

SAVI TENOFOVIR 300



Thành phần của Thuốc

Thành phần cho 1 viên

Thông tin thành phần	Hàm lượng
Tenofovir disoproxil fumarat	300mg

Chỉ định

Điều trị nhiễm **HIV-1** ở người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi: Phải phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Điều trị **viêm gan siêu vi B** mạn tính ở người lớn.

Viêm gan siêu vi B mạn tính ở trẻ em ≥ 12 tuổi có chức năng gan còn bù, có chứng cứ virus tích cực nhân lên, tăng enzym ALT (Alanine Amino Transferase) kéo dài, viêm gan hoạt động.

Dự phòng cho các cán bộ y tế phải tiếp xúc với các bệnh phẩm (máu, dịch cơ thể...) có nguy cơ lây nhiễm HIV-1: Phải phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Dược lực học

Cơ chế tác dụng

Tenofovir disoproxil fumarat là thuốc kháng virus dùng đường uống, có cấu trúc acyclic nucleosid phosphonat diester tương tự như adenosin monophosphat. Thuốc bị thủy phân thành tenofovir và chịu tiếp phản ứng phosphoryl hóa bởi các enzym của tế bào để chuyển thành dạng tenofovir diphosphat. Tenofovir diphosphat ngăn chặn hoạt tính của enzym sao chép ngược của HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus Type 1) và enzym polymerase của HBV (Hepatitis B Virus) bằng sự cạnh tranh với cơ chất có trong virus deoxyadenosin 5'-triphosphat và sau khi gắn vào ADN sẽ chấm dứt kéo dài thêm chuỗi ADN. Tenofovir diphosphat có hoạt tính ngăn chặn chủ yếu enzym ADN-polymerase α , β của động vật có vú và enzym của chuỗi tổ hợp gen ADN-polymerase γ .

Dược động học

Hấp thu:

Tenofovir disoproxil fumarat là một diester tan trong nước. Sinh khả dụng đường uống của tenofovir khoảng 25%. Liều uống 300 mg tenofovir cho bệnh nhân nhiễm HIV-1 cho nồng độ thuốc trong huyết thanh tối đa đạt được trong vòng $1 \pm 0,4$ giờ. Trị số nồng độ tối đa Cmax (maximum concentration) và diện tích dưới đường cong (Area Under the Curve: AUC) là $0,30 \pm 0,09$ $\mu\text{g/ml}$ và $2,29 \pm 0,69$ $\mu\text{g/ml}$, tương ứng.

Dược động học của tenofovir tỷ lệ thuận với liều trong phạm vi liều từ 75 đến 600 mg và không bị ảnh hưởng bởi liều lặp lại.

Phân bố:

Thử nghiệm in vitro về gắn kết của tenofovir với huyết tương người và gắn kết với protein cho các giá trị thấp hơn 0,7 và 7,2%, tương ứng và nồng độ tenofovir nằm trong khoảng từ 0,01 đến 25 $\mu\text{g/ml}$. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là $1,3 \pm 0,6$ l/kg và $1,2 \pm 0,4$ l/kg sau khi uống một liều tenofovir 1,0 mg/kg và 3,0 mg/kg.

Chuyển hóa:

Các nghiên cứu in vitro cho thấy tenofovir disoproxil hoặc tenofovir đều không phải là cơ chất của các enzym CYP (Cytochrome P450 enzyme).

Thải trừ:

Sau khi tiêm tĩnh mạch, có khoảng 70 - 80% tenofovir được bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không thay đổi sau 72 giờ. Sau khi uống một liều tenofovir 300 mg (150 mg x 2 viên), thời gian bán thải của tenofovir khoảng 17 giờ. Sau khi uống liên tiếp các liều 300 mg (150 mg x 2 viên) một lần hàng ngày, có khoảng $32 \pm 10\%$ liều uống được bài tiết vào nước tiểu sau 24 giờ.

Tenofovir được bài tiết bằng cơ chế kết hợp lọc cầu thận và bài tiết chọn lọc qua ống thận. Điều này có thể tạo sự bài tiết cạnh tranh với các thuốc khác là thuốc cũng được bài tiết theo đường thận.

Cách dùng

Uống thuốc trong bữa ăn hoặc khi ăn nhẹ. Thuốc hấp thu tốt nhất khi no và khi thức ăn có nhiều chất béo.

Liều dùng

Điều trị nhiễm HIV-1:

Người lớn: Kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

- Liều khuyến cáo: 1 viên/lần, ngày 1 lần.

Trẻ em ≥ 12 tuổi và cân nặng ≥ 35 kg: Kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

- Liều khuyến cáo: 1 viên/lần, ngày 1 lần.
- SaVi Tenofovir 300 không phù hợp để sử dụng cho trẻ em từ 2 - 12 tuổi hoặc cân nặng < 35 kg nhiễm HIV-1.
- An toàn và hiệu quả của tenofovir đối với trẻ em dưới 2 tuổi nhiễm HIV-1 chưa được xác định.

Điều trị viêm gan siêu vi B mạn tính:

Người lớn:

- Liều khuyến cáo là 1 viên/lần, ngày 1 lần.

Trẻ em ≥ 12 tuổi và cân nặng ≥ 35 kg:

- Liều khuyến cáo là 1 viên/lần, ngày 1 lần.
- An toàn và hiệu quả của tenofovir đối với trẻ em từ 2 -12 tuổi hoặc cân nặng < 35 kg bị viêm gan siêu vi B chưa được xác định.

Có thể ngừng điều trị với tenofovir khi mất HBsAg huyết thanh. Thời gian ngừng thuốc tối ưu hiện nay chưa rõ. Có thể ngừng:

- Ở người bệnh có AgHBe (+), không xơ gan: Điều trị ít nhất 6-12 tháng sau khi xác định có huyết thanh chuyển đổi HBe (AgHBe (-), không phát hiện được ADN của virus viêm gan B và có kháng -Hbe) hoặc tới khi có huyết thanh chuyển đổi HBs hoặc khi thấy thuốc mất tác dụng. Tỷ lệ ALT huyết thanh và ADN của virus viêm gan B phải được kiểm tra đều đặn sau khi ngừng điều trị để phát hiện bất cứ một tái phát muộn nào.

- Ở người bệnh có AgHBe (-), không xơ gan: Điều trị phải kéo dài cho tới khi có huyết thanh chuyển đổi HBs hoặc cho tới khi thấy thuốc không còn tác dụng. Trong trường hợp điều trị kéo dài trên 2 năm nên được đánh giá lại đều đặn để xác định xem theo đuổi điều trị như vậy có phù hợp với người bệnh hay không.

