợp 3 thuốc nucleosid/ nucleotid:

Đã có báo cáo tăng tỉ lệ thất bại của điều trị kháng virus và xuất hiện đề kháng ở giai đoạn sớm ở bệnh nhân nhiễm HIV khi dùng tenofovir disoproxil fumarat phối hợp với lamivudin và abacavir cũng như với lamivudin và didanosin, phác đồ 1 lần/ ngày.

Ảnh hưởng trên thận và xương ở người lớn:

Ảnh hưởng trên thận:

Tenofovir thải trừ chủ yếu qua thận. Đã có báo cáo suy thận, suy giảm chức năng thận, tăng creatinin, giảm phosphat huyết và bệnh ống lượn gần (bao gồm hội chứng Fanconi) ở bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil fumarat.

Theo dõi chức năng thận:

Khuyến cáo kiểm tra Cl_{Cr} của tất cả bệnh nhân trước khi khởi đầu điều trị với tenofovir disoproxil fumarat và theo dõi chức năng thận (Cl_{Cr} và phosphat huyết thanh) sau 2 - 4 tuần điều trị, sau 3 tháng điều trị và mỗi 3 - 6 tháng sau đó ở bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ bệnh thận. Ở bệnh nhân có nguy cơ suy thận, cần theo dõi chức năng thận thường xuyên hơn.

Điều trị:

Nếu phosphat huyết thanh $< 1,5$ mg/ dL (0,48 mmol/ L) hoặc Cl_{Cr} giảm xuống < 50 mL/ phút ở bất kỳ người lớn nào dùng tenofovir disoproxil fumarat, nên đánh giá lại chức năng thận trong vòng 1 tuần, bao gồm kiểm tra glucose huyết, kali huyết và glucose niệu. Cũng nên cân nhắc tạm ngừng điều trị với tenofovir disoproxil fumarat ở người lớn có Cl_{Cr} giảm xuống < 50 mL/ phút hoặc giảm phosphat huyết thanh xuống $< 1,0$ mg/ dL (0,32 mmol/ L). Cũng nên cân nhắc tạm ngừng điều trị với tenofovir disoproxil fumarat trong trường hợp giảm chức năng thận tiến triển mà không xác định được nguyên nhân nào khác.

Dùng chung với thuốc khác và nguy cơ độc tính trên thận:

Nên tránh dùng tenofovir disoproxil fumarat chung với các thuốc gây độc thận (như aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2). Nếu cần phải dùng chung tenofovir disoproxil fumarat và các thuốc gây độc thận, nên theo dõi chức năng thận hàng tuần.

Trường hợp suy thận cấp sau khi khởi đầu với liều cao hoặc dùng liều lặp lại thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil fumarat và có yếu tố nguy cơ của suy giảm chức năng thận. Nếu dùng chung tenofovir disoproxil fumarat và NSAID, cần theo dõi chức năng thận phù hợp.

Nguy cơ suy thận cao hơn đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil fumarat chung với ritonavir hoặc thuốc tăng cường ức chế protease cobicistat. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận ở những bệnh nhân này. Ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ, sử dụng dùng chung tenofovir disoproxil fumarat và thuốc tăng cường ức chế protease nên được đánh giá cẩn thận.

Chưa có đánh giá lâm sàng về việc dùng chung tenofovir disoproxil fumarat và các thuốc được thải trừ qua cùng một con đường ở thận, bao gồm hOAT 1 và 3 hoặc MRP 4 (như cidofovir, một thuốc gây độc thận). Nhưng protein vận chuyển ở thận này có thể chịu trách nhiệm cho việc thải trừ ở ống thận và một phần sự thải trừ qua thận của tenofovir và cidofovir. Kết quả là dược động học của những thuốc thải trừ qua cùng một con đường ở thận bao gồm hOAT 1 và 3 hoặc MRP 4, có thể bị thay đổi khi dùng chung. Trừ khi thực sự cần thiết, dùng chung những thuốc này không được khuyến cáo, nhưng nếu phải dùng, nên theo dõi chức năng thận hàng tuần.

Suy thận:

An toàn trên thận của tenofovir disoproxil fumarat chỉ được nghiên cứu ở mức độ rất giới hạn ở người lớn suy giảm chức năng thận ($Cl_{Cr} < 80$ mL/ phút).

Người lớn có $Cl_{Cr} < 50$ mL/ phút, bao gồm bệnh nhân chạy thận:

Thông tin an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat còn hạn chế ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Vì vậy, chỉ nên dùng tenofovir disoproxil fumarat nếu lợi ích điều trị được cân nhắc vượt trội so với nguy cơ. Ở bệnh nhân suy thận nặng ($Cl_{Cr} < 30$ mL/ phút) và bệnh nhân cần chạy thận, không khuyến cáo dùng tenofovir disoproxil fumarat. Nếu không có điều trị thay thế, nên điều chỉnh khoảng cách liều và theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

Ảnh hưởng trên xương:

Trong một thử nghiệm lâm sàng so sánh giữa nhóm sử dụng tenofovir disoproxil fumarat với nhóm sử dụng stavudin phối hợp với lamivudin và efavirenz ở người lớn chưa được điều trị với thuốc kháng retrovirus, có sự giảm mật độ khoáng xương (BMD) nhỏ ở hông và cột sống ở cả 2 nhóm. Giảm BMD ở cột sống và thay đổi chỉ dấu sinh học của xương cao hơn đáng kể so với mức bình thường ở nhóm dùng tenofovir disoproxil fumarat. Giảm

BMD ở hông cao hơn đáng kể ở nhóm này. Tuy nhiên không có sự gia tăng nguy cơ gãy xương hoặc bằng chứng bất thường xương trên lâm sàng.

Trong một nghiên cứu khác, sự giảm BMD đáng kể nhất được thấy ở bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil fumarat như một phần của phác đồ có thuốc tăng cường ức chế protease. Nên cân nhắc phác đồ điều trị thay thế ở bệnh nhân loãng xương có nguy cơ gãy xương cao.

Bất thường về xương (không thường gây gãy xương) có thể gây bệnh ống lượn gần ở thận. Nếu nghi ngờ hoặc phát hiện có bất thường về xương, cần có biện pháp xử trí phù hợp.

