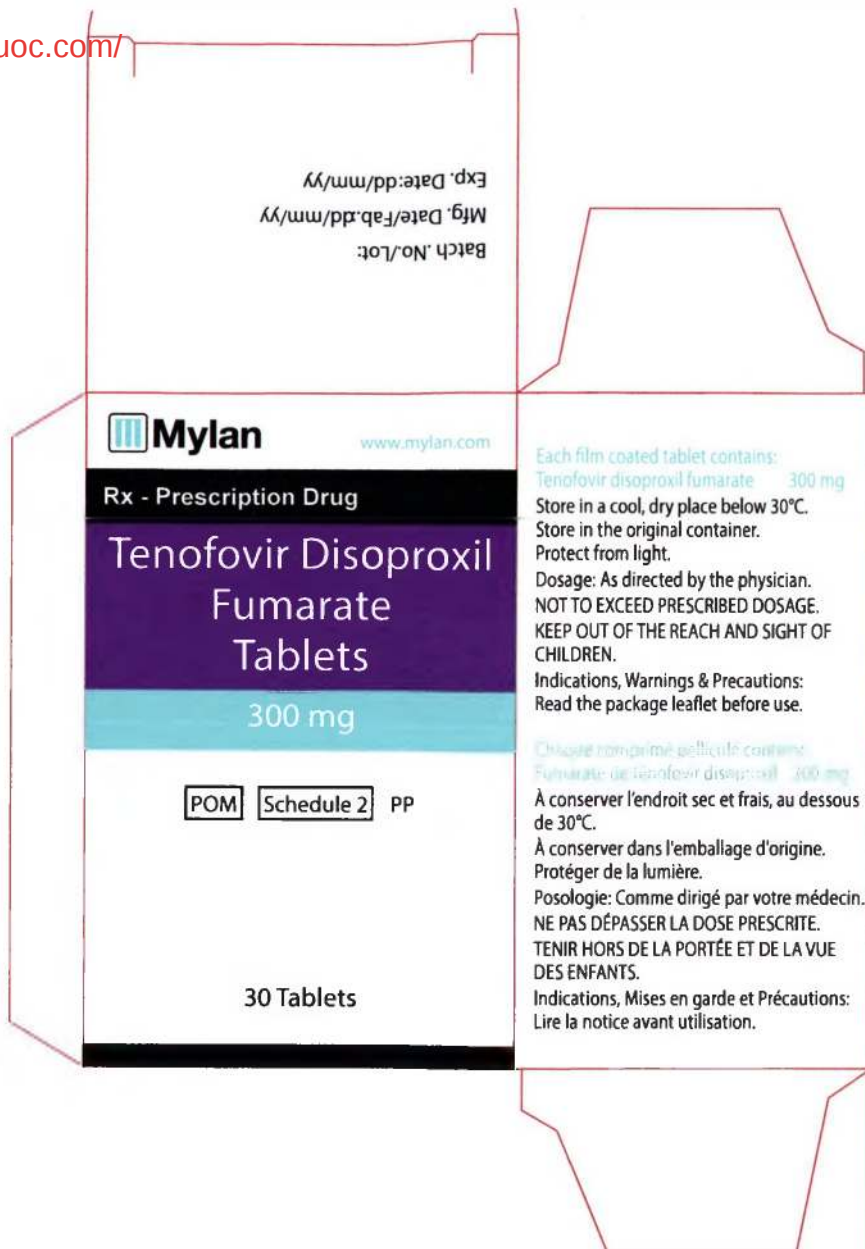






www.mylan.com

Rx - Prescription Drug

Fumarate de Ténofovir Disoproxil Comprimés

300 mg

POM

Schedule 2

PP

30 Comprimés

75004402



To respect prescribed doses
Respecter les doses prescrites

Rx - Thuốc bán theo đơn
**TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE
TABLETS 300mg**

SĐK:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg

Đóng gói: Hộp 1 lọ x 30 viên

Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các
thông tin khác: xin đọc tờ hướng dẫn sử
dụng kèm theo

Số lô SX, NSX, HD: xem "Batch No.", "Mfg.
Date", "Exp. Date" trên bao bì

Bảo quản trong bao bì gốc ở nơi khô, mát
dưới 30 °C. Tránh ánh sáng.

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
DNNK:

Sản xuất bởi:

Mylan Laboratories Limited

F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Tal. Sinnar,

Nashik 422113, Maharashtra State, Ấn Độ

Mfg. Lic. No./Lic. Fab. No.: NKD/89

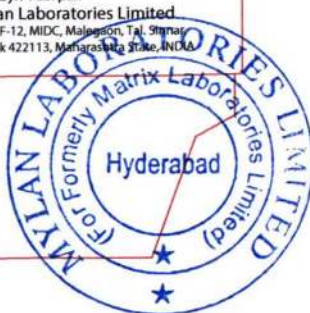
Mfd. by: / Fab. par:



Mylan Laboratories Limited

F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Tal. Sinnar,

Nashik 422113, Maharashtra State, INDIA



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu tiên: 06/10/2005

187/94

artwork - 100%

Myan
Rx - Prescription Drug

Tenofovir Disoproxil Fumarate/Fumarate de Tenofovir Disoproxil Tablets/Comprimés

300 mg

POM Schedule 2 PP

30 Tablets/Comprimés

Store in a cool, dry place below 30°C.
Store in the original container. Protect from light.
Dosage: As directed by the physician.
NOT TO EXCEED PRESCRIBED DOSAGE.
KEEP OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN.
Indications, Warnings & Precautions:
Read the package leaflet before use.

To respect prescribed doses
Respecter les doses prescrites

Batch No./Lot:
Mfg. Date/Fab. : dd/mm/yy
Exp. Date: dd/mm/yy

Mfg. Lic. No./Lic. Fab. No.: NKD/89
Mfd. by / Fab. par:
Myan Laboratories Limited
F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Tal. Sionar,
Nashik 422113, Maharashtra State, INDIA

75004401

artwork - 150%

Myan www.mylan.com

Rx - Prescription Drug

Tenofovir Disoproxil Fumarate/Fumarate de Tenofovir Disoproxil Tablets/Comprimés

300 mg

POM Schedule 2 PP

30 Tablets/Comprimés

Each film coated tablet contains:
Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg

Store in a cool, dry place below 30°C.
Store in the original container. Protect from light.
Dosage: As directed by the physician.
NOT TO EXCEED PRESCRIBED DOSAGE.
KEEP OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN.
Indications, Warnings & Precautions:
Read the package leaflet before use.