Nếu ngừng SaVi Tenofovir 300 ở người bệnh viêm gan siêu vi B mạn tính đồng thời có nhiễm HIV-1, phải theo dõi người bệnh chặt chẽ để phát hiện tất cả những dấu hiệu nặng lên của viêm gan. Điều trị phải do bác sĩ có kinh nghiệm. Nên làm một test phát hiện kháng thể kháng HIV-1 cho những người bệnh bị nhiễm virus viêm gan B trước khi bắt đầu điều trị bằng SaVi Tenofovir 300.

Dự phòng nhiễm HIV-1 ở người lớn:

Kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác, uống 1 viên/lần, ngày 1 lần. Phải dùng thật sớm, trong vòng vài giờ sau khi bị phơi nhiễm và tiếp tục dùng trong 4 tuần tiếp theo nếu thuốc được dung nạp tốt.

Đối tượng đặc biệt:

Người lớn tuổi: Không có liệu khuyến cáo ở người > 65 tuổi.

Suy thận:

Điều chỉnh liều ở người suy thận và người thẩm phân máu. Với người suy thận từ trung bình đến nặng, cần điều chỉnh liều dùng dựa trên độ thanh thải creatinin cơ bản < 50 ml/phút theo khuyến cáo ghi trong bảng sau:

	Độ thanh thải creatinin (ml/phút) ^a			Bệnh nhân thẩm phân máu
	≥ 50	30 - 49	10 - 29	
Khoảng cách dùng của liều 300 mg theo khuyến cáo		Mỗi 24 giờ.	Mỗi 48 giờ.	Mỗi 72 đến 96 giờ.
				Mỗi 7 ngày hoặc 12 giờ sau khi thẩm phân.

a Tính toán dựa trên thể trọng cơ thể.

b Bình thường mỗi tuần thẩm phân 3 lần, mỗi lần khoảng 4 giờ. SaVi Tenofovir 300 được sử dụng ngay sau đợt thẩm phân.

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận cấp độ nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/phút).

Được động học của tenofovir disoproxil fumarat chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút và không thăm phân máu, do vậy không có liều khuyến cáo đối với các bệnh nhân này.

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

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở suy gan.

Lưu ý: Liều dùng trên chỉ mang tính chất tham khảo. Liều dùng cụ thể tùy thuộc vào thể trạng và mức độ diễn tiến của bệnh. Để có liều dùng phù hợp, bạn cần tham khảo ý kiến bác sĩ hoặc chuyên viên y tế.

Làm gì khi dùng quá liều?

Kinh nghiệm cận lâm sàng còn hạn chế về các liều cao hơn liều điều trị 300 mg. Trong một nghiên cứu với liều uống 600 mg tenofovir disoproxil fumarat cho 8 bệnh nhân uống trong 28 ngày, không có các tác dụng phụ nghiêm trọng nào xảy ra được báo cáo. Hậu quả của các liều dùng cao hơn hiện chưa được biết. Nếu có quá liều, bệnh nhân biểu hiện bằng chứng ngộ độc, cần tiến hành điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ cần thiết. Tenofovir được loại bỏ bởi thăm phân máu với hệ số chiết tách gần 54%. Với liều uống 300 mg tenofovir disoproxil fumarat, sau 4 giờ thăm tách máu đã loại bỏ gần 10% liều dùng.

Làm gì khi quên 1 liều?

Nếu quên không uống thuốc ít hơn 12 giờ, uống ngay khi nhớ ra, càng sớm càng tốt và uống liều tiếp theo như lịch thông thường.

Nếu quên không uống thuốc hơn 12 giờ và gần đến lúc uống liều tiếp theo thì bỏ qua liều đã quên, uống liều tiếp theo như lịch thông thường. Không được uống gấp đôi liều để bù liều quên uống.

Tác dụng phụ

Khi sử dụng **thuốc SaVi Tenofovir300**, bạn có thể gặp các tác dụng không mong muốn (ADR).

Thường gặp, ADR >1/100

- Chuyển hóa: Hạ phosphat huyết.
- Thần kinh: Chóng mặt, **nhức đầu**.
- Tiêu hóa: **Tiêu chảy**, buồn nôn, nôn mửa, đau bụng, đầy hơi, chướng bụng.
- Gan: Tăng transaminase.
- Da và mô dưới da: Phát ban
- Toàn thân: Suy nhược, mệt mỏi.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

- Chuyển hóa: Hạ kali huyết.

- Tiêu hóa: **Viêm tụy**.
- Cơ xương và các mô liên kết: Tiêu cơ vân, yếu cơ.
- Thận: Tăng creatinin, bệnh thận ở ống lượn gần (bao gồm hội chứng Fanconi)

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

- Chuyển hóa: Nhiễm toan lactic.
- Gan: Gan nhiễm mỡ, viêm gan.
- Da và mô dưới da: Phù mạch.
- Cơ xương và các mô liên kết: Nhuyễn xương (biểu hiện như đau xương và dễ **gãy xương**), bệnh cơ.
- Thận: **Suy thận cấp**, suy thận, hoại tử ống thận cấp, viêm thận (bao gồm cả **viêm thận kẽ cấp**), bệnh đái tháo nhạt do thận.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng thuốc nếu có các biểu hiện tổn thương gan, thận, nhiễm toan và thông báo cho bác sĩ hoặc đến cơ sở y tế gần nhất để được xử trí kịp thời.

Lưu ý

Trước khi sử dụng thuốc bạn cần đọc kỹ hướng dẫn sử dụng và tham khảo thông tin bên dưới.

Chống chỉ định

Thuốc Savi Tenofovir 300 chống chỉ định trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân mẫn cảm với tenofovir disoproxil fumarat hay bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Dùng đồng thời với thuốc khác thành phần có chứa tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamid hoặc adefovir dipivoxil.

Thận trọng khi sử dụng

Bệnh nhân nhiễm toan lactic và phù gan nặng do nhiễm mỡ:

Đã có báo cáo về tử vong khi các bệnh nhân kể trên dùng các hoạt chất “tương tự nucleosid” gồm cả tenofovir, uống chung với các thuốc kháng retrovirus khác. Phần lớn các trường hợp này xảy ra đối với nữ giới, do béo phì và do dùng lâu dài các hoạt chất tương tự nucleosid. Đặc biệt thận trọng khi sử dụng thuốc này cho bệnh nhân có các yếu tố đã biết gây nguy cơ bệnh về gan.

Trước khi dùng thuốc tenofovir, bệnh nhân cần được xét nghiệm trước về độ nhiễm toan lactic và phù gan nặng do nhiễm mỡ.

Viêm gan trầm trọng sau khi gián đoạn điều trị:

Điều trị không liên tục viêm gan siêu vi B (HBV), kể cả với tenofovir, có thể gây ra viêm gan trầm trọng biểu hiện trên lâm sàng và trên xét nghiệm xảy ra ít nhất 7 tháng sau khi ngưng. Nên thực hiện lại việc điều trị khi thích hợp.