Ảnh hưởng trên thận và xương ở trẻ em:

Mối liên hệ với ảnh hưởng lâu dài của độc tính trên xương và thận còn chưa rõ ràng. Hơn nữa, khả năng hồi phục của độc tính ở thận chưa hoàn toàn chắc chắn. Vì vậy, cần có cái nhìn đa chiều để đánh giá đầy đủ cân bằng lợi ích/ nguy cơ của điều trị trong từng ca, để quyết định theo dõi phù hợp trong lúc điều trị (bao gồm quyết định ngừng thuốc) và cân nhắc sự cần thiết điều trị hỗ trợ.

Ảnh hưởng trên thận:

Tác dụng không mong muốn trên thận kéo dài kèm bệnh ở ống lượn gần của thận đã được báo cáo ở trẻ em nhiễm HIV-1 từ 2 đến < 12 tuổi trong một nghiên cứu lâm sàng.

Theo dõi chức năng thận:

Nên đánh giá chức năng thận (Cl_{Cr} và phosphat huyết thanh) trước khi điều trị, và theo dõi trong quá trình điều trị như ở người lớn.

Điều trị:

Nếu phosphat huyết thanh được xác định < 3,0 mg/ dL (0,96 mmol/ L) ở bất kỳ trẻ em nào dùng tenofovir disoproxil fumarat, nên đánh giá lại chức năng thận trong vòng 1 tuần, bao gồm kiểm tra glucose huyết, kali huyết và glucose niệu. Nếu nghi ngờ hoặc phát hiện có bất thường về thận, nên tham khảo ý kiến bác sỹ chuyên khoa thận để cân nhắc tạm ngừng tenofovir disoproxil fumarat. Cũng nên cân nhắc tạm ngừng tenofovir disoproxil fumarat trong trường hợp suy giảm chức năng thận tiến triển mà không xác định được nguyên nhân nào khác.

Dùng chung với thuốc khác và nguy cơ độc tính trên thận:

Khuyến cáo giống như đối với người lớn.

Suy thận:

Không khuyến cáo dùng tenofovir disoproxil fumarat ở trẻ em suy thận. Không nên khởi đầu sử dụng tenofovir disoproxil fumarat ở trẻ em suy thận và nên ngừng thuốc ở trẻ em phát triển suy thận khi dùng.

Ảnh hưởng trên xương:

Tenofovir có thể gây giảm BMD. Ảnh hưởng của sự thay đổi BMD do tenofovir disoproxil fumarat lên sức khỏe dài hạn của xương và nguy cơ gãy xương trong tương lai còn chưa rõ. Nếu phát hiện hoặc nghi ngờ có bất thường về xương ở trẻ em, nên tham khảo ý kiến bác sỹ chuyên khoa nội tiết và/ hoặc thận.

Bệnh gan:

Thông tin an toàn và hiệu quả còn rất hạn chế ở bệnh nhân ghép gan.

Thông tin về an toàn và hiệu quả khi dùng tenofovir disoproxil fumarat ở bệnh nhân nhiễm HBV kèm bệnh gan mất bù và bệnh nhân có điểm Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9 còn hạn chế. Những bệnh nhân này có thể có nguy cơ gặp các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên gan hoặc thận cao hơn. Vì vậy, nên theo dõi chặt chẽ các thông số gan - mật và thận ở những bệnh nhân này.

Bệnh viêm gan nặng hơn:

Bùng phát khi điều trị: Viêm gan B mạn tính nặng hơn tự phát tương đối thường gặp và đặc trưng bởi tăng ALT huyết thanh thoáng qua. Sau khi khởi đầu điều trị kháng virus, ALT huyết thanh có thể tăng ở một số bệnh nhân. Ở bệnh nhân bị bệnh gan có bù, sự tăng ALT huyết thanh này nói chung không gây tăng nồng độ bilirubin huyết thanh hoặc mất bù gan.

Bệnh nhân xơ gan có thể có nguy cơ mất bù gan cao hơn sau khi viêm gan nặng hơn, và vì vậy nên theo dõi chặt chẽ khi điều trị.

Bùng phát sau khi ngừng thuốc: Bùng phát viêm gan cấp tính cũng đã được báo cáo ở bệnh nhân ngừng điều trị viêm gan B. Khởi phát sau điều trị thường do tăng HBV DNA, và phần lớn có thể tự khỏi. Tuy nhiên, khởi phát nặng, bao gồm tử vong đã được báo cáo. Nên theo dõi chức năng thận định kỳ trên cả lâm sàng và cận lâm sàng trong ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị viêm gan B. Nếu thích hợp, có thể cần tái sử dụng thuốc điều trị viêm gan B. Ở bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, không khuyến cáo ngừng thuốc vì khởi phát viêm gan sau điều trị có thể dẫn đến gan mất bù.

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

Nhiễm đồng thời với viêm gan C hoặc D: Chưa có thông tin về hiệu quả của tenofovir ở bệnh nhân nhiễm đồng thời với viêm gan C hoặc D.

Nhiễm đồng thời với HIV-1 và viêm gan B: Do nguy cơ phát triển đề kháng HIV, chỉ nên dùng tenofovir disoproxil fumarat như một phần của phác đồ phối hợp thích hợp trong điều trị nhiễm đồng thời HIV/ HBV. Bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan từ trước, bao gồm viêm gan mạn tính hoạt động, có tỉ lệ bất thường chức năng gan cao hơn khi dùng phối hợp thuốc kháng retrovirus (CART) và nên được theo dõi dựa trên hướng dẫn thực hành chuẩn. Nếu có bằng chứng bệnh gan nặng hơn ở những bệnh nhân này, cần cân nhắc tạm ngừng hoặc ngừng thuốc. Tuy nhiên cần chú ý rằng tăng ALT có thể là một phần của sự đào thải HBV khi điều trị với tenofovir.

