

Rx Thuốc kê đơn

Mibeproxiol

300mg

Viên nén bao phim

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

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

- Thành phần dược chất:** Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg.
- Thành phần tá dược:** Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, povidon K30, natri croscarmellose, magnesit stearat, HPMC 615, HPMC 606, PEG 6000, titanium dioxide, talc, oxyd sắt đỏ, màu xanh lá, màu vàng tartrazin.

DẠNG BẢO CHẾ

- Viên nén bao phim.
- Viên nén hình caplet, bao phim màu xanh ngọc, hai mặt lõm, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị nhiễm HIV-1

- MIBEPROXIL 300 MG được chỉ định phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác trong điều trị nhiễm HIV-1 ở người lớn. Hiệu quả của thuốc trên HIV-1 dựa theo nghiên cứu ở bệnh nhân chưa được điều trị, bệnh nhân có tải lượng virus cao (> 100.000 cps/ml), bệnh nhân có tiền sử dùng thuốc kháng retrovirus thất bại có tải lượng virus < 10.000 cps/ml (phần lớn các trường hợp < 5.000 cps/ml).
- MIBEPROXIL 300 MG cũng được chỉ định điều trị nhiễm HIV-1 ở trẻ em từ 12 đến dưới 18 tuổi để kháng các thuốc nhóm nucleosid và nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược khác hoặc không sử dụng được các thuốc ưu tiên điều trị hàng đầu do đặc tính của thuốc.
- Việc sử dụng tenofovir trong điều trị cho những bệnh nhân đã điều trị bằng các thuốc kháng retrovirus trước nên dựa trên thử nghiệm kháng virus của từng cá nhân và/hoặc tiền sử điều trị của bệnh nhân.

Điều trị viêm gan B

- MIBEPROXIL 300 MG được chỉ định để điều trị viêm gan B mãn tính ở người lớn trong các trường hợp chức năng gan còn bù, có bằng chứng về sự nhân lên tích cực của virus, tăng ALT kéo dài, có bằng chứng mô học về viêm gan tiến triển và/hoặc xơ gan; có bằng chứng nhiễm virus viêm gan B bằng lamivudin, bệnh gan mất bù.
- MIBEPROXIL 300 MG được chỉ định điều trị viêm gan B mãn tính ở trẻ em từ 12 đến dưới 18 tuổi có chức năng gan còn bù và có bằng chứng về sự nhân lên tích cực của virus, tăng ALT kéo dài, có bằng chứng mô học về viêm gan tiến triển và/hoặc xơ gan.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Việc chỉ định thuốc nên được thực hiện bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị nhiễm HIV và/hoặc viêm gan B mãn tính.

Người lớn và trẻ em 12 – <18 tuổi

- Liều khuyến cáo điều trị nhiễm HIV và viêm gan B mãn tính là 1 viên/ngày, uống cùng bữa ăn.
- Điều trị ở trẻ em nên dựa trên sự cân nhắc trên từng bệnh nhân và hướng dẫn điều trị ở trẻ em bao gồm cả thông tin mô học. Cần nhận xét lịch nguy cơ rối loạn chức năng gan, bao gồm sự xuất hiện của virus viêm gan B bằng thuốc và các đợt tiến triển xơ gan và thận.
- Chỉ điều trị cho trẻ em có bệnh gan còn bù khi nồng độ ALT huyết thanh tăng liên tục ít nhất 6 tháng trước khi điều trị ở bệnh nhân viêm gan B dương tính với HBeAg, ít nhất 12 tháng ở bệnh nhân âm tính với HBeAg.
- Thời gian tối ưu điều trị viêm gan B mãn tính chưa rõ, có thể xem xét ngưng điều trị nếu:
 - Ở bệnh nhân dương tính HBeAg không có xơ gan, nên điều trị ít nhất 12 tháng sau khi có kháng thể HBe (không còn HBeAg, HBV DNA và phát hiện kháng thể HBe trong 2 mẫu huyết thanh liên tiếp cách nhau ít nhất 3 – 6 tháng) hoặc cho đến khi có kháng thể HBs hoặc thuốc mất hiệu quả. Nồng độ ALT và HBV DNA nên được theo dõi thường xuyên sau khi ngưng điều trị để phát hiện nguy cơ virus tái phát.
 - Ở bệnh nhân âm tính HBeAg không có xơ gan, quá trình điều trị nên kéo dài ít nhất cho đến khi có kháng thể HBs hoặc thuốc mất hiệu quả. Ngưng điều trị cũng có thể được xem xét sau khi đạt được sự ức chế virus ổn định (trong ít nhất 3 năm), theo dõi thường xuyên nồng độ ALT và HBV DNA sau khi ngưng điều trị để phát hiện nguy cơ virus tái phát. Nếu thời gian điều trị kéo dài hơn 2 năm, nên định kỳ đánh giá lại hiệu quả điều trị trên bệnh nhân.
- Không khuyến cáo ngưng điều trị ở bệnh nhân người lớn có bệnh gan mất bù hoặc xơ gan.

