

Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



## Alakavir

### 1. Tên thuốc: Alakavir

### 2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Thông báo cho bác sỹ tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

Không dùng thuốc đã biến màu, hết hạn sử dụng.

### 3. Thành phần công thức thuốc

Thành phần dược chất:

Tenofovir disoproxil fumarat.....300,0 mg

Thành phần tá dược:

Avicel PH101, Croscarmelos Natri, Povidon K30, Tinh bột ngô, Colloidal silicon dioxid, Natri starch glycolat, Magnesi stearat, Vivacoat PA White (hypromellose (HPMC) 6, titanium dioxide, polydextrose, talc, polyethylene glycol (PEG) 33500), màu Indigocarmine lake .....vừa đủ 1 viên

### 4. Dạng bào chế: Viên nén bao phim

### 5. Mô tả dạng bào chế

Viên nén bao phim màu xanh. Viên có 1 mặt có số 300, một mặt nhẵn. Cạnh và thành viên lảnh lặn.

### 6. Chỉ định

#### *Điều trị nhiễm HIV-1*

Viên nén bao phim Alakavir được chỉ định kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị người lớn nhiễm HIV-1.

Ở người lớn, việc chứng minh lợi ích của tenofovir disoproxil trong nhiễm HIV-1 dựa trên kết quả của một nghiên cứu ở những bệnh nhân chưa từng điều trị, bao gồm những bệnh nhân có tải lượng virus cao ( $> 100.000$  bản sao/ml) và các nghiên cứu trong đó tenofovir disoproxil được thêm vào liệu pháp nền ổn định (chủ yếu là liệu pháp kết hợp 3 thuốc) ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng retrovirus thất bại sớm về mặt virus học ( $< 10.000$  bản sao/ml, với phần lớn bệnh nhân có  $< 5.000$  bản sao/ml).

Viên nén bao phim Alakavir cũng được chỉ định để điều trị ở thanh thiếu niên bị nhiễm HIV-1, với sự đề kháng thuốc NRTI hoặc độc tính ngăn cản việc sử dụng các thuốc đầu tay, từ 12 đến  $< 18$  tuổi.

Việc lựa chọn Alakavir để điều trị nhiễm HIV-1 ở bệnh nhân đã điều trị kháng retrovirus nên dựa trên xét nghiệm kháng vi-rút và/hoặc tiền sử điều trị của bệnh nhân.

#### *Nhiễm viêm gan B*

Viên nén bao phim Alakavir được chỉ định để điều trị viêm gan B mạn tính ở người lớn với:

- Bệnh gan còn bù, có bằng chứng về hoạt động nhân lên của virus, nồng độ ALT trong huyết thanh tăng liên tục và bằng chứng mô học của viêm gan hoạt động và/hoặc xơ hóa
- Bằng chứng về virus viêm gan B kháng lamivudine
- Bệnh gan mất bù

Viên nén bao phim Alakavir được chỉ định điều trị viêm gan B mạn tính ở thanh thiếu niên từ 12 đến  $< 18$  tuổi với:

• Bệnh gan còn bù và bằng chứng về hoạt động miễn dịch, tức là virus đang hoạt động nhân lên, nồng độ ALT trong huyết thanh tăng liên tục và bằng chứng mô học về tình trạng viêm gan và/hoặc xơ hóa từ trung bình đến nặng.

Đối với quyết

## **7. Liều dùng, cách dùng**

Điều trị nên được bắt đầu bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong việc kiểm soát nhiễm HIV và/hoặc điều trị viêm gan B mạn tính.

### **Liều dùng**

HIV-1 và viêm gan B mạn tính

*Người lớn và thanh thiếu niên từ 12 đến < 18 tuổi và nặng  $\geq 35$  kg:*

Liều khuyến cáo để điều trị HIV hoặc điều trị viêm gan B mạn tính là 300 mg tenofovir disoproxil fumarat (1 viên), mỗi ngày 1 lần, uống cùng với bữa ăn.

Để điều trị nhiễm HIV-1 và viêm gan B mạn tính ở người lớn hoặc thanh thiếu niên không thích hợp với dạng bào chế rắn, có thể sử dụng các dạng bào chế phù hợp khác

Quyết định điều trị cho bệnh nhân nhi (thanh thiếu niên) nên dựa trên việc xem xét cẩn thận nhu cầu của từng bệnh nhân và tham khảo các hướng dẫn điều trị nhi khoa hiện tại bao gồm giá trị của thông tin mô học ban đầu. Lợi ích của việc ức chế virus lâu dài với tiếp tục điều trị phải được cân nhắc với nguy cơ điều trị kéo dài, bao gồm sự xuất hiện của virus viêm gan B kháng thuốc và những điều không chắc chắn liên quan đến tác động lâu dài của độc tính xương và thận.

ALT huyết thanh nên được tăng liên tục trong ít nhất 6 tháng trước khi điều trị cho bệnh nhi mắc bệnh gan còn bù do viêm gan B mạn tính HBeAg(+); và trong ít nhất 12 tháng ở bệnh nhân có HBeAg(-).

*Thời gian điều trị ở bệnh nhân người lớn và thanh thiếu niên bị viêm gan B mạn tính*

Thời gian điều trị tối ưu vẫn chưa được biết rõ. Việc ngừng điều trị có thể được cân nhắc như sau:

- Ở bệnh nhân HBeAg(+) không bị xơ gan, nên điều trị ít nhất 12 tháng sau khi chuyển đổi huyết thanh HBe (HBeAg(-), không phát hiện HBV DNA và có kháng -HBe). Nồng độ ALT và HBV DNA trong huyết thanh nên được theo dõi thường xuyên sau khi ngừng điều trị để phát hiện bất kỳ tái phát virus muộn nào.

- Ở những bệnh nhân HBeAg(-) và không bị xơ gan, nên điều trị ít nhất cho đến khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc khi thấy thuốc mất tác dụng. Việc ngừng điều trị cũng có thể được xem xét sau khi đạt được sự ức chế virus ổn định (tức là trong ít nhất 3 năm) với điều kiện nồng độ ALT và HBV DNA trong huyết thanh được theo dõi thường xuyên sau khi ngừng điều trị để phát hiện bất kỳ tái phát virus muộn nào. Với việc điều trị kéo dài hơn 2 năm, nên đánh giá lại thường xuyên để xác nhận rằng việc tiếp tục điều trị đã chọn vẫn phù hợp với bệnh nhân.

- Ở những bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh gan mất bù hoặc xơ gan, không nên ngừng điều trị.

*Dân số nhi khoa*

Tenofovir disoproxil cũng có sẵn dưới dạng cốm để điều trị nhiễm HIV-1 và viêm gan B mạn tính ở bệnh nhân nhi từ 2 đến < 12 tuổi và viên nén giảm hàm lượng để điều trị nhiễm HIV-1 và viêm gan B mạn tính ở bệnh nhân nhi từ 6 đến < 12 tuổi (xem phần 5.1). Vui lòng tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm đối với cốm Tenofovir disoproxil 33 mg/g và viên nén tenofovir disoproxil 123 mg, 163 mg và 204 mg.

Tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil ở trẻ em nhiễm HIV-1 hoặc trẻ em bị viêm gan B mạn tính dưới 2 tuổi chưa được xác định. Không có dữ liệu có sẵn.

### **Quên liều**

- Nếu bệnh nhân quên uống thuốc trong vòng 12 giờ so với thời gian thường xuyên sử dụng thì nên uống càng sớm càng tốt cùng với thức ăn và tiếp tục lịch uống thuốc bình thường. Nếu đã quên quá 12 giờ và gần đến giờ uống thuốc liều tiếp theo thì không nên dùng liều đã quên mà chỉ cần tiếp tục lịch uống thuốc thông thường.



- Nếu bệnh nhân nôn trong vòng 1 giờ sau khi uống thuốc thì cần uống 1 viên khác thay thế. Nếu bệnh nhân sau khi uống thuốc quá 1 giờ thì không cần phải uống liều thay thế.

#### Nhóm đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi: Không có dữ liệu để đưa ra khuyến cáo về liều cho bệnh nhân trên 65 tuổi

Suy thận: Tenofovir được đào thải qua thận và nồng độ tenofovir tăng lên ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận.

Người lớn: Có rất ít dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat ở bệnh nhân trưởng thành bị suy thận vừa và nặng (độ thanh thải creatinine < 50 ml/phút) và dữ liệu an toàn lâu dài chưa được đánh giá đối với bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine 50- 80ml/phút). Do đó, chỉ nên sử dụng tenofovir disoproxil fumarat ở bệnh nhân trưởng thành bị suy thận nếu lợi ích điều trị vượt trội hơn nguy cơ tiềm ẩn. Khuyến cáo sử dụng tenofovir disoproxil 33 mg/g dạng hạt để giảm liều tenofovir disoproxil hàng ngày cho bệnh nhân trưởng thành có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút, bao gồm cả bệnh nhân chạy thận nhân tạo. Vui lòng tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm cốm tenofovir disoproxil 33 mg/g.

Suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine 50-80 ml/phút): Dựa vào dữ liệu hạn chế từ các nghiên cứu lâm sàng, dùng liều 1 viên/ngày ở bệnh nhân suy thận nhẹ.

Suy thận vừa (độ thanh thải creatinin 30-49 ml/phút): Nếu không thể dùng liều thấp hơn thì có thể sử dụng viên nén bao phim Alakavir và kéo dài khoảng cách giữa các liều. Có thể sử dụng 1 viên Alakavir mỗi 48 giờ dựa trên mô hình dữ liệu được động học liều duy nhất ở những đối tượng âm tính với HIV và không nhiễm HBV với các mức độ suy thận khác nhau, bao gồm cả bệnh thận giai đoạn cuối cần chạy thận nhân tạo, nhưng chưa được nghiên cứu. được xác nhận trong các nghiên cứu lâm sàng. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng với điều trị và chức năng thận ở những bệnh nhân này.

Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) và bệnh nhân chạy thận nhân tạo: Nếu không thể dùng liều thấp hơn và không có phương pháp điều trị thay thế nào, sử dụng viên nén bao phim Alakavir và kéo dài khoảng cách giữa các liều như sau:

+ Suy thận nặng : Có thể dùng liều 1 viên mỗi 72-96 giờ (liều hai lần/tuần).

+ Bệnh nhân chạy thận nhân tạo: Có thể dùng liều 1 viên/tuần sau khi hoàn thành đợt chạy thận nhân tạo\*.

Những điều chỉnh khoảng cách liều này chưa được xác nhận trong các nghiên cứu lâm sàng. Các mô phỏng cho thấy rằng khoảng cách giữa các liều 300mg là không tối ưu và có thể dẫn đến tăng độc tính và có thể đáp ứng không đầy đủ. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng với điều trị và chức năng thận.

+ Không có khuyến nghị về liều dùng cho bệnh nhân không chạy thận nhân tạo có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút.

Bệnh nhi suy thận: Không khuyến cáo sử dụng tenofovir disoproxil ở bệnh nhân nhi bị suy thận.

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

Nếu ngừng dùng Alakavir ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính có hoặc không đồng nhiễm HIV, những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ để tìm bằng chứng về các đợt cấp viêm gan.

#### Cách dùng

Viên Alakavir nên uống một lần mỗi ngày, uống cùng với thức ăn.

Công thức dạng cốm của của tenofovir disoproxil fumarat có thể được dùng trên bệnh nhân gặp khó khăn khi nuốt viên nén bao phim. Tuy nhiên, trong những trường hợp đặc biệt, có thể dùng viên nén bao phim Alakavir sau khi hòa tan viên thuốc trong ít nhất 100 ml nước, nước cam hoặc nước nho.

#### **8. Chống chỉ định**

Quá mẫn với tenofovir disoproxil fumarat hoặc bất kì thành phần tá dược nào của thuốc

#### **9. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**



### Cảnh báo chung

Cần xét nghiệm kháng thể HIV cho tất cả bệnh nhân nhiễm HBV trước khi bắt đầu điều trị tenofovir disoproxil fumarat.

**Viêm gan B:** Bệnh nhân phải được thông báo rằng tenofovir disoproxil fumarat chưa được chứng minh là ngăn ngừa nguy cơ lây truyền HBV cho người khác qua quan hệ tình dục hoặc nhiễm máu. Các biện pháp phòng ngừa thích hợp phải tiếp tục được sử dụng.

### Sử dụng đồng thời với các thuốc khác:

- Không nên dùng đồng thời tenofovir disoproxil với fumarat các thuốc khác có chứa tenofovir disoproxil hoặc tenofovir alafenamide.
- Không nên dùng đồng thời với adefovir dipivoxil.
- Không khuyến cáo dùng đồng thời tenofovir disoproxil và didanosine

### Liều pháp điều trị 3 thuốc nucleosides/nucleotides

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

### Ảnh hưởng đến thận và xương ở người trưởng thành

#### Ảnh hưởng đến thận

Tenofovir chủ yếu đào thải qua thận. Suy thận, suy thận cấp, tăng creatinine, hạ phosphataemia và các bệnh trên ống lượn gần (bao gồm cả hội chứng Fanconi) đã được báo cáo khi sử dụng tenofovir disoproxil fumarat trong thực hành lâm sàng.

#### Theo dõi chức năng thận

Khuyến cáo phải tính độ thanh thải creatinin ở tất cả bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat và phải theo dõi chức năng thận (độ thanh thải creatinin và phosphate huyết thanh) cũng được theo dõi sau 2-4 tuần điều trị, sau 3 tháng điều trị và mỗi 3-6 tháng một lần sau đó ở những bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ thận. Ở những bệnh nhân có nguy cơ suy thận, cần theo dõi chức năng thận thường xuyên hơn.

#### Đánh giá chức năng thận

Nếu phosphate huyết thanh < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) hoặc độ thanh thải creatinin giảm xuống < 50 ml/phút ở bất kỳ bệnh nhân trưởng thành nào dùng tenofovir disoproxil fumarat, cần đánh giá lại chức năng thận trong vòng 1 tuần, bao gồm đo glucose trong máu, nồng độ kali trong máu và glucose trong nước. Cần cân nhắc điều trị gián đoạn bằng tenofovir disoproxil fumarat ở bệnh nhân người lớn có độ thanh thải creatinin giảm xuống < 50 ml/phút hoặc giảm photphat huyết thanh xuống < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Cũng nên cân nhắc điều trị gián đoạn bằng tenofovir disoproxil fumarat trong trường hợp suy giảm chức năng thận tiến triển khi chưa xác định được nguyên nhân nào khác.

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

- Nên tránh sử dụng tenofovir disoproxil fumarat với 1 thuốc gây độc cho thận (ví dụ: aminoglycoside, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2). Nếu không tránh được việc sử dụng đồng thời với các thuốc gây độc thận, cần theo dõi chức năng thận hàng tuần.

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

- Nguy cơ suy thận cao hơn đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil fumarat kết hợp với thuốc ức chế protease tăng cường ritonavir hoặc cobicistat. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận ở những bệnh nhân này. Ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ thận, cần đánh giá thận việc dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat với thuốc tăng cường chất ức chế protease.



- Tenofovir disoproxil fumarat chưa được đánh giá lâm sàng ở những bệnh nhân dùng các sản phẩm thuốc cùng đường thải trừ qua thận, bao gồm protein vận chuyển chất vận chuyển anion hữu cơ ở người (hOAT) 1 và 3 hoặc MRP 4 (ví dụ: cidofovir). Các protein vận chuyển thận này có thể chịu trách nhiệm cho bài tiết ống dẫn và một phần giúp đào thải tenofovir và cidofovir trong thận. Do đó, được động học của các sản phẩm thuốc này, được tiết ra bởi cùng một con đường thận bao gồm các protein vận chuyển hOAT 1 và 3 hoặc MRP 4, có thể thay đổi nếu chúng được sử dụng đồng thời. Trừ khi cần thiết, không khuyến cáo sử dụng đồng thời các thuốc có cùng đường thải trừ qua thận, nhưng nếu không thể tránh khỏi việc sử dụng đồng thời, cần theo dõi chức năng thận hàng tuần.

#### *Suy thận*

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

*Bệnh nhân người lớn có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút, bao gồm cả bệnh nhân chạy thận nhân tạo:*

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

#### *Ảnh hưởng trên xương*

Các bất thường về xương như nhuyễn xương có thể biểu hiện như đau xương dai dẳng hoặc nặng hơn và không thường xuyên góp phần gây gãy xương có thể liên quan đến bệnh ống thận gần do tenofovir disoproxil fumarat gây ra.

Giảm mật độ xương (BMD) đã được quan sát thấy với tenofovir disoproxil trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng kéo dài đến 144 tuần ở bệnh nhân nhiễm HIV hoặc HBV). Các BMD giảm này thường được cải thiện sau khi ngừng điều trị.

Trong các nghiên cứu khác, sự giảm rõ rệt nhất của BMD được thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat như một phần của phác đồ có chứa chất 1m tăng cường ức chế protease. Nhìn chung, xét đến các bất thường về xương liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat và những hạn chế của dữ liệu dài hạn về tác động của tenofovir disoproxil fumarat đối với sức khỏe xương và nguy cơ gãy xương, cần xem xét các phác đồ điều trị thay thế cho bệnh nhân loãng xương hoặc có tiền sử gãy xương.

Nếu nghi ngờ hoặc phát hiện bất thường về xương thì cần tham khảo ý kiến thích hợp.

#### *Ảnh hưởng đến thận và xương ở trẻ em*

Chưa chắc chắn về sự liên quan đến tác động lâu dài của độc tính xương và thận. Hơn nữa, không thể xác định đầy đủ khả năng đảo ngược của độc tính thận. Do đó, một phương pháp tiếp cận đa ngành được khuyến nghị để cân nhắc đầy đủ trên cơ sở từng trường hợp cụ thể về cân bằng lợi ích / rủi ro của điều trị, quyết định theo dõi thích hợp trong quá trình điều trị (bao gồm cả quyết định ngừng điều trị) và xem xét sự cần thiết phải bổ sung.

#### *Ảnh hưởng đến thận*

Các phản ứng có hại cho thận trên ống thận gần đã được báo cáo ở bệnh nhân nhiễm HIV-1 từ 2 đến < 12 tuổi trong nghiên cứu lâm sàng GS-US-104-0352.

#### *Theo dõi chức năng thận*

Cần đánh giá chức năng thận (độ thanh thải creatinin và phosphat huyết thanh) trước khi điều trị và theo dõi trong quá trình điều trị như ở người lớn.

#### *Đánh giá chức năng thận*



Nếu phosphate huyết thanh  $< 3,0$  mg/dl ( $0,96$  mmol/l) ở bất kỳ bệnh nhân nhi nào đang dùng tenofovir disoproxil fumarat, cần đánh giá lại chức năng thận trong vòng 1 tuần, bao gồm đo glucose trong máu, kali trong máu và nồng độ glucose nước tiểu. Nếu nghi ngờ hoặc phát hiện bất thường thận thì cần tham khảo ý kiến bác sĩ chuyên khoa thận để xem xét việc ngưng điều trị tenofovir disoproxil fumarat. Cũng nên cân nhắc điều trị gián đoạn bằng tenofovir disoproxil trong trường hợp suy giảm chức năng thận tiến triển khi chưa xác định được nguyên nhân nào khác.

#### *Dùng đồng thời các thuốc và nguy cơ nhiễm độc thận*

Các khuyến nghị tương tự cũng áp dụng như ở người lớn (xem ở trên).

#### *Suy thận*

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

#### *Ảnh hưởng trên xương*

Tenofovir disoproxil fumarat có thể làm giảm BMD. Ảnh hưởng của những thay đổi liên quan đến tenofovir disoproxil trong BMD đối với sức khỏe xương lâu dài và nguy cơ gãy xương trong tương lai là không chắc chắn.