Dùng chung với một số thuốc kháng virus viêm gan C nhất định:

Dùng chung tenofovir disoproxil fumarat với ledipasvir/ sofosbuvir cho thấy sự tăng nồng độ huyết tương của tenofovir, đặc biệt khi dùng chung với phác đồ điều trị HIV có tenofovir disoproxil fumarat và chất tăng cường dược động học (ritonavir hoặc cobicistat). An toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi đang dùng ledipasvir/ sofosbuvir và chất tăng cường dược động học chưa được thiết lập. Nguy cơ và lợi ích của điều trị phối hợp ledipasvir/ sofosbuvir và tenofovir disoproxil fumarat cùng với thuốc tăng cường ức chế protease HIV (như atazanavir hoặc darunavir) nên được cân nhắc, đặc biệt ở bệnh nhân có sự tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận. Nên theo dõi các tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat ở bệnh nhân dùng điều trị phối hợp ledipasvir/ sofosbuvir và tenofovir disoproxil fumarat cùng với thuốc tăng cường ức chế protease HIV.

Chỉ số cân nặng và chuyển hóa:

Khi điều trị với thuốc kháng retrovirus có thể xảy ra tăng cân và nồng độ lipid huyết. Những sự thay đổi này có thể một phần liên quan đến việc kiểm soát bệnh và lối sống. Đối với tăng lipid, trong một số trường hợp đã có bằng chứng là do hiệu quả điều trị, trong khi không có bằng chứng mạnh mẽ về mối liên hệ giữa tăng cân tới bất kỳ điều trị cụ thể nào. Nên theo dõi lipid huyết và glucose huyết theo hướng dẫn điều trị HIV. Rối loạn lipid nên được điều trị phù hợp trên lâm sàng.

Rối loạn chức năng ti thể sau khi phơi nhiễm trong tử cung:

Các chất đồng đẳng nucleosid/ nucleotid có thể ảnh hưởng đến chức năng ti thể ở nhiều mức độ, đáng kể nhất là stavudin, didanosin và zidovudin. Đã có báo cáo rối loạn chức năng ti thể ở trẻ sơ sinh âm tính HIV phơi nhiễm đồng phân nucleosid trong tử cung và/ hoặc sau sinh; Những trường hợp này chủ yếu liên quan đến phác đồ điều trị có zidovudin. Tác dụng không mong muốn được báo cáo bao gồm bệnh về huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính) và bệnh chuyển hóa (tăng lactat huyết, tăng lipase huyết). Những biến chứng này thường thoáng qua. Rối loạn thần kinh khởi phát muộn đã được báo cáo hiếm gặp (tăng trương lực cơ, co giật, bất thường hành vi). Các rối loạn tâm thần này thoáng qua hay vĩnh viễn còn chưa rõ. Những thông tin này nên được cân nhắc ở bất kỳ trẻ em nào phơi nhiễm trong tử cung với đồng phân nucleosid/ nucleotid, có những dấu hiệu lâm sàng nặng mà không rõ nguyên nhân, đặc biệt là dấu hiệu về tâm thần. Những dấu hiệu này

không ảnh hưởng đến khuyến cáo sử dụng thuốc kháng retrovirus cho phụ nữ mang thai để ngăn ngừa lây nhiễm HIV.

Hội chứng tái kích hoạt miễn dịch:

Ở bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nặng khi khởi đầu CART, phản ứng viêm có triệu chứng hoặc mầm bệnh cơ hội còn sót lại có thể bùng phát và gây tình trạng lâm sàng nghiêm trọng, hoặc làm nặng hơn các triệu chứng. Thông thường, những phản ứng này được thấy trong vòng vài tuần đầu hoặc vài tháng đầu điều trị với CART. Ví dụ liên quan là viêm võng mạc cytomegalovirus, nhiễm mycobacterial toàn thân và/ hoặc cục bộ, và viêm phổi *Pneumocystis jirovecii*. Bất kỳ triệu chứng viêm nào cũng nên được đánh giá và điều trị khi cần thiết.

Bệnh tự miễn (như bệnh Grave) cũng đã được báo cáo xảy ra trong tình trạng tái kích hoạt miễn dịch, tuy nhiên, thời gian khởi phát được báo cáo đa dạng và những biến chứng này có thể xảy ra nhiều tháng sau khi khởi đầu điều trị.

Hoại tử xương:

Mặc dù có thể có nhiều nguyên nhân khác nhau (bao gồm sử dụng corticosteroid, alcohol, ức chế miễn dịch nặng, chỉ số khối cơ thể cao) nhưng những trường hợp hoại tử xương được báo cáo thường gặp ở bệnh nhân bị HIV tiến triển và/ hoặc phơi nhiễm kéo dài với CART. Nên khuyên bệnh nhân đến gặp bác sỹ nếu bị đau khớp, cứng khớp hoặc khó vận động.

Người cao tuổi:

Chưa có nghiên cứu sử dụng tenofovir disoproxil fumarat ở bệnh nhân trên 65 tuổi. Người cao tuổi thường bị suy giảm chức năng thận hơn, vì vậy nên thận trọng khi dùng thuốc ở người cao tuổi.

Cảnh báo về tá dược:

Thuốc có chứa lactose, bệnh nhân mắc bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose - galactose không nên dùng thuốc này. Thuốc có chứa màu black PN, màu brilliant blue có thể gây dị ứng.

7. SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai:

Thông tin từ phụ nữ mang thai cho thấy tenofovir disoproxil fumarat không có tác dụng gây dị tật hoặc độc tính cho thai nhi/ trẻ sơ sinh. Nghiên cứu trên động vật không cho thấy độc tính trên khả năng sinh sản. Có thể cân nhắc việc sử dụng tenofovir disoproxil fumarat trong thai kỳ nếu cần thiết.

Phụ nữ cho con bú:

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

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

Khả năng sinh sản:

Thông tin trên lâm sàng về ảnh hưởng của tenofovir disoproxil fumarat lên khả năng sinh sản còn hạn chế. Nghiên cứu trên động vật không thấy có tác dụng có hại của tenofovir disoproxil fumarat lên khả năng sinh sản.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Chưa có nghiên cứu cho thấy tác dụng của thuốc ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, bệnh nhân cần được thông báo về khả năng gây chóng mặt khi điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Tương tác:

Nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được thực hiện trên người lớn.

