

Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Tên thuốc: TENOFOVIR

(Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg)

“Để thuốc xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

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

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ”

“Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ”

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, Microcrystalline cellulose 101, Croscarmellose sodium, Pregelatinized starch, Magnesium stearate, Opadry AMB, Màu Conalake indigotine 14 (Indigotine lake).

2. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén dài, bao phim màu xanh, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH:

Nhiễm HIV-1:

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

- Tenofovir cũng được chỉ định cho trẻ vị thành niên từ 12 đến dưới 18 tuổi bị nhiễm HIV-1, có đề kháng NRT1 hoặc không sử dụng được các thuốc lựa chọn ưu tiên do độc tính.

Sự lựa chọn Tenofovir để điều trị các bệnh nhân bị nhiễm HIV-1 có nguy cơ kháng thuốc retrovirus phải dựa trên việc kiểm tra từng bệnh nhân và/hoặc tiền sử điều trị của bệnh nhân.

Nhiễm viêm gan B:

- Điều trị bệnh viêm gan B mạn tính ở người lớn:

+ Có chức năng gan còn bù, có bằng chứng về sự nhân lên của virus, tăng nồng độ alanine aminotransferase huyết thanh (ALT) và các bằng chứng biểu hiện viêm và/hoặc xơ hóa.

+ Có bằng chứng về virus viêm gan B kháng lamivudin.

+ Bệnh gan mất bù.

- Điều trị viêm gan B mạn tính ở trẻ vị thành niên từ 12 đến dưới 18 tuổi: Có chức năng gan còn bù và có bằng chứng về bệnh miễn dịch, tức là có sự nhân lên của virus và tăng nồng độ

alanine aminotransferase huyết thanh (ALT) và các bằng chứng biểu hiện viêm và/hoặc xơ hóa từ trung bình đến nặng.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Chế độ liều nên bắt đầu với bác sỹ có kinh nghiệm trong việc điều trị cho bệnh nhân nhiễm HIV và/hoặc viêm gan B mạn tính.

Liều dùng:

Nhiễm HIV-1 và viêm gan B mạn tính

- *Người lớn và trẻ vị thành niên từ 12 đến dưới 18 tuổi và cân nặng trên 35 kg:*
- + Điều trị nhiễm HIV và viêm gan B mạn tính: Liều khuyến cáo 1 viên x 1 lần/ngày, uống trong bữa ăn.
- + Việc điều trị bệnh nhi (trẻ vị thành niên) nên dựa trên sự cân nhắc cẩn thận về nhu cầu của từng bệnh nhân và tham khảo các hướng dẫn điều trị nhi khoa hiện hành bao gồm cả bằng chứng mô học cơ bản. Lợi ích của việc ức chế virus kéo dài khi tiếp tục điều trị phải được cân nhắc với nguy cơ về việc điều trị dài hạn, bao gồm cả sự xuất hiện của virus viêm gan B kháng thuốc và những bất ổn liên quan đến tác động lâu dài độc tính trên xương và thận.
- + Nồng độ ALT tăng liên tục ít nhất 6 tháng trước khi điều trị ở bệnh nhi bị bệnh gan còn bù do nhiễm HBV mạn tính có HbeAg dương tính và ít nhất 12 tháng ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính có HbeAg âm tính.

Thời gian điều trị ở người lớn và trẻ vị thành niên bị viêm gan B mạn tính

- Thời gian điều trị tối ưu chưa được biết. Có thể xem xét ngừng điều trị trong các trường hợp sau:
- + Bệnh nhân có kết quả xét nghiệm HBeAg dương tính mà không có xơ gan, nên điều trị ít nhất 12 tháng sau khi đảo ngược HBe (mất HBeAg và HBV DNA, cùng với phát hiện anti-HBe) được xác nhận hoặc cho đến khi đảo ngược HBs hoặc mất hiệu lực. Nên theo dõi nồng độ ALT và HBV huyết thanh thường xuyên sau khi ngừng thuốc để tránh trường hợp tái phát virus muện.
 - + Ở bệnh nhân âm tính với HBeAg không bị xơ gan, nên điều trị ít nhất cho đến khi HBs đảo ngược hoặc có bằng chứng mất hiệu lực. Có thể xem xét ngừng điều trị khi đạt được sự ổn định ức chế virus (tức là trong ít nhất 3 năm) và phải theo dõi thường xuyên nồng độ ALT và HBV DHA huyết thanh sau khi ngừng điều trị để phát hiện bất kỳ đợt tái phát virus muện nào. Với việc điều trị kéo dài trên 2 năm nên được đánh giá lại thường xuyên để xác định liệu pháp điều trị như vậy có phù hợp với bệnh nhân.
- Ở bệnh nhân người lớn bị suy gan mất bù hoặc xơ gan, không khuyến cáo ngừng điều trị.

Bệnh nhi:

- Trẻ từ 2 đến 12 tuổi, khuyến cáo không sử dụng chế phẩm này vì dạng bào chế viên nén bao phim không chia được liều.
- Dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat trên trẻ dưới 2 tuổi nhiễm HIV-1 hoặc nhiễm viêm gan B mạn tính chưa được thiết lập.

Quên liều

Nếu bệnh nhân quên uống một liều tenofovir disoproxil fumarat trong vòng 12 giờ kể từ thời gian dùng thuốc dự kiến, bệnh nhân nên dùng tenofovir disoproxil fumarat với thức ăn càng sớm càng tốt và tiếp tục lịch dùng thuốc bình thường. Nếu bệnh nhân quên uống một liều tenofovir disoproxil fumarat trên 12 giờ và gần đến thời điểm dùng liều tiếp theo, bệnh nhân nên bỏ qua liều này và cần tiếp tục lịch trình dùng thuốc như thông thường.

Nếu bệnh nhân nôn trong vòng 1 giờ sau khi dùng tenofovir disoproxil fumarat, nên uống ngay một viên khác. Nếu bệnh nhân nôn sau hơn 1 giờ sau khi uống tenofovir disoproxil fumarat, không cần phải dùng liều khác.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi: Không có dữ liệu để đưa ra khuyến cáo sử dụng thuốc cho người già trên 65 tuổi.

Bệnh nhân suy thận: Tenofovir được bài tiết chủ yếu qua thận và phơi nhiễm với tenofovir tăng ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận.

- Người lớn

+ Có ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat trên bệnh nhân suy thận vừa và nặng (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút) và dữ liệu về việc sử dụng thuốc trong thời gian dài trên bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin từ 50-80 ml/phút) còn rất hạn chế. Do đó, với những bệnh nhân trưởng thành bị suy thận, tenofovir disoproxil fumarat chỉ nên được sử dụng nếu lợi ích điều trị vượt trội hơn các nguy cơ tiềm ẩn.