Trẻ em

- Sử dụng dạng bào chế thích hợp cho trẻ em 2 – <12 tuổi.
- Tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat điều trị nhiễm HIV-1 và viêm gan B ở trẻ em dưới 2 tuổi chưa được thiết lập.

Liều dùng trên một số đối tượng lâm sàng đặc biệt

- Người cao tuổi:** Không có dữ liệu lâm sàng của các bệnh nhân trên 65 tuổi.
- Suy thận:** Tenofovir được bài tiết qua thận và nồng độ tenofovir tăng ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận. Có ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarat trên bệnh nhân suy thận trung bình và nặng (CrClR < 50 ml/phút) và tính an toàn lâu dài ở bệnh nhân suy thận nặng (CrClR $50 - 80$ ml/phút) chưa được đánh giá. Chỉ nên sử dụng MIBEPROXIL 300 MG nếu lợi ích điều trị lớn hơn rủi ro có thể gặp. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận và đáp ứng lâm sàng của thuốc.
 - Suy thận nhẹ (CrClR $50 - 80$ ml/phút): Khuyến cáo nên sử dụng liều 1 viên/ngày.
 - Suy thận trung bình (CrClR $30 - 49$ ml/phút): 1 viên/lần mỗi 48 giờ.
 - Suy thận nặng (CrClR < 30 ml/phút): 1 viên/lần mỗi 72 – 96 giờ (2 lần/tuần).
- Bệnh nhân tham phần mẫu 1 viên/lần mỗi 7 ngày sau khi kết thúc tham phần. Thông thường, mức liều này được tính toán cho 3 đợt tham phần/tuần, mỗi đợt kéo dài 4 giờ hoặc sau đợt tham phần 12 giờ.
- Các khuyến cáo về liều lượng này chưa được xác nhận trong các nghiên cứu lâm sàng, có thể chưa tối ưu, gây tăng độc tính và giảm đáp ứng với thuốc. Vì vậy, nên theo dõi chức năng thận và đáp ứng lâm sàng khi điều trị ở bệnh nhân suy thận.
 - Chưa có khuyến cáo về liều lượng ở bệnh nhân có CrClR < 10 ml/phút không tham phần.
 - Tenofovir disoproxil fumarat không được khuyến cáo sử dụng ở trẻ em bị suy thận.

Bệnh nhân suy gan: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ dùng thuốc ở bệnh nhân viêm gan B mãn tính kèm hoặc không kèm theo nhiễm HIV vì có thể làm trầm trọng thêm bệnh viêm gan.

Cách dùng

- Dùng đường uống với nước, uống trong hoặc sau bữa ăn. Trong trường hợp đặc biệt, có thể phân tán viên vào ít nhất 100 ml nước, nước cam hoặc nước chanh.
- Nếu bệnh nhân quên dùng thuốc trong vòng 12 giờ, uống ngay khi nhớ ra. Nếu thời điểm nhớ ra quá 12 giờ so với thời điểm uống liều đã quên, bỏ qua liều đã quên đó và tiếp tục uống liều tiếp theo như thường lệ. Nếu bệnh nhân bị nôn trong vòng 1 giờ sau khi uống thuốc, hãy uống tiếp 1 viên khác, nếu bệnh nhân nôn sau hơn 1 giờ, không cần uống liều khác.
- Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với tenofovir disoproxil fumarat hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Không sử dụng đồng thời MIBEPROXIL 300 MG với các thuốc khác có chứa tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamid hoặc adefovir dipivoxil.
- Trẻ em dưới 12 tuổi.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

- Cần xét nghiệm kháng thể HIV cho tất cả các bệnh nhân bị nhiễm HBV trước khi bắt đầu điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat.
- Thuốc kháng virus làm giảm đáng kể nguy cơ lây lan HIV-1 qua đường tình dục, các nguy cơ còn lại không thể loại trừ, cần dùng các biện pháp phòng ngừa lây nhiễm theo các hướng dẫn.
- Cần cảnh báo cho bệnh nhân tenofovir disoproxil fumarat chưa được chứng minh có thể ngăn chặn nguy cơ lây nhiễm HBV qua đường tình dục hay đường máu, cần sử dụng các biện pháp tránh lây nhiễm virus cần thiết.
- Dùng cùng với các thuốc khác**
 - Không sử dụng đồng thời MIBEPROXIL 300 MG với các thuốc khác chứa tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamid hoặc adefovir dipivoxil.
 - Không khuyến cáo sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil với didanosin.
- Kết hợp 3 thuốc kháng virus**
 - Đã có báo cáo về tỷ lệ điều trị thất bại cao và sự đề kháng virus ở giai đoạn đầu điều trị nhiễm HIV khi kết hợp tenofovir disoproxil fumarat với lamivudin và abacavir hay với lamivudin và didanosin.