Dựa trên kết quả thử nghiệm *in vitro* và con đường thải trừ đã biết của tenofovir, khả năng tương tác qua trung gian CYP450 có liên quan đến tenofovir với các thuốc khác thấp.

Phối hợp thuốc không khuyến cáo:

Không nên dùng chung tenofovir disoproxil fumarat với các thuốc khác có chứa tenofovir disoproxil fumarat hoặc tenofovir alafenamid.

Không nên dùng chung tenofovir disoproxil fumarat với adefovir dipivoxil.

Didanosin:

Không khuyến cáo dùng chung tenofovir disoproxil fumarat và didanosin.

Các thuốc thải trừ qua thận:

Vì tenofovir thải trừ chủ yếu qua thận, dùng chung tenofovir disoproxil fumarat với các thuốc có thể làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh thải trừ chủ động ở ống thận thông qua protein vận chuyển hOAT 1, hOAT 3 hoặc MRP 4 (như cidofovir) có thể làm tăng nồng độ huyết thanh của tenofovir và/ hoặc thuốc dùng chung.

Nên tránh sử dụng tenofovir disoproxil fumarat chung hoặc gần với các thuốc gây độc thận. Một số ví dụ như aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2.

Vì tacrolimus có thể ảnh hưởng đến chức năng thận, nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận khi dùng chung tenofovir disoproxil fumarat và tacrolimus.

Các tương tác khác:

Tương tác giữa tenofovir disoproxil fumarat và các thuốc khác được liệt kê trong bảng sau (trong đó ↑: Tăng, ↓: Giảm, ↔: Không thay đổi, b.i.d.: 2 lần/ ngày, q.d.: 1 lần/ ngày).

Thuốc (phân theo nhóm dược lý, đơn vị liều là mg)	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc	Khuyến cáo khi dùng chung
THUỐC CHỐNG NHIỄM TRÙNG		
Thuốc kháng retrovirus		
Thuốc ức chế protease		
Atazanavir/ Ritonavir (300 q.d./ 100 q.d./ 300 q.d.)	<i>Atazanavir</i> AUC: ↓ 25%; C _{max} : ↓ 28%; C _{min} : ↓ 26% <i>Tenofovir</i> AUC: ↑ 37%; C _{max} : ↑ 34%; C _{min} : ↑ 29%	Không khuyến cáo hiệu chỉnh liều. Sự tăng AUC tenofovir có thể làm tăng các tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir. Nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận.
Lopinavir/ Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	<i>Lopinavir/ Ritonavir</i> Không có ảnh hưởng đáng kể trên thông số dược động học của Lopinavir/ Ritonavir. <i>Tenofovir</i> AUC: ↑ 32%; C _{max} : ↔; C _{min} : ↑ 51%	Không khuyến cáo hiệu chỉnh liều. Sự tăng AUC tenofovir có thể làm tăng các tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir. Nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận.
Darunavir/ Ritonavir (300/100 b.i.d./300 q.d.)	<i>Darunavir</i> Không có ảnh hưởng đáng kể trên thông số dược động học của Darunavir/ Ritonavir. <i>Tenofovir</i> AUC: ↑ 22%; C _{min} : ↑ 37%	Không khuyến cáo hiệu chỉnh liều. Sự tăng AUC tenofovir có thể làm tăng các tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir. Nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận.
Thuốc ức chế enzym phiên mã ngược nucleotid		
Didanosin	Dùng chung tenofovir disoproxil fumarat và didanosin làm tăng	Không khuyến cáo phối hợp

	AUC toàn thân của didanosin 40 - 60% và có thể làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn liên quan đến didanosin. Đã có báo cáo hiếm gặp viêm tụy và nhiễm toan lactic, đôi khi tử vong. Dùng chung tenofovir disoproxil fumarat và didanosin liều 400 mg/ ngày gây giảm đáng kể số lượng tế bào CD4, có thể do phản ứng nội bào làm tăng phosphoryl hóa didanosin. Giảm liều didanosin xuống 250 mg khi dùng chung tenofovir disoproxil fumarat làm tăng tỉ lệ thất bại của điều trị kháng virus trong một số kết hợp thử nghiệm điều trị HIV-1.	
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Không nên dùng chung tenofovir disoproxil fumarat và adefovir dipivoxil
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Không có tương tác dược động học đáng kể khi dùng chung tenofovir disoproxil fumarat và entecavir
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.)	<i>Ledipasvir</i> AUC: ↑ 96%; C _{max} : ↑ 68%; C _{min} : ↑ 118% <i>Sofosbuvir</i> AUC: ↔; C _{max} : ↔; <i>GS-331007</i> AUC: ↔; C _{max} : ↔; C _{min} : ↑ 42% <i>Atazanavir</i> AUC: ↔; C _{max} : ↔; C _{min} : ↑ 63% <i>Ritonavir</i> AUC: ↔; C _{max} : ↔; C _{min} : ↑ 45% <i>Emtricitabin</i> AUC: ↔; C _{max} : ↔; C _{min} : ↔ <i>Tenofovir</i> AUC: ↔; C _{max} : ↑ 47%; C _{min} : ↑ 47%	Tăng nồng độ huyết tương của tenofovir khi dùng chung tenofovir disoproxil fumarat, ledipasvir/ sofosbuvir và atazanavir/ ritonavir có thể làm tăng tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat, bao gồm bệnh thận. An toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi dùng chung với ledipasvir/ sofosbuvir và chất tăng cường dược động học (như ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Nên thận trọng khi dùng phối hợp này và theo dõi chức năng thận thường xuyên, nếu không có phối hợp thay thế khác.
Ledipasvir/ Sofosbuvir + (90 mg/ 400 mg q.d.) Darunavir/ Ritonavir	<i>Ledipasvir, Darunavir, GS-331007², Emtricitabin:</i> AUC: ↔; C _{max} : ↔; C _{min} : ↔ <i>Sofosbuvir</i>	Tăng nồng độ huyết tương của tenofovir khi dùng chung tenofovir disoproxil fumarat, ledipasvir/ sofosbuvir và