+ Điều chỉnh liều dựa trên độ thanh thải creatinin (Clcr):

- Suy thận nhẹ (Clcr: 50 – 80 ml/phút): Dữ liệu còn hạn chế từ các nghiên cứu lâm sàng: 1 viên x 1 lần/ngày.
- Suy thận vừa (Clcr: 30 – 49 ml/phút): Dùng 1 viên/lần, cách nhau mỗi 48 giờ dựa trên mô hình dữ liệu dược động học đơn liều ở các đối tượng không nhiễm HIV và HBV với mức độ suy thận khác nhau, bao gồm cả bệnh thận giai đoạn cuối cần thẩm phân máu, nhưng chưa được khẳng định trong các nghiên cứu lâm sàng. Do đó, đáp ứng lâm sàng đối với điều trị và chức năng thận nên được theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân này.
- Suy thận nặng (Clcr: <30 ml/phút) và bệnh nhân thẩm phân máu: Suy thận nặng: dùng 1 viên/lần, liều lặp lại có thể dùng mỗi 72 – 96 giờ (dùng 2 lần mỗi tuần). Bệnh nhân thẩm phân máu: 1 viên/lần, liều lặp lại có thể được dùng mỗi 7 ngày sau khi hoàn tất một liệu trình thẩm phân máu. Trong nghiên cứu lâm sàng, điều chỉnh khoảng cách liều chưa được xác nhận. Do đó, cần theo dõi đáp ứng lâm sàng với điều trị và chức năng thận.
- Không sử dụng thuốc cho bệnh nhân không thẩm phân máu với Clcr < 10 ml/phút.

- Bệnh nhi: Không sử dụng thuốc cho bệnh nhân trẻ em bị suy thận.

Bệnh nhân suy gan: Không cần điều chỉnh liều. Nếu ngừng sử dụng tenofovir ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính có hoặc không có đồng nhiễm HIV, thì cần phải theo dõi chặt chẽ về sự gia tăng tình trạng viêm gan.

Cách dùng: Dùng đường uống, nên uống thuốc cùng với thức ăn.

Trong trường hợp đặc biệt, có thể được dùng thuốc sau khi phân rã viên trong ít nhất 100 ml nước, nước cam hoặc nước nho.

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

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

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Thông tin chung

Xét nghiệm kháng thể HIV nên được tiến hành trên tất cả bệnh nhân nhiễm HBV trước khi bắt đầu điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat.

HIV-1

Mặc dù hiệu quả ức chế virus bằng liệu pháp kháng virus đã được chứng minh là làm giảm đáng kể nguy cơ lây truyền qua đường tình dục, nhưng không thể loại trừ được nguy cơ còn sót lại. Các biện pháp phòng ngừa để ngăn ngừa lây truyền qua đường tình dục nên được thực hiện theo hướng dẫn quốc gia.

Viêm gan B mạn tính

Bệnh nhân phải được khuyến cáo rằng tenofovir disoproxil fumarat không có tác dụng ngăn ngừa nguy cơ lây truyền HBV cho người khác thông qua quan hệ tình dục hoặc lây nhiễm từ máu. Các biện pháp phòng ngừa thích hợp phải tiếp tục được sử dụng.

Phối hợp cùng với các thuốc khác

Tenofovir disoproxil fumarat không nên dùng đồng thời với các sản phẩm thuốc khác có chứa tenofovir disoproxil fumarat hoặc tenofovir alafenamid.

Tenofovir disoproxil fumarat cũng không nên dùng đồng thời với adefovir dipivoxil.

Không nên dùng đồng thời tenofovir disoproxil và didanosin.

Liệu pháp bộ ba với nucleosid/nucleotid

Đã có báo cáo về tỷ lệ thất bại cao trong điều trị virus và kháng thuốc ở giai đoạn sớm của bệnh nhân HIV khi sử dụng tenofovir disoproxil fumarat kết hợp với lamivudin và abacavir, cũng như kết hợp với lamivudin và didanosin chế độ một lần mỗi ngày.

Ảnh hưởng lên thận và xương ở người lớn

Ảnh hưởng lên thận

Tenofovir được thải trừ chủ yếu qua thận. Suy thận, tăng creatinin huyết thanh, hạ phosphat máu và bệnh lý ống thận gần (bao gồm hội chứng Fanconi) đã được báo cáo khi sử dụng tenofovir disoproxil fumarat trong thực hành lâm sàng.

Giám sát chức năng thận

Khuyến cáo tất cả các bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat cần tính độ thanh thải creatinin và chức năng thận (độ thanh thải creatinin và nồng độ phosphat huyết thanh) cần được theo dõi sau 2 – 4 tuần điều trị, sau 3 tháng điều trị và sau mỗi 3 – 6 tháng ở bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ liên quan đến thận. Ở những bệnh nhân có nguy cơ bị suy thận, cần theo dõi thường xuyên chức năng thận.

Quản lý chức năng thận

Nếu nồng độ phosphat 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 người lớn nào dùng tenofovir disoproxil fumarat, nên đánh giá lại chức năng thận trong vòng 1 tuần, bao gồm cả đo glucose huyết, kali huyết và nồng độ glucose trong nước tiểu. Cần cân nhắc việc ngừng điều trị tenofovir disoproxil fumarat ở bệnh nhân trưởng thành có độ thanh thải creatinin giảm xuống <50 ml/phút hoặc giảm nồng độ phosphat huyết thanh xuống <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Việc ngừng tenofovir disoproxil fumarat cũng nên được xem xét trong trường hợp suy thận tiến triển mà không xác định được nguyên nhân khác.

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

Khi sử dụng tenofovir disoproxil fumarat nên tránh sử dụng cùng lúc hoặc gần nhau với các chế phẩm thuốc gây độc thận (ví dụ: aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir). Nếu bắt buộc phải sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat và thuốc gây độc thận, cần theo dõi chức năng thận hàng tuần.

Các trường hợp suy thận cấp đã được báo cáo sau khi bắt đầu dùng NSAID liều cao hoặc kéo dài ở những bệnh nhân được điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat và với các yếu tố nguy cơ rối loạn chức năng thận. Nếu tenofovir disoproxil fumarat được dùng cùng với NSAID, nên kiểm tra chức năng thận một cách đầy đủ.

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

Tenofovir disoproxil fumarat chưa được đánh giá lâm sàng ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời với các thuốc thải trừ qua thận, bao gồm protein vận chuyển anion hữu cơ của con người (hOAT) 1 và 3 hoặc MRP 4 (ví dụ: cidofovir, một sản phẩm thuốc gây độc thận đã biết). Những protein vận chuyển thận này có nhiệm vụ bài tiết tenofovir và cidofovir ở ống thận và một phần là đào thải ở thận. Do đó, dược động học của các sản phẩm thuốc này, được bài tiết qua thận bao gồm các protein vận chuyển hOAT 1 và 3 hoặc MRP 4, có thể thay đổi nếu chúng được dùng đồng thời. Không nên sử dụng đồng thời các thuốc thải trừ qua thận trừ khi thật cần thiết, nếu bắt buộc dùng chung thì cần theo dõi chức năng thận hàng tuần.