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

#### **Bệnh gan**

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

Có rất ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat ở những bệnh nhân nhiễm HBV mắc bệnh gan mất bù và những người có điểm Child-Pugh-Turcotte (CPT)  $> 9$ . Những bệnh nhân này có thể có nguy cơ cao bị các phản ứng có hại nghiêm trọng ở gan hoặc thận. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ các thông số gan mật và thận ở nhóm bệnh nhân này.

#### *Các đợt cấp của viêm gan*

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

Bùng phát sau khi ngừng điều trị: Đợt cấp của viêm gan cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân đã ngừng điều trị viêm gan B. Các đợt cấp sau điều trị thường liên quan đến sự gia tăng DNA HBV và đa số là tự hạn chế. Tuy nhiên, các đợt cấp nghiêm trọng, bao gồm cả tử vong đã được báo cáo. Cần theo dõi chức năng gan trên cả theo dõi lâm sàng và xét nghiệm trong ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị viêm gan B. Nếu thích hợp, có thể tiếp tục điều trị viêm gan B. Ở những bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, không khuyến cáo ngừng điều trị vì đợt cấp của viêm gan sau điều trị có thể dẫn đến gan mất bù.

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

**Đồng nhiễm viêm gan C hoặc D:** Không có dữ liệu về hiệu quả của tenofovir ở bệnh nhân đồng nhiễm vi-rút viêm gan C hoặc D.

**Đồng nhiễm HIV-1 và viêm gan B:** Do nguy cơ phát triển kháng virus HIV, tenofovir disoproxil fumarat chỉ nên được sử dụng như 1 phần của phác đồ kết hợp kháng retrovirus ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV. Bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan trước đó, bao gồm viêm gan mạn tính đang hoạt động, có gia tăng tần suất bất thường chức năng gan trong liệu pháp kháng retrovirus kết hợp (CART) cần được giám sát. Nếu có bằng chứng về bệnh gan xấu đi ở những bệnh nhân này, phải xem xét ngừng hoặc ngừng điều trị. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng sự gia tăng ALT có thể là một phần



của quá trình thanh thải HBV trong quá trình điều trị bằng tenofovir, xem ở trên *Các đợt cấp của viêm gan*.

### **Sử dụng với một số thuốc kháng vi-rút vi-rút viêm gan C**

Sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil với ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir đã được chứng minh là làm tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương, đặc biệt là khi được sử dụng cùng với phác đồ HIV có chứa tenofovir disoproxil fumarate và thuốc tăng cường được đồng học (ritonavir hoặc cobicistat). Tính an toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi dùng cùng ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir và một chất tăng cường được đồng học vẫn chưa được thiết lập. Cần xem xét các nguy cơ và lợi ích tiềm ẩn liên quan đến việc sử dụng đồng thời ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir với tenofovir disoproxil được dùng kết hợp với thuốc ức chế protease HIV tăng cường (ví dụ: atazanavir hoặc darunavir), đặc biệt là ở những bệnh nhân có nguy cơ rối loạn chức năng thận cao. Bệnh nhân dùng ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir đồng thời với tenofovir disoproxil và thuốc ức chế protease HIV tăng cường cần được theo dõi các phản ứng có hại liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat.

### **Cân nặng và các thông số trao đổi chất**

Sự gia tăng cân nặng và nồng độ lipid, glucose trong máu có thể xảy ra trong quá trình điều trị kháng retrovirus. Những thay đổi này có thể một phần liên quan đến việc kiểm soát bệnh tật và lối sống. Đối với tăng lipid máu, trong một số trường hợp có bằng chứng về hiệu quả điều trị, trong khi đối với tăng cân không có bằng chứng liên quan rõ rệt với bất kỳ phương pháp điều trị cụ thể nào. Để theo dõi lipid máu và glucose, nên tham khảo các hướng dẫn điều trị HIV đã được thiết lập. Rối loạn lipid máu cần được quản lý thích hợp trên lâm sàng.

### **Rối loạn chức năng ty thể sau khi tiếp xúc với thuốc trong tử cung**

Các chất tương tự nucleotide có thể ảnh hưởng đến chức năng ty thể ở một mức độ khác nhau, điều này rõ rệt nhất với stavudin, didanosin và zidovudin. Đã có báo cáo về rối loạn chức năng ty thể ở trẻ sơ sinh âm tính với HIV tiếp xúc với các chất tương tự nucleosid *trong tử cung* và/hoặc sau sinh; chủ yếu liên quan đến điều trị bằng phác đồ có chứa zidovudine. Các phản ứng có hại chính được báo cáo là rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính) và rối loạn chuyển hóa (tăng lactatemia, tăng mỡ máu). Những rối loạn này thường là tạm thời. Rối loạn thần kinh khởi phát muộn được báo cáo là hiếm gặp (tăng trương lực, co giật, hành vi bất thường) dù chưa xác định là thoáng qua hay vĩnh viễn. Những biểu hiện này cần được xem xét đối với bất kỳ trẻ nào tiếp xúc với các chất tương tự nucleotide *trong tử cung* mà có biểu hiện lâm sàng nặng không rõ nguyên nhân, đặc biệt là các triệu chứng về thần kinh. Những biểu hiện này không ảnh hưởng đến các khuyến nghị hiện tại về việc sử dụng liệu pháp kháng retrovirus ở phụ nữ mang thai để ngăn ngừa lây nhiễm HIV.

### **Hội chứng tái kích hoạt miễn dịch**

Ở những bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nặng tại thời điểm thực hiện CART, phản ứng viêm với các mầm bệnh cơ hội còn sót lại có thể gây ra các tình trạng lâm sàng nghiêm trọng, hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng. Thông thường, những phản ứng này đã được quan sát thấy trong vài tuần hoặc tháng đầu tiên kể từ khi bắt đầu CART. Các ví dụ liên quan là viêm võng mạc do cytomegalovirus, nhiễm trùng mycobacteria toàn thân và/hoặc khu trú, và viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*.

Bất kỳ triệu chứng viêm nào cũng cần được đánh giá và điều trị khi cần thiết.

Các rối loạn tự miễn dịch (chẳng hạn như bệnh Graves và viêm gan tự miễn) cũng đã được báo cáo là xảy ra khi tái kích hoạt miễn dịch; tuy nhiên, thời gian khởi phát được báo cáo có thể khác nhau và những biến cố này có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

### **Hội tử xương**



Mặc dù căn nguyên do nhiều yếu tố (bao gồm sử dụng corticosteroid, uống rượu, suy giảm miễn dịch nặng, người có chỉ số khối cơ thể cao), các trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo, đặc biệt là ở những bệnh nhân mắc bệnh HIV tiến triển và/hoặc phơi nhiễm lâu dài với CART. Bệnh nhân nên được tư vấn y tế nếu bị đau khớp, cứng khớp hoặc khó cử động.

#### **Người cao tuổi**

Tenofovir disoproxil fumarat chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân trên 65 tuổi. Bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận; Do đó, cần thận trọng khi điều trị tenofovir disoproxil cho bệnh nhân cao tuổi.

#### **Cảnh báo tá dược Natri:**

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

### **10. Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú**

#### **Thời kỳ mang thai**

Một lượng lớn dữ liệu về phụ nữ mang thai (hơn 1.000 kết quả mang thai) cho thấy không có dị tật hoặc độc tính thai nhi/sơ sinh liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy độc tính sinh sản. Có thể cân nhắc sử dụng Alakavir trong thời kỳ mang thai nếu cần thiết.

Trong các tài liệu, việc tiếp xúc với tenofovir disoproxil trong ba tháng thứ ba của thai kỳ đã được chứng minh là làm giảm nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con nếu dùng tenofovir disoproxil cho người mẹ, bên cạnh globulin miễn dịch viêm gan B và vắc-xin viêm gan B ở trẻ sơ sinh.

Trong ba thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, tổng cộng 327 phụ nữ mang thai bị nhiễm HBV mạn tính được dùng tenofovir disoproxil (245 mg) 1 lần/ngày từ tuần thứ 28 đến tuần 32 của thai kỳ cho đến 1 đến 2 tháng sau sinh; mẹ và trẻ sơ sinh được theo dõi tới 12 tháng sau khi sinh. Không có dữ liệu an toàn nào xuất hiện từ những dữ liệu này.

#### **Thời kỳ cho con bú**

Nói chung, nếu trẻ sơ sinh được quản lý đầy đủ để phòng ngừa viêm gan B khi sinh, người mẹ bị viêm gan B có thể cho con bú.

Tenofovir bài tiết qua sữa mẹ ở mức độ rất thấp và việc trẻ sơ sinh tiếp xúc qua sữa mẹ được coi là không đáng kể. Mặc dù dữ liệu dài hạn còn hạn chế, nhưng không có phản ứng có hại nào được báo cáo ở trẻ bú mẹ và các bà mẹ nhiễm HBV sử dụng tenofovir disoproxil có thể cho con bú.

Để tránh lây truyền HIV cho trẻ sơ sinh, phụ nữ nhiễm HIV không nên cho trẻ bú mẹ.

#### **Khả năng sinh sản**

Dữ liệu lâm sàng liên quan đến tác dụng của tenofovir disoproxil đối với khả năng sinh sản còn hạn chế. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại của tenofovir disoproxil fumarate đối với khả năng sinh sản.

### **11. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, bệnh nhân cần được thông báo rằng chóng mặt đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat.

### **12. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

#### **Tương tác thuốc:**

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

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

#### **Sử dụng đồng thời không được khuyến khích**

Alakavir không nên dùng đồng thời với các thuốc khác có chứa tenofovir disoproxil fumarat hoặc tenofovir alafenamide.



Tenofovir disoproxil fumarate không nên dùng đồng thời với adefovir dipivoxil.