Độc tính trên xương và thận ở người lớn

Độc tính trên thận

- Tenofovir chủ yếu được thải qua thận. Suy thận, tăng creatinin huyết, giảm phosphat huyết, bệnh ống thận lớn (bao gồm hội chứng Fanconi) đã được báo cáo khi điều trị với tenofovir disoproxil fumarat. Cần theo dõi chức năng thận (độ thanh thải creatinin, phosphat huyết thanh) trước khi điều trị, sau 2 – 4 tuần điều trị, sau 3 tháng điều trị và mỗi 3 – 6 tháng nếu không có nguy cơ suy thận, theo dõi thường xuyên hơn ở bệnh nhân có nguy cơ suy thận.
- Nếu phosphat huyết thanh $< 1,5$ mg/dl ($0,48$ mmol/l) hoặc độ thanh thải creatinin giảm xuống < 50 ml/phút ở bệnh nhân sử dụng tenofovir disoproxil fumarat, cần đánh giá lại chức năng thận trong vòng 1 tuần bao gồm glucose huyết, kali huyết và glucose niệu. Cần nhắc điều trị gián đoạn tenofovir disoproxil fumarat ở người lớn khi độ thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút hoặc phosphat huyết thanh $< 1,0$ mg/dl ($0,32$ mmol/l). Nên điều trị gián đoạn ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận không rõ nguyên nhân.

Tránh dùng phối hợp với các thuốc gây độc thận (aminoglycosid, amphotericin B, foscanet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2), theo dõi chức năng thận hàng tuần nếu bắt buộc phải sử dụng các thuốc trên. Suy thận cấp có thể xảy ra khi dùng liều cao hay nhiều liều thuốc NSAID hoặc khi phối hợp tenofovir disoproxil fumarat với ritonavir, cobicistat (chất tăng ức chế protease). Không khuyến cáo phối hợp tenofovir disoproxil fumarat với các thuốc được bài tiết qua thận (HOAT 1/3 hoặc MRP 4), nếu sử dụng đồng thời, cần theo dõi chức năng thận hàng tuần.

Tính an toàn của tenofovir disoproxil fumarat lên thận được nghiên cứu rất hạn chế ở người lớn có suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinin dưới 80 ml/phút).

Dữ liệu hạn chế về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút) và bệnh nhân tham phần máu. Chỉ sử dụng tenofovir khi lợi ích lớn hơn nguy cơ. Không khuyến cáo sử dụng tenofovir ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút) và bệnh nhân tham phần máu, nếu bắt buộc phải sử dụng, cần điều chỉnh thời gian dùng thuốc và theo dõi chức năng thận chặt chẽ.

Độc tính trên xương

- Trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân bị nhiễm HIV trong 144 tuần so sánh tác dụng trên xương của tenofovir với stavudin kết hợp với lamivudin và efavirenz, cả hai nhóm đều làm giảm mật độ khoáng xương ở hông và cột sống, tenofovir disoproxil fumarat làm tăng nguy cơ giảm mật độ khoáng xương ở hông và cột sống lớn hơn.
- Trong các nghiên cứu khác, có sự giảm rõ rệt mật độ khoáng xương ở những bệnh nhân sử dụng tenofovir trong phác đồ điều trị có chứa chất ức chế tăng cường protease. Cần sử dụng phác đồ điều trị thay thế ở những bệnh nhân loãng xương có nguy cơ cao gây xương.
- Cần có tư vấn y khoa thích hợp khi nghi ngờ hoặc phát hiện bất thường về xương.

Độc tính trên xương và thận ở trẻ em

Không chắc chắn về những độc tính lâu dài của tenofovir disoproxil fumarat lên xương/thận và khả năng phục hồi của các độc tính trên thận khi sử dụng ở trẻ em. Vì vậy, cần cân nhắc nguy cơ và lợi ích khi điều trị và chọn lựa phương pháp theo dõi phù hợp, kể cả quyết định ngừng thuốc và sử dụng phương pháp điều trị thay thế.

Độc tính trên thận

- Các phản ứng bất lợi với hoại tử ống thận đã được báo cáo ở trẻ em 2 – <12 tuổi nhiễm HIV-1.
- Cần theo dõi chức năng thận (độ thanh thải creatinin, phosphat huyết thanh) trước và trong quá trình điều trị tương tự như ở người lớn.

Nếu phosphat huyết thanh $< 3,0$ mg/dl ($0,96$ mmol/l), cần đánh giá lại chức năng thận trong vòng 1 tuần bao gồm glucose huyết, kali huyết, glucose niệu. Cần nhắc điều trị gián đoạn nếu phát hiện bất thường chức năng thận hoặc suy thận tiến triển không rõ nguyên nhân. Cần nhắc ngưng điều trị bằng tenofovir disoproxil trong trường hợp suy giảm chức năng thận không do nguyên nhân khác.

Các khuyến cáo tránh phối hợp với các thuốc gây độc thận tương tự như ở người lớn.

Không khuyến cáo sử dụng thuốc ở trẻ em suy thận. Không bắt đầu sử dụng tenofovir ở trẻ em suy thận và ngừng sử dụng tenofovir ở trẻ em suy thận trong khi điều trị.