Chaque comprimé pelliculé contient:
Fumarate de tenofovir disoproxil 300 mg

À conserver l'endroit sec et frais, au dessous de 30°C.
À conserver dans l'emballage d'origine.
Protéger de la lumière.

Posologie: Comme dirigé par votre médecin.
NE PAS DÉPASSER LA DOSE PRESCRITE.
TENIR HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS.
Indications, Mises en garde et Précautions:
Lire la notice avant utilisation.

To respect prescribed doses
Respecter les doses prescrites

Batch No./Lot:
Mfg. Date/Fab. : dd/mm/yy
Exp. Date: dd/mm/yy

Mfg. Lic. No./Lic. Fab. No.: NKD/89
Mfd. by / Fab. par:
Myan Laboratories Limited
F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Tal. Sionar,
Nashik 422113, Maharashtra State, INDIA

75004401

có các đột biến đa dạng liên quan tới zidovudine (trung bình 3,4), đã xuất hiện nồng độ IC_{50} tăng gấp 3,7 lần (khoảng từ 0,8 đến 8,4) .

HIV-1 đề kháng với nhiều nucleoside mang 2 đột biến T69S đã giảm nhạy cảm với tenofovir ($IC_{50} > 10$ lần). Tenofovir thể hiện hoạt tính đầy đủ chống lại các chủng HIV-1 đề kháng với chất ức chế enzyme sao chép ngược không phải nucleoside mang các đột biến K103N hoặc Y181C. Kháng chéo với các đột biến gây đề kháng chất ức chế protease khó xảy ra do các enzyme của virus có đích khác nhau.

Người ta đã chọn lọc được trong ống nghiệm các chủng HIV-1 có độ nhạy cảm với tenofovir giảm từ 3 đến 4 lần và mang đột biến K65R ở enzyme sao chép ngược. Đột biến K65R cũng có thể là chọn lọc đối với zalcitabine, didanosine, abacavir và lamivudine, và làm giảm độ nhạy với zalcitabine, didanosine, abacavir và lamivudine (tương ứng là 14, 4, 3 và 25 lần). Không nên dùng tenofovir disoproxil fumarate cho các bệnh nhân đã điều trị kháng retrovirus mà nhiễm chủng virus có mang đột biến K65R.

Người ta chưa xác định được hoạt tính lâm sàng của tenofovir disoproxil fumarate đối với virus gây bệnh viêm gan B ở người (HBV). Hiện cũng chưa biết liệu việc điều trị cho bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV-1 và HBV có làm tăng thêm hay không tình trạng đề kháng của HBV với tenofovir disoproxil fumarate và các thuốc khác.

Hiệu quả lâm sàng: Các tác dụng của tenofovir disoproxil fumarate trên người trưởng thành nhiễm HIV-1 đã từng điều trị và lần đầu điều trị kháng retrovirus được khẳng định qua các thử nghiệm kéo dài 48 tuần trên người trưởng thành nhiễm HIV-1 đã từng điều trị kháng retrovirus.

Trong nghiên cứu GS-99-907, 550 bệnh nhân đã từng điều trị kháng retrovirus được sử dụng hoặc placebo hoặc tenofovir disoproxil 245mg (dưới dạng fumarate) trong 24 tuần. Số lượng tế bào CD4 ban đầu trung bình là 427 tế bào/mm³, nồng độ ban đầu trung bình RNA của HIV-1 trong huyết tương là 3,4 log₁₀ bản sao/ml (78% bệnh nhân có nồng độ virus < 5000 bản sao/ml) và thời gian điều trị HIV từ trước trung bình là 5,4 năm. Phân tích kiểu gen ban đầu của các chủng phân lập từ 253 bệnh nhân cho thấy 94% bệnh nhân có các đột biến liên quan đến các chất ức chế enzyme sao chép ngược, 58% có các đột biến liên quan đến chất ức chế protease và 48% có các đột biến kèm theo đề kháng với các chất ức chế enzyme sao chép ngược không phải nucleotide.

Ở tuần thứ 24 sự biến đổi theo thời gian so với giá trị ban đầu về nồng độ RNA của HIV-1 (DAVG₂₄) là -0,03 log₁₀ bản sao/ml và -0,61 log₁₀ bản sao/ml tương ứng ở các bệnh nhân dùng placebo và tenofovir disoproxil 245mg (dưới dạng fumarate) ($p < 0,0001$). Những bệnh nhân nhiễm các chủng HIV có chứa tới 3 đột biến liên quan đến các đồng đẳng thymidine (TAM) hoặc nhiều hơn bao gồm các đột biến hoặc M41L hoặc L210W ở enzyme sao chép ngược đã giảm nhạy cảm với phác đồ tenofovir disoproxil 245mg (dạng fumarate). Đáp ứng virus thực chất giảm xuống ở những bệnh nhân mang chủng virus đề kháng zidovudine theo kiểu hình gấp 10 lần. Người ta thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ưu thế nghiêng về tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate) về sự biến đổi theo thời gian vào tuần thứ 24 (DAVG₂₄) so với ban đầu về số lượng CD4 (+ 13 tế bào/mm³ với tenofovir disoproxil fumarate 245 mg so với - 11 tế bào/mm³ với placebo, $p = 0,0008$). Đáp ứng virus với tenofovir disoproxil fumarate là bền vững trong suốt 48 tuần (DAVG₄₈ là -0,57 log₁₀ bản sao/ml, tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có RNA HIV-1 dưới 400 hoặc 50 bản sao/ml tương ứng là 41% và 18%). Đột biến K65R đã xuất hiện ở tám

bệnh nhân (2%) được điều trị bằng tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate) trong vòng 48 tuần đầu tiên.