#### Didanosin

Không khuyến cáo dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat và didanosin.

#### Các thuốc thải trừ qua thận

Vì tenofovir chủ yếu được đào thải bởi thận, nên việc sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh để tiết ống chủ động thông qua các protein vận chuyển hOAT 1, hOAT 3 hoặc MRP 4 (ví dụ: cidofovir) có thể làm tăng nồng độ tenofovir trong huyết thanh và/hoặc các thuốc được dùng đồng thời.

Nên tránh sử dụng tenofovir disoproxil khi sử dụng đồng thời hoặc gần đây sử dụng thuốc gây độc cho thận. Một số ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn, aminoglycoside, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2.

Tacrolimus có thể ảnh hưởng đến chức năng thận, nên theo dõi chặt chẽ khi dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat.

#### Các tương tác khác

Tương tác giữa tenofovir disoproxil và các sản phẩm thuốc khác được liệt kê trong Bảng 1 dưới đây (tăng được biểu thị là " ↑ ", giảm là " ↓ ", không thay đổi là " ↔ ", hai lần mỗi ngày là " b.i.d. ", và một lần mỗi ngày là " q.d. ").

**Bảng 1: Tương tác giữa tenofovir disoproxil và các thuốc khác**

| Sản phẩm thuốc theo vùng điều trị (liều tính bằng mg) | Ảnh hưởng đến nồng độ thuốc<br>Thay đổi phần trăm trung bình trong AUC, C <sub>Max</sub> , C <sub>Phút</sub>                                                              | Khuyến cáo liên quan đến việc dùng đồng thời với 300 mg tenofovir disoproxil fumarat                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>THUỐC CHỐNG NHIỄM TRÙNG</b>                        |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                       |
| <b>Thuốc kháng retrovirus</b>                         |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                       |
| <b>Chất ức chế protease</b>                           |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                       |
| Atazanavir/Ritonavir/<br>(300 q.d. / 100q.d.)         | Atazanavir:<br>AUC: ↓ 25%<br>C <sub>Max</sub> : ↓ 28%<br>C <sub>Phút</sub> : ↓ 26%<br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 37%<br>C <sub>Max</sub> : ↑ 34%<br>C <sub>Phút</sub> : ↑ 29%   | Không nên điều chỉnh liều. Sự gia tăng phơi nhiễm tenofovir có thể làm tăng các tác dụng phụ liên quan đến tenofovir, bao gồm rối loạn thận.<br>Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận. |
| Lopinavir / Ritonavir /<br>(400 b.i.d./100 b.i.d.)    | Lopinavir/ritonavir:<br>Không ảnh hưởng đáng kể đến các thông số PK lopinavir/ritonavir.<br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 32%<br>C <sub>Max</sub> : ↔<br>C <sub>Phút</sub> : ↑ 51% | Không nên điều chỉnh liều. Sự gia tăng phơi nhiễm tenofovir có thể làm tăng các tác dụng phụ liên quan đến tenofovir, bao gồm rối loạn thận.<br>Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận. |
| Darunavir/Ritonavir/ (300/100 b.i.d)                  | Darunavir:<br>Không ảnh hưởng đáng kể đến các                                                                                                                             | Không nên điều chỉnh liều. Sự gia tăng phơi nhiễm tenofovir có thể làm tăng các tác dụng phụ liên quan đến                                                                            |



|                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                          | thông số darunavir / ritonavir PK.<br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 22%<br>C <sub>phối</sub> : ↑ 37%                                                                                                                                                                                         | tenofovir, bao gồm rối loạn thận.<br>Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>NRTIs</b>                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Didanosin                                                                                                                                                                | Sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil và didanosine dẫn đến tăng 40-60% phơi nhiễm toàn thân với didanosin.                                                                                                                                                                        | Không khuyến cáo dùng đồng thời tenofovir disoproxil và didanosine.<br>Tăng phơi nhiễm toàn thân với didanosin có thể làm tăng các phản ứng có hại liên quan đến didanosin. Hiếm khi, viêm tụy và nhiễm toan lactic, đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo. Dùng đồng thời tenofovir disoproxil và didanosine với liều 400 mg mỗi ngày có liên quan đến việc giảm đáng kể số lượng tế bào CD4, có thể là do tương tác nội bào làm tăng didanosine phosphoryl hóa (tức là hoạt động). Giảm liều 250 mg didanosine dùng đồng thời với liệu pháp tenofovir disoproxil có liên quan đến các báo cáo về tỷ lệ thất bại điều trị trong một số kết hợp đã thử nghiệm để điều trị nhiễm HIV-1. |
| Adefovir dipivoxil                                                                                                                                                       | AUC: ↔<br>C <sub>Max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                                      | Tenofovir disoproxil không nên dùng đồng thời với adefovir dipivoxil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Entecavir                                                                                                                                                                | AUC: ↔<br>C <sub>Max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                                      | Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng khi tenofovir disoproxil được dùng đồng thời với entecavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Thuốc kháng virus viêm gan C</b>                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ledipasvir / Sofosbuvir (90 mg / 400 mg q.d) +<br>Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d/100 mg q.d) +<br>Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup> | Ledipasvir:<br>AUC: ↑ 96%<br>C <sub>Max</sub> : ↑ 68%<br>C <sub>phối</sub> : ↑ 118%<br>Sofosbuvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>Max</sub> : ↔<br>Mã GS-331007 <sup>2</sup> :<br>AUC: ↔<br>C <sub>Max</sub> : ↔<br>C <sub>phối</sub> : ↑ 42%<br>Atazanavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>Max</sub> : ↔ | Tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương do dùng đồng thời tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir và atazanavir/ritonavir có thể làm tăng các phản ứng có hại liên quan đến tenofovir disoproxil, bao gồm rối loạn thận. Tính an toàn của tenofovir disoproxil khi sử dụng với ledipasvir/sofosbuvir và thuốc tăng cường dược động học (ví dụ: ritonavir hoặc cobicistat) chưa được xác định.<br>Cần thận trọng khi sử dụng kết hợp với việc theo dõi thận thường xuyên,                                                                                                                                                                                                         |



|                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                           | <p><math>C_{\text{Phút}}</math>: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{\text{Max}}</math>: ↔</p> <p><math>C_{\text{Phút}}</math>: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabine:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{\text{Max}}</math>: ↔</p> <p><math>C_{\text{Phút}}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{\text{Max}}</math>: ↑ 47%</p> <p><math>C_{\text{Phút}}</math>: ↑ 47%</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>nếu không có các lựa chọn thay thế khác</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p>Ledipasvir / Sofosbuvir (90 mg / 400 mg q.d) +</p> <p>Darunavir / Ritonavir (800 mg q.d / 100 mg q.d) +</p> <p>Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p> | <p>Ledipasvir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{\text{Max}}</math>: ↔</p> <p><math>C_{\text{Phút}}</math>: ↔</p> <p>Sofosbuvir:</p> <p>AUC: ↓ 27%</p> <p><math>C_{\text{Max}}</math>: ↓ 37%</p> <p>Mã GS-331007<sup>2</sup>:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{\text{Max}}</math>: ↔</p> <p><math>C_{\text{Phút}}</math>: ↔</p> <p>Darunavir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{\text{Max}}</math>: ↔</p> <p><math>C_{\text{Phút}}</math>: ↔</p> <p>Ritonavir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{\text{Max}}</math>: ↔</p> <p><math>C_{\text{Phút}}</math>: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabine:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{\text{Max}}</math>: ↔</p> <p><math>C_{\text{Phút}}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:</p> <p>AUC: ↑ 50%</p> <p><math>C_{\text{Max}}</math>: ↑ 64%</p> <p><math>C_{\text{Phút}}</math>: ↑ 59%</p> | <p>Tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương do dùng đồng thời tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir và darunavir/ritonavir có thể làm tăng các phản ứng có hại liên quan đến tenofovir disoproxil, bao gồm cả rối loạn thận. Tính an toàn của tenofovir disoproxil khi sử dụng với ledipasvir/sofosbuvir và thuốc tăng cường được động học (ví dụ: ritonavir hoặc cobicistat) chưa được xác định.</p> <p>Cần thận trọng khi sử dụng kết hợp với việc theo dõi thận thường xuyên, nếu không có các lựa chọn thay thế khác</p> |
| <p>Ledipasvir / Sofosbuvir (90 mg / 400 mg q.d) +</p> <p>Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir disoproxil (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d)</p>                                              | <p>Ledipasvir:</p> <p>AUC: ↓ 34%</p> <p><math>C_{\text{Max}}</math>: ↓ 34%</p> <p><math>C_{\text{Phút}}</math>: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{\text{Max}}</math>: ↔</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>Không nên điều chỉnh liều. Sự gia tăng tiếp xúc với tenofovir có thể làm tăng các phản ứng bất lợi liên quan đến tenofovir disoproxil, bao gồm cả rối loạn thận. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                    | <p>Mã GS-331007<sup>2</sup>:<br/> AUC: ↔<br/> C<sub>Max</sub>: ↔<br/> C<sub>Phút</sub>: ↔<br/> Efavirenz:<br/> AUC: ↔<br/> C<sub>Max</sub>: ↔<br/> C<sub>Phút</sub>: ↔<br/> Emtricitabine:<br/> AUC: ↔<br/> C<sub>Max</sub>: ↔<br/> C<sub>Phút</sub>: ↔<br/> Tenofovir:<br/> AUC: ↑ 98%<br/> C<sub>Max</sub>: ↑ 79%<br/> C<sub>Phút</sub>: ↑ 163%</p>                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                               |
| <p>Ledipasvir / Sofosbuvir (90 mg / 400 mg q.d) +<br/> Emtricitabine/Rilpivirin/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>                | <p>Ledipasvir:<br/> AUC: ↔<br/> C<sub>Max</sub>: ↔<br/> C<sub>Phút</sub>: ↔<br/> Sofosbuvir:<br/> AUC: ↔<br/> C<sub>Max</sub>: ↔<br/> Mã GS-331007<sup>2</sup>:<br/> AUC: ↔<br/> C<sub>Max</sub>: ↔<br/> C<sub>Phút</sub>: ↔<br/> Emtricitabine:<br/> AUC: ↔<br/> C<sub>Max</sub>: ↔<br/> C<sub>Phút</sub>: ↔<br/> Rilpivirine:<br/> AUC: ↔<br/> C<sub>Max</sub>: ↔<br/> C<sub>Phút</sub>: ↔<br/> Tenofovir:<br/> AUC: ↑ 40%<br/> C<sub>Max</sub>: ↔<br/> C<sub>Phút</sub>: ↑ 91%</p> | <p>Không nên điều chỉnh liều. Sự gia tăng tiếp xúc với tenofovir có thể làm tăng các phản ứng bất lợi liên quan đến tenofovir disoproxil, bao gồm cả rối loạn thận. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.</p> |
| <p>Ledipasvir / Sofosbuvir (90 mg / 400 mg q.d) +<br/> Dolutegravir (50 mg q.d) +<br/> Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p> | <p>Sofosbuvir:<br/> AUC: ↔<br/> Tối đa: ↔<br/> Mã GS-331007<sup>2</sup>:<br/> AUC: ↔<br/> Tối đa: ↔<br/> C<sub>min</sub>: ↔<br/> Ledipasvir:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Không nên điều chỉnh liều. Sự gia tăng tiếp xúc với tenofovir có thể làm tăng các phản ứng bất lợi liên quan đến tenofovir disoproxil, bao gồm cả rối loạn thận. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.</p> |