Suy thận

Tenofovir disoproxil fumarat được nghiên cứu rất hạn chế ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinin < 80 ml/phút).

Bệnh nhân trưởng thành có độ thanh thải creatinin <50 ml/phút, bao gồm cả bệnh nhân thẩm phân máu: 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, tenofovir disoproxil fumarat chỉ nên được sử dụng nếu lợi ích của điều trị vượt trội những nguy cơ tiềm ẩn. Ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút) và ở những bệnh nhân cần thẩm phân máu, không khuyến cáo sử dụng tenofovir disoproxil fumarat. Nếu không có liệu pháp điều trị thay thế, cần phải điều chỉnh kéo dài khoảng thời gian dùng thuốc và theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

Ảnh hưởng đến xương

Các bất thường ở xương như nhuyễn xương có thể biểu hiện bằng đau nhức xương dai dẳng hoặc trầm trọng hơn, và thường xuyên dẫn đến gãy xương có thể liên quan đến bệnh lý ống thận gần.

Tenofovir disoproxil fumarat có thể là nguyên nhân gây giảm mật độ khoáng xương (BMD). Ở những bệnh nhân nhiễm HIV, trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng kéo dài 144 tuần so sánh tenofovir disoproxil fumarat với stavudin kết hợp với lamivudin và efavirenz ở những bệnh nhân trưởng thành chưa từng được điều trị ARV, cho thấy có sự giảm mật độ khoáng xương (BMD) ở xương hông và xương sống trên cả hai nhóm điều trị. BMD ở cột sống và các chỉ số khác giảm có ý nghĩa đáng kể trong nhóm điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat sau 144 tuần điều trị. Còn BMD ở hông trong nhóm điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat cũng giảm đáng kể sau 96 tuần. Tuy nhiên, không tăng nguy cơ gãy xương hoặc không có bằng chứng cho thấy các bất thường liên quan đến xương sau hơn 144 tuần.

Trong các nghiên cứu khác (tiền cứu và cắt ngang), BMD giảm rõ rệt nhất được thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat như là một phần của chế độ dùng thuốc có chứa chất ức chế protease tăng cường. Nhìn chung, do những bất thường về xương liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat và những hạn chế của dữ liệu dài hạn về tác động của thuốc đối với sức khỏe xương và nguy cơ gãy xương, nên phác đồ điều trị thay thế nên được xem xét cho những bệnh nhân bị loãng xương có nguy cơ gãy xương cao.

Nếu nghi ngờ hoặc phát hiện bất thường ở xương thì cần tham khảo ý kiến thích hợp từ bác sỹ.

Ảnh hưởng lên thận và xương ở trẻ em

Độc tính lâu dài của thuốc trên xương và thận chưa chắc chắn. Hơn nữa, khả năng đảo ngược của độc tính thận không thể được xác định đầy đủ. Do đó, một cách tiếp cận đa ngành được khuyến nghị để cân nhắc từng trường hợp dựa trên cơ sở cân bằng lợi ích/rủi ro điều trị, quyết định theo dõi phù hợp trong quá trình điều trị (bao gồm cả quyết định ngừng điều trị) và xem xét nhu cầu bổ sung.

Ảnh hưởng đến thận

Các phản ứng bất lợi khi sử dụng tenofovir disoproxil fumarat liên quan đến thận đã được báo cáo ở bệnh nhân trẻ em từ 2 đến dưới 12 tuổi bị nhiễm HIV-1 trong một nghiên cứu lâm sàng.

Giám sát chức năng thận

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

Quản lý chức năng thận

Nếu nồng độ phosphat huyết thanh được xác nhận là <3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) ở bất kỳ bệnh nhân nhi nào dùng tenofovir disoproxil fumarat, chức năng thận nên được đánh giá lại trong vòng 1 tuần, bao gồm đo glucose huyết, kali huyết và nồng độ glucose trong nước tiểu. Nếu nghi ngờ hoặc phát hiện bất thường ở thận thì nên xin ý kiến của bác sỹ để cân nhắc việc ngừng điều trị tenofovir disoproxil fumarat.

Việc ngừng dùng tenofovir disoproxil fumarat cũng nên được xem xét trong trường hợp suy thận tiến triển khi không xác định được nguyên nhân khác.

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

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

Suy thận

Tenofovir disoproxil fumarat không được khuyến cáo ở bệnh nhân nhi bị suy thận. Tenofovir disoproxil fumarat không nên được bắt đầu điều trị ở bệnh nhân nhi bị suy thận và nên ngừng sử dụng ở những bệnh nhi bị suy thận tiến triển khi điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat.

Ảnh hưởng lên xương

Tenofovir disoproxil fumarat có thể làm giảm BMD. Tác động của tenofovir disoproxil fumarat - thay đổi liên quan đến BMD đối với sức khỏe xương dài hạn và nguy cơ gãy xương trong tương lai hiện chưa được biết rõ.

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

Bệnh gan

Dữ liệu về độ 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 bệnh nhân nhiễm HBV bị bệnh gan mất bù và có điểm số Child-Pugh-Turcotte (CPT)> 9. Những bệnh nhân này có nguy cơ cao gặp phải các phản ứng bất lợi nghiêm trọng về gan hoặc thận. Do đó, các chỉ số đánh giá chức năng gan và thận phải được theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân này.

Các đợt cấp của viêm gan

Đợt bùng phát trong điều trị: Các đợt cấp tính tự phát ở bệnh viêm gan B mạn tính tương đối phổ biến và được đặc trưng bởi sự gia tăng nồng độ ALT huyết thanh. Sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng virus, nồng độ ALT huyết thanh có thể tăng ở một số bệnh nhân. Ở những bệnh nhân mắc bệnh gan còn bù, sự gia tăng nồng độ ALT huyết thanh này thường không liên quan đến tăng nồng độ bilirubin trong huyết thanh hoặc gan mất bù. Bệnh nhân xơ gan có thể

có nguy cơ gan mất bù cao hơn sau khi bị viêm gan nặng, và do đó nên được theo dõi chặt chẽ trong quá trình trị liệu.