Tình trạng gia tăng triệu chứng suy giảm chức năng thận:

Tenofovir chủ yếu được bài tiết theo đường thận. Suy yếu thận, bao gồm cả suy thận cấp và hội chứng Fanconi (tổn thương ống thận kèm theo chứng giảm phosphat huyết) đã được báo cáo. Trước khi dùng thuốc, cần kiểm tra độ thanh thải creatinin và phospho huyết thanh thường xuyên cho bệnh nhân có nguy cơ suy giảm chức năng thận.

Tenofovir dùng chung với các thuốc gây độc thận (như amphotericin B, foscarnet, chống viêm không steroid...) làm gia tăng triệu chứng suy yếu thận.

Sử dụng kết hợp với các thuốc chống ARV (Antiretroviral) khác:

Không dùng chung tenofovir với các thuốc khác trong thành phần có chứa tenofovir disoproxil fumarat hoặc adefovir dipivoxil.

Sử dụng cho bệnh nhân đồng nhiễm HIV-1 và HBV:

Do nguy cơ tăng sự đề kháng HIV-1, tenofovir chỉ được dùng cho bệnh nhân đồng nhiễm HIV-1 và HBV như một phần của chế độ điều trị ARV thích hợp. Cần thực hiện xét nghiệm kháng thể HIV-1 cho bệnh nhân nhiễm HBV trước khi sử dụng tenofovir.

Sự giảm tỷ trọng khoáng của xương (BMD: Bone Mineral Density):

Cần kiểm tra theo dõi tỷ trọng khoáng của xương ở bệnh nhân có tiền sử bệnh gãy xương hoặc tình trạng tiền loãng xương (osteopenia, thiếu xương). Tuy vậy, dù việc bổ sung calci và vitamin D chưa được nghiên cứu nhưng việc uống bổ sung calci và vitamin D là có ích cho bệnh nhân.

Đã có báo cáo về tình trạng mềm xương (osteomalacia) kèm theo phù ở ống lượn gần thận khi dùng kết hợp efavirenz và lamivudin với tenofovir. Tác động trên xương của tenofovir chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân viêm gan siêu vi B mạn tính.

Tái phân bố chất béo (mỡ):

Ở bệnh nhân nhiễm HIV-1, tỷ lệ tái phân bố/ tích tụ mỡ trong cơ thể, gồm béo phì trung tâm, tích tụ mỡ ở đốt sống cổ (buffalo hump: Gù cổ trâu), gây hủy hoại vùng mặt và vùng biên, vú phát triển (to) đã quan sát được ở bệnh nhân điều trị kết hợp với thuốc ARV.

Triệu chứng tái lập miễn nhiễm:

Triệu chứng tái lập miễn nhiễm đã được báo cáo ở bệnh nhân nhiễm HIV-1 khi điều trị bằng ARV, trong đó có tenofovir. Trong giai đoạn đầu của quá trình điều trị ARV kết hợp, việc phục hồi hệ miễn dịch của bệnh nhân có thể dẫn đến đáp ứng dễ bị viêm tấy hoặc nhiễm trùng cơ hội (như lây nhiễm mycobacterium avium, cytomegalovirus..., lao).

Sản phẩm có chứa tá dược lactose. Người bệnh có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Sử dụng cho các nhóm người đặc biệt

Sử dụng cho người lớn tuổi:

Các nghiên cứu cận lâm sàng không bao gồm đủ số lượng người từ 65 tuổi trở lên để xác định sự khác biệt đáp ứng tương tự như nhóm người ít tuổi hơn. Nhìn chung, lựa chọn liều cho bệnh nhân lớn tuổi cần cẩn thận vì khả năng suy giảm các chức năng gan, thận hoặc tim và các bệnh đi kèm hoặc các thuốc điều trị khác.

Khả năng lái xe và vận hành máy móc

Nhức đầu, chóng mặt có thể xảy ra khi dùng tenofovir disoproxil fumarat do đó bệnh nhân cần thận trọng, mặc dù chưa có nghiên cứu cho thấy tác dụng của thuốc ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên chuột và thỏ mang thai ở liều gấp 14 và 19 lần liều cho người, căn cứ trên diện tích cơ thể cho thấy không có bằng chứng về suy giảm khả năng sinh sản hoặc tổn hại đến thai do tenofovir. Tuy nhiên, cần có các nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát được trên phụ nữ mang thai. Vì các nghiên cứu về sinh sản trên động vật mang thai không phải luôn luôn đúng với người, nên chỉ sử dụng tenofovir khi thật cần thiết trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Theo các Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh của Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo, người mẹ nhiễm HIV-1 không được cho con bú để tránh rủi ro lây nhiễm HIV-1 cho trẻ.

Nghiên cứu trên chuột mẹ chứng tỏ tenofovir được bài tiết vào sữa chuột. Ở người, có bằng chứng lâm sàng tenofovir tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp. Vì cả hai khả năng lây truyền HIV-1 và truyền tác dụng phụ cho trẻ bú nên người mẹ không cho con bú nếu có điều trị bệnh bằng tenofovir.

Tương tác thuốc

Didanosin:

Do xảy ra các tác dụng không mong muốn, việc dùng chung với didanosin phải thận trọng và được theo dõi chặt chẽ. Phải ngưng dùng didanosin khi có các tác dụng phụ này. Khi dùng chung, nồng độ Cmax và diện tích dưới đường cong (AUC) của didanosin gia tăng đáng kể. Cơ chế tương tác này hiện chưa rõ. Nồng độ didanosin càng cao, càng dễ xảy ra tác động phụ, bao gồm cả viêm tủy tụy và viêm dây thần kinh. Ở bệnh nhân cân nặng > 60 kg, liều didanosin có thể giảm còn 250 mg khi dùng chung với tenofovir. Không có khuyến cáo giảm liều didanosin ở người cân nặng < 60 kg.

Atazanavir:

Atazanavir làm tăng nồng độ tenofovir khi dùng chung. Cơ chế này chưa rõ. Bệnh nhân dùng atazanavir và tenofovir có biểu hiện tác dụng không mong muốn kết hợp. Khi đó nên tạm ngưng dùng tenofovir. Tenofovir làm giảm AUC và Cmax của atazanavir khi dùng chung. Khi dùng phối hợp với tenofovir, nên dùng 300 mg atazanavir cùng với 100 mg ritonavir. Không dùng atazanavir đơn độc với tenofovir mà phải dùng kèm thêm ritonavir.

Liponavir + ritonavir:

Hỗn hợp liponavir + ritonavir làm tăng nồng độ tenofovir khi dùng chung. Bệnh nhân điều trị ở chế độ này có biểu hiện tác dụng phụ kết hợp. Khi đó nên ngưng dùng tenofovir để tránh tác dụng phụ kết hợp.

Lamivudin:

Tenofovir làm giảm nồng độ lamivudin trong huyết tương.