|                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                          | <p>AUC: ↔<br/> Tối đa: ↔<br/> Cmin: ↔<br/> Dolutegravir<br/> AUC: ↔<br/> Tối đa: ↔<br/> Cmin: ↔<br/> Emtricitabine:<br/> AUC: ↔<br/> Tối đa: ↔<br/> Cmin: ↔<br/> Tenofovir:<br/> AUC: ↑ 65%<br/> Cmax: ↑ 61%<br/> Cmin: ↑ 115%</p>                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>Sofosbuvir / Velpatasvir (400 mg / 100 mg q.d) +<br/> Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d/100 mg q.d) +<br/> Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p> | <p>Sofosbuvir:<br/> AUC: ↔<br/> Tối đa: ↔<br/> Mã GS-331007<sup>2</sup>:<br/> AUC: ↔<br/> Tối đa: ↔<br/> Cmin: ↑ 42%<br/> Velpatasvir:<br/> AUC: ↑ 142%<br/> Cmax: ↑ 55%<br/> Cmin: ↑ 301%<br/> Atazanavir:<br/> AUC: ↔<br/> Tối đa: ↔<br/> Cmin: ↑ 39%<br/> Ritonavir:<br/> AUC: ↔<br/> Tối đa: ↔<br/> Cmin: ↑ 29%<br/> Emtricitabine:<br/> AUC: ↔<br/> Tối đa: ↔<br/> Cmin: ↔<br/> Tenofovir:<br/> AUC: ↔<br/> Cmax: ↑ 55%<br/> Cmin: ↑ 39%</p> | <p>Tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương do dùng đồng thời tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir và atazanavir/ritonavir có thể làm tăng các phản ứng có hại liên quan đến tenofovir disoproxil, bao gồm cả rối loạn thận. Tính an toàn của tenofovir disoproxil khi sử dụng với sofosbuvir/velpatasvir và thuốc tăng cường được động học (ví dụ: ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập.<br/> Cần thận trọng khi sử dụng kết hợp với việc theo dõi thận thường xuyên</p> |
| <p>Sofosbuvir / Velpatasvir (400 mg / 100 mg q.d) +<br/> Darunavir / Ritonavir (800 mg q.d / 100 mg q.d) +<br/> Emtricitabine/Tenofovir disoproxil</p>                   | <p>Sofosbuvir:<br/> AUC: ↓ 28%<br/> Cmax: ↓ 38%<br/> Mã GS-331007<sup>2</sup>:<br/> AUC: ↔</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Tăng nồng độ Tenofovir trong huyết tương do dùng đồng thời tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir và darunavir/ritonavir có thể làm tăng các phản ứng có hại liên quan đến</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (200 mg/245 mg q.d.)                                                                                                                                               | <p>Tối đa: ↔<br/> Cmin: ↔<br/> Velpatasvir:<br/> AUC: ↔<br/> Cmax: ↓ 24%<br/> Cmin: ↔<br/> Darunavir:<br/> AUC: ↔<br/> Tối đa: ↔<br/> Cmin: ↔<br/> Ritonavir:<br/> AUC: ↔<br/> Tối đa: ↔<br/> Cmin: ↔<br/> Emtricitabine:<br/> AUC: ↔<br/> Tối đa: ↔<br/> Cmin: ↔<br/> Tenofovir:<br/> AUC: ↑ 39%<br/> Cmax: ↑ 55%<br/> Cmin: ↑ 52%</p>                                                                             | <p>tenofovir disoproxil, bao gồm cả rối loạn thận. Tính an toàn của tenofovir disoproxil khi sử dụng với sofosbuvir/velpatasvir và thuốc tăng cường được động học (ví dụ: ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập.<br/> Cần thận trọng khi sử dụng kết hợp với việc theo dõi thận thường xuyên</p>                                                                                                                                                                                  |
| <p>Sofosbuvir / Velpatasvir (400 mg / 100 mg q.d) +<br/> Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) +<br/> Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245mg q.d)</p> | <p>Sofosbuvir:<br/> AUC: ↓ 29%<br/> Cmax: ↓ 41%<br/> Mã GS-331007<sup>2</sup>:<br/> AUC: ↔<br/> Tối đa: ↔<br/> Cmin: ↔<br/> Velpatasvir:<br/> AUC: ↔<br/> Cmax: ↓ 30%<br/> Cmin: ↑ 63%<br/> Lopinavir:<br/> AUC: ↔<br/> Tối đa: ↔<br/> Cmin: ↔<br/> Ritonavir:<br/> AUC: ↔<br/> Tối đa: ↔<br/> Cmin: ↔<br/> Emtricitabine:<br/> AUC: ↔<br/> Tối đa: ↔<br/> Cmin: ↔<br/> Tenofovir:<br/> AUC: ↔<br/> Cmax: ↑ 42%</p> | <p>Tăng nồng độ Tenofovir trong huyết tương do dùng đồng thời tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir và lopinavir/ritonavir có thể làm tăng các phản ứng có hại liên quan đến tenofovir disoproxil, bao gồm cả rối loạn thận. Tính an toàn của tenofovir disoproxil khi sử dụng với sofosbuvir/velpatasvir và thuốc tăng cường được động học (ví dụ: ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập.<br/> Cần thận trọng khi sử dụng kết hợp với việc theo dõi thận thường xuyên</p> |



|                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                             | Cmin: ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                            |
| Sofosbuvir / Velpatasvir (400 mg / 100 mg q.d) +<br>Raltegravir (400 mg b.i.d) +<br>Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) | Sofosbuvir:<br>AUC: ↔<br>Tối đa: ↔<br>Mã GS-331007 <sup>2</sup> :<br>AUC: ↔<br>Tối đa: ↔<br>Cmin: ↔<br>Velpatasvir:<br>AUC: ↔<br>Tối đa: ↔<br>Cmin: ↔<br>Raltegravir:<br>AUC: ↔<br>Tối đa: ↔<br>Cmin: ↓ 21%<br>Emtricitabine:<br>AUC: ↔<br>Tối đa: ↔<br>Cmin: ↔<br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 40%<br>Cmax: ↑ 46%<br>Cmin: ↑ 70%        | Không nên điều chỉnh liều. Sự gia tăng phơi nhiễm của tenofovir có thể làm tăng các phản ứng bất lợi liên quan đến Tenofovir disoproxil, bao gồm cả rối loạn thận.<br>Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận |
| Sofosbuvir / Velpatasvir (400 mg / 100 mg q.d) +<br>Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir disoproxil (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d)         | Sofosbuvir:<br>AUC: ↔<br>Cmax: ↑ 38%<br>Mã GS-331007 <sup>2</sup> :<br>AUC: ↔<br>Tối đa: ↔<br>Cmin: ↔<br>Velpatasvir:<br>AUC: ↓ 53%<br>Cmax: ↓ 47%<br>Cmin: ↓ 57%<br>Efavirenz:<br>AUC: ↔<br>Tối đa: ↔<br>Cmin: ↔<br>Emtricitabine:<br>AUC: ↔<br>Tối đa: ↔<br>Cmin: ↔<br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 81%<br>Cmax: ↑ 77%<br>Cmin: ↑ 121% | Dùng đồng thời sofosbuvir/velpatasvir và efavirenz dự kiến sẽ làm giảm nồng độ velpatasvir trong huyết tương. Không khuyến cáo dùng đồng thời sofosbuvir/velpatasvir với phác đồ có chứa efavirenz.        |