Đợt bùng phát sau khi ngừng điều trị: Tình trạng viêm gan cấp tính cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân ngừng điều trị viêm gan B. Các đợt trầm trọng sau điều trị thường liên quan đến sự gia tăng DNA HBV và phần lớn dường như tự giới hạn. Tuy nhiên, các đợt trầm trọng nghiêm trọng bao gồm tử vong đã được báo cáo. Theo dõi lâm sàng và xét nghiệm chức năng gan nên được theo dõi trong khoảng thời gian lặp đi lặp lại trong ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị viêm gan B. Nếu thích hợp, việc nối lại điều trị viêm gan B có thể cần thiết. Ở những bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, việc ngừng điều trị không được khuyến cáo vì tình trạng viêm gan sau điều trị có thể dẫn đến gan mất bù.

Các đợt bùng phát gan đặc biệt nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong ở bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù.

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

Đồng nhiễm với HIV-1 và viêm gan B: Do nguy cơ phát triển đề kháng HIV, tenofovir disoproxil fumarat chỉ nên được sử dụng như một phần của phác đồ phối hợp kháng virus ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV. Bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan trước đây, bao gồm viêm gan hoạt động mạn tính, có tần suất bất thường chức năng gan tăng lên trong khi điều trị bằng thuốc kháng virus kết hợp (CART) và cần được theo dõi theo tiêu chuẩn thực hành. Nếu có những dấu hiệu của bệnh gan nặng hơn ở những bệnh nhân này, phải gián đoạn hoặc ngừng điều trị. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng sự gia tăng nồng độ ALT có thể là một phần của thanh thải HBV trong khi điều trị bằng tenofovir.

Phối hợp với một số thuốc kháng virus viêm gan C

Việc sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat với ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir đã được chứng minh làm tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương, đặc biệt khi dùng chung với phác đồ điều trị HIV chứa tenofovir disoproxil fumarat và một tác nhân làm tăng dược động học (ritonavir hoặc cobicistat). Những nguy cơ và lợi ích liên quan đến việc sử dụng đồng thời ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir với tenofovir disoproxil fumarat và phối hợp với thuốc ức chế protease HIV tăng cường (ví dụ: atazanavir hoặc darunavir) cần được xem xét, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ cao rối loạn chức năng thận. Bệnh nhân đang dùng ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat và thuốc ức chế protease HIV tăng cường nên được theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat.

Cân nặng và trao đổi chất

Việc tăng cân nặng, tăng nồng độ lipid và glucose máu có thể xảy ra trong khi điều trị bằng thuốc kháng virus. Những thay đổi như vậy có thể liên quan một phần đến kiểm soát bệnh tật

và lối sống. Theo dõi lipid và glucose máu để thiết lập hướng dẫn điều trị HIV. Rối loạn lipid nên được quản lý lâm sàng thích hợp.

Rối loạn chức năng ty thể sau khi tiếp xúc trong tử cung

Các chất tương tự Nucleosid và nucleotid có thể tác động đến chức năng của ty thể ở mức độ khác nhau, được biết rõ nhất là stavudin, didanosin và zidovudin. Đã có báo cáo về rối loạn chức năng ty thể ở trẻ sơ sinh nhiễm HIV trong tử cung và/hoặc sau sinh với các chất tương tự nucleosid: chủ yếu được điều trị với các thuốc có chứa zidovudin. Các phản ứng bất lợi chính được báo cáo là rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu) và rối loạn chuyển hóa (tăng lactate máu, tăng lipid máu). Những phản ứng bất lợi này thường là nhất thời. Hiếm gặp rối loạn thần kinh khởi phát muộn đã được báo cáo (tăng trương lực, co giật, hành vi bất thường). Các rối loạn thần kinh này hiện chưa rõ là thoáng qua hay vĩnh viễn. Những dấu hiệu này nên được xem xét cho bất kỳ trẻ nào bị phơi nhiễm với các chất tương tự nucleosid và nucleotid trong tử cung, những người có kết quả lâm sàng nghiêm trọng chưa rõ nguyên nhân, đặc biệt là phát hiện thần kinh. Những phát hiện này không ảnh hưởng đến các khuyến nghị quốc gia hiện nay về việc sử dụng liệu pháp kháng virus ở phụ nữ mang thai để ngăn ngừa lây truyền HIV theo chiều dọc.

Hội chứng suy giảm miễn dịch

Ở những bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng khi điều trị bằng thuốc kháng virus kết hợp (CART), một phản ứng viêm đối với mầm bệnh cơ hội còn sót lại có thể phát sinh và gây ra các tình trạng lâm sàng nghiêm trọng, hoặc làm nặng thêm các triệu chứng. Thông thường, các phản ứng như vậy đã được quan sát trong vài tuần hoặc tháng đầu tiên bắt đầu CART. Các ví dụ có liên quan là viêm võng mạc do virus cytomegalo, nhiễm trùng mycobacterial tổng quát và/hoặc tiêu điểm, và viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*. Tất cả triệu chứng viêm nên được đánh giá và điều trị khi cần thiết.

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

Hoại tử xương

Mặc dù nguyên nhân được coi là đa yếu tố (bao gồm sử dụng corticosteroid, uống rượu, ức chế miễn dịch nặng, chỉ số khối cơ thể cao hơn), các trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo, đặc biệt ở những bệnh nhân nhiễm HIV tiến triển và/hoặc phơi nhiễm lâu dài với CART. Bệnh nhân nên được tư vấn để xin ý kiến của bác sỹ điều trị nếu có các triệu chứng như đau nhức khớp, cứng khớp hoặc khó vận 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 nên thận trọng khi sử dụng tenofovir disoproxil fumarat cho bệnh nhân cao tuổi.

* *Cảnh báo tá dược:* Thuốc có chứa tá dược lactose monohydrate, bệnh nhân bị mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactose Lapp hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

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

Phụ nữ mang thai:

Dữ liệu nghiên cứu về sử dụng tenofovir disoproxil fumarat trên phụ nữ mang thai (hơn 1.000 trường hợp) cho thấy không có dị tật hoặc độc tính ở thai nhi/trẻ sơ sinh. Các nghiên cứu trên động vật cũng không có dấu hiệu độc tính sinh sản. Việc sử dụng tenofovir disoproxil fumarat có thể được xem xét trong quá trình mang thai, nếu cần thiết.

Việc phơi nhiễm tenofovir disoproxil fumarat ở phụ nữ mang thai 3 tháng cuối cho thấy giảm nguy cơ lây truyền HBV từ mẹ sang con nếu mẹ dùng tenofovir disoproxil fumarat, ngoài globulin miễn dịch viêm gan B và vắc xin viêm gan B ở trẻ sơ sinh.

Trong 3 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, 327 phụ nữ mang thai bị nhiễm HBV mạn tính dùng 1 liều tenofovir disoproxil fumarat 300 mg/lần/ngày từ tuần 28 – 32 tuổi thai cho đến 1 – 2 tháng sau sinh, phụ nữ và trẻ sơ sinh được theo dõi trong vòng 12 tháng sau sinh. Không có tín hiệu an toàn nào xuất hiện từ những thử nghiệm này.