Pha có đối chứng hoạt tính, mù đôi 144 tuần của nghiên cứu GS-99-903 đã đánh giá hiệu lực và tính an toàn của tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate) so với stavudine khi kết hợp với lamivudine và efavirenz để điều trị cho bệnh nhân nhiễm HIV-1 dùng thuốc kháng retrovirus lần đầu. Số lượng tế bào CD4 ban đầu trung bình là 279 tế bào/mm³, RNA HIV-1 trong huyết tương ban đầu trung bình là 4,91 log₁₀ bản sao/ml, 19% trong số đó nhiễm HIV đã có triệu chứng và 18% đã bị AIDS. Các bệnh nhân được phân loại dựa trên số lượng CD4 và RNA HIV-1 ban đầu. Bốn mươi ba phần trăm bệnh nhân có nồng độ virus > 100 000 bản sao/ml và 39% có số lượng tế bào < 200 tế bào/ml.

Bảng phân tích quá trình điều trị (các số liệu bị mất và việc chuyển phác đồ điều trị kháng retrovirus (ART) được coi là thất bại), tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có RNA HIV-1 dưới 400 bản sao/ml và 50 bản sao/ml vào tuần điều trị thứ 48 tương ứng là 80% và 76% trong nhóm dùng tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate), so sánh với 84% và 80% trong nhóm dùng stavudine. Ở tuần thứ 144, tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có RNA HIV-1 dưới 400 bản sao/ml và 50 bản sao/ml tương ứng là 71% và 68% trong nhóm dùng tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate), so sánh với 64% và 63% trong nhóm dùng stavudine.

Biến đổi trung bình so với ban đầu về RNA HIV-1 và tế bào CD4 ở tuần điều trị thứ 48 là tương đương ở cả hai nhóm (- 3,09 và - 3,09 log₁₀ bản sao/ml; + 169 và + 167 tế bào/mm³ tương ứng ở các nhóm tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate) và nhóm stavudine). Ở tuần điều trị thứ 144, sự biến đổi trung bình so với ban đầu vẫn tương tự ở cả hai nhóm điều trị (-3,07 và -3,03 log₁₀ bản sao/ml; +263 và + 283 tế bào/mm³ tương ứng ở các nhóm tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate) và nhóm stavudine). Người ta thấy là đáp ứng lâu dài với phác đồ tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate) không liên quan tới số lượng CD4 và RNA HIV-1 ban đầu.

Tỷ lệ xuất hiện đột biến K65R ở nhóm bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil fumarate hơi cao hơn so với nhóm đối chứng (khoảng 2,7% so với 0,7%). Trong tất cả các trường hợp đề kháng với efavirenz hoặc lamivudine có từ trước hoặc xuất hiện đồng thời với sự xuất hiện đột biến K65R. Có tám bệnh nhân nhiễm HIV mang đột biến K65R thuộc nhóm tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate), 7 trong số đó xuất hiện đột biến trong 48 tuần điều trị đầu tiên và trường hợp còn lại xuất hiện vào tuần 96. Không có thêm trường hợp đột biến nào cho tới tuần 144. Từ phân tích kiểu gen và kiểu hình không thấy có bằng chứng nào về các nguyên nhân khác gây đề kháng với tenofovir.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Tenofovir disoproxil fumarate là một tiền chất dạng ester tan được trong nước và trong cơ thể nhanh chóng chuyển thành tenofovir và formaldehyd.

Trong tế bào, tenofovir được chuyển thành tenofovir monophosphate và thành chất có hoạt tính tenofovir diphosphat.

Hấp thu:

Sau khi cho bệnh nhân nhiễm HIV uống tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir disoproxil fumarate được hấp thu nhanh chóng và chuyển thành tenofovir. Khi uống vào bữa ăn, các liều tenofovir disoproxil fumarate cho các giá trị trung bình nồng độ tenofovir (%CV) C_{max}, AUC_{0-∞}

và C_{min} tương ứng là 326 (36,6%) ng/ml, 3,324 (41,2%) ng.giờ/ml và 64.4 (39,4%) ng/ml. Các nồng độ tenofovir tối đa trong huyết thanh đạt được trong vòng 1 giờ sau khi uống lúc đói và 2 giờ sau khi uống kèm thức ăn. Sinh khả dụng đường uống của tenofovir từ tenofovir disoproxil fumarate ở bệnh nhân uống lúc đói là khoảng 25%. Việc uống tenofovir disoproxil fumarate với bữa ăn nhiều chất béo có ảnh hưởng tới sinh khả dụng đường uống của thuốc, trong đó AUC của tenofovir tăng khoảng 40% và C_{max} tăng khoảng 14%. Khi bệnh nhân được uống liều tenofovir disoproxil fumarate đầu tiên vào lúc đã ăn no, giá trị C_{max} trong huyết thanh trung bình nằm trong khoảng từ 213 đến 375 ng/ml. Tuy nhiên, uống tenofovir disoproxil fumarate cùng bữa ăn nhẹ không ảnh hưởng đáng kể tới dược động học của tenofovir.

Phân bố:

Sau khi truyền tĩnh mạch, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định của tenofovir được ước tính là khoảng 800 ml/kg. Sau khi uống tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir được phân bố chủ yếu ở các mô, với nồng độ cao nhất là ở thận, gan và đường ruột (theo các nghiên cứu tiền lâm sàng). Trong ống nghiệm mức độ gắn kết với protein huyết tương hoặc huyết thanh tương ứng là dưới 0,7 và 7,2%, với nồng độ tenofovir nằm trong khoảng từ 0,01 đến 25 µg/ml.

Chuyển dạng sinh học:

Các nghiên cứu *in vitro* đã xác định rằng cả tenofovir disoproxil fumarate lẫn tenofovir đều không chuyển hóa qua hệ enzym CYP450. Hơn nữa, ở nồng độ cao hơn đáng kể (gấp khoảng 300 lần) so với nồng độ đạt được trên lâm sàng, tenofovir không ức chế sự chuyển hóa thuốc trong ống nghiệm mà có xúc tác là các đồng phân CYP450 chính liên quan đến chuyển dạng sinh học của thuốc ở người (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 hoặc CYP1A1/2). Ở nồng độ 100 µg/ml, tenofovir disoproxil fumarate không ảnh hưởng tới bất kỳ loại CYP450 nào, trừ Cyp1A1/2, trong đó có sự giảm nhẹ (6%) nhưng có ý nghĩa thống kê về chuyển hóa chất nền của CYP1A1/2. Dựa trên các số liệu này thì không có khả năng xuất hiện tương tác đáng kể về mặt lâm sàng giữa tenofovir disoproxil fumarate và các thuốc chuyển hóa nhờ hệ thống CYP450.