Indinavir:

Dùng đồng thời với tenofovir làm tăng nồng độ tenofovir và giảm nồng độ indinavir trong huyết tương.

Ledipasvir + sofosbuvir:

Dùng đồng thời với tenofovir làm tăng tác dụng phụ của tenofovir.

Thuốc ảnh hưởng đến chức năng thận:

Khi tenofovir được thải trừ chủ yếu qua đường thận, việc dùng chung với các thuốc làm giảm chức năng thận có thể làm tăng nồng độ tenofovir huyết thanh. Tenofovir dùng đồng thời với các thuốc được thải chủ yếu qua thận (aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valacyclovir, valganciclovir) có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của tenofovir hoặc làm tăng nồng độ của các thuốc được bài tiết qua thận do tranh chấp đường đào thải. Trong điều trị viêm gan siêu vi B, tenofovir không được dùng chung với adefovir dipivoxil.

Tài liệu tham khảo:

Rx **SaVi TENOFOVIR 300**

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

(Cho 1 viên nén bao phim SaVi Tenofovir 300)

Thành phần dược chất:

Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg

Thành phần tá dược:
Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể M101, tinh bột biến tính, natri croscarmellose, magnesi stearat, màu xanh Opadry AMB.

DANG BÀO CHẾ: Viên nén dài bao phim.

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén dài, bao phim màu xanh, hai mặt khum, một mặt có chữ SVP, một mặt có gach ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

"Gạch ngang trên viên không dùng để bóc viên thuốc."

CHỈ ĐỊNH

Nhiễm HIV-1

SaVi Tenofovir 300 được chỉ định dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus để điều trị nhiễm HIV-1 ở người lớn.

SaVi Tenofovir 300 được chỉ định để điều trị HIV-1 ở trẻ em từ 12 đến dưới 18 tuổi có kháng NRTI hoặc không sử dụng được liệu pháp dựa do độc tính.

Sử dụng SaVi Tenofovir 300 điều trị cho bệnh nhân nhiễm HIV-1 kháng retrovirus nên dựa vào thử nghiệm kháng từng loại virus hoặc tiền sử điều trị của bệnh nhân.

Nhiễm viêm gan B

SaVi Tenofovir 300 được chỉ định để điều trị viêm gan B mạn tính ở người lớn với:

- Bệnh gan còn bù, virus đang nhân lên tích cực, tăng ALT huyết thanh (alanine aminotransferase) kéo dài và bằng chứng mô học của nhiễm khuẩn hoạt động và/hoặc xơ hóa.

- Virus viêm gan B kháng lamivudin.

- Bệnh gan mất bù.

SaVi Tenofovir 300 được chỉ định để điều trị viêm gan B mạn tính ở trẻ em từ 12 đến dưới 18 tuổi với bệnh gan còn bù và có bằng chứng bệnh tự miễn như virus đang nhân lên tích cực, tăng ALT huyết thanh kéo dài hoặc bằng chứng mô học nhiễm khuẩn hoạt động và/hoặc xơ hóa.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

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

Liều dùng

HIV-1 và viêm gan B mạn tính

Người lớn và trẻ em từ 12 đến dưới 18 tuổi và cân nặng > 35 kg

Liều khuyến cáo: 1 viên/lần, ngày 1 lần.

Quyết định điều trị ở bệnh nhân nên dựa trên việc xem xét cần thận nhu cầu của từng cá nhân và các hướng dẫn điều trị nhi khoa hiện hành. Lợi ích của việc ức chế virus và điều trị duy trì phải được cân nhắc cùng với nguy cơ khi điều trị kéo dài bao gồm sự xuất hiện của virus viêm gan B ALT huyết thanh nên tăng kéo dài ít nhất 6 tháng trước khi điều trị ở những bệnh nhi mắc bệnh gan còn bù do viêm gan B mạn tính có HBeAg (+) và ít nhất 12 tháng ở bệnh nhân mắc bệnh có HBeAg (-).

Thời gian điều trị ở người lớn và trẻ em viêm gan B mạn tính

Chưa rõ thời gian điều trị tối ưu. Có thể ngưng:

+ Ở người bệnh có HBeAg (+), không xơ gan: Điều trị ít nhất 12 tháng sau khi xác định có huyết thanh chuyển đổi HBe (HBeAg (-), không phát hiện được ADN của virus viêm gan B và có anti-HBe trên 2 mẫu huyết thanh liên tiếp cách nhau ít nhất 3-6 tháng) hoặc đến khi có huyết thanh chuyển đổi HBe hoặc khi thấy thuốc mất tác dụng. Giá trị ALT huyết thanh và ADN của virus viêm gan B phải được kiểm tra thường xuyên sau khi ngưng điều trị để phát hiện bất cứ một tái phát muộn nào.

+ Ở người bệnh có HBeAg (-), không xơ gan: Điều trị cho đến khi có huyết thanh chuyển đổi HBe hoặc khi thấy thuốc không còn tác dụng. Ngưng điều trị có thể được xem xét sau khi đạt được sự ức chế virus ổn định (ít nhất 5 năm) với ALT huyết thanh và ADN của virus viêm gan B phải được kiểm tra thường xuyên sau khi ngưng điều trị để phát hiện bất cứ một tái phát muộn nào. Trong trường hợp điều trị kéo dài trên 2 năm nên được đánh giá lại để xác định xem việc tiếp tục điều trị có phù hợp với người bệnh hay không.

Bệnh nhân bệnh gan mất bù hoặc xơ gan, việc ngưng điều trị không được khuyến cáo.

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Hiệu quả và độ an toàn của tenofovir disoproxil fumarat cho trẻ em dưới 12 tuổi nhiễm HIV-1 và viêm gan B mạn tính chưa được thiết lập.

Người cao tuổi

Không có liều khuyến cáo ở người > 65 tuổi.

Suy thận

Dữ liệu về an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat ở người lớn suy thận trung bình và nặng (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút) còn hạn chế, độ an toàn dài hạn chưa được đánh giá ở người suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50-80 ml/phút). Do đó, bệnh nhân suy thận chỉ nên sử dụng tenofovir disoproxil fumarat nếu lợi ích vượt trội hơn so với nguy cơ.

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

Dùng 1 viên SaVi Tenofovir 300 1 lần/ngày.

Suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 30-49 ml/phút)

Dùng 1 viên SaVi Tenofovir 300 mỗi 48 giờ. Bệnh nhân cần được theo dõi đáp ứng lâm sàng và chức năng thận.

Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) và thâm nhiễm máu

Bệnh nhân suy thận nặng: Dùng 1 viên SaVi Tenofovir 300 mỗi 72-96 giờ (dùng 2 lần/1 tuần). Bệnh nhân thâm nhiễm máu: Dùng 1 viên SaVi Tenofovir 300 mỗi 7 ngày sau khi thâm nhiễm.