<p>+ (800 mg q.d./ 100 mg q.d.) Emtricitabin/ Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/ 300 mg q.d.)</p>	<p>AUC: ↓ 27%; C_{max}: ↓ 37% <i>Ritonavir</i> AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↑ 48% <i>Tenofovir</i> AUC: ↑ 50%; C_{max}: ↑ 64%; C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>darunavir/ ritonavir có thể làm tăng tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat, bao gồm bệnh thận. An toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi dùng chung với ledipasvir/ sofosbuvir và chất tăng cường được động học (như ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Nên thận trọng khi dùng phối hợp này và theo dõi chức năng thận thường xuyên, nếu không có phối hợp thay thế khác.</p>
<p>Ledipasvir/ Sofosbuvir + (90 mg/ 400 mg q.d.) Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofovir disoproxil fumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg q.d.)</p>	<p><i>Ledipasvir</i> AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ <i>Sofosbuvir</i> AUC: ↓ 27%; C_{max}: ↓ 37% <i>GS-331007, Efavirenz, Emtricitabin:</i> AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ <i>Tenofovir</i> AUC: ↑ 98%; C_{max}: ↑ 79%; C_{min}: ↑ 163%</p>	<p>Không khuyến cáo hiệu chỉnh liều. Tăng nồng độ huyết tương của tenofovir khi dùng chung có thể làm tăng tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat, bao gồm bệnh thận. Nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận</p>
<p>Ledipasvir/ Sofosbuvir (90 mg/ 400 mg q.d.) + Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg q.d.)</p>	<p><i>Ledipasvir, Sofosbuvir, GS-331007², Emtricitabin, Rilpivirin:</i> AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ <i>Tenofovir:</i> AUC: ↑ 40%; C_{max}: ↔; C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Không cần điều chỉnh liều. Sự tăng AUC của tenofovir có thể làm tăng nguy cơ bị các tác dụng không mong muốn bao gồm rối loạn chức năng thận. Nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận.</p>
<p>Ledipasvir/ Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p><i>Sofosbuvir:</i> AUC: ↔; C_{max}: ↔ <i>GS-331007²</i> AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ <i>Ledipasvir, Dolutegravir, Emtricitabin:</i> AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ <i>Tenofovir:</i> AUC: ↑ 65%; C_{max}: ↑ 61%; C_{min}: ↑ 115%</p>	<p>Không cần điều chỉnh liều. Sự tăng AUC của tenofovir có thể làm tăng nguy cơ bị các tác dụng không mong muốn bao gồm rối loạn chức năng thận. Nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận.</p>
<p>Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/ 100 mg q.d.) + Atazanavir/ Ritonavir</p>	<p><i>Sofosbuvir:</i> AUC: ↔; C_{max}: ↔ <i>GS-331007²:</i> AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↑ 42% <i>Velpatasvir:</i></p>	<p>Tăng nồng độ trong huyết tương của tenofovir khi sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat, sofosbuvir/ velpatasvir và</p>

<p>(300 mg q.d./ 100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/ 300 mg q.d.)</p>	<p>AUC: ↑ 142%; C_{max}: ↑ 55%; C_{min}: ↑ 301% <i>Atazanavir</i>: AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↑ 39% <i>Ritonavir</i>: AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↑ 29% <i>Emtricitabin</i>: AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ <i>Tenofovir</i>: AUC: ↔; C_{max}: ↑ 55%; C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>atazanavir/ ritonavir có thể tăng các tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat bao gồm rối loạn chức năng thận. Tình an toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi sử dụng chung với sofosbuvir/ velpatasvir và các chất tăng cường được động học (như ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Nếu không có liệu pháp thay thế, việc kết hợp phải thận trọng và theo dõi thường xuyên chức năng thận.</p>
<p>Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/ Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p><i>Sofosbuvir</i>: AUC: ↓28%; C_{max}: ↓ 38% <i>GS-331007²</i>: AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ <i>Velpatasvir</i>: AUC: ↔; C_{max}: ↓ 24%; C_{min}: ↔ <i>Darunavir</i>: AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ <i>Ritonavir</i>: AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ <i>Emtricitabin</i>: AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ <i>Tenofovir</i>: AUC: ↑ 39%; C_{max}: ↑ 55%; C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>Tăng nồng độ trong huyết tương của tenofovir khi sử dụng đồng thời sofosbuvir/ velpatasvir và darunavir/ ritonavir có thể tăng các tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat bao gồm rối loạn chức năng thận. Tình an toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi sử dụng chung với sofosbuvir/ velpatasvir và các chất tăng cường được động học (như ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Nếu không có liệu pháp thay thế, việc kết hợp phải thận trọng và theo dõi thường xuyên chức năng thận.</p>
<p>Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/ 100 mg q.d.) + Lopinavir/ Ritonavir (800 mg/ 200 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/ 300 mg q.d.)</p>	<p><i>Sofosbuvir</i>: AUC: ↓ 29%; C_{max}: ↓ 41% <i>GS-331007²</i>: AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ <i>Velpatasvir</i>: AUC: ↔; C_{max}: ↓ 30%; C_{min}: ↑ 63% <i>Lopinavir</i>: AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ <i>Ritonavir</i>: AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ <i>Emtricitabin</i>: AUC: ↔; C_{max}: ↔; C_{min}: ↔ <i>Tenofovir</i>:</p>	<p>Tăng nồng độ trong huyết tương của tenofovir khi sử dụng đồng thời sofosbuvir/ velpatasvir và lopinavir/ ritonavir có thể tăng các tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat bao gồm rối loạn chức năng thận. Tình an toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi sử dụng chung với sofosbuvir/ velpatasvir và các chất tăng cường được động học (như ritonavir hoặc</p>