Thải trừ:

Tenofovir được thải trừ chủ yếu qua thận bằng cả con đường lọc thận và qua hệ thống vận chuyển chủ động ở ống thận với khoảng 70-80% liều truyền tĩnh mạch được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Độ thanh thải toàn bộ ước tính khoảng 230ml/giờ/kg (khoảng 300 ml/phút). Độ thanh thải qua thận ước tính là khoảng 160ml/giờ/kg (khoảng 210 ml/phút), cao hơn nhiều so với tốc độ lọc ở cầu thận. Điều này chỉ ra rằng bài tiết chủ động qua ống thận đóng vai trò quan trọng trong quá trình thải trừ tenofovir. Thời gian bán thải của tenofovir sau khi uống là khoảng 12 – 18 giờ.

Tính chất tuyến tính/không tuyến tính:

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

Tuổi tác và giới tính:

Các dữ liệu còn hạn chế về dược động học của tenofovir ở phụ nữ chỉ ra rằng không có ảnh hưởng lớn của giới tính.

Các nghiên cứu dược động học chưa được tiến hành trên đối tượng trẻ em, vị thành niên (dưới 18 tuổi) và người cao tuổi (trên 65 tuổi).

Chưa có các nghiên cứu cụ thể về dược động học ở các nhóm chủng tộc khác nhau.

Suy thận:

Các chỉ số dược động học của tenofovir được xác định sau khi cho uống một liều đơn tenofovir disoproxil 245 mg đối với 40 bệnh nhân không nhiễm HIV có các mức độ suy thận khác nhau, xác định dựa vào độ thanh thải creatinine ban đầu (CrCl) (chức năng thận là bình thường nếu chỉ số CrCl > 80ml/phút; suy thận nhẹ nếu CrCl = 50-79 ml/phút; trung bình nếu CrCl = 30-49 ml/phút và nặng nếu CrCl = 10-29 ml/phút). So với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường, mức độ phơi nhiễm tenofovir trung bình (%CV) đã tăng từ 2185 (12%) ng.giờ/ml ở các đối tượng có CrCl > 80 ml/phút lên lần lượt là 3064 (30%) ng.giờ/ml, 6009 (42%) ng.giờ/ml và 15985 (45%) ng.giờ/ml ở các bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ, trung bình và nặng. Liều khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận, với khoảng cách giữa hai lần dùng thuốc kéo dài hơn, sẽ tạo ra nồng độ đỉnh trong huyết tương cao hơn và nồng độ C_{min} thấp hơn ở bệnh nhân suy thận so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Ảnh hưởng lâm sàng của nó hiện còn chưa rõ.

Ở những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (CrCl < 10 ml/phút) cần phải thẩm tách máu, các nồng độ tenofovir giữa các lần thẩm tách tăng đáng kể trong suốt 48 giờ, đạt C_{max} trung bình 1032 ng/ml và AUC_{0-48h} trung bình 42857 ng.giờ/ml.

Điều này khuyến cáo rằng nên điều chỉnh khoảng cách giữa hai lần dùng tenofovir disoproxil 245 mg (dạng fumarate) ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 50 ml/phút hoặc những bệnh nhân đã bị ESRD và cần thẩm tách máu.

Hiện chưa có nghiên cứu về dược động học của tenofovir ở những bệnh nhân không thẩm tách máu có độ thanh thải creatinine < 10 ml/phút và ở các bệnh nhân bị ESRD được điều trị bằng thẩm tách phúc mạc hoặc các kiểu thẩm tách khác.

Suy gan:

Liều tenofovir disoproxil 245 mg được dùng cho các bệnh nhân không nhiễm HIV có các mức độ suy gan khác nhau được xác định theo cách phân loại Child-Pugh-Turcotte (CPT). Dược động học của tenofovir thực chất không bị ảnh hưởng ở các đối tượng bị suy gan, điều này gợi ý rằng không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân này. Các giá trị trung bình nồng độ tenofovir (%CV) C_{max} và $AUC_{0-\infty}$ tương ứng là 223 (34,8%) ng/ml và 2050 (50,8%) ng.giờ/ml ở những bệnh nhân chức năng gan bình thường, so với 289 (46,0%) ng/ml và 2310 (43,5%) ng.giờ/ml ở những bệnh nhân suy gan mức độ trung bình và 305 (24,8%) ng/ml và 2740 (44,0%) ng.giờ/ml ở những bệnh nhân suy gan nặng.

Dược động học nội tế bào:

Trong bạch cầu đơn nhân không sinh sản trong máu ngoại vi của người (PBMC) thời gian bán hủy của tenofovir disoproxil vào khoảng 50 giờ, trong khi thời gian bán hủy trong tế bào PBMC được kích thích bằng phytohaemagglutinin là khoảng 10 giờ.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

HIV-1: Tenofovir được chỉ định kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm HIV-1 ở bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên.

Hiệu quả của Tenofovir dựa trên kết quả của các nghiên cứu điều trị cho các bệnh nhân chưa từng điều trị trước đó, bao gồm các bệnh nhân có số lượng virus lớn (> 100.000 bản sao/ml) và các nghiên cứu trong đó Tenofovir được dùng bổ sung vào liệu pháp điều trị cơ bản (chủ yếu là

liệu pháp kết hợp 3 thuốc) cho bệnh nhân trước đó đã từng điều trị thuốc chống retrovirus nhưng thất bại (<10.000 bản sao/ml, chủ yếu là bệnh nhân có < 5.000 bản sao/ml)

Lựa chọn Tenofovir để điều trị cho những bệnh nhân đã từng điều trị thuốc chống retrovirus trước đó phải dựa trên kết quả thử nghiệm tính nhạy cảm của virus và/hoặc tiền sử điều trị của bệnh nhân.