|                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Sofosbuvir / Velpatasvir (400 mg / 100 mg q.d) +<br/>Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>                                                                                     | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>Tối đa: ↔<br/>Mã GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>Tối đa: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>Velpatasvir:<br/>AUC: ↔<br/>Tối đa: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>Emtricitabine:<br/>AUC: ↔<br/>Tối đa: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>Rilpivirine:<br/>AUC: ↔<br/>Tối đa: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>Tenofovir:<br/>AUC: ↑ 40%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 44%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 84%</p>                                                                                 | <p>Không nên điều chỉnh liều. Sự gia tăng tiếp xúc với tenofovir có thể làm tăng các phản ứng bất lợi liên quan đến Tenofovir disoproxil, bao gồm cả rối loạn thận.<br/>Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>Sofosbuvir / Velpatasvir / Voxilaprevir (400 mg / 100 mg / 100 mg + 100 mg q.d<sup>3</sup> +<br/>Darunavir (800 mg q.d) +<br/>Ritonavir (100 mg q.d) +<br/>Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p> | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 30%<br/>C<sub>min</sub>: N / A<br/>GS-331007<sup>2</sup>:<br/>AUC: ↔<br/>Tối đa: ↔<br/>C<sub>min</sub>: N / A<br/>Velpatasvir:<br/>AUC: ↔<br/>Tối đa: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>Voxilaprevir:<br/>AUC: ↑ 143%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 72%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 300%<br/>Darunavir:<br/>AUC: ↔<br/>Tối đa: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 34%<br/>Ritonavir:<br/>AUC: ↑ 45%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 60%<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>Emtricitabine:</p> | <p>Tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương do dùng đồng thời Tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxila previr và darunavir/ritonavir có thể làm tăng các phản ứng có hại liên quan đến tenofovir disoproxil, bao gồm cả rối loạn thận.<br/>Tính an toàn của tenofovir disoproxil khi sử dụng với sofosbuvir/velpatasvir/voxila previr và thuốc tăng cường được động học (ví dụ: ritonavir hoặc cobicistat) vẫn chưa được thiết lập.<br/>Cần thận trọng khi sử dụng kết hợp với việc theo dõi thận thường xuyên</p> |



|                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                   | AUC: ↔<br>Tối đa: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 39%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 48%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 47%                                                                                                                                                                                                                           |                            |
| Sofosbuvir (400 mg q.d) +<br>Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir<br>disoproxil (600 mg / 200 mg / 245<br>mg q.d | Sofosbuvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↓ 19%<br>Mã GS-331007 <sup>2</sup> :<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↓ 23%<br>Efavirenz:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>phút</sub> : ↔<br>Emtricitabine:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>phút</sub> : ↔<br>Tenofovir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 25%<br>C <sub>phút</sub> : ↔ | Không cần điều chỉnh liều. |

<sup>1</sup> Dữ liệu được tạo ra từ việc dùng đồng thời với ledipasvir / sofosbuvir. Sử dụng cách nhau 12 giờ cho kết quả tương tự.

<sup>2</sup> Chất chuyển hóa tuần hoàn chủ yếu của sofosbuvir.

<sup>3</sup> Nghiên cứu được thực hiện với voxilaprevir bổ sung 100 mg để đạt được mức phơi nhiễm voxilaprevir dự kiến ở bệnh nhân nhiễm HCV.

#### Các nghiên cứu được thực hiện với các sản phẩm thuốc khác

Không có tương tác được động học có ý nghĩa lâm sàng khi tenofovir disoproxil fumarate được dùng đồng thời với emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (tăng cường ritonavir), methadone, ribavirin, rifampicin, tacrolimus, hoặc thuốc tránh thai nội tiết tố norgestimate/ethinyl oestradiol.

Tenofovir disoproxil fumarat nên được dùng cùng với thức ăn, vì thức ăn làm tăng sinh khả dụng của tenofovir

#### Tương kỵ:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác

#### 13. Tác dụng không mong muốn

Tóm tắt hồ sơ an toàn

**HIV-1 và viêm gan B:** Ở những bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil fumarat, các biến cố hiếm gặp như suy thận, suy thận và bệnh ống thận gần (bao gồm cả hội chứng Fanconi) đôi khi dẫn đến bất thường xương (ít khi góp phần gây gãy xương) đã được báo cáo. Theo dõi chức năng thận được khuyến cáo cho bệnh nhân dùng Alakavir.

**HIV-1:** Khoảng 1/3 số bệnh nhân có thể bị phản ứng bất lợi sau khi điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarate kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Những phản ứng này thường là

các biến cố đường tiêu hóa nhẹ đến trung bình. Khoảng 1% bệnh nhân trưởng thành được điều trị bằng tenofovir disoproxil ngừng điều trị do các biến cố đường tiêu hóa.

**Viêm gan B:** Khoảng 1/4 số bệnh nhân có thể gặp các phản ứng có hại sau khi điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat, hầu hết trong số đó là nhẹ. Trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân nhiễm HBV, phản ứng có hại thường xuyên nhất đối với tenofovir disoproxil là buồn nôn (5,4%).

Đợt cấp của viêm gan đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang điều trị cũng như ở những bệnh nhân đã ngừng điều trị viêm gan B.

#### **Tóm tắt các phản ứng có hại**

Đánh giá các phản ứng có hại đối với tenofovir disoproxil dựa trên dữ liệu an toàn từ các nghiên cứu lâm sàng và quá trình sau khi lưu hành thuốc. Tất cả các phản ứng có hại được trình bày trong Bảng 2.

**Nghiên cứu lâm sàng HIV-1:** Đánh giá các phản ứng có hại từ dữ liệu nghiên cứu lâm sàng HIV-1 dựa trên kinh nghiệm trong hai nghiên cứu ở 653 bệnh nhân có kinh nghiệm điều trị được điều trị bằng tenofovir disoproxil ( $n = 443$ ) hoặc giả được ( $n = 210$ ) kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác trong 24 tuần và cũng trong một nghiên cứu có đối chứng mù đôi, trong đó 600 bệnh nhân chưa điều trị được điều trị bằng tenofovir disoproxil 245 mg ( $n = 299$ ) hoặc stavudine ( $n = 301$ ) kết hợp với lamivudine và efavirenz trong 144 tuần.

**Nghiên cứu lâm sàng viêm gan B:** Đánh giá các phản ứng có hại từ dữ liệu nghiên cứu lâm sàng HBV chủ yếu dựa trên kinh nghiệm trong hai nghiên cứu có đối chứng mù đôi, trong đó 641 bệnh nhân trưởng thành bị viêm gan B mạn tính và bệnh gan bù được điều trị bằng tenofovir disoproxil 245 mg/ngày ( $n = 426$ ) hoặc adefovir dipivoxil 10 mg/ngày ( $n = 215$ ) trong 48 tuần. Các phản ứng có hại được quan sát thấy khi điều trị tiếp tục trong 384 tuần phù hợp với hồ sơ an toàn của tenofovir disoproxil. Sau khi giảm ban đầu khoảng -4,9 ml / phút (sử dụng phương trình Cockcroft-Gault) hoặc -3,9 ml / phút /  $1,73 \text{ m}^2$  (sử dụng phương trình điều chỉnh chế độ ăn uống trong bệnh thận [MDRD]) sau 4 tuần đầu điều trị, tỷ lệ suy giảm chức năng thận sau đường cơ sở hàng năm được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị bằng tenofovir disoproxil là -1,41 ml / phút mỗi năm (sử dụng phương trình Cockcroft-Gault) và -0,74 ml / phút /  $1,73 \text{ m}^2$  mỗi năm (sử dụng phương trình MDRD).

**Bệnh nhân bị bệnh gan mất bù:** Hồ sơ an toàn của tenofovir disoproxil ở bệnh nhân bị bệnh gan mất bù được đánh giá trong một nghiên cứu có đối chứng mù đôi (GS-US-174-0108) trong đó bệnh nhân trưởng thành được điều trị bằng tenofovir disoproxil ( $n = 45$ ) hoặc emtricitabine kết hợp với tenofovir disoproxil ( $n = 45$ ) hoặc entecavir ( $n = 22$ ) trong 48 tuần.

Ở nhóm điều trị tenofovir disoproxil, 7% bệnh nhân ngừng điều trị do tác dụng phụ; 9% bệnh nhân đã được xác nhận tăng creatinin huyết thanh là  $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$  hoặc phosphate huyết thanh được xác nhận là  $< 2 \text{ mg/dl}$  cho đến tuần thứ 48; Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhánh kết hợp có chứa tenofovir và nhánh entecavir. Sau 168 tuần, 16% (7/45) nhóm tenofovir disoproxil, 4% (2/45) nhóm emtricitabine kết hợp tenofovir disoproxil và 14% (3/22) nhóm entecavir bị suy giảm khả năng dung nạp. 13% (6/45) của nhóm tenofovir disoproxil, 13% (6/45) của nhóm emtricitabine kết hợp với tenofovir disoproxil, và 9% (2/22) của nhóm entecavir đã được xác nhận tăng creatinin huyết thanh  $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$  hoặc phosphate huyết thanh được xác nhận là  $< 2 \text{ mg/dl}$ .

Ở tuần thứ 168, trong nhóm bệnh nhân bị bệnh gan mất bù, tỷ lệ từ vong là 13% (6/45) ở nhóm tenofovir disoproxil, 11% (5/45) ở nhóm emtricitabine kết hợp tenofovir disoproxil và 14% (3/22) ở nhóm entecavir. Tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào gan là 18% (8/45) ở nhóm tenofovir disoproxil, 7% (3/45) ở nhóm emtricitabine kết hợp tenofovir disoproxil và 9% (2/22) ở nhóm entecavir.

Các đối tượng có điểm CPT cơ bản cao có nguy cơ phát triển các tác dụng phụ nghiêm trọng cao hơn.



*Bệnh nhân bị viêm gan B mạn tính kháng lamivudine:* Không có phản ứng có hại mới nào đối với tenofovir disoproxil được xác định từ một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi (GS-US-174-0121) trong đó 280 bệnh nhân kháng lamivudin được điều trị bằng tenofovir disoproxil (n = 141) hoặc emtricitabine/tenofovir disoproxil (n = 139) trong 240 tuần.

Các phản ứng có hại có mối quan hệ nghi ngờ (ít nhất có thể) với điều trị được liệt kê dưới đây theo nhóm và tần suất cơ quan hệ cơ thể. Trong mỗi nhóm tần số, các hiệu ứng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm mức độ nghiêm trọng. Tần số được định nghĩa là rất phổ biến ( $\geq 1/10$ ), phổ biến ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), không phổ biến ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ) hoặc hiếm ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ).