Phụ nữ cho con bú:

Nếu trẻ sơ sinh được chủng ngừa đầy đủ để phòng ngừa viêm gan B, người mẹ bị nhiễm viêm gan B có thể cho trẻ bú bằng sữa mẹ.

Tenofovir bài tiết qua sữa mẹ. Không đủ thông tin về ảnh hưởng của tenofovir ở trẻ sơ sinh/trẻ em. Do đó tenofovir disoproxil fumarat không nên được sử dụng trong thời gian cho con bú.

Theo nguyên tắc chung, khuyến cáo phụ nữ nhiễm HIV và HBV không cho con bú sữa mẹ để tránh lây truyền HIV và HBV.

Khả năng sinh sản: Có rất ít dữ liệu lâm sàng về tác dụng của tenofovir disoproxil fumarat đối với khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác dụng có hại của tenofovir disoproxil fumarat đối với khả năng sinh sản.

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

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

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC:

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

Dựa trên kết quả nghiên cứu *in vitro* và con đường thải trừ đã biết của tenofovir cho thấy khả năng tương tác qua trung gian CYP450 liên quan đến tenofovir với các sản phẩm thuốc khác là thấp.

Không nên sử dụng đồng thời

Không nên dùng thuốc đồng thời với các sản phẩm thuốc khác có chứa tenofovir disoproxil fumarat hoặc tenofovir alafenamid.

Không nên dùng thuốc đồng thời với adefovir dipivoxil.

Không nên dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat và didanosin.

Các thuốc có khả năng gây suy giảm chức năng thận

Do tenofovir chủ yếu được thải trừ qua thận, sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat với các sản phẩm thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh bài tiết ở ống thận thông qua các protein vận chuyển hOAT 1, hOAT 3 hoặc MRP 4 (ví dụ như cidofovir), có thể làm tăng nồng độ tenofovir huyết thanh và/hoặc các sản phẩm thuốc dùng đồng thời.

Nên tránh phối hợp tenofovir disoproxil fumarat đồng thời hoặc sử dụng gần đây một số sản phẩm thuốc gây độc thận như aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2.

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

Các tương tác thuốc khác

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

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

Các thuốc phân theo nhóm điều trị (liều theo mg)	Tác động lên nồng độ thuốc Phần trăm thay đổi trung bình trong AUC, C _{max} , C _{min}	Liều khuyến cáo khi dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat 300 mg
THUỐC CHỐNG NHIỄM TRÙNG		
Thuốc kháng virus		
Thuốc ức chế protease		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Không cần hiệu chỉnh liều. Sự tăng phơi nhiễm với tenofovir có thể liên quan đến các tác dụng không mong muốn của tenofovir, bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Nên giám sát chặt chẽ chức năng thận (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Không ảnh hưởng đáng kể	Không cần hiệu chỉnh liều. Sự tăng phơi nhiễm với

Các thuốc phân theo nhóm điều trị (liều theo mg)	Tác động lên nồng độ thuốc Phần trăm thay đổi trung bình trong AUC, C _{max} , C _{min}	Liều khuyến cáo khi dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat 300 mg
	đến thông số dược động học của lopinavir/ritonavir Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	tenofovir có thể liên quan đến các tác dụng không mong muốn của tenofovir, bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Nên giám sát chặt chẽ chức năng thận (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Không ảnh hưởng đến thông số dược động học của darunavir/ritonavir Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Không cần hiệu chỉnh liều. Sự tăng phơi nhiễm với tenofovir có thể liên quan đến các tác dụng không mong muốn của tenofovir, bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Nên giám sát chặt chẽ chức năng thận (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
Các thuốc dạng Nucleoside (NRTIs)		
Didanosin	Phối hợp tenofovir disoproxil fumarat và didanosin dẫn đến tăng 40-60% phơi nhiễm toàn thân với didanosin.	Không sử dụng đồng thời didanosin với tenofovir disoproxil fumarat. Tăng tiếp xúc toàn thân với didanosin có thể làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn của didanosin. Hiếm gặp như viêm tụy và nhiễm toan lactic, đôi khi gây tử vong đã được báo cáo. Phối hợp tenofovir disoproxil fumarat với didanosin 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 giữa các tế bào làm tăng hoạt tính phosphoryl hóa didanosin. Việc giảm liều 250 mg

Các thuốc phân theo nhóm điều trị (liều theo mg)	Tác động lên nồng độ thuốc Phần trăm thay đổi trung bình trong AUC, C _{max} , C _{min}	Liều khuyến cáo khi dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat 300 mg
		didanosin phối hợp với liệu pháp tenofovir disoproxil fumarat đã được báo cáo về tỷ lệ thất bại diệt virus trong một số thử nghiệm điều trị nhiễm HIV-1.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir disoproxil fumarat không nên dùng đồng thời với adefovir dipivoxil (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng khi phối hợp tenofovir disoproxil fumarat và entecavir.
Thuốc kháng virus điều trị viêm gan C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/300 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C _{max} : ↑ 68% C _{min} : ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45% Emtricitabin: AUC: ↔	Nồng độ tenofovir trong huyết tương tăng do dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat, ledipasvir/sofosbuvir và atazanavir/ritonavir có thể làm tăng các tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat, bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Độ an toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi phối hợp với ledipasvir/sofosbuvir và một chất tăng cường dược động học (ví dụ: ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Nên thận trọng khi phối hợp và theo dõi thường xuyên chức năng thận, nếu không có các liệu pháp thay thế khác

Các thuốc phân theo nhóm điều trị (liều theo mg)	Tác động lên nồng độ thuốc Phần trăm thay đổi trung bình trong AUC, C _{max} , C _{min}	Liều khuyến cáo khi dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat 300 mg
	C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47% C _{min} : ↑ 47%	(xem mục Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc.)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/300 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 37% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 48% Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C _{max} : ↑ 64% C _{min} : ↑ 59%	Nồng độ tenofovir trong huyết tương tăng do dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat, ledipasvir/sofosbuvir và darunavir/ritonavir có thể làm tăng các tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat, bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Độ an toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi phối hợp với ledipasvir/sofosbuvir và một chất tăng cường được động học (ví dụ: ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Nên thận trọng khi phối hợp và theo dõi thường xuyên chức năng thận, nếu không có các liệu pháp thay thế khác (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc.)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C _{max} : ↓ 34% C _{min} : ↓ 34% Sofosbuvir:	Không cần hiệu chỉnh liều. Sự tăng phơi nhiễm với tenofovir có thể liên quan đến các tác dụng không mong muốn của tenofovir, bao gồm