Viêm gan B: Tenofovir được chỉ định cho điều trị viêm gan B mạn tính ở người lớn với chức năng gan còn bù, với bằng chứng hoạt động nhân bản của virus, nồng độ alanine aminotransferase (ALT) tăng cao liên tục và bằng chứng mô học của viêm đang hoạt động và/hoặc xơ hóa hoặc điều trị viêm gan B mạn tính ở người lớn với bệnh gan mất bù.



LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liệu pháp nên được thiết lập bởi 1 bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị cho bệnh nhân nhiễm HIV.

Với các trường hợp bệnh nhân không nuốt được thuốc, Tenofovir có thể được sử dụng dưới dạng hòa tan viên nén trong ít nhất 100 ml nước, nước cam ép hoặc nho ép.

Người lớn:

Liều đề nghị cho điều trị HIV hoặc điều trị viêm gan B mạn tính là uống 300 mg (1 viên) 1 lần/ngày cùng với bữa ăn.

Trẻ em:

Tenofovir không được đề nghị cho bệnh nhân trẻ em dưới 18 tuổi do thiếu các dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả cho đối tượng này.

Người già:

Không có các dữ liệu về liều dùng cho bệnh nhân cao tuổi trên 65 tuổi.

Bệnh nhân suy thận:

Tenofovir được bài tiết qua thận và tăng tích lũy Tenofovir khi bệnh nhân suy thận. Cần điều chỉnh khoảng cách liều dùng cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút, chi tiết như sau:

Việc điều chỉnh liều dùng cho bệnh nhân suy thận dựa trên các dữ liệu hạn chế và có thể là chưa phải là tối ưu nhất. Độ an toàn và hiệu quả của các hướng dẫn điều chỉnh liều dùng này chưa được đánh giá trên lâm sàng. Do vậy, các đáp ứng trên lâm sàng với việc điều trị và chức năng thận nên được theo dõi chặt chẽ trên những bệnh nhân suy thận:

	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)*		Bệnh nhân thẩm tách máu
	30-49	10-29	
Khoảng cách liều dùng (liều 300 mg Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg)	Mỗi 48 giờ	Mỗi 72-96 giờ	Mỗi 7 ngày sau khi kết thúc thẩm tách máu**

* Tính toán dựa trên trọng lượng cơ thể trung bình.

** Nhìn chung, liều dùng 1 lần/tuần trong trường hợp thẩm tách máu 3 lần/tuần, mỗi lần khoảng 4 giờ hoặc sau tổng 12 giờ thẩm tách máu.

Không có liều đề nghị cho bệnh nhân không thẩm tách máu có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút.

Bệnh nhân suy gan:

Không yêu cầu điều chỉnh liều dùng cho bệnh nhân suy gan.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định ở những bệnh nhân mẫn cảm với tenofovir hoặc tenofovir disoproxil fumarate.

NHỮNG CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Không được dùng viên nén Tenofovir đồng thời với bất kỳ thuốc nào khác có chứa tenofovir disoproxil fumarate.

Tenofovir disoproxil fumarate chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Tenofovir được thải trừ chủ yếu qua thận. Nồng độ tenofovir phơi nhiễm trong cơ thể có thể tăng đáng kể ở những bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng (độ thanh thải creatinine < 50 ml/phút) đang dùng liều hàng ngày 245mg tenofovir disoproxil (dưới dạng fumarate). Do đó, cần điều chỉnh khoảng cách giữa hai lần dùng thuốc với tất cả các bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 50 ml/phút. Cần phải kiểm soát cẩn thận dấu hiệu nhiễm độc, như suy giảm chức năng thận, và các biến đổi về nồng độ virus ở những bệnh nhân bị suy thận từ trước, khi bắt đầu kéo dài khoảng cách giữa các liều dùng Tenofovir disoproxil fumarate.

Tính an toàn và hiệu quả của Tenofovir disoproxil fumarate ở những bệnh nhân suy thận còn chưa được xác lập.

Đã gặp suy thận, kể cả những trường hợp kèm theo chứng giảm phosphat máu, khi sử dụng Tenofovir disoproxil fumarate.

Nên giám sát chức năng thận (độ thanh thải creatinine và phosphat huyết thanh) khi dùng Tenofovir disoproxil fumarate, 4 tuần một lần trong năm điều trị đầu tiên, và sau đó là 3 tháng một lần. Ở những bệnh nhân có nguy cơ hoặc có tiền sử suy thận, và các bệnh nhân có chức năng thận kém, cần cân nhắc đánh giá chức năng thận thường xuyên hơn.

Nếu nồng độ phosphat huyết thanh $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) hoặc độ thanh thải creatinine giảm xuống < 50 ml/phút, nên đánh giá lại chức năng thận trong vòng một tuần, bao gồm xác định nồng độ glucose máu, kali máu và glucose nước tiểu, và điều chỉnh khoảng cách giữa các liều Tenofovir disoproxil fumarate. Cần thận trọng khi điều trị cách quãng bằng Tenofovir disoproxil fumarate với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine giảm xuống < 50 ml/phút hoặc nồng độ phosphat huyết thanh giảm xuống $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l).

Tenofovir disoproxil fumarate chưa được đánh giá ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc gây độc thận (chẳng hạn như các aminoglycoside, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2). Tránh sử dụng Tenofovir disoproxil fumarate khi đang dùng hoặc mới ngừng dùng các thuốc gây độc thận. Nếu bắt buộc phải kết hợp Tenofovir disoproxil fumarate với các thuốc gây độc thận, nên kiểm tra chức năng thận hàng tuần.