"Thông thường, một lần dùng liều hàng tuần với 3 lần thâm nhiễm mỗi tuần, mỗi lần khoảng 4 giờ hoặc sau từng đợt 12 giờ thâm nhiễm.

Không dùng SaVi Tenofovir 300 ở bệnh nhân không thâm nhiễm có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút.

SaVi Tenofovir 300 không khuyến cáo cho bệnh nhi suy thận.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

Nếu ngưng SaVi Tenofovir 300 ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính có hoặc không đồng nhiễm với HIV, những bệnh nhân này cần được theo dõi khi có suy gan quá mức.

Cách dùng

Uống thuốc một lần mỗi ngày cùng với thức ăn.

Nếu bệnh nhân nôn trong khoảng 1 giờ sau khi uống thuốc, bệnh nhân nên uống lại 1 viên thuốc. Nếu bệnh nhân nôn sau 1 giờ thì bệnh nhân không cần phải uống thuốc lại.

Luôn uống thuốc theo đúng hướng dẫn của bác sĩ hay dược sĩ. Không ngưng uống thuốc khi không có hướng dẫn của bác sĩ.

Nếu quên uống 1 lần thuốc:

Nếu quên không uống thuốc ít hơn 12 giờ, uống ngay khi nhớ ra, càng sớm càng tốt và uống liều tiếp theo như lịch thông thường.

Nếu quên không uống thuốc hơn 12 giờ và gần đến lúc uống liều tiếp theo thì bỏ qua liều đã quên, uống liều tiếp theo như lịch thông thường. Không được uống gấp đôi liều để bù liều quên uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân mẫn cảm với tenofovir disoproxil fumarat hay bất kỳ thành phần nào của thuốc.

- Dùng đồng thời với thuốc khác thành phần có chứa tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamid hoặc adefovir dipivoxil.



CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh nhân nhiễm toan lactic và phù gan nặng do nhiễm mỡ:

Đã có báo cáo về tử vong khi các bệnh nhân kết hợp dùng các hoạt chất "tương tự nucleosid" gồm cả tenofovir, uống chung với các thuốc kháng retrovirus khác. Phần lớn các trường hợp này xảy ra đối với nữ giới, do béo phì và do dùng lâu dài các hoạt chất tương tự nucleosid. Đặc biệt thận trọng khi sử dụng thuốc này cho bệnh nhân có các yếu tố đã biết gây nguy cơ bệnh về gan.

Trước khi dùng thuốc tenofovir, bệnh nhân cần được xét nghiệm thuốc về độ nhiễm toan lactic và phù gan nặng do nhiễm mỡ.

Viêm gan trầm trọng sau khi gián đoạn điều trị:

Điều trị không liên tục viêm gan siêu vi B (HBV), kể cả với tenofovir, có thể gây ra viêm gan trầm trọng biểu hiện trên lâm sàng và trên xét nghiệm xảy ra ít nhất 7 tháng sau khi ngưng. Nên thực hiện lại việc điều trị khi thích hợp.

Tình trạng gia tăng triệu chứng suy giảm chức năng thận:

Tenofovir chủ yếu được bài tiết theo đường thận. Suy yếu thận, bao gồm cả suy thận cấp và hội chứng Fanconi (tổn thương ống thận kèm theo chứng giảm phosphat huyết đã được báo cáo. Trước khi dùng thuốc, cần kiểm tra độ thanh thải creatinin và phospho huyết thanh thường xuyên cho bệnh nhân có nguy cơ suy giảm chức năng thận.

Tenofovir dùng chung với các thuốc gây độc thận (như amphotericin B, foscarnet, chống viêm không steroid...) làm gia tăng triệu chứng suy yếu thận.

Sử dụng kết hợp với các thuốc chống ARV (Antiretroviral) khác:

Không dùng chung tenofovir với các thuốc khác trong thành phần có chứa tenofovir disoproxil fumarat hoặc adefovir dipivoxil.

Sử dụng cho bệnh nhân đồng nhiễm HIV-1 và HBV:

Do nguy cơ tăng sự đề kháng HIV-1, tenofovir chỉ được dùng cho bệnh nhân đồng nhiễm HIV-1 và HBV như một phần của chế độ điều trị ARV thích hợp. Cần thực hiện xét nghiệm kháng thể HIV-1 cho bệnh nhân nhiễm HBV trước khi sử dụng tenofovir.

Suy giảm tỷ trọng khoáng của xương (BMD: Bone Mineral Density):

Cần kiểm tra theo dõi tỷ trọng khoáng của xương ở bệnh nhân có tiền sử bệnh gãy xương hoặc tình trạng liên loãng xương (osteopenia, thiếu xương). Tuy vậy, dù việc bổ sung calci và vitamin D chưa được nghiên cứu; nhưng việc uống bổ sung calci và vitamin D là có ích cho bệnh nhân.

Đã có báo cáo về tình trạng mềm xương (osteomalacia) kèm theo phù ở ống lượn gần thận khi dùng kết hợp efavirenz và lamivudin với tenofovir. Tác động trên xương của tenofovir chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân viêm gan siêu vi B mạn tính.

Tái phân bố chất béo (mỡ):

Ở bệnh nhân nhiễm HIV-1, tỷ lệ tái phân bố/tích tụ mỡ trong cơ thể, gồm béo phì trung tâm, tích tụ mỡ ở đốt sống cổ (buffalo hump, Gù cổ trâu), gây hủy hoại vùng mắt và vùng biển, vú phát triển (to) đã quan sát được ở bệnh nhân điều trị kết hợp với thuốc ARV.

Triệu chứng tái lập miễn nhiễm:

Triệu chứng tái lập miễn nhiễm đã được báo cáo ở bệnh nhân nhiễm HIV-1 khi điều trị bằng ARV, trong đó có tenofovir. Trong giai đoạn đầu của quá trình điều trị ARV kết hợp, việc phục hồi hệ miễn dịch của bệnh nhân có thể dẫn đến đáp ứng dễ bị viêm tế bào hoặc nhiễm trùng cơ hội (như lây nhiễm mycobacterium avium, cytomegalovirus...).

Sản phẩm có chứa tá dược lactose. Người bệnh có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Sử dụng cho các nhóm người đặc biệt

Sử dụng cho người lớn tuổi:

Các nghiên cứu cận lâm sàng không bao gồm đủ số lượng người từ 65 tuổi trở lên để xác định sự khác biệt đáp ứng tương tự như nhóm người ít tuổi hơn. Nhìn chung, lựa chọn liều cho bệnh nhân lớn tuổi cần cần thận vì khả năng suy giảm các chức năng gan, thận hoặc tim và các bệnh đi kèm hoặc các thuốc điều trị khác.