Độc tính trên xương

MIBEPROXIL 300 MG có thể gây giảm mật độ xương (BMD). Ảnh hưởng của tenofovir disoproxil liên quan đến thay đổi BMD lâu dài và nguy cơ gãy xương chưa biết rõ. Nếu nghi ngờ hay phát hiện những bất thường ở xương, nên tham khảo ý kiến của bác sĩ chuyên khoa nội tiết và/hoặc bác sĩ chuyên khoa thận.

Độc tính trên gan

Hạn chế dữ liệu về an toàn và hiệu quả trên bệnh nhân ghép gan, bệnh nhân nhiễm HBV có bệnh gan mất bù và những người có tổng điểm tính theo Child-Pugh-Turcotte lớn hơn 9. Những bệnh nhân này có nguy cơ cao hơn gấp các tác dụng không mong muốn trên gan và thận. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ các thông số gan và thận.

Đợt cấp của viêm gan

Trong khi điều trị, các đợt bùng phát trầm trọng của bệnh viêm gan B mãn tính xảy ra khá phổ biến và đặc trưng bởi tăng ALT huyết thanh. ALT huyết thanh cũng có thể tăng khi điều trị với thuốc kháng virus ở một số bệnh nhân. Ở người suy giảm chức năng gan còn bù, tăng ALT huyết thanh thường không đi kèm với tăng bilirubin huyết thanh hoặc bệnh gan mất bù. Bệnh nhân xơ gan có nguy cơ cao dẫn đến bệnh gan mất bù và viêm gan cấp cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị.

Đợt cấp của viêm gan cấp tính cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân đã ngưng điều trị viêm gan B. Các cơn kịch phát sau điều trị thường liên quan đến việc tăng HBV DNA và phần lớn dường như là tự hết. Tuy nhiên các đợt viêm gan cấp tính dẫn đến tử vong đã được báo cáo, cần theo dõi chức năng gan ít nhất 6 tháng sau khi ngưng điều trị viêm gan B. Ở những bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, không nên ngưng điều trị vì có thể gây viêm gan cấp tính dẫn đến bệnh gan mất bù.

Viêm gan đặc biệt nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong ở bệnh nhân có bệnh gan mất bù.

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

Đồng nhiễm HIV và viêm gan B: Do nguy cơ đề kháng HIV, tenofovir disoproxil fumarat chỉ nên dùng phối hợp với thuốc kháng virus khác ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV-1 và viêm gan B. Có thể tăng nguy cơ bất thường chức năng gan ở bệnh nhân có rối loạn chức năng gan từ trước, bao gồm viêm gan mãn tính tiến triển. Nếu có bất thường chức năng gan, cần xem xét điều trị gián đoạn hoặc ngưng điều trị. Tuy nhiên, ALT tăng có thể do thanh thải HBV trong điều trị với tenofovir.

Sử dụng đồng thời với thuốc điều trị viêm gan C

Phối hợp tenofovir disoproxil fumarat và ledipasvir/sofosbuvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir có thể gây tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương, đặc biệt khi sử dụng trong phác đồ điều trị HIV có chứa thuốc làm gia tăng được động học (ritonavir hoặc cobicistat). An toàn của việc phối hợp tenofovir disoproxil fumarat, ledipasvir/sofosbuvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir và một thuốc ức chế HIV protease (atazanavir hoặc darunavir), đặc biệt ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận. Bệnh nhân dùng ledipasvir/sofosbuvir hoặc sofosbuvir/velpatasvir đồng thời với tenofovir disoproxil fumarat và một thuốc ức chế HIV protease nên được theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat.

Tăng cân và rối loạn chuyển hóa

Tăng cân, tăng lipid huyết và glucose huyết có thể xảy ra khi điều trị với tenofovir disoproxil fumarat, những thay đổi này một phần có thể liên quan đến lối sống và quá trình chăm sóc bệnh. Mỗi quan hệ nhân quả giữa thuốc và các tác động này vẫn chưa được xác định. Cần kiểm soát rối loạn lipid thích hợp trên lâm sàng.

Rối loạn chức năng ty thể sau khi phơi nhiễm thuốc trong tử cung

Nhóm thuốc nucleosid/nucleosid tổng hợp có thể ảnh hưởng đến chức năng ty thể, đặc biệt với stavudin, didanosin và zidovudin. Đã có báo cáo về rối loạn chức năng ty thể ở trẻ sơ sinh âm tính HIV khi phơi nhiễm với các thuốc nucleosid/nucleosid tổng hợp trong tử cung hoặc sau khi sinh. Các phản ứng có hại chính được báo cáo ở trẻ bao gồm rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu), rối loạn chuyển hóa (tăng lactat huyết, tăng lipase huyết), các tác động này thường thoáng qua. Rối loạn thần kinh hiếm khi xảy ra (tăng trương lực cơ, co giật, hành vi bất thường) và chưa rõ các tác động này thoáng qua hay kéo dài vĩnh viễn. Những phát hiện này cần được xem xét ở trẻ em phơi nhiễm với chất trong tử cung nucleosid trong tử cung, có biểu hiện lâm sàng nhưng không rõ nguyên nhân. Những phát hiện này không ảnh hưởng đến khuyến cáo quốc gia điều trị retrovirus ở phụ nữ mang thai nhằm ngăn ngừa lây truyền HIV.