Tenofovir disoproxil fumarate chưa được đánh giá về lâm sàng ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc bài tiết qua cùng một hệ thống vận chuyển ở thận là hệ thống vận chuyển anion hữu cơ 1 ở người (hOAT1) (chẳng hạn như adefovir dipivoxil; hay cidofovir là một chất đã biết gây độc

thận). Hệ thống vận chuyển này (hOAT1) chịu trách nhiệm về bài tiết ở ống thận, và một phần, trong việc thải trừ qua thận của tenofovir, adefovir và cidofovir. Do đó, dược động học của các thuốc này có thể bị thay đổi nếu dùng phối hợp. Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, liều đơn adefovir dipivoxil kết hợp với tenofovir disoproxil fumarate không gây ra tương tác thuốc nào về mặt dược động học. Tuy nhiên, còn chưa biết rõ tính an toàn lâm sàng bao gồm cả các ảnh hưởng tiềm tàng lên thận của công thức kết hợp adefovir dipivoxil và tenofovir disoproxil fumarate. Chỉ nên kết hợp thuốc khi thật sự cần thiết, và nếu buộc phải kết hợp thì phải kiểm tra chức năng thận hàng tuần.

Tác dụng lên xương: Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng kéo dài 144 tuần so sánh tenofovir disoproxil fumarate với stavudine trong công thức kết hợp với lamivudine và efavirenz trên các bệnh nhân dùng thuốc kháng retrovirus lần đầu, người ta thấy có sự giảm nhẹ mật độ xương ở xương hông và cột sống trong cả hai nhóm điều trị. Ở tuần 144, sự giảm mật độ xương ở cột sống và biến đổi các chỉ số sinh học của xương so với lúc bắt đầu nghiên cứu ở nhóm điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarate lớn hơn đáng kể so với nhóm kia. Ở nhóm này, sự giảm mật độ xương ở hông cũng lớn hơn đáng kể so với nhóm kia cho tới tuần thứ 96. Tuy nhiên, sau 144 tuần điều trị, không có nguy cơ gãy xương tăng hoặc dấu hiệu lâm sàng về bất thường xương. Nên tham vấn bác sĩ nếu nghi ngờ có bất thường xương.

Tránh sử dụng tenofovir disoproxil fumarate cho những bệnh nhân có khuynh hướng mang đột biến gen K65R khi điều trị kháng retrovirus.

Tenofovir disoproxil fumarate chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân trên 65 tuổi. Hầu như các bệnh nhân cao tuổi đều có chức năng thận giảm; do đó cần thận trọng khi điều trị cho các bệnh nhân cao tuổi bằng tenofovir disoproxil fumarate.

Các bệnh về gan: Tenofovir và tenofovir disoproxil fumarate không bị chuyển hóa bởi các enzym gan. Một nghiên cứu dược động học đã được tiến hành trên các bệnh nhân không nhiễm HIV bị suy gan ở các mức độ khác nhau. Không thấy có biến đổi dược động học đáng kể nào ở những bệnh nhân này.

Dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của viên nén tenofovir ở những bệnh nhân bị các bệnh gan tiềm ẩn nặng còn hạn chế. Các bệnh nhân bị viêm gan B hoặc C và đã điều trị bằng liệu pháp kháng retrovirus kết hợp có nguy cơ cao gặp các tác dụng phụ về gan nghiêm trọng và có thể gây tử vong. Trong trường hợp điều trị viêm gan B hoặc C bằng kết hợp kháng retrovirus, nên tham khảo thêm thông tin sản phẩm liên quan của các thuốc này.

Các bệnh nhân bị suy gan từ trước bao gồm cả viêm gan mãn tính thể hoạt động có nguy cơ gặp nhiều hơn các bất thường chức năng gan khi điều trị kháng retrovirus kết hợp và nên giám sát các bệnh nhân này theo thực hành tiêu chuẩn. Nếu ở các bệnh nhân này có dấu hiệu các bệnh gan nặng lên, nên tạm thời hoặc vĩnh viễn ngừng điều trị.

Nhiễm acid lactic: Đã gặp các trường hợp nhiễm acid lactic, thường kèm theo gan nhiễm mỡ, khi sử dụng các chất đồng đẳng nucleoside. Các dữ liệu tiền lâm sàng và lâm sàng gợi ý rằng nguy cơ xuất hiện tình trạng nhiễm acid lactic, là tác dụng phụ của cả nhóm các chất đồng đẳng nucleoside, đối với tenofovir disoproxil fumarate là thấp. Tuy nhiên, vì tenofovir có cấu trúc đồng đẳng nucleoside nên không thể loại trừ nguy cơ này. Các dấu hiệu sớm (tăng lactat máu toàn thân) bao gồm các triệu chứng tiêu hóa nhẹ (buồn nôn, nôn và đau bụng), mệt mỏi không đặc hiệu, ăn kém ngon, giảm cân, các triệu chứng hô hấp (thở chậm và/hoặc sâu) hoặc các triệu

chứng thần kinh (kể cả yếu vận động). Nhiễm acid lactic có tỷ lệ tử vong cao và có kèm theo viêm tụy, suy gan hoặc suy thận. Nhiễm acid lactic thường xuất hiện sau một vài hoặc nhiều tháng điều trị.

Nên ngừng điều trị bằng các chất đồng đẳng nucleoside khi có các dấu hiệu tăng lactat máu và nhiễm acid lactic/chuyển hóa, phì đại gan tiến triển, hoặc tăng men gan.

Cần thận trọng khi dùng các chất đồng đẳng nucleoside cho bất kỳ bệnh nhân nào (đặc biệt là phụ nữ béo phì) bị phì đại gan, viêm gan hoặc các yếu tố nguy cơ đã biết đối với bệnh gan và gan nhiễm mỡ (kể cả một số thuốc nhất định và cồn). Các bệnh nhân đồng thời nhiễm viêm gan C và được điều trị bằng alpha interferon và ribavirin có thể có nguy cơ đặc biệt.

Cần theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân có nguy cơ cao.

Liệu pháp kháng retrovirus kết hợp thường kèm theo tình trạng tái phân bố mỡ trong cơ thể (hội chứng loạn dưỡng mỡ) ở bệnh nhân HIV. Hiện còn chưa biết rõ hậu quả lâu dài của những tình trạng này. Kiến thức về cơ chế còn chưa đầy đủ. Có giả thuyết rằng có mối liên hệ giữa tình trạng tích mỡ nội tạng với các chất ức chế protease và tình trạng teo mô mỡ với các chất ức chế men sao chép ngược. Nguy cơ cao gặp hội chứng loạn dưỡng mỡ thường kèm theo những yếu tố cá nhân như tuổi cao, và các yếu tố liên quan đến thuốc như thời gian điều trị kháng retrovirus kéo dài và các rối loạn chuyển hóa kèm theo. Thăm khám lâm sàng nên bao gồm cả đánh giá các dấu hiệu thực thể của tình trạng tái phân bố mỡ. Cần xem xét đến việc xác định nồng độ lipid huyết tương và glucose máu lúc đói. Cần giám sát lâm sàng thích hợp các rối loạn lipid.