Sử dụng cho người suy giảm chức năng thận:

Khuyến cáo về thay đổi khoảng cách sử dụng tenofovir tùy theo độ thanh thải creatinin có từng bệnh nhân hoặc bệnh nhân thâm nhiễm máu: Xin xem mục Liều dùng, cách dùng.

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

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu trên chuột và thỏ mang thai ở liều gấp 14 và 19 lần liều cho người, cần có trên diện tích cơ thể cho thấy không có bằng chứng về suy giảm khả năng sinh sản hoặc tổn hại đến thai do tenofovir. Tuy nhiên, cần có các nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát được trên phụ nữ mang thai. Vì các nghiên cứu về sinh sản trên động vật mang thai không phải luôn luôn đúng với người, nên chỉ sử dụng tenofovir khi thật cần thiết trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Theo các Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh của Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo, người mẹ nhiễm HIV-1 không được cho con bú để tránh rủi ro lây nhiễm HIV-1 cho trẻ.

Nghiên cứu trên chuột mẹ cho thấy tenofovir được bài tiết vào sữa chuột. Ở người, có bằng chứng lâm sàng tenofovir tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp. Vì cả hai khả năng lây truyền HIV-1 và truyền tác dụng không mong muốn cho trẻ bú nên người mẹ không cho con bú có điều trị nên có điều trị nên có điều trị.

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

Nhiều đầu, chóng mặt có thể xảy ra khi dùng tenofovir disoproxil fumarat do đó bệnh nhân cần thận trọng, mặc dù chưa có nghiên cứu cho thấy tác dụng của thuốc ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Didanosin:

Do xảy ra các tác dụng không mong muốn, việc dùng chung với didanosin phải thận trọng và được theo dõi chặt chẽ. Phải ngưng dùng didanosin khi có các tác dụng không mong muốn này. Khi dùng chung, nồng độ C_{max} và diện tích dưới đường cong (AUC) của didanosin gia tăng đáng kể. Cơ chế tương tác này hiện chưa rõ. Nồng độ didanosin càng cao, càng dễ xảy ra tác dụng phụ, bao gồm cả viêm tuyến tụy và viêm dây thần kinh. Ở bệnh nhân cân nặng > 60 kg, liều didanosin có thể giảm còn 250 mg khi dùng chung với tenofovir. Không có khuyến cáo giảm liều didanosin ở người cân nặng < 60 kg.

Atazanavir:

Atazanavir làm tăng nồng độ tenofovir khi dùng chung. Cơ chế này chưa rõ. Bệnh nhân dùng atazanavir và tenofovir có biểu hiện tác dụng không mong muốn kết hợp. Khi đó nên tạm ngưng dùng tenofovir. Tenofovir làm giảm AUC và C_{max} của atazanavir khi dùng chung. Khi dùng phối hợp với tenofovir, nên dùng 300 mg atazanavir cùng với 100 mg ritonavir. Không dùng atazanavir đơn độc với tenofovir mà phải dùng kèm thêm ritonavir.

Iponavir + ritonavir:

Hỗn hợp iponavir + ritonavir làm tăng nồng độ tenofovir khi dùng chung. Bệnh nhân điều trị ở chế độ này có biểu hiện tác dụng không mong muốn kết hợp. Khi đó nên ngưng dùng tenofovir để tránh tác dụng không mong muốn kết hợp.

Lamivudin: Tenofovir làm giảm nồng độ lamivudin trong huyết tương.

Indinavir: Dùng đồng thời với tenofovir làm tăng nồng độ tenofovir và giảm nồng độ indinavir trong huyết tương.

Ledipasvir + sofosbuvir: Dùng đồng thời với tenofovir làm tăng tác dụng không mong muốn của tenofovir.

Thuốc ảnh hưởng đến chức năng thận:

Khi tenofovir được bài tiết chủ yếu qua đường thận, việc dùng chung với các thuốc làm giảm chức năng thận có thể làm tăng nồng độ tenofovir huyết thanh. Tenofovir dùng đồng thời với các thuốc được thải chủ yếu qua thận (aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valganciclovir, valganciclovir) có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của tenofovir hoặc làm tăng nồng độ của các thuốc được bài tiết qua thận do tranh chấp đường đào thải. Trong điều trị viêm gan siêu vi B, tenofovir không được dùng chung với adefovir dipivoxil.

Tương kỵ của thuốc

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Gặp bác sĩ hoặc đến các cơ sở y tế ngay nếu gặp bất kỳ triệu chứng nào sau đây:

Nhiễm toan lactic tuy hiếm xảy ra nhưng nghiêm trọng có thể gây tử vong (có thể ảnh hưởng đến 1 trên 1.000 người). Triệu chứng của nhiễm toan lactic bao gồm:

- Thở sâu, nhanh.
- Buồn ngủ.
- Buồn nôn, nôn, đau dạ dày.

Thông báo cho bác sĩ nếu gặp bất kỳ tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nào sau đây:

Ít gặp (có thể ảnh hưởng đến 1 trên 100 người)

- Đau bụng do viêm tụy
- Tổn thương tế bào ống thận

Hiếm gặp (có thể ảnh hưởng đến 1 trên 1000 người)

- Viêm thận, đi tiểu nhiều và cảm thấy khát nước
- Các thay đổi về nước tiểu và đau lưng gây ra bởi các vấn đề về thận bao gồm cả suy thận.
- Nhuyễn xương (bao gồm đau xương, dễ gãy xương) có thể xảy ra do các tác động ống thận bị tổn thương.

Tóm tắt các ADR:

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo hệ cơ quan và tần suất gặp. Các tần suất được xác định là rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100) hoặc hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000).

Bảng 1: Tóm tắt các tác dụng không mong muốn liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat dựa trên nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành

Tần suất	Tenofovir disoproxil fumarat
Chuyển hóa	
Rất thường gặp	Hạ phosphat huyết ¹
Ít gặp	Hạ kali huyết ¹
Hiếm gặp	Nhiễm toan lactic
Thận kinh	
Rất thường gặp	Chóng mặt
Thường gặp	Nhức đầu
Tiểu hóa	
Rất thường gặp	Tiêu chảy, buồn nôn, nôn
Thường gặp	Đau bụng, chướng đầy hơi, chướng bụng
Ít gặp	Viêm tụy
Gan	
Thường gặp	Tăng transaminase
Hiếm gặp	Gan nhiễm mỡ, viêm gan
Da và các mô dưới da	
Rất thường gặp	Phát ban
Hiếm gặp	Phù mạch
Cơ - xương và các mô liên kết	
Ít gặp	Tiêu cơ vân ¹ , yếu cơ ¹
Hiếm gặp	Nhuyễn xương (biểu hiện như đau xương và dễ gãy xương) ^{1,2} , bệnh cơ ¹ .
Thận	
Ít gặp	Tăng creatinin, bệnh thận ở ống lượn gần (bao gồm hội chứng Fanconi)
Hiếm gặp	Suy thận cấp, suy thận, hoại tử ống thận cấp, viêm thận (bao gồm cả viêm thận kẽ cấp) ² , bệnh đái tháo nhạt do thận.
Toàn thân	
Rất thường gặp	Suy nhược
Thường gặp	Mệt mỏi

¹Tác dụng không mong muốn này có thể do hậu quả của bệnh thận ở ống lượn gần và không được xem là có liên quan nhân quả với tenofovir disoproxil fumarat khi không có bệnh thận ở ống lượn gần.