**Bảng 2: Tóm tắt bằng các phản ứng có hại liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat dựa trên nghiên cứu lâm sàng và quá trình lưu hành thuốc**

| Tần suất                                             | Phản ứng bất lợi                                                                                                          |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Rối loạn trao đổi chất và dinh dưỡng:</i>         |                                                                                                                           |
| Rất phổ biến:                                        | hạ phosphataemia <sup>1</sup>                                                                                             |
| Hiếm:                                                | hạ kali máu <sup>1</sup>                                                                                                  |
| Hiếm:                                                | nhiễm toan lactic                                                                                                         |
| <i>Rối loạn hệ thần kinh:</i>                        |                                                                                                                           |
| Rất phổ biến:                                        | Chóng mặt                                                                                                                 |
| Thường:                                              | Đau đầu                                                                                                                   |
| <i>Rối loạn tiêu hóa:</i>                            |                                                                                                                           |
| Rất phổ biến:                                        | Tiêu chảy, nôn, buồn nôn                                                                                                  |
| Thường:                                              | Đau bụng, chướng bụng, đầy hơi                                                                                            |
| Hiếm:                                                | Viêm tụy                                                                                                                  |
| <i>Rối loạn gan mật:</i>                             |                                                                                                                           |
| Thường:                                              | Tăng transaminase                                                                                                         |
| Hiếm:                                                | Gan nhiễm mỡ, viêm gan                                                                                                    |
| <i>Rối loạn da và mô dưới da:</i>                    |                                                                                                                           |
| Rất phổ biến:                                        | Phát ban                                                                                                                  |
| Hiếm:                                                | Phù mạch                                                                                                                  |
| <i>Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết:</i>        |                                                                                                                           |
| Thường:                                              | Giảm mật độ khoáng xương <sup>3</sup>                                                                                     |
| Hiếm:                                                | Tiêu cơ vân <sup>1</sup> , yếu cơ <sup>1</sup>                                                                            |
| Hiếm:                                                | Nhuyễn xương (biểu hiện như đau xương và không thường xuyên góp phần gây gãy xương) <sup>1,2</sup> , bệnh cơ <sup>1</sup> |
| <i>Rối loạn thận và tiết niệu:</i>                   |                                                                                                                           |
| Hiếm:                                                | Tăng creatinin, bệnh ống thận gần (bao gồm cả hội chứng Fanconi)                                                          |
| Hiếm:                                                | Suy thận cấp, suy thận, hoại tử ống thận cấp, viêm thận (bao gồm viêm thận kẽ cấp tính) <sup>2</sup> , sỏi thận do thận   |
| <i>Rối loạn chung và điều kiện địa điểm sử dụng:</i> |                                                                                                                           |
| Rất phổ biến:                                        | Suy nhược                                                                                                                 |
| Thường:                                              | Mệt mỏi                                                                                                                   |

<sup>1</sup> Phản ứng bất lợi này có thể xảy ra do hậu quả của bệnh lý ống thận gần. Nó không được coi là có liên quan nhân quả với tenofovir disoproxil khi không có tình trạng này.

<sup>2</sup> Phản ứng bất lợi này được xác định thông qua giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường nhưng không được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng hoặc chương trình tiếp cận mở rộng tenofovir disoproxil. Loại tần suất được ước tính từ tính toán thống kê dựa trên tổng số bệnh nhân tiếp xúc với tenofovir disoproxil trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng và chương trình tiếp cận mở rộng (n = 7.319).



<sup>3</sup> Tần suất của phản ứng bất lợi này được ước tính dựa trên dữ liệu an toàn thu được từ các nghiên cứu lâm sàng khác nhau với TDF ở bệnh nhân nhiễm HBV.

**Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: [di.pvcenter@gmail.com](mailto:di.pvcenter@gmail.com)**

#### **14. Quá liều và cách xử trí**

Triệu chứng: Nếu xảy ra quá liều, bệnh nhân phải được theo dõi độc tính, và áp dụng điều trị hỗ trợ triệu chứng khi cần thiết.

Xử trí: Tenofovir có thể được loại bỏ bằng thẩm tách máu; độ thanh thải thận nhân tạo trung bình của tenofovir là 134 ml/phút. Người ta không biết liệu tenofovir có thể được loại bỏ bằng thẩm phân phúc mạc hay không..

#### **15. Đặc tính dược lực học**

Nhóm dược lý: Thuốc kháng retrovirus

Mã ATC: J05AF07

Cơ chế tác dụng và tác dụng dược lực học

Tenofovir disoproxil fumarat là muối fumarat của tiền chất tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil được hấp thu và chuyển hóa thành hoạt chất tenofovir, một chất tương tự nucleoside monophosphate (nucleotide). Tenofovir sau đó được chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính, tenofovir diphosphate, chất kết thúc chuỗi bắt buộc, nhờ các enzyme tế bào được biểu hiện cấu thành. Tenofovir diphosphate có thời gian bán hủy nội bào là 10 giờ ở trạng thái hoạt hóa và 50 giờ ở trạng thái nghỉ trong tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC). Tenofovir diphosphate ức chế men sao chép ngược HIV-1 và HBV polymerase bằng cách cạnh tranh liên kết trực tiếp với chất nền deoxyribonucleotide tự nhiên và sau khi kết hợp vào DNA, bằng cách chấm dứt chuỗi DNA. Tenofovir diphosphate là chất ức chế yếu các polymerase tế bào  $\alpha$ ,  $\beta$  và  $\gamma$ . Ở nồng độ lên tới 300  $\mu\text{mol/l}$ , tenofovir cũng cho thấy không có tác dụng lên quá trình tổng hợp DNA ty thể hoặc sản xuất axit lactic trong các thử nghiệm *in vitro*.

Dữ liệu liên quan đến HIV

**Hoạt tính kháng vi-rút HIV *in-vitro*:** Nồng độ tenofovir cần thiết để ức chế 50% (EC<sub>50</sub>) của chủng HIV-1<sub>III<sub>B</sub></sub> hoang dã trong phòng thí nghiệm là 1-6  $\mu\text{mol/l}$  trong các dòng tế bào bạch huyết và 1,1  $\mu\text{mol/l}$  chống lại các phân lập HIV-1 phân nhóm B nguyên phát trong PBMC. Tenofovir cũng có tác dụng chống lại các phân nhóm HIV-1 A, C, D, E, F, G và O và chống lại HIV<sub>III<sub>B</sub></sub> trong các tế bào bạch cầu đơn nhân/đại thực bào nguyên phát. Tenofovir thể hiện hoạt tính *in vitro* chống lại HIV-2, với EC<sub>50</sub> là 4,9  $\mu\text{mol/l}$  trong tế bào MT-4.

**Kháng thuốc:** Các chủng HIV-1 có độ nhạy cảm giảm với tenofovir và đột biến K65R ở enzyme phiên mã ngược đã được chọn lọc *in vitro* và ở một số bệnh. Nên tránh sử dụng tenofovir disoproxil ở những bệnh nhân đã từng dùng thuốc kháng vi-rút với các chủng mang đột biến K65R. Ngoài ra, sự thay thế K70E trong enzyme sao chép ngược HIV-1 đã được chọn lọc bởi tenofovir và làm giảm tính nhạy cảm với tenofovir ở mức độ thấp. Các nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân đã từng điều trị đã đánh giá hoạt tính chống HIV của tenofovir disoproxil fumarat 300mg đối với các chủng HIV-1 có khả năng kháng thuốc ức chế nucleoside. Kết quả chỉ ra rằng những bệnh nhân có HIV biểu hiện 3 đột biến liên quan đến tương tự thymidine (TAM) trở lên bao gồm đột biến phiên mã ngược M41L hoặc L210W cho thấy giảm đáp ứng với liệu pháp tenofovir disoproxil fumarat 300 mg.

Dữ liệu liên quan đến hoạt tính kháng virus HBV



**HBV in vitro:** Hoạt tính kháng virus HBV in vitro của tenofovir chống lại HBV được đánh giá trên dòng tế bào HepG2 2.2.15. Giá trị EC50 của tenofovir nằm trong khoảng từ 0,14 đến 1,5  $\mu\text{mol/l}$ , với giá trị CC50 (nồng độ độc tế bào 50%) > 100  $\mu\text{mol/l}$ .

**Kháng thuốc:** Không xác định được đột biến HBV liên quan đến kháng tenofovir disoproxil. Trong các thử nghiệm dựa trên tế bào, các chủng HBV biểu hiện đột biến rtV173L, rtL180M và rtM204I/V liên quan đến khả năng kháng lamivudine và telbivudine cho thấy độ nhạy cảm với tenofovir nằm trong khoảng từ 0,7 đến 3,4 lần so với chủng tự nhiên. Các chủng HBV biểu hiện các đột biến rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V và rtM250V liên quan đến khả năng kháng entecavir cho thấy độ nhạy cảm với tenofovir gấp từ 0,6 đến 6,9 lần so với chủng tự nhiên. Các chủng HBV biểu hiện đột biến kháng thuốc liên quan đến adefovir rtA181V và rtN236T cho thấy độ nhạy cảm với tenofovir gấp từ 2,9 đến 10 lần so với chủng tự nhiên. Các virus chứa đột biến rtA181T vẫn nhạy cảm với tenofovir với giá trị EC50 gấp 1,5 lần so với chủng tự nhiên.

## **16. Đặc tính dược động học**

Tenofovir disoproxil là một tiền chất ester hòa tan trong nước, được chuyển hóa nhanh chóng trong cơ thể thành tenofovir và formaldehyde. Tenofovir được chuyển đổi nội bào thành tenofovir monophosphate và thành phần hoạt chất, tenofovir diphosphate.