Úc chế miễn dịch

- Trong giai đoạn khởi đầu sử dụng phác đồ phối hợp các thuốc kháng retrovirus, có thể xảy ra các phản ứng viêm gây ra bởi các yếu tố gây bệnh cơ hội dẫn đến các bệnh nghiêm trọng hoặc làm nặng các triệu chứng ở bệnh nhân nhiễm HIV suy giảm miễn dịch nặng (ví dụ viêm viêm loét do cytomegalovirus, nhiễm mycobacteria, viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*). Thông thường, các phản ứng này xảy ra trong vòng vài tuần hoặc vài tháng đầu tiên điều trị. Các triệu chứng viêm nên được đánh giá và điều trị khi cần thiết.
- Rối loạn ty thể miễn (bệnh Graves) cũng được báo cáo, tuy nhiên thời gian khởi phát có thể lâu hơn và xảy ra nhiều tháng sau khi điều trị.
- Hoại tử xương**
 - Các trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo, đặc biệt ở những bệnh nhân nhiễm HIV tiến triển hoặc sử dụng phác đồ điều trị phối hợp các thuốc kháng retrovirus mà không có nguyên nhân bệnh nhân có thể do nhiều yếu tố (dùng corticosteroid, uống rượu, ức chế miễn dịch nghiêm trọng, chỉ số cân nặng cao). Bệnh nhân cần thông báo với bác sĩ nếu có các triệu chứng đau nhức, đau khớp, cứng khớp hoặc gặp khó khăn trong việc đi chuyển.

Người cao tuổi

- Tenofovir disoproxil fumarat chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân trên 65 tuổi. Người cao tuổi thường có nguy cơ cao bị suy thận, cần thận trọng khi điều trị.

Cảnh báo khác

- Chế phẩm MIBEPROXIL 300 MG có chứa lactose, không sử dụng ở bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về đường phân galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose – galactose.
- Thuốc có thể gây dị ứng do có chứa màu vàng tartrazin.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

- Lượng dữ liệu nghiên cứu trên phụ nữ mang thai (hơn 1000 người) sử dụng tenofovir disoproxil fumarat cho thấy không xuất hiện dị tật hay trẻ sơ sinh. Nghiên cứu trên động vật cho thấy không có độc tính lên sinh sản. MIBEPROXIL 300 MG có thể được sử dụng cho phụ nữ có thai nếu cần thiết.
- Việc phơi nhiễm với tenofovir disoproxil trong ba tháng cuối thai kỳ đã được chứng minh làm giảm nguy cơ lây truyền HIV từ mẹ sang con nếu sử dụng tenofovir disoproxil cho người mẹ cùng với globulin miễn dịch viêm gan B và vắc-xin viêm gan B ở trẻ sơ sinh.
- Trong 3 thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát ở 327 phụ nữ mang thai viêm gan B mãn tính sử dụng tenofovir disoproxil (245 mg) 1 lần ngày từ tuần thứ 28 – 32 cho đến 1 – 2 tháng sau sinh, cả người mẹ và trẻ sơ sinh được theo dõi đến 12 tháng sau sinh. Không có các dấu hiệu về tính an toàn trong thử nghiệm này.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Tenofovir disoproxil fumarat bài tiết được qua sữa mẹ. Không có dữ liệu về những tác động của tenofovir disoproxil fumarat lên trẻ sơ sinh. Vì vậy, không nên sử dụng MIBEPROXIL 300 MG ở phụ nữ cho con bú. Tuy nhiên, theo quy định chung, phụ nữ nhiễm HIV và HBV khuyến cáo không nên cho con bú để tránh bị lây nhiễm HIV và HBV cho trẻ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÃI XE, VIỆC HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu nào về tác động của tenofovir disoproxil fumarat lên khả năng lái xe. Tuy nhiên, bác sĩ cần

thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ chóng mặt có thể xảy ra khi điều trị bằng tenofovir disoproxil fumarat, trong trường hợp này thận trọng khi lái xe, vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

- Các tương tác thuốc chỉ được nghiên cứu ở người lớn.
- Dựa theo các nghiên cứu *in vitro* và con đường đào thải của tenofovir disoproxil fumarat, khả năng xảy ra các tương tác thuốc liên quan đến CYP450 thấp.
- Không khuyến cáo sử dụng MIBEPROXIL 300 MG đồng thời với các thuốc chứa tenofovir disoproxil hoặc tenofovir alafenamid, adefovir dipivoxil.
- Didanosin**
- Không khuyến cáo sử dụng đồng thời tenofovir và didanosin.
- Phối hợp với tenofovir làm tăng 40 – 60% phơi nhiễm didanosin, làm tăng phản ứng có hại của didanosin (hiếm gặp viêm tủy, nhiễm acid lactic, đôi khi có thể gây tử vong).
- Phối hợp với didanosin liều 400 mg/ngày gây giảm số lượng tế bào CD4⁺. Giảm liều didanosin xuống 250 mg kết hợp với tenofovir có thể dẫn đến thất bại trong điều trị nhiễm virus HIV-1.