²Tác dụng không mong muốn này được ghi nhận sau khi thuốc lưu hành trên thị trường nhưng không được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng hoặc chương trình truy cập mở rộng tenofovir disoproxil fumarat.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

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

QUẢ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Kinh nghiệm cần lâm sàng còn hạn chế về các liều cao hơn liều điều trị 300 mg. Trong một nghiên cứu với liều uống 600 mg tenofovir disoproxil fumarat cho 8 bệnh nhân uống trong 28 ngày, không có các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nào xảy ra được báo cáo. Hậu quả của các liều dùng cao hơn hiện chưa được biết. Nếu có quá liều, bệnh nhân biểu hiện bằng chứng ngộ độc, cần tiến hành điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ cần thiết. Tenofovir được loại bỏ bởi thẩm phân máu với hệ số chiết tách gần 54%. Với liều uống 300 mg tenofovir disoproxil fumarat, sau 4 giờ thẩm tách máu đã loại bỏ gần 10% của liều dùng.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng retrovirus.

Mã ATC: J05A F07

☛ Cơ chế tác dụng:

Tenofovir disoproxil fumarat là thuốc kháng virus dùng đường uống, có cấu trúc acyclic nucleosid phosphonat diester tương tự như adenosin monophosphat. Thuốc bị thủy phân thành tenofovir và chịu tiếp phản ứng phosphoryl hóa bởi các enzym của tế bào để chuyển thành dạng tenofovir diphosphat. Tenofovir diphosphat ngăn chặn hoạt tính của enzym sao chép ngược của HIV-1 (*Human Immunodeficiency Virus Type 1*) và enzym polymerase của HBV (*Hepatitis B Virus*) bằng sự cạnh tranh với cơ chất có trong virus deoxyadenosin 5'-triphosphat và sau khi gắn vào ADN sẽ chấm dứt kéo dài thêm chuỗi ADN. Tenofovir diphosphat có hoạt tính ngăn chặn chủ yếu enzym ADN-polymerase α, β của động vật có vú và enzym của chuỗi tế bào gen ADN-polymerase γ.

☛ Hoạt tính kháng virus HIV:

- Hoạt tính kháng virus của tenofovir trong phòng thí nghiệm và thử nghiệm trên lâm sàng mầm HIV-1 có lập đã xác nhận là do đóng tế bào nguyên bào lympho, khởi đầu là các đại thực bào đơn nhân và tế bào lympho huyết ngoại biên. Giá trị EC₅₀ (50% nồng độ hiệu quả) của tenofovir nằm trong khoảng từ 0,04 μM đến 8,5 μM.

- Trong các nghiên cứu điều trị kết hợp tenofovir với:

+ Các thuốc nhóm nucleosid ngăn chặn enzym sao chép ngược (như abacavir, didanosin, lamivudin, stavudin, zalcitabin, zidovudin)

+ Các thuốc nhóm không-nucleosid ngăn chặn enzym sao chép ngược (như delavirin,

efavirenz, nevirapin)

+ Các thuốc nhóm ngăn chặn enzym protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)

đã cho hiệu quả hiệp lực quan sát được. Tenofovir biểu lộ tính kháng virus trong tế bào nuôi cấy HIV-1 ở các nhóm nguyên đồng A, B, C, D, E, F, G và O (có trị EC₅₀ nằm trong khoảng từ 0,5 μM đến 2,2 μM) và ở đồng kháng đặc hiệu HIV-2 (có trị EC₅₀ nằm trong khoảng từ 1,6 μM đến 5,5 μM).

- Đề kháng: Đồng HIV-1 có độ nhạy giảm với tenofovir đã được phân lập từ tế bào nuôi cấy.

Các virus này đã nhanh chóng làm biến đổi K65R ở enzym sao chép ngược (*reverse transcriptase*) và làm giảm độ nhạy với tenofovir từ 2 – 4 lần.

- Đề kháng chéo: Đề kháng chéo trong một số enzym sao chép ngược đã được xác nhận. Việc biến đổi K65R có chọn lọc của tenofovir cũng nhận thấy ở một vài đối tượng nhiễm HIV-1 đã điều trị với abacavir, didanosin hay zalcitabin. Virus HIV-1 phân lập từ sự đột biến này cũng cho thấy có sự suy giảm độ nhạy với emtricitabin và lamivudin. Do vậy, đề kháng chéo giữa các thuốc này chỉ có thể xảy ra ở bệnh nhân nhiễm virus biến đổi K65R. Đáp ứng siêu vi khi điều trị bằng tenofovir đã được cải thiện so với giới hạn của genotypic siêu vi khi thực nghiệm trên bệnh nhân. Trong các nghiên cứu lâm sàng này, 94% bệnh nhân đã cải thiện giới hạn HIV-1 phân lập cho thấy có ít nhất một đột biến chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleosid (*Nucleosid Reverse Transcriptase Inhibitor: NRTI*).

☛ Hoạt tính kháng siêu vi viêm gan HBV

- Hoạt tính kháng siêu vi HBV của tenofovir được xác nhận ở phần HepG2 2.2.15 của dòng tế bào. Giá trị EC₅₀ của tenofovir nằm trong khoảng từ 0,14 μM đến 1,5 μM, với trị CC₅₀ (50% nồng độ độc tế bào) > 100 μM. Trong các nghiên cứu nuôi cấy tế bào kết hợp hoạt tính kháng siêu vi của tenofovir với các nucleosid kháng HBV ngăn chặn enzym sao chép ngược như emtricitabin, entecavir, lamivudin và telbivudin, không thấy có hoạt tính độc nghịch xảy ra.

- Đề kháng: Ngoài 426 bệnh nhân HBeAg âm tính và HBeAg dương tính, có 39 bệnh nhân có huyết thanh HBV/ADN > 400 bản sao (copies)/ml ở tuần thứ 48. Số liệu về genotypic siêu vi cấp giới hạn và phân lập khi điều trị được lấy ở 28 trong số 39 bệnh nhân. Không thấy có acid amino đặc hiệu nào được phân lập từ các dòng virus này ở tần suất vừa đủ để tạo ra một kết hợp đề kháng tenofovir.