	AUC: ↔; C _{max} : ↑ 42%; C _{min} : ↔	cibicistat) chưa được thiết lập. Việc kết hợp phải thận trọng và theo dõi thường xuyên chức năng thận.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/ Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<i>Sofosbuvir, GS-331007², Velpatasvir:</i> AUC: ↔; C _{max} : ↔; C _{min} : ↔ <i>Raltegravir:</i> AUC: ↔; C _{max} : ↔; C _{min} : ↓ 21% <i>Emtricitabin:</i> AUC: ↔; C _{max} : ↔; C _{min} : ↔ <i>Tenofovir:</i> AUC: ↑ 40%; C _{max} : ↑ 46%; C _{min} : ↑ 70%	Không cần điều chỉnh liều. Sự tăng AUC của tenofovir có thể làm tăng nguy cơ bị các tác dụng không mong muốn bao gồm rối loạn chức năng thận. Nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận.
Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofovir disoproxil fumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	<i>Sofosbuvir:</i> AUC: ↔; C _{max} : ↑ 38% <i>GS-331007²:</i> AUC: ↔; C _{max} : ↔; C _{min} : ↔ <i>Velpatasvir:</i> AUC: ↓ 53%; C _{max} : ↓ 47%; C _{min} : ↓ 57% <i>Efavirenz, Emtricitabin:</i> AUC: ↔; C _{max} : ↔; C _{min} : ↔ <i>Tenofovir:</i> AUC: ↑ 81%; C _{max} : ↑ 77%; C _{min} : ↑ 121%	Sử dụng đồng thời sofosbuvir/ velpatasvir và efavirenz có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương của velpatasvir. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời sofosbuvir/ velpatasvir với efavirenz trong phác đồ.
Sofosbuvir/ Velpatasvir (400 mg/ 100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg q.d.)	<i>Sofosbuvir, GS-331007², Velpatasvir, Emtricitabin, Rilpivirin:</i> AUC: ↔; C _{max} : ↔; C _{min} : ↔ <i>Tenofovir:</i> AUC: ↑ 40%; C _{max} : ↑ 44%; C _{min} : ↑ 84%	Không cần điều chỉnh liều. Sự tăng AUC của tenofovir có thể làm tăng nguy cơ bị các tác dụng không mong muốn bao gồm rối loạn chức năng thận. Nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận.
Sofosbuvir + (400 mg q.d.) Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofovir disoproxil fumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg q.d.)	<i>Sofosbuvir:</i> AUC: ↔; C _{max} : ↓ 19% <i>GS-331007²:</i> AUC: ↔; C _{max} : ↓ 23% <i>Efavirenz:</i> AUC: ↔; C _{max} : ↔; C _{min} : ↔ <i>Emtricitabin:</i> AUC: ↔; C _{max} : ↔; C _{min} : ↔ <i>Tenofovir:</i> AUC: ↔; C _{max} : ↑ 25%; C _{min} : ↔	Không cần phải hiệu chỉnh liều

Nghiên cứu thực hiện trên những thuốc khác:

Không có tương tác dược động học đáng kể khi dùng chung tenofovir disoproxil fumarat với emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (tăng cường tác dụng ritonavir), methadon, ribavirin, rifampicin, tacrolimus hoặc thuốc tránh thai hormon norgestimat/ ethinyl estradiol.

tenofovir disoproxil fumarat cần được dùng với thức ăn, vì thức ăn làm tăng sinh khả dụng của tenofovir.

Tương kỵ: Không áp dụng.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Tóm tắt tác dụng không mong muốn:

HIV-1 và viêm gan B:

Ở bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil fumarat, những biến chứng hiếm gặp của suy thận, suy giảm chức năng thận và bệnh ống lượn gần ở thận (bao gồm hội chứng Fanconi) được báo cáo đôi khi có thể dẫn đến bất thường về xương (không thường đóng góp vào tình trạng gãy xương). Khuyến cáo theo dõi chức năng thận ở bệnh nhân dùng thuốc.

HIV-1:

Khoảng 1/3 bệnh nhân được dự đoán sẽ gặp những phản ứng không mong muốn sau khi dùng tenofovir disoproxil fumarat phối hợp với cá thuốc kháng retrovirus khác. Những phản ứng này thường xảy ra ở đường tiêu hóa, mức độ nhẹ đến vừa. Khoảng 1% bệnh nhân người lớn dùng tenofovir disoproxil fumarat phải ngừng điều trị do biến chứng trên đường tiêu hóa.

Không khuyến cáo sử dụng chung tenofovir disoproxil fumarat và didanosin vì có thể gây tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn. Đã có báo cáo hiếm gặp viêm tụy và nhiễm toan lactic, đôi khi tử vong.

Viêm gan B:

Khoảng 1/4 bệnh nhân được dự đoán sẽ gặp những phản ứng không mong muốn sau khi dùng tenofovir disoproxil fumarat, thường là nhẹ. Trong thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm HBV, phản ứng không mong muốn thường xảy ra nhất là buồn nôn (5,4%).

Khởi phát viêm gan cấp tính đã được báo cáo ở bệnh nhân đang điều trị cũng như đã ngừng điều trị viêm gan B.

Các tác dụng không mong muốn phân theo tần suất và hệ cơ quan:

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$:

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ phosphat huyết.

Thần kinh: Chóng mặt.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, nôn, buồn nôn.

Da và mô dưới da: Phát ban.

Toàn thân và đường sử dụng: Suy nhược.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$:

Thần kinh: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Đau bụng, đầy bụng, đầy hơi.

Gan - mật: Tăng transaminase.

Toàn thân và đường sử dụng: Mệt mỏi.

Ít gặp, $1/1.000 \leq ADR < 1/100$:

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ kali huyết.

Tiêu hóa: Viêm tụy.

Cơ xương và mô liên kết: Tiêu cơ vân, yếu cơ.

Thận và tiết niệu: Tăng creatinin, bệnh ống lượn gần ở thận (bao gồm hội chứng Fanconi).

Hiếm gặp, $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$:

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Nhiễm toan lactic.

Gan - mật: Gan nhiễm mỡ, viêm gan.

Da và mô dưới da: Phù mạch.

Cơ xương và mô liên kết: Nhuyễn xương (biểu hiện là đau xương và thường không đóng góp vào tình trạng gãy xương), đau cơ.

Thận và tiết niệu: Suy thận cấp, suy thận, hoại tử ống thận cấp, viêm thận (bao gồm viêm thận kẽ), sỏi thận.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

Đối tượng đặc biệt:

Trẻ em:

HIV-1

Tác dụng không mong muốn ở trẻ em dùng tenofovir disoproxil fumarat tương tự như ở người lớn.