### **Hấp thu:**

Sau khi bệnh nhân nhiễm HIV uống tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil được hấp thu nhanh chóng và chuyển thành tenofovir. Dùng nhiều liều tenofovir disoproxil trong bữa ăn cho bệnh nhân nhiễm HIV dẫn đến giá trị trung bình (%CV) tenofovir Cmax, AUC và Cmin là 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·giờ/ml và tương ứng là 64,4 (39,4%) ng/ml. Nồng độ tenofovir tối đa được quan sát thấy trong huyết thanh trong vòng một giờ sau khi dùng thuốc lúc đói và trong vòng hai giờ khi dùng cùng với thức ăn. Sinh khả dụng đường uống của tenofovir từ tenofovir disoproxil ở bệnh nhân nhịn ăn là khoảng 25%. Dùng tenofovir disoproxil cùng với bữa ăn nhiều chất béo đã làm tăng sinh khả dụng đường uống, làm tăng AUC của tenofovir khoảng 40% và Cmax khoảng 14%. Sau liều tenofovir disoproxil đầu tiên ở bệnh nhân đã ăn, Cmax trung bình trong huyết thanh dao động từ 213 đến 375 ng/ml. Tuy nhiên, dùng tenofovir disoproxil với bữa ăn nhẹ không có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của tenofovir.

### **Phân bố:**

Sau khi tiêm 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, tenofovir được phân bố tới hầu hết các mô với nồng độ cao nhất xảy ra ở thận, gan và ruột (nghiên cứu tiền lâm sàng). Sự gắn kết protein in vitro của tenofovir với protein huyết tương hoặc huyết thanh lần lượt ít hơn 0,7 và 7,2% trong khoảng nồng độ tenofovir từ 0,01 đến 25  $\mu\text{g/ml}$ .

### **Chuyển hóa:**

Các nghiên cứu in vitro đã xác định rằng cả tenofovir disoproxil và tenofovir đều không phải là cơ chất của enzym CYP450. Hơn nữa, ở nồng độ cao hơn đáng kể (khoảng 300 lần) so với nồng độ quan sát được trên cơ thể, tenofovir không ức chế chuyển hóa thuốc in vitro qua trung gian bởi bất kỳ dạng đồng phân CYP450 chính nào ở người liên quan đến chuyển hóa sinh học thuốc (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 hoặc CYP1A1). /2). Tenofovir disoproxil ở nồng độ 100  $\mu\text{mol/l}$  không có tác dụng lên bất kỳ dạng đồng phân CYP450 nào, ngoại trừ CYP1A1/2, trong đó quan sát thấy có sự giảm chuyển hóa nhỏ (6%) nhưng có ý nghĩa thống kê của cơ chất CYP1A1/2. Dựa trên những dữ liệu này, khó có khả năng xảy ra các tương tác có ý nghĩa lâm sàng liên quan đến tenofovir disoproxil và các thuốc được chuyển hóa bởi CYP450.

### **Thải trừ:**

Tenofovir chủ yếu được đào thải qua thận bằng cả quá trình lọc và hệ thống vận chuyển chủ động qua ống thận với khoảng 70-80% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu sau khi tiêm tĩnh mạch. Độ thanh thải tổng cộng được ước tính là khoảng 230 ml/giờ/kg (khoảng 300



ml/phút). Độ thanh thải ở thận được ước tính là khoảng 160 ml/giờ/kg (khoảng 210 ml/phút), cao hơn tốc độ lọc cầu thận. Điều này cho thấy sự bài tiết tích cực ở ống thận là một phần quan trọng trong quá trình thải trừ tenofovir. Sau khi uống, thời gian bán hủy cuối cùng của tenofovir là khoảng 12 đến 18 giờ. Các nghiên cứu đã thiết lập con đường bài tiết tenofovir chủ động ở ống thận để các chất vận chuyển anion hữu cơ ở người (hOAT) 1 và 3 đi vào tế bào ống lượn gần và chảy vào nước tiểu bởi protein đa kháng thuốc 4 (MRP 4).

#### Tính tuyến tính/không tuyến tính:

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

#### Tuổi:

Các nghiên cứu được động học chưa được thực hiện ở người cao tuổi (trên 65 tuổi).

#### Giới tính:

Dữ liệu hạn chế về được động học của tenofovir ở phụ nữ cho thấy không có ảnh hưởng lớn về giới tính.

#### Trẻ em

**Nhiễm HIV-1:** Được động học ở trạng thái ổn định của tenofovir được đánh giá ở 8 bệnh nhân vị thành niên nhiễm HIV-1 (từ 12 đến < 18 tuổi) có trọng lượng cơ thể  $\geq 35$  kg. Giá trị trung bình ( $\pm$  SD) Cmax và AUCtau lần lượt là  $0,38 \pm 0,13$   $\mu$ g/ml và  $3,39 \pm 1,22$   $\mu$ g·h/ml. Mức phơi nhiễm tenofovir đạt được ở những bệnh nhân vị thành niên dùng liều uống tenofovir disoproxil 245 mg hàng ngày tương tự như mức phơi nhiễm đạt được ở người lớn dùng liều tenofovir disoproxil 245 mg một lần mỗi ngày.

**Viêm gan B mãn tính:** Mức phơi nhiễm tenofovir ở trạng thái ổn định ở bệnh nhân vị thành niên nhiễm HBV (12 đến < 18 tuổi) dùng liều uống tenofovir disoproxil 245 mg hàng ngày tương tự như mức phơi nhiễm đạt được ở người lớn dùng liều tenofovir disoproxil 245 mg một lần mỗi ngày. Mức phơi nhiễm tenofovir ở bệnh nhi nhiễm HBV từ 2 đến <12 tuổi nhận liều uống hàng ngày tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg thể trọng (viên hoặc hạt) cho đến liều tối đa 245 mg cũng tương tự như mức phơi nhiễm đạt được ở bệnh nhân HIV-1 bệnh nhi bị nhiễm bệnh từ 2 đến <12 tuổi được dùng liều tenofovir disoproxil một lần mỗi ngày 6,5 mg/kg cho đến liều tenofovir tối đa disoproxil 245 mg.

Các nghiên cứu được động học chưa được thực hiện với viên nén tenofovir disoproxil 245 mg ở trẻ em dưới 12 tuổi hoặc bị suy thận.

**Suy thận:** Các thông số được động học của tenofovir được xác định sau khi dùng một liều duy nhất tenofovir disoproxil 245 mg cho 40 bệnh nhân trưởng thành không nhiễm HIV, không nhiễm HBV với các mức độ suy thận khác nhau được xác định theo độ thanh thải creatinine ban đầu (CrCl) (chức năng thận bình thường), khi CrCl > 80 ml/phút; nhẹ với CrCl = 50-79 ml/phút; vừa với CrCl = 30-49 ml/phút; và nặng với CrCl = 10-29 ml/phút). So với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nồng độ tenofovir trung bình (%CV) tăng từ 2.185 (12%) ng·giờ/ml ở những đối tượng có CrCl > 80 ml/phút lên tương ứng là 3.064 (30%) ng·giờ/ml, 6.009 (42%) ng·h/ml và 15.985 (45%) ng·h/ml ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng. Khuyến cáo về liều ở bệnh nhân suy thận, với khoảng cách liều tăng lên, được cho là sẽ dẫn đến nồng độ đỉnh trong huyết tương cao hơn và nồng độ Cmin thấp hơn ở bệnh nhân suy thận so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Ý nghĩa lâm sàng của điều này vẫn chưa được biết.

Ở những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (CrCl < 10 ml/phút) cần chạy thận nhân tạo, giữa các lần lọc máu, nồng độ tenofovir tăng đáng kể trong 48 giờ, đạt Cmax trung bình là 1.032 ng/ml và AUC0-48h trung bình là 42.857 ng·giờ/ml.

Khuyến cáo nên điều chỉnh khoảng cách giữa các liều dùng tenofovir disoproxil 245 mg ở bệnh nhân trưởng thành có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút hoặc ở những bệnh nhân đã mắc bệnh ESRD và cần lọc máu.

Dược động học của tenofovir ở những bệnh nhân không chạy thận nhân tạo có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút và ở những bệnh nhân mắc ESRD được điều trị bằng thẩm phân phúc mạc hoặc các hình thức lọc máu khác chưa được nghiên cứu.

Dược động học của tenofovir ở bệnh nhân suy thận chưa được nghiên cứu. Không có dữ liệu để đưa ra khuyến nghị về liều lượng

#### Suy gan

Một liều duy nhất 245 mg tenofovir disoproxil đã được dùng cho bệnh nhân trưởng thành không nhiễm HIV, không nhiễm HBV với các mức độ suy gan khác nhau được xác định theo phân loại Child-Pugh-Turcotte (CPT). Dược động học của tenofovir không bị thay đổi đáng kể ở những đối tượng bị suy gan, cho thấy không cần điều chỉnh liều ở những đối tượng này. Giá trị trung bình (%CV) tenofovir C<sub>max</sub> và AUC<sub>0-∞</sub> lần lượt là 223 (34,8%) ng/ml và 2.050 (50,8%) ng · h/ml ở người bình thường so với 289 (46,0%) ng/ml và 2.310 (43,5%) ng · h/ml ở đối tượng suy gan vừa phải và 305 (24,8%) ng/ml và 2.740 (44,0%) ng · h/ml ở những người bị suy gan nặng.

#### Dược động học nội bào:

Trong các tế bào đơn nhân máu ngoại vi của con người (PBMC) không tăng sinh, thời gian bán hủy của tenofovir diphosphate được tìm thấy là khoảng 50 giờ, trong khi thời gian bán hủy ở PBMC được kích thích bởi phytohaemagglutinin là khoảng 10 giờ.

#### **17. Quy cách đóng gói**

Hộp 3 vỉ x 10 viên, vỉ nhôm-nhôm kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng

#### **18. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng thuốc**

Bảo quản: Nơi khô, dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS

#### **19. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc**

##### **Sản xuất tại:**

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHARBACO THÁI BÌNH

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHARBACO THÁI BÌNH

Lô CN01 – Cụm công nghiệp An Ninh, Xã Tiền Hải, Tỉnh Hưng Yên

##### **Được nhận chuyển giao công nghệ từ:**

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG I – PHARBACO

Số 160 phố Tôn Đức Thắng, phường Ô Chợ Dừa, thành phố Hà Nội.