Các thuốc phân theo nhóm điều trị (liều theo mg)	Tác động lên nồng độ thuốc Phần trăm thay đổi trung bình trong AUC, C _{max} , C _{min}	Liều khuyến cáo khi dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat 300 mg
(600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C _{max} : ↑ 79% C _{min} : ↑ 163%	cả rối loạn chức năng thận. Nên giám sát chặt chẽ chức năng thận (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir:	Không cần hiệu chỉnh liều. Sự tăng phơi nhiễm với tenofovir có thể liên quan đến các tác dụng không mong muốn của tenofovir, bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Nên giám sát chặt chẽ chức năng thận (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các thuốc phân theo nhóm điều trị (liều theo mg)	Tác động lên nồng độ thuốc Phần trăm thay đổi trung bình trong AUC, C _{max} , C _{min}	Liều khuyến cáo khi dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat 300 mg
	AUC: ↑ 40% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91%	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C _{max} : ↑ 61% C _{min} : ↑ 115%	Không cần hiệu chỉnh liều. Sự tăng phơi nhiễm với tenofovir có thể liên quan đến các tác dụng không mong muốn của tenofovir, bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Nên giám sát chặt chẽ chức năng thận (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 301% Atazanavir:	Nồng độ tenofovir trong huyết tương tăng do dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat, sofosbuvir/velpatasvir và atazanavir/ritonavir có thể làm tăng các tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat, bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Độ an toàn của tenofovir disoproxil fumarat

Các thuốc phân theo nhóm điều trị (liều theo mg)	Tác động lên nồng độ thuốc Phần trăm thay đổi trung bình trong AUC, C _{max} , C _{min}	Liều khuyến cáo khi dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat 300 mg
	AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 29% Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 55% Cmin: ↑ 39%	khi phối hợp với sofosbuvir/velpatasvir và một chất tăng cường dược động học (ví dụ: ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Nên thận trọng khi phối hợp và theo dõi thường xuyên chức năng thận, nếu không có các liệu pháp thay thế khác (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc.)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% Cmax: ↓ 38% GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 24% Cmin: ↔ Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	Nồng độ tenofovir trong huyết tương tăng do dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat, sofosbuvir/velpatasvir và darunavir/ritonavir có thể làm tăng các tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat, bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Độ an toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi phối hợp với sofosbuvir/velpatasvir và một chất tăng cường dược động học (ví dụ: ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Nên thận trọng khi phối hợp và theo dõi thường xuyên chức năng thận, nếu không có các liệu pháp thay thế khác (xem mục Cảnh báo và thận

Các thuốc phân theo nhóm điều trị (liều theo mg)	Tác động lên nồng độ thuốc Phần trăm thay đổi trung bình trong AUC, C _{max} , C _{min}	Liều khuyến cáo khi dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat 300 mg
	Tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 52%	trọng khi sử dụng thuốc.)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C _{max} : ↓ 41% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% C _{min} : ↔	Nồng độ tenofovir trong huyết tương tăng do dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat, sofosbuvir/velpatasvir và lopinavir/ritonavir có thể làm tăng các tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat, bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Độ an toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi phối hợp với sofosbuvir/velpatasvir và một chất tăng cường được động học (ví dụ: ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Nên thận trọng khi phối hợp và theo dõi thường xuyên chức năng thận, nếu không có các liệu pháp thay thế khác (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc.)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Không cần hiệu chỉnh liều. Sự tăng phơi nhiễm với tenofovir có thể liên quan đến các tác dụng không mong muốn của tenofovir, bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Nên giám sát chặt chẽ chức

Các thuốc phân theo nhóm điều trị (liều theo mg)	Tác động lên nồng độ thuốc Phần trăm thay đổi trung bình trong AUC, C _{max} , C _{min}	Liều khuyến cáo khi dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat 300 mg
	Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	năng thận (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77%	Sử dụng đồng thời sofosbuvir/velpatasvir và efavirenz sẽ làm giảm nồng độ velpatasvir trong huyết thanh. Không nên dùng đồng thời sofosbuvir/velpatasvir và efavirenz.

Các thuốc phân theo nhóm điều trị (liều theo mg)	Tác động lên nồng độ thuốc Phần trăm thay đổi trung bình trong AUC, C _{max} , C _{min}	Liều khuyến cáo khi dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat 300 mg
	Cmin: ↑ 121%	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/25 mg/300mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmax: ↑ 44% Cmin: ↑ 84%	Không cần hiệu chỉnh liều. Sự tăng phơi nhiễm với tenofovir có thể liên quan đến các tác dụng không mong muốn của tenofovir, bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Nên giám sát chặt chẽ chức năng thận (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) +Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarat (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30% Cmin: N/A GS-331007 ² : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143%	Nồng độ tenofovir trong huyết tương tăng do dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarat, sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir và darunavir /ritonavir có thể làm tăng các tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat, bao gồm cả rối loạn chức năng thận. Độ an toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi phối hợp với

Các thuốc phân theo nhóm điều trị (liều theo mg)	Tác động lên nồng độ thuốc Phần trăm thay đổi trung bình trong AUC, C _{max} , C _{min}	Liều khuyến cáo khi dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat 300 mg
	C _{max} : ↑72% C _{min} : ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C _{max} : ↑ 60% C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 48% C _{min} : ↑ 47%	sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir và một chất tăng cường được động học (ví dụ: ritonavir hoặc cobicistat) chưa được thiết lập. Nên thận trọng khi phối hợp và theo dõi thường xuyên chức năng thận, nếu không có các liệu pháp thay thế khác (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc.)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovir disoproxil fumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Không cần hiệu chỉnh liều

¹ Dữ liệu được tạo từ liều đồng thời với ledipasvir/sofosbuvir. Thời gian sử dụng (cách nhau 12 giờ) cho kết quả tương tự.

² Chất chuyển hóa chủ yếu của sofosbuvir.

³ Nghiên cứu được thực hiện khi bổ sung 100 mg voxilaprevir để đạt được phơi nhiễm voxilaprevir ở những bệnh nhân nhiễm HCV.

Các nghiên cứu tương tác của tenofovir với các thuốc khác.

Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng tenofovir disoproxil fumarat cùng với emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ritonavir), methadon, ribavirin, rifampicin, tacrolimus, hoặc các hormon norgestimat/ethinyl estradiol.

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

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Tóm tắt hồ sơ an toàn

HIV-1 và viêm gan B: Ở những bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil fumarat, các trường hợp hiếm gặp về suy thận, suy giảm chức năng thận và các trường hợp hiếm gặp của bệnh lý ống thận gần (bao gồm hội chứng Fanconi) đôi khi dẫn đến bất thường xương (thường xuyên gây ra gãy xương). Cần theo dõi chức năng thận cho bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil fumarat.