Thuốc thải trừ qua thận

- Tenofovir chủ yếu thải trừ qua thận.
- Phối hợp tenofovir disoproxil fumarat với các thuốc gây suy giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh bài tiết chủ động ở ống thận thông qua các protein vận chuyển hoạt 1, hoạt 3 hoặc MRP 4 (cidofovir) có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của tenofovir và/hoặc các thuốc đồng đồng thời.
- Tránh sử dụng đồng thời hoặc sử dụng tenofovir disoproxil fumarat với các thuốc gây độc thận như aminoglycosid, amphotericin B, foscamet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2.
- Tacrolimus có thể ảnh hưởng đến chức năng thận, nên theo dõi chặt chẽ khi phối hợp với tenofovir disoproxil fumarat.

Tương tác khác

Thuốc ức chế protease

- Atazanavir: Atazanavir làm tăng nồng độ tenofovir và có thể gây ra các tác dụng không mong muốn của tenofovir liên quan đến liều lượng, bao gồm rối loạn chức năng thận, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận khi phối hợp. Tenofovir làm giảm nồng độ của atazanavir trong huyết tương.
- Lopinavir/ritonavir hoặc darunavir/ritonavir: Tenofovir không làm thay đổi đáng kể được động học của lopinavir/ritonavir hoặc darunavir/ritonavir, ngược lại nồng độ tenofovir tăng khi phối hợp.

NRTIs

- Adefovir dipivoxil: Tenofovir disoproxil fumarat không nên dùng đồng thời với adefovir dipivoxil.
- Entecavir: Không có tương tác có ý nghĩa về mặt lâm sàng nào khi phối hợp tenofovir và entecavir.

Thuốc điều trị viêm gan C

- Phối hợp ledipasvir/sofosbuvir với atazanavir/ritonavir (hoặc darunavir/ritonavir) và emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat làm tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương, có thể tăng tác dụng không mong muốn của tenofovir disoproxil fumarat như rối loạn chức năng thận. Vì vậy, nên thận trọng và thường xuyên theo dõi chức năng thận.
- Phối hợp ledipasvir/sofosbuvir với efavirenz (hoặc rilpivirin hoặc dolutegravir)/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat làm tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương, có thể tăng tác dụng phụ bao gồm rối loạn chức năng thận. Vì vậy, nên thận trọng và thường xuyên theo dõi chức năng thận.
- Phối hợp sofosbuvir/velpatasvir với atazanavir/ritonavir (hoặc darunavir/ritonavir hoặc lopinavir/ritonavir) và emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat làm tăng nồng độ tenofovir trong huyết tương, có thể tăng tác dụng phụ bao gồm rối loạn chức năng thận. Sự an toàn của tenofovir disoproxil fumarat khi được sử dụng với sofosbuvir/velpatasvir và thuốc tăng cường được đồng hợp (ritonavir hoặc cobicistat) chưa được xác định. Vì vậy, nên thận trọng và thường xuyên theo dõi chức năng thận.
- Phối hợp sofosbuvir/velpatasvir với raltegravir và emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat. Không cần chỉnh liều. Sử dụng đồng thời có thể làm tăng tác dụng phụ trên thận, theo dõi chức năng thận thường xuyên.
- Phối hợp sofosbuvir/velpatasvir với efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat: Làm giảm nồng độ velpatasvir trong huyết tương. Không nên dùng đồng thời sofosbuvir/velpatasvir với phác đồ chứa efavirenz.
- Phối hợp sofosbuvir/velpatasvir với emtricitabin/rilpivirin/tenofovir disoproxil fumarat: Không cần chỉnh liều. Sử dụng đồng thời có thể làm tăng tác dụng phụ trên thận, theo dõi chức năng thận thường xuyên.
- Phối hợp sofosbuvir với efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir disoproxil fumarat: Không cần hiệu chỉnh liều.
- Không có tương tác được đồng hợp có ý nghĩa lâm sàng khi tenofovir disoproxil fumarat được phối hợp với emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ritonavir), methadon, ribavirin, nifampicin, tacrolimus hoặc thuốc tránh thai norgestimat/ethinyl oestradiol.

Tenofovir disoproxil fumarat nên uống khi đói, ăn, vì vậy phải làm tăng khả dụng sinh học của tenofovir.