Tenofovir có cấu trúc giống các chất đồng đẳng nucleoside do đó không thể bỏ qua nguy cơ gặp hội chứng loạn dưỡng mỡ. Tuy nhiên, dữ liệu lâm sàng ở tuần thứ 144 từ các bệnh nhân dùng thuốc kháng retrovirus lần đầu chỉ ra rằng nguy cơ loạn dưỡng mỡ của tenofovir disoproxil fumarate thấp hơn so với stavudine khi kết hợp với lamivudine và efavirenz.

Người ta đã khẳng định trên *in vitro* và *in vivo* rằng các chất đồng đẳng nucleoside và nucleotide có gây hủy hoại ty thể ở mức độ khác nhau. Đã có các báo cáo về suy chức năng ty thể ở trẻ sơ sinh HIV âm tính bị phơi nhiễm các chất đồng đẳng nucleoside từ trong tử cung và/hoặc sau khi sinh. Các phản ứng ngoại ý được báo cáo là rối loạn huyết học (thiếu máu, thiếu bạch cầu trung tính), rối loạn chuyển hóa (tăng lactat máu, tăng lipase máu). Những phản ứng này thường chỉ là tạm thời. Đã có báo cáo về một số rối loạn về thần kinh khởi phát muộn (tăng trương lực cơ, động kinh, hành vi bất thường). Người ta hiện còn chưa biết các rối loạn thần kinh là tạm thời hay lâu dài. Bất kỳ trẻ em nào phơi nhiễm từ trong bào thai với các nucleoside và các đồng đẳng nucleoside, kể cả những trẻ em HIV âm tính, đều phải được theo dõi về lâm sàng và xét nghiệm, và nên kiểm tra đầy đủ về khả năng rối loạn chức năng ty thể trong trường hợp có các dấu hiệu hoặc triệu chứng liên quan. Những phát hiện này không ảnh hưởng tới khuyến cáo quốc gia hiện nay về việc sử dụng các thuốc kháng retrovirus cho phụ nữ có thai để ngăn ngừa lây truyền HIV.

Hội chứng phục hồi miễn dịch: Ở những bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng, vào lúc khởi đầu điều trị bằng thuốc kháng retrovirus kết hợp (CART), phản ứng viêm có thể xuất hiện đối với các tác nhân gây bệnh cơ hội có hoặc không có triệu chứng, và gây ra các tình trạng lâm sàng nghiêm trọng, hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng đã có. Đặc biệt, những phản ứng như vậy đã được quan sát thấy trong vài tuần hoặc tháng đầu tiên điều trị. Những ví dụ của các phản ứng này là viêm võng mạc do *cytomegalovirus*, nhiễm mycobacterium

rộng và/hoặc khu trú, và viêm phổi do *Pneumocystis carinii*. Bất kỳ triệu chứng viêm nào cũng phải được đánh giá và điều trị nếu cần.

Hoại tử xương: Mặc dầu căn nguyên là đa nhân tố (bao gồm sử dụng corticosteroid, sự hủy hoại của alcohol, suy yếu hệ miễn dịch nặng, chỉ số khối cơ thể cao), các trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo đặc biệt ở bệnh nhân HIV đang tiến triển và/hoặc điều trị kết hợp kháng retroviral lâu dài (CART). Bệnh nhân được khuyên nên kiểm tra y tế nếu có các dấu hiệu đau nhức khớp, cứng khớp hoặc khó di chuyển.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Sử dụng kết hợp tenofovir disoproxil fumarate và didanosine làm tăng 40-60% nồng độ phơi nhiễm toàn thân của didanosine, có thể dẫn tới tăng nguy cơ gặp phải tác dụng phụ liên quan tới didanosine. Đã xuất hiện các ca viêm tụy và nhiễm acid lactic nhưng hiếm, đôi khi gây tử vong. Liều didanosine giảm (250mg) đã được dùng thử nhằm tránh nồng độ phơi nhiễm didanosine quá cao khi kết hợp với tenofovir disoproxil fumarate, nhưng đã có báo cáo về tỷ lệ thất bại cao trong điều trị kháng virus và xuất hiện đề kháng ở giai đoạn sớm với vài công thức kết hợp được thử nghiệm. Do đó, không khuyến cáo kết hợp tenofovir disoproxil fumarate với didanosine, đặc biệt là ở những bệnh nhân có nồng độ virus cao và số lượng tế bào CD4 thấp. Nếu bắt buộc phải kết hợp, cần giám sát cẩn thận bệnh nhân về hiệu quả điều trị và các phản ứng ngoại ý liên quan tới didanosine.

Phác đồ điều trị kết hợp 3 thuốc nucleoside: Có những báo cáo về tỷ lệ thất bại cao trong diệt virus và xuất hiện chủng kháng thuốc ở giai đoạn sớm khi tenofovir disoproxil fumarate được kết hợp với lamivudine và abacavir cũng như kết hợp với lamivudine và didanosine trong phác đồ một lần một ngày.

Phải khuyến cáo các bệnh nhân rằng các thuốc kháng retrovirus, kể cả tenofovir disoproxil fumarate, cũng không thể ngăn được nguy cơ lan truyền HIV qua quan hệ tình dục hoặc máu nhiễm virus. Cần tiếp tục sử dụng các biện pháp phòng ngừa khác.

PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai: Không có dữ liệu lâm sàng về tình trạng phơi nhiễm tenofovir disoproxil fumarate khi đang mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp của tenofovir disoproxil fumarate đối với quá trình mang thai, sự phát triển bào thai, sự sinh nở hoặc sự phát triển sau khi ra đời.