HIV-1: Khoảng một phần ba số bệnh nhân có thể gặp phải các phản ứng bất lợi sau khi điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Những phản ứng bất lợi trên đường tiêu hóa này thường là nhẹ đến trung bình. Khoảng 1% bệnh nhân trưởng thành được điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat đã ngừng điều trị do các biến cố đường tiêu hóa.

Viêm gan B: Khoảng một phần tư bệnh nhân có thể gặp phải các phản ứng bất lợi sau khi điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat, hầu hết là nhẹ. Trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân nhiễm HBV, phản ứng bất lợi thường gặp nhất với tenofovir disoproxil fumarat là buồn nôn (5,4%).

Tình trạng viêm gan cấp tính đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang điều trị cũng như ở những bệnh nhân đã ngừng điều trị viêm gan B.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn của thuốc:

Các tần suất được phân loại như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10\,000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10\,000$), không rõ tần suất.

Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	
Rất thường gặp:	Giảm phosphat huyết
Ít gặp:	Giảm kali huyết
Hiếm gặp:	Nhiễm toan lactic
Rối loạn thần kinh trung ương:	
Rất thường gặp:	Chóng mặt
Thường gặp:	Đau đầu
Rối loạn tiêu hoá:	
Rất thường gặp:	Tiêu chảy, nôn và buồn nôn
Thường gặp	Đau bụng, tức bụng, đầy hơi
Ít gặp:	Viêm tụy
Rối loạn mật:	
Thường gặp:	Tăng enzym gan
Hiếm gặp:	Gan nhiễm mỡ, viêm gan
Rối loạn da và các mô dưới da	
Rất thường gặp	Phát ban
Hiếm gặp:	Phù mạch
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Ít gặp	Tiêu cơ vân, nhược cơ
Hiếm gặp:	Nhuyễn xương (biểu hiện như nhức xương, thường bị rạn xương), đau cơ
Rối loạn chức năng thận-tiết niệu	
Ít gặp	Tăng creatinin, bệnh thận (bao gồm hội chứng Fanconi)
Hiếm gặp:	Suy thận cấp tính, suy thận, hoại tử ống thận cấp, viêm thận (bao gồm cả viêm thận kẽ cấp tính), đái tháo nhạt do thận
Toàn thân:	
Rất thường gặp	Suy nhược
Thường gặp:	Mệt mỏi

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng:

Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân phải được giám sát các dấu hiệu bất thường để tìm bằng chứng độc tính của tenofovir, và điều trị hỗ trợ tiêu chuẩn được áp dụng khi cần thiết.

Cách xử trí:

Tenofovir có thể được loại bỏ bằng thẩm phân máu; độ thanh thải trung bình của tenofovir là 134 ml/phút. Không rõ liệu tenofovir có thể được loại bỏ bằng thẩm phân phúc mạc hay không. Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus sử dụng toàn thân; Thuốc ức chế enzym sao chép ngược nucleosid và nucleotid.

Mã ATC: J05AF07

Cơ chế tác động và tác dụng dược lực học

Tenofovir disoproxil fumarat là dạng muối fumarat của tiền chất tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil được hấp thu và chuyển thành tenofovir, là một chất tương tự nucleosid monophosphat (nucleotid). Sau đó, tenofovir được chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính, tenofovir diphosphat, một chất kết thúc chuỗi bắt buộc, bằng cách cấu thành các enzym của tế bào. Tenofovir diphosphat có thời gian bán thải nội bào là 10 giờ trong tế bào đã hoạt hóa và 50 giờ ở tế bào đơn nhân máu ngoại vi ở trạng thái nghỉ (PBMC). Tenofovir diphosphat ức chế enzyme phiên mã ngược HIV-1 và HBV polymerase bằng cách tranh chấp với cơ chất tự nhiên deoxyribonucleotid và chấm dứt kéo dài thêm chuỗi DNA sau khi gắn vào DNA. Tenofovir diphosphat là chất ức chế yếu các polymerase nội tế bào α , β và γ . Ở nồng độ lên tới 300 $\mu\text{mol/l}$, tenofovir không tác dụng lên quá trình tổng hợp DNA ty thể hoặc sản xuất acid lactic trong *in vitro*.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Tenofovir disoproxil là một tiền chất dạng ester tan trong nước, được chuyển đổi nhanh chóng trong *in vivo* thành tenofovir và formaldehyd. Tenofovir được chuyển hóa nội bào thành tenofovir monophosphat và chất chuyển hóa có hoạt tính tenofovir diphosphat.

Hấp thu

Sau khi cho người nhiễm HIV uống tenofovir disoproxil fumarat, thuốc được hấp thu nhanh chóng và chuyển sang dạng tenofovir. Theo dõi liều dùng tenofovir disoproxil fumarat ở người bị nhiễm HIV cùng với bữa ăn, giá trị trung bình nồng độ tenofovir (% CV) Cmax, AUC và Cmin tương ứng là 326 (36,6%) ng/ml, 3,324 (41,2%) ng.giờ/ml và 64,4 (39,4%) ng/ml. Nồng độ tenofovir tối đa trong huyết thanh trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc lúc đói và trong vòng 2 giờ khi dùng vào bữa ăn. Sinh khả dụng đường uống của tenofovir dưới dạng tenofovir

disoproxil fumarat ở bệnh nhân uống lúc đói khoảng 25%. Sử dụng tenofovir disoproxil fumarat cùng bữa ăn nhiều chất béo làm tăng sinh khả dụng đường uống, với sự gia tăng tenofovir AUC khoảng 40% và Cmax khoảng 14%. Sau khi dùng tenofovir disoproxil fumarat liều đầu tiên vào lúc đã ăn no, giá trị Cmax trung bình trong huyết thanh dao động từ 213 đến 375 ng/ml. Tuy nhiên, sử dụng tenofovir disoproxil fumarat cùng với bữa ăn nhẹ không có ảnh hưởng đáng kể lên được động học của tenofovir.

Phân bố

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố tenofovir ở trạng thái ổn định được ước tính là khoảng 800 ml/kg. Sau khi uống tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir được phân bố đến hầu hết các mô với nồng độ cao nhất ở thận, gan và ruột (nghiên cứu tiền lâm sàng). Thử nghiệm *in vitro* về tỷ lệ thuốc gắn kết với protein huyết tương hoặc protein huyết thanh lần lượt dưới 0,7 và 7,2%, với nồng độ tenofovir nằm trong khoảng từ 0,01 đến 25 µg/ml.