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

- Nhiễm HIV-1 và viêm gan B:** Đã có báo cáo về các biến cố suy thận và bệnh ống lượn gần, kể cả hội chứng Fanconi, tình trạng có thể dẫn đến bất thường xương (mệt mỏi trường hợp có gãy xương). Khuyến cáo theo dõi chức năng thận ở bệnh nhân sử dụng MIBEPROXIL 300 MG.
- Nhiễm HIV-1:** Khoảng 1/3 số bệnh nhân có thể có những tác động bất lợi khi điều trị tenofovir disoproxil fumarat kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Các phản ứng này thường là những biến cố tiêu hóa từ nhẹ đến vừa, trong đó khoảng 1% bệnh nhân phải ngừng thuốc. Phối hợp với didanosin không được khuyến cáo vì có thể làm tăng các tác dụng không mong muốn, đặc biệt là viêm tủy, nhiễm acid lactic và đôi khi có thể dẫn đến tử vong.
- Viêm gan B:** Khoảng 1/4 số bệnh nhân gặp phải các tác dụng không mong muốn của thuốc, phần lớn ở mức độ nhẹ, thường gặp nhất là buồn nôn (5,4%). Các đợt cấp tính viêm gan đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang hay ngừng điều trị viêm gan B.
- Các tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo tần suất: Rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$), thường gặp (1/100 $\leq$ ADR $< 1/10$), ít gặp (1/1000 $\leq$ ADR $< 1/100$), hiếm gặp (ADR $< 1/1000$) và không rõ tần suất (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).
- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng**
- Rất thường gặp: Hạ phosphat huyết.
- Ít gặp: Hạ kali huyết.
- Hiếm gặp: Nhiễm acid lactic.
- Rối loạn hệ thần kinh**
- Rất thường gặp: Chóng mặt.
- Thường gặp: Đau đầu.
- Rối loạn tiêu hóa**
- Rất thường gặp: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.
- Thường gặp: Đau bụng, chướng bụng, đầy hơi.
- Ít gặp: Viêm tụy.
- Rối loạn gan mật**
- Thường gặp: Tăng transaminase.
- Hiếm gặp: Viêm gan, gan nhiễm mỡ.
- Rối loạn da và mô dưới da**
- Rất thường gặp: Phát ban.
- Hiếm gặp: Phù mạch.
- Rối loạn cơ và mô liên kết**
- Ít gặp: Tiêu cơ vân, yếu cơ.
- Hiếm gặp: Nhuyễn xương (biểu hiện đau xương và có thể dẫn đến gãy xương), bệnh cơ.
- Rối loạn chức năng thận, tiết niệu**
- Ít gặp: Tăng creatinin, bệnh ống lượn gần (bao gồm hội chứng Fanconi).
- Hiếm gặp: Suy thận cấp, suy thận, hoại tử ống thận cấp, viêm thận (bao gồm viêm thận kẽ), sỏi thận nhẹ có nguồn gốc thận.
- Rối loạn khác**
- Rất thường gặp: Suy nhược.
- Thường gặp: Mệt mỏi.

Trẻ em

- HIV-1:** Kết quả đánh giá từ các nghiên cứu sử dụng tenofovir disoproxil fumarat điều trị HIV-1 ở trẻ em cho thấy các tác dụng không mong muốn tương tự như ở người lớn. Giảm mật độ khoáng xương và giảm tốc độ lọc cầu thận phục hồi khi ngừng điều trị cũng được báo cáo trong các nghiên cứu.
- Viêm gan B:** Kết quả đánh giá từ các nghiên cứu sử dụng tenofovir disoproxil fumarat điều trị HBV ở trẻ em cho thấy các tác dụng không mong muốn tương tự như ở người lớn. Giảm tỷ trọng xương cũng được báo cáo trong các nghiên cứu.

Người cao tuổi

- Tenofovir disoproxil fumarat chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân trên 65 tuổi. Bệnh nhân cao tuổi có nguy cơ giảm chức năng thận, do đó cần thận trọng khi sử dụng tenofovir disoproxil fumarat.

Bệnh nhân suy thận

- Do tenofovir disoproxil fumarat có thể gây độc thận, cần theo dõi chức năng thận khi điều trị ở người lớn. Không khuyến cáo sử dụng tenofovir disoproxil fumarat ở trẻ em suy thận.

QUẢ LIỆU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quả liều

Có ít dữ liệu trên lâm sàng về việc sử dụng liều cao hơn liều điều trị (300 mg tenofovir disoproxil fumarat). Trong các nghiên cứu sử dụng tenofovir disoproxil fumarat đồng thời tiêm tĩnh mạch liều 16,7 mg/kg/ngày trong 7 ngày và liều uống 600 mg/ngày trong 28 ngày, không phát hiện thấy các tác dụng không mong muốn. Liều cao hơn chưa được

nghiên cứu.

Cách xử trí khi dùng quá liều

Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được theo dõi các dấu hiệu độc tính của thuốc và sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ nếu cần thiết. Tenofovir disoproxil fumarat có thể loại bỏ bằng cách thẩm phân máu, tốc độ thải trừ trung bình bằng thẩm phân máu là 134 ml/phút. Chưa rõ tenofovir disoproxil fumarat có thể loại bỏ bằng phương pháp thẩm phân phúc mạc hay không.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰCHỌN

Nhóm được lựa chọn: Thuốc kháng virus, nhóm nucleotid và nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược.

Mã ATC: J05AF07.