- Đề kháng chéo: Đã được quan sát thấy giữa các enzym sao chép ngược của HBV. Trong nghiên cứu tế bào, dựa vào các định lượng, cho thấy chủng HBV biểu lộ các biến đổi ở rV173L, rL180M và rM2041/V kết hợp với đề kháng lamivudin và telbivudin đã tạo độ nhạy cảm với tenofovir ở khoảng từ 0,7 đến 3,4 lần so với loại (typ) nguyên thủy của dòng virus chưa thuần hóa. Sự biến đổi kép rL180M và rM2041/V gây ra độ nhạy cảm với tenofovir gấp 3,4 lần.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Độc tính được động học của tenofovir disoproxil fumarat được đánh giá trên người tình nguyện khỏe mạnh và các cá nhân nhiễm HIV-1. Đặc tính được động học của cả hai nhóm này là tương đương nhau.

Hấp thu:

Tenofovir disoproxil fumarat là một diester tan trong nước. Sinh khả dụng đường uống của tenofovir khoảng 25%. Liều uống 300 mg tenofovir cho bệnh nhân nhiễm HIV-1 cho nồng độ thuốc trong huyết thanh tối đa đạt được trong vòng 1 ± 0,4 giờ. Trị số nồng độ tối đa C_{max} (*maximum concentration*) và diện tích dưới đường cong (*Area Under the Curve: AUC*) là 0,30 ± 0,09 μg/ml và 2,29 ± 0,69 μg/ml, tương ứng.

Được động học của tenofovir tỷ lệ thuận với liều trong phạm vi liều từ 75 đến 600 mg và không bị ảnh hưởng bởi liều lặp lại.

Phân bố:

Thử nghiệm *in vitro* về gắn kết của tenofovir với huyết tương người và gắn kết với protein cho các giá trị thấp hơn 0,7 và 7,2%, tương ứng và nồng độ tenofovir nằm trong khoảng từ 0,01 đến 25 μg/ml. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 1,3 ± 0,6 l/kg và 1,2 ± 0,4 l/kg sau khi uống một liều tenofovir 1,0 mg/kg và 3,0 mg/kg.

Chuyển hóa và thải trừ:

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tenofovir disoproxil hoặc tenofovir đều không phải là cơ chất của các enzym CYP (*Cytochrome P450 enzyme*).

Sau khi tiêm tĩnh mạch, có khoảng 70 – 80% tenofovir được bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không thay đổi sau 72 giờ. Sau khi uống một liều tenofovir 300 mg (150 mg x 2 viên), thời gian bán thải của tenofovir khoảng 17 giờ. Sau khi uống liên tiếp các liều 300 mg (150 mg x 2 viên) một lần hàng ngày, có khoảng 32 ± 10% liều uống được bài tiết vào nước tiểu sau 24 giờ. Tenofovir được bài tiết bằng cơ chế kết hợp lọc cầu thận và bài tiết chọn lọc qua ống thận. Điều này có thể tạo sự bài tiết cạnh tranh với các thuốc khác là thuốc cũng được bài tiết theo đường thận.

Ảnh hưởng của thức ăn trên sự hấp thu qua đường uống:

Uống tenofovir sau bữa ăn có hàm lượng chất béo cao (~ 700 đến 1000 kcal chứa 40 đến 50% chất béo) làm tăng sinh khả dụng đường uống của thuốc, với sự tăng trị số AUC₀₋₂₄ của tenofovir lên gần 40% và C_{max} gần 14%. Tuy vậy, khi uống thuốc sau bữa ăn nhẹ, các ảnh hưởng trên được động học của tenofovir không có ý nghĩa. Thức ăn làm trì hoãn thời gian đạt C_{max} khoảng 1 giờ.

C_{max} và AUC của tenofovir khoảng 0,33 ± 0,12 μg/ml và 3,32 ± 1,37 μg/ml sau khi uống các liều tenofovir 300 mg hằng ngày liên tục và hàm lượng bữa ăn không được kiểm soát.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

- **Giới tính:** Được động học của tenofovir ở nam giới và nữ giới tương tự nhau.

- **Trẻ em > 12 tuổi:** Được động học của tenofovir ở trẻ em từ 12 tuổi đến 18 tuổi tương tự ở người trưởng thành. Các nghiên cứu về được động học của tenofovir ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được thực hiện.

- **Người lớn tuổi:** Các nghiên cứu về được động học của thuốc thực hiện ở người lớn tuổi (> 65 tuổi).

- **Bệnh nhân suy giảm chức năng thận:** Được động học của tenofovir bị thay đổi ở các bệnh nhân suy giảm chức năng thận (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút hoặc bệnh nhân cần thẩm phân máu ở giai đoạn cuối, trị số nồng độ C_{max} và AUC₀₋₂₄ của tenofovir tăng (xem bảng 2). Lưu ý: Khoảng cách liều dùng tenofovir thay đổi tùy theo từng bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút hoặc cần thẩm phân máu (xem mục *Liều dùng, cách dùng*).

Bảng 2. **Thống số dược động (trung bình ± SD) của tenofovir (300 mg) ở bệnh nhân có chức năng thận khác nhau.**

Giới hạn độ thanh thải creatinin (ml/phút)	> 80 (N=3)	50 – 80 (N=10)	30 – 49 (N=8)	12 – 29 (N=1)
C _{max} (μg/ml)	0,34 ± 0,03	0,33 ± 0,06	0,37 ± 0,16	0,60 ± 0,19
AUC ₀₋₂₄ (μg*giờ/ml)	2,18 ± 0,26	3,06 ± 0,93	6,01 ± 2,50	15,98 ± 7,22
CL/F (ml/phút)	1043,7 ± 115,4	807,7 ± 279,2	444,4 ± 209,8	177,0 ± 97,1
CL thận (ml/phút)	243,5 ± 33,3	168,6 ± 27,5	100,6 ± 27,5	43,0 ± 31,2

CL/F: Clearance expressed as a function of bioavailability.

CL thận: Clearance renal.

- **Bệnh nhân suy giảm chức năng gan:** Được động học của tenofovir liều 300 mg đã được nghiên cứu trên bệnh nhân không nhiễm HIV nhưng suy giảm chức năng gan ở cấp độ tu vữa đến nặng. Không thấy có sự thay đổi đáng kể dược động học của tenofovir ở nhóm bệnh nhân này so với nhóm không bị suy giảm chức năng gan. Do vậy không cần phải điều chỉnh liều của tenofovir đối với người bị suy giảm chức năng gan.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 03 vỉ x 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C. Tránh ánh sáng.

HẠN DỤNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn nhà sản xuất

CƠ SỞ SẢN XUẤT
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI (SaviPharm J.S.C)
 Lô 2.01-02-03A Khu công nghiệp Trung Khu chế xuất Tân Thuận,
 phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Thành phố Hồ Chí Minh
 Điện thoại: (84 28) 37700142-143-144 - Fax: (84 28) 37700145



P2T10ENOS016