Đã thấy sự giảm BMD ở trẻ em nhiễm HIV. Trẻ em dùng tenofovir disoproxil fumarat giảm nhiều hơn nhóm chứng và trẻ em chuyển từ thuốc khác sang tenofovir disoproxil fumarat giảm nhiều hơn trẻ duy trì phác đồ có chứa stavudin hoặc zidovudin.

Trong một nghiên cứu ở trẻ em phơi nhiễm với tenofovir disoproxil fumarat, việc phải ngừng thuốc chủ yếu do bệnh ống lượn gần. Có 7 bệnh nhân có độ lọc cầu thận biểu kiến (GFR) trong khoảng 70 - 90 mL/ phút/ 1,73 m², trong số đó có 2 bệnh nhân bị giảm GFR biểu kiến đáng kể và cải thiện sau khi ngừng thuốc.

Viêm gan B

Tác dụng không mong muốn ở trẻ em dùng tenofovir disoproxil fumarat tương tự như ở người lớn.

Đã thấy sự giảm BMD ở trẻ em nhiễm HBV. Trẻ em dùng tenofovir disoproxil fumarat giảm nhiều hơn nhóm chứng

Người cao tuổi:

Chưa có nghiên cứu sử dụng tenofovir disoproxil fumarat ở bệnh nhân trên 65 tuổi. Người cao tuổi thường dễ bị suy giảm chức năng thận hơn, vì vậy nên thận trọng khi dùng thuốc ở người cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận:

Vì tenofovir disoproxil fumarat có thể gây độc thận, nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận ở người lớn bị suy thận dùng tenofovir và không khuyến cáo dùng tenofovir ở trẻ em bị suy thận.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng quá liều khi dùng liều cao chưa có ghi nhận. Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân cần được theo dõi dấu hiệu ngộ độc, cần thiết nên sử dụng các biện pháp điều trị nâng đỡ cơ bản. Tenofovir được loại trừ hiệu quả bằng thẩm phân máu với hệ số tách khoảng 54%. Với liều đơn 300 mg, có khoảng 10% liều dùng tenofovir disoproxil fumarat được loại trừ trong một kỳ thẩm phân máu kéo dài 4 giờ.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc kháng retrovirus. **Mã ATC:** J05AF0.

Tenofovir là một nucleotid ức chế enzym phiên mã ngược, được dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác (ít nhất là 1 thuốc khác) trong điều trị nhiễm HIV typ 1 ở người trưởng thành. Thuốc được dùng theo đường uống dưới dạng disoproxil fumarat ester. 300 mg tenofovir disoproxil fumarat tương đương với khoảng 245 mg tenofovir disoproxil hay khoảng 136 mg tenofovir.

Tenofovir disoproxil fumarat là một muối của tiền dược tenofovir disoproxil được hấp thu nhanh và chuyển thành tenofovir rồi thành tenofovir diphosphat do được phosphoryl hóa trong tế bào. Chất này ức chế enzym phiên mã ngược của virus HIV-1 và ức chế enzym polymerase của ADN virus viêm gan B, do tranh chấp với cơ chất tự nhiên là deoxyadenosin 5'-triphosphat và sau khi gắn vào ADN sẽ chấm dứt kéo dài thêm chuỗi ADN.

Đối với HIV *in vitro*, nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% (CE50) các chủng hoang dã trong phòng thí nghiệm HIV-1 là từ 1 - 6 micromol/ L trong dòng tế bào lympho. Tenofovir cũng có tác dụng đối với HIV-2 *in vitro*, với nồng độ ức chế 50% là 4,9 micromol/ L trong các tế bào MT4. Các chủng HIV-1 nhạy cảm giảm đối với tenofovir

disoproxil fumarat có thể tạo ra *in vitro*, và cũng đã tìm thấy trong lâm sàng khi điều trị bằng thuốc này. Các chủng này đều có một đột biến K65R trong enzym phiên mã ngược. Có thể có kháng chéo tenofovir với các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược khác.

Đối với virus viêm gan B, hoạt tính kháng virus *in vitro* của tenofovir đã được đánh giá trong dòng tế bào HepG 222.15. Nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% là 0,14 - 1,5 micromol/ L, nồng độ gây độc tế bào 50% là > 100 microgam/ L.

Chưa thấy có virus viêm gan B nào kháng thuốc tenofovir disoproxil fumarat.

Ở động vật, tenofovir diphosphat là chất ức chế yếu ADN polymerase alpha, beta và ADN gamma của ty thể.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Tenofovir disoproxil fumarat là một tiền dược tan trong nước dạng ester được chuyển hóa nhanh *in vivo* thành tenofovir và formaldehyd.

Tenofovir được chuyển hóa nội bào thành tenofovir monophosphat và thành chất có hoạt tính, tenofovir diphosphat.

Hấp thu:

Ở bệnh nhân nhiễm HIV, sau khi uống, tenofovir disoproxil fumarat được hấp thu và chuyển hóa nhanh thành tenofovir. Sử dụng liều lặp lại tenofovir disoproxil fumarat cùng với bữa ăn ở bệnh nhân nhiễm HIV cho kết quả C_{max} , AUC và C_{min} tenofovir lần lượt là 326 (36,6%) ng/ ml, 3,324 (41,2%) ng.h/ mL và 64,4 (39,4%) ng/ mL. Nồng độ đỉnh tenofovir đạt được trong huyết thanh trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc khi đói và trong vòng 2 giờ khi dùng chung với thức ăn. Sinh khả dụng đường uống của tenofovir khi dùng tenofovir disoproxil fumarat lúc đói khoảng 25%. Dùng tenofovir disoproxil fumarat cùng với bữa ăn giàu chất béo làm tăng sinh khả dụng của thuốc, AUC tenofovir tăng khoảng 40% và C_{max} khoảng 14%. Sau liều tenofovir disoproxil fumarat dùng lúc no đầu tiên, C_{max} trung bình huyết thanh nằm trong khoảng 213 - 375 ng/ mL. Tuy nhiên, dùng tenofovir disoproxil fumarat với bữa ăn nhẹ không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của tenofovir.