Chuyển hóa

Các nghiên cứu *in vitro* đã khẳng định cả tenofovir disoproxil fumarat hoặc tenofovir đều không phải là chất nền chuyển hóa qua enzym CYP450. Hơn nữa, ở nồng độ cao hơn đáng kể (gấp khoảng 300 lần) so với nồng độ được quan sát thấy trên *in vivo*, tenofovir không ức chế chuyển hóa thuốc *in vitro* qua trung gian của bất kỳ isoenzym CYP450 nào của người có liên quan đến sự chuyển hóa thuốc (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil fumarat ở nồng độ 100 µmol/l không có tác dụng lên bất kỳ đồng vị CYP450 nào, ngoại trừ CYP1A1/2, trong đó làm giảm thiểu đáng kể sự chuyển hóa của chất nền CYP1A1/2. Dựa trên những dữ liệu này, không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat và các sản phẩm thuốc được chuyển hóa bởi CYP450.

Thải trừ

Tenofovir được thải trừ chủ yếu qua thận bằng cả con đường lọc thận và bài tiết tích cực qua ống thận với khoảng 70-80% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi sau khi tiêm tĩnh mạch. Độ thanh thải tổng xấp xỉ 230 ml/giờ/kg (khoảng 300 ml/phút). Độ thanh thải qua thận được ước tính là khoảng 160 ml/giờ/kg (khoảng 210 ml/phút), cao hơn nhiều so với tốc độ lọc ở cầu thận. Điều này cho thấy quá trình bài tiết qua ống thận là một phần quan trọng trong việc thải trừ tenofovir. Sau khi uống, thời gian bán thải của tenofovir khoảng 12 đến 18 giờ.

Các nghiên cứu đã thiết lập con đường bài tiết qua ống thận của tenofovir là dòng chảy vào tế bào ống lượn bằng các anion vận chuyển hữu cơ ở người (hOAT) 1 và 3 và đi vào nước tiểu bởi protein đa kháng 4 (MRP 4).

Tuyến tính/không tuyến tính

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

Tuổi tác

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

Giới tính

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

Chủng tộc

Dược động học chưa được nghiên cứu cụ thể ở các nhóm chủng tộc khác nhau.

Trẻ em

HIV-1: Dược động học của tenofovir ở trạng thái ổn định được đánh giá ở 8 bệnh nhân vị thành niên (từ 12 đến dưới 18 tuổi) nhiễm HIV-1 với trọng lượng cơ thể ≥ 35 kg. C_{max} trung bình và AUC trung bình lần lượt là $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ và $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g. h/ml}$. Phơi nhiễm tenofovir ở bệnh nhân vị thành niên đang dùng liều uống tenofovir disoproxil fumarat 300 mg/ngày tương tự như ở người trưởng thành khi dùng liều tenofovir disoproxil fumarat 300 mg/ngày.

Viêm gan B mạn tính: Nồng độ tenofovir ở trạng thái ổn định của thuốc bệnh nhân thanh thiếu niên (12 đến dưới 18 tuổi) nhiễm HBV dùng liều tenofovir disoproxil fumarat 300 mg/ngày tương tự như phơi nhiễm ở người trưởng thành khi dùng liều tenofovir disoproxil fumarat 300 mg/ngày

Các nghiên cứu dược động học của tenofovir disoproxil fumarat không được thực hiện ở trẻ em dưới 12 tuổi hoặc trẻ em bị suy thận.

Suy thận

Các thông số dược động học của tenofovir được xác định sau khi dùng một liều tenofovir disoproxil fumarat 300 mg trên 40 bệnh nhân không nhiễm HIV và HBV với mức độ suy thận khác nhau, phân loại theo độ thanh thải creatinin (CrCl) (chức năng thận bình thường khi CrCl > 80 ml/phút; suy thận nhẹ với CrCl = 50-79 ml/phút; suy thận trung bình với CrCl = 30-49 ml/phút và suy thận 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 người có CrCl > 80 ml/phút lên tương ứng 3,064 (30%) ng.giờ/ml, 6,009 (42%) ng.giờ/ml và 15,985 (45%) ng.giờ/ml ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng. Bệnh nhân suy thận sử dụng liều khuyến cáo, với khoảng cách giữa hai lần dùng thuốc kéo dài, có nồng độ đỉnh trong huyết tương cao hơn và nồng độ Cmin thấp hơn so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Chưa rõ về ảnh hưởng trên lâm sàng của việc này.

Ở những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (CrCl < 10 ml/phút) cần thẩm phân máu, nồng độ tenofovir giữa các lần thẩm phân tăng đáng kể trong 48 giờ với Cmax trung bình là 1,032 ng/ml và AUC_{0-48h} trung bình là 42,857 ng.giờ/ml.

Điều này khuyến cáo rằng nên điều chỉnh khoảng cách giữa hai lần dùng tenofovir disoproxil fumarat 300 mg ở những bệnh nhân có CrCl < 50 ml/phút hoặc ở những bệnh nhân ESRD và cần thẩm phân máu.

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

Dược động học của tenofovir ở trẻ em suy thận chưa được nghiên cứu. Không có dữ liệu có sẵn để đưa ra khuyến nghị liều.

Suy gan

Liều duy nhất 300 mg tenofovir disoproxil fumarat được dùng cho những bệnh nhân trưởng thành không nhiễm HIV và HBV ở mức độ suy gan khác nhau được xác định theo phân loại Child-Pugh-Turcotte (CPT). Dược động học tenofovir không thay đổi đáng kể ở những bệnh nhân suy gan, nên không cần điều chỉnh liều ở những đối tượng này. Các giá trị dược động học trung bình của tenofovir (% CV): Cmax và AUC_{0-∞} ở người bình thường lần lượt là 223 (34,8%) ng/ml và 2,050 (50,8%) ng.giờ/ml so với 289 (46,0%) ng/ml và 2,310 (43,5%) ng.giờ/ml ở những người bị suy gan trung bình, và 305 (24,8%) ng/ml và 2,740 (44,0%) ng.giờ/ml ở những người bị suy gan nặng.

Dược động học nội tế bào

Trong tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) không tăng sinh của người, thời gian bán thải của tenofovir diphosphat được tìm thấy là khoảng 50 giờ, trong khi thời gian bán thải trong tế bào PBMC được kích thích bằng phytohaemagglutinin là khoảng 10 giờ.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 01 vỉ x 05 viên, Hộp 05 vỉ x 05 viên, Hộp 10 vỉ x 05 viên, Hộp 03 vỉ x 10 viên, Hộp 05 vỉ x 10 viên, Hộp 10 vỉ x 10 viên, Chai 30 viên, Chai 100 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Dưới 30⁰C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

16. HẠN DÙNG CỦA THUỐC:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Tiêu chuẩn cơ sở (TCCS)

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM KHÁNH HÒA

Địa chỉ: Đường 2/4, Khóm Đông Bắc, Phường Vĩnh Hòa, Thành phố Nha Trang, Tỉnh Khánh Hòa.

Nha Trang, ngày 28 tháng 07 năm 2022
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM KHÁNH HÒA
TỔNG GIÁM ĐỐC


ĐS. Lê Nhuận