Chỉ nên sử dụng tenofovir disoproxil fumarate khi đang mang thai nếu lợi ích mang lại cao hơn so với nguy cơ tiềm tàng đối với bào thai. Tuy nhiên, người ta còn chưa biết rõ nguy cơ tiềm tàng đối với sự phát triển của bào thai người, do đó khi dùng tenofovir disoproxil fumarate cho những phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ phải luôn kết hợp với các biện pháp tránh thai hiệu quả.

Phụ nữ cho bú: Các nghiên cứu trên động vật chỉ ra rằng tenofovir được bài tiết qua sữa. Người ta chưa biết liệu tenofovir có bài tiết qua sữa người hay không. Do đó, khuyến cáo người mẹ đang điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarate không nên cho con bú.

Theo nguyên tắc chung, khuyến cáo phụ nữ nhiễm HIV không nên cho con bú để tránh lây truyền HIV sang con.

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Viên nén tenofovir disoproxil fumarat có thể gây chóng mặt. Bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu thấy chóng mặt khi dùng viên nén tenofovir disoproxil fumarat.

CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Đánh giá về phản ứng ngoại ý được dựa trên kinh nghiệm sử dụng thuốc sau khi đưa ra thị trường và trong hai nghiên cứu trên 653 bệnh nhân đã điều trị kháng retrovirus từ trước đang dùng tenofovir disoproxil fumarate (n=443) hoặc Placebo (n=210) trong phác đồ kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác trong 24 tuần, và một nghiên cứu mù đôi có đối chứng so sánh trên 600 bệnh nhân sử dụng thuốc kháng retrovirus lần đầu được điều trị bằng tenofovir disoproxil 245mg (dưới dạng fumarate) (n=299) hoặc stavudine (n=301) kết hợp với lamivudine và efavirenz trong 144 tuần.

Khoảng một phần ba số bệnh nhân được coi là gặp các tác dụng ngoại ý trong quá trình điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarate kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Những phản ứng này thường là các triệu chứng đường tiêu hóa mức độ nhẹ tới trung bình.

Các phản ứng ngoại ý nghi ngờ có liên quan tới việc điều trị (ít nhất là có thể liên quan) được liệt kê dưới đây theo hệ thống các cơ quan trong cơ thể và tần suất. Các tần suất được xác định là rất hay gặp (>1/10), thường gặp (>1/100, <1/10), không thường gặp (>1/1000, <1/100), hiếm gặp (>1/10 000, <1000), rất hiếm gặp (<10 000) bao gồm cả những báo cáo riêng lẻ.

<i>Các rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng:</i>	Rất hay gặp: giảm phosphat máu Hiếm: nhiễm acid lactic
<i>Các rối loạn hệ thần kinh:</i>	Rất hay gặp: chóng mặt
<i>Các rối loạn hô hấp, ngực, và trung thất</i>	Rất hiếm: khó thở
<i>Các rối loạn đường tiêu hóa</i>	Rất hay gặp: tiêu chảy, buồn nôn, nôn Hay gặp: đầy hơi Hiếm: viêm tụy
<i>Các rối loạn gan mật</i>	Hiếm: tăng enzym gan Rất hiếm: viêm gan
<i>Các rối loạn cơ xương và mô liên kết</i>	Không rõ: bệnh lý cơ, nhuyễn xương (cả hai đều liên quan tới bệnh lý ống lượn gần)
<i>Các rối loạn thận-tiết niệu</i>	Hiếm: suy thận, suy thận cấp, bệnh thận ở ống lượn gần (bao gồm hội chứng Fanconi), tăng creatinine Rất hiếm: hoại tử ống thận cấp Có cả những báo cáo hậu mãi về viêm thận và đái tháo nhạt có nguyên nhân từ thận.
<i>Những rối loạn chung và tình trạng tại nơi dùng thuốc</i>	Rất hiếm: suy nhược

Khoảng 1% bệnh nhân điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarate phải ngừng điều trị do các triệu chứng đường tiêu hóa.

Các phác đồ kết hợp kháng retrovirus thường kèm theo các rối loạn chuyển hóa như tăng triglyceride máu, tăng cholesterol máu, kháng insulin, tăng glucose máu và tăng lactat máu.

Các phác đồ kết hợp kháng retrovirus thường kèm theo tình trạng tái phân bố mỡ trong cơ thể (hội chứng loạn dưỡng mỡ) ở bệnh nhân HIV bao gồm giảm mỡ ngoại vi và dưới da mặt, tăng mỡ nội tạng và bụng, phì đại ngực và tích mỡ vùng cổ lưng (bướu trâu).

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng kéo dài 144 tuần trên các bệnh nhân dùng thuốc kháng retrovirus lần đầu so sánh tenofovir disoproxil fumarate với stavudine trong phác đồ kết hợp với lamivudine và efavirenz, những bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil có tỷ lệ mắc hội chứng loạn dưỡng mỡ thấp hơn đáng kể so với những bệnh nhân dùng stavudine. Nhóm dùng tenofovir disoproxil fumarate cũng có mức tăng trung bình thấp hơn đáng kể về các chỉ số triglycerid lúc đói và tổng lượng cholesterol so với nhóm kia.

Ở bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nặng tại thời điểm sử dụng phác đồ phối hợp thuốc chống Retrovirus (CART), phản ứng viêm có hoặc không có triệu chứng với các tác nhân gây bệnh cơ hội có thể xuất hiện.

QUÁ LIỀU:

Trong trường hợp quá liều, cần theo dõi các dấu hiệu ngộ độc và áp dụng điều trị hỗ trợ tiêu chuẩn.

Tenofovir có thể được loại bỏ bởi thẩm tách máu, thanh thải thẩm tách máu trung bình của tenofovir là 134 ml/phút. Thanh thải của tenofovir bởi thẩm tách màng bụng chưa được xác định.

TRÌNH BÀY: Chai HDPE chứa 30 viên

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN: Bảo quản trong bao bì gốc ở nơi khô, mát dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ, DƯỢC SỸ

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.

Sản xuất bởi:

Mylan Laboratories Limited

F-4, F-12, MIDC, Malegaon, Tal. Sinnar, Nashik 422113, Maharashtra State, Ấn Độ



TUO CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