Phân bố:

Sau khi dùng đường tiêm, thể tích phân bố của tenofovir ở trạng thái ổn định được dự đoán khoảng 800 mL/ kg. Sau khi dùng đường uống, tenofovir được phân bố ở hầu hết các mô với nồng độ cao nhất ở thận, gan và ruột. Sự gắn kết protein huyết tương hoặc huyết thanh của tenofovir *in vitro* tương ứng thấp hơn 0,7% và 7,2%, trong khoảng nồng độ tenofovir 0,01 - 25 µg/ mL.

Chuyển hóa:

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy cả tenofovir disoproxil fumarat và tenofovir đều không phải là cơ chất của các enzym CYP450. Hơn nữa, ở nồng độ cao hơn khoảng 300 lần nồng độ được thấy *in vivo*, tenofovir không ức chế chuyển hóa thuốc qua trung gian các isoform CYP450 chính ở người (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 hoặc CYP1A1/ 2) *in vitro*. Tenofovir disoproxil fumarat nồng độ 100 µmol/ L không có ảnh hưởng đến bất kỳ isoform CYP450 nào, trừ CYP1A1/ 2. Sự chuyển hóa của cơ chất CYP1A1/ 2 thấp nhưng có ý nghĩa thống kê. Dựa trên thông tin này, có thể dự đoán thường không có tương tác có sự tham gia của tenofovir disoproxil fumarat và các thuốc chuyển hóa qua CYP450.

Thải trừ:

Tenofovir thải trừ chủ yếu qua thận bằng cả lọc và thải trừ chủ động qua hệ thống vận chuyển ở ống thận với khoảng 70 - 80% liều được thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu sau khi dùng đường tiêm. Độ thanh thải toàn phần được dự đoán khoảng 230 mL/ giờ/ kg (khoảng 300 mL/ phút). Độ thanh thải ở thận được dự đoán khoảng 160 mL/ giờ/ kg (khoảng 210 mL/ phút), vượt quá tốc độ lọc cầu thận. Điều này cho thấy sự thải trừ chủ động ở ống thận đóng vai trò quan trọng trong thải trừ tenofovir. Sau khi uống, thời gian bán thải của tenofovir khoảng 12 - 18 giờ.

Nghiên cứu cho thấy con đường thải trừ chủ động ở ống thận của tenofovir bao gồm dòng vào tế bào gần ống thận bằng chất vận chuyển anion hữu cơ ở người (hOAT) 1 và 3, và dòng ra nước tiểu bằng protein kháng đa thuốc 4 (MRP 4).

Sự tuyến tính:

Dược động học của tenofovir không phụ thuộc vào liều tenofovir disoproxil fumarat trong khoảng liều 75 - 600 mg và không bị ảnh hưởng khi dùng liều lặp lại ở bất kỳ mức liều nào.

Đối tượng đặc biệt:

Tuổi tác: Nghiên cứu dược động học chưa được thực hiện ở người cao tuổi (trên 65 tuổi).

Giới tính: Một số thông tin về dược động học của tenofovir ở phụ nữ cho thấy giới tính không có ảnh hưởng lớn đến dược động học.

Chủng tộc: Dược động học chưa được nghiên cứu trên nhiều nhóm chủng tộc khác nhau.

Trẻ em:

HIV-1: AUC tenofovir ở thanh thiếu niên dùng liều uống hàng ngày tenofovir disoproxil 245 mg (dưới dạng fumarat) tương tự với AUC ở người lớn dùng liều uống 1 lần/ ngày tenofovir disoproxil 245 mg (dưới dạng fumarat).

Viêm gan B mạn tính: AUC tenofovir ở trạng thái ổn định ở thanh thiếu niên nhiễm HBV (từ 12 - 18 tuổi) dùng liều uống 1 lần/ ngày tenofovir disoproxil 245 mg (dưới dạng fumarat) tương tự như ở người lớn dùng liều 1 lần/ ngày tenofovir disoproxil 245 mg (dưới dạng fumarat).

Nghiên cứu dược động học chưa được thực hiện với tenofovir disoproxil 245 mg (dưới dạng fumarat) ở trẻ em dưới 12 tuổi hoặc bị suy thận.

Bệnh nhân suy thận:

Khuyến cáo tăng khoảng cách liều ở bệnh nhân suy thận có thể làm tăng nồng độ đỉnh huyết tương và giảm C_{min} ở bệnh nhân suy thận so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Chưa rõ ảnh hưởng trên lâm sàng.

Ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối (ESRD) ($CrCl < 10$ mL/ phút) cần phải chạy thận, nồng độ tenofovir giữa những lần chạy thận tăng nhiều trong vòng 48 giờ đạt đến C_{max} là 1032 ng/ mL và AUC trung bình là 42857 ng.h/ mL.

Khuyến cáo điều chỉnh khoảng cách giữa hai liều tenofovir disoproxil 245 mg (dưới dạng fumarat) ở người lớn có độ thanh thải creatinin < 50 mL/ phút hoặc ở bệnh nhân đã bị suy thận giai đoạn cuối cần chạy thận.

Dược động học của tenofovir ở bệnh nhân không chạy thận có độ thanh thải creatinin < 10 mL/ phút và ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối được điều trị bằng thẩm phân phúc mạc hoặc các phương pháp thẩm phân khác chưa được nghiên cứu.

Dược động học tenofovir ở trẻ em bị suy thận chưa được nghiên cứu. Chưa có thông tin khuyến cáo liều.

Bệnh nhân suy gan:

Dược động học của tenofovir không thay đổi đáng kể ở đối tượng bị suy gan cho thấy không cần hiệu chỉnh liều ở những đối tượng này.

Dược động học nội bào:

Ở người có tế bào máu đơn nhân ngoại biên không phát triển (PBMC), thời gian bán thải của tenofovir diphosphat khoảng 50 giờ, trong khi thời gian bán thải của PBMC được phytohemagglutinin kích thích khoảng 10 giờ.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 4 vỉ x 7 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

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

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: USP.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:

Sản xuất tại:



DAVIPHARM

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát,
Tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688