Cơ chế tác dụng

- Tenofovir disoproxil fumarat là muối fumarat của tiền thuốc tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil được hấp thu nhanh chóng và chuyển hóa thành tenofovir có hoạt tính tương tự như một nucleotid. Tenofovir sau đó được chuyển hóa thành chất có hoạt tính tenofovir diphosphat. Tenofovir diphosphat ức chế enzym phiên mã ngược của virus HIV-1 và polymerase của HIV bằng cách cạnh tranh gắn kết trực tiếp với cơ chất tự nhiên deoxyribonucleotid và sau khi gắn vào DNA sẽ chấm dứt kéo dài thêm chuỗi DNA. Tenofovir diphosphat là chất ức chế yếu polymerase α , β và γ của tế bào. Ở nồng độ 300 $\mu\text{mol/l}$, tenofovir cho thấy không có ảnh hưởng lên sự tổng hợp DNA từ thể hay sản xuất acid lactic *in vitro*.
- Đối với hoạt tính kháng HIV *in vitro*, nồng độ tenofovir ức chế 50% (EC_{50}) các chủng hoang dã trong phòng thí nghiệm HIV-1 là 1 – 6 $\mu\text{mol/l}$ với các dòng tế bào lympho và 1,1 $\mu\text{mol/l}$ với dòng HIV-1 loại B nguyên thủy có lắp từ các tế bào đơn nhân máu ngoại vi. Tenofovir cũng ức chế chủng hoang dã thực bào nguyên thủy. Tenofovir cũng có tác dụng với HIV-2 *in vitro* với EC_{50} là 4,9 $\mu\text{mol/l}$ trong tế bào MT-4. Các chủng HIV-1 giảm nhạy cảm với tenofovir và đột biến K65R ở enzym phiên mã ngược đã thấy trên *in vitro* và trên lâm sàng ở một số bệnh nhân khi điều trị với thuốc này. Có thể có kháng chéo tenofovir với các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược khác.
- Đối với virus viêm gan siêu vi B, hoạt tính kháng virus *in vitro* của tenofovir đã được đánh giá trong dòng tế bào HEPG2 2.2.15. Nồng độ cần thiết để ức chế 50% là 0,14 – 1,5 $\mu\text{mol/l}$, nồng độ gây độc tế bào 50% là > 100 $\mu\text{mol/l}$. Chưa phát hiện đột biến nào liên quan đến kháng thuốc tenofovir disoproxil fumarat.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, tenofovir disoproxil fumarat hấp thu và chuyển hóa thành tenofovir. Sử dụng đa liều tenofovir disoproxil fumarat với thức ăn ở bệnh nhân nhiễm HIV có giá trị C_{max} , AUC và C_{min} lần lượt là 326 $\pm$ 36,6% ng/ml, 3.324 $\pm$ 41,2% ng.h/ml và 64.4 $\pm$ 39,4% ng/ml. Nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt được trong vòng 1 giờ khi uống lúc đói và 2 giờ khi uống cùng bữa ăn. Sinh khả dụng tương đương của tenofovir dưới dạng tenofovir disoproxil fumarat ở bệnh nhân khi uống lúc đói là 25% nhưng tăng cao nếu sử dụng thuốc với bữa ăn nhiều chất béo (AUC tăng khoảng 40% và C_{max} tăng khoảng 14%). Sau khi dùng liều đầu tiên với thức ăn, C_{max} trung bình trong huyết thanh dao động từ 213 – 375 ng/ml. Tuy nhiên, dùng tenofovir disoproxil fumarat với bữa ăn nhẹ không ảnh hưởng đáng kể đến được động học của tenofovir.

Phân bố

Sau khi uống tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir được phân bố ở khắp các mô, cao nhất ở thận, gan, ruột. *In vitro*, tỉ lệ tenofovir gắn với protein của huyết tương và huyết thanh lần lượt thấp hơn 0,7% và 7,2% với nồng độ tenofovir từ 0,01 – 25 $\mu\text{g/ml}$.

Chuyển hóa

Tenofovir disoproxil fumarat và tenofovir không phải là chất nền của enzym CYP450. Hơn nữa, ở nồng độ cao hơn đáng kể (khoảng 300 lần so với *in vivo*), tenofovir không ức chế quá trình chuyển hóa thuốc *in vitro* của bất kỳ isoenzym CYP450 nào (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, hoặc CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil fumarat ở nồng độ 100 $\mu\text{mol/l}$ không tác động lên bất kỳ isoenzym CYP450 nào từ CYP1A1/2, mặc dù với lượng nhỏ (6%) nhưng gây giảm đáng kể sự chuyển hóa các cơ chất của CYP1A1/2. Dựa vào các dữ liệu trên, hầu như không xảy ra các tương tác làm sáng đáng kể giữa tenofovir disoproxil fumarat và các thuốc khác chuyển hóa qua CYP450.

Thải trừ

Tenofovir được bài tiết chủ yếu qua thận như quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận với khoảng 70 – 80% dưới dạng không thay đổi sau khi tiêm tĩnh mạch. Tổng độ thanh thải khoảng 230 ml/h/kg (300 ml/phút). Tốc độ thanh thải của thận khoảng 160 ml/h/kg (210 ml/phút). Sau khi uống, thời gian bán thải của tenofovir khoảng 12 – 18 giờ.

Tính tuyến tính

- Được đồng hợp của tenofovir không phụ thuộc vào liều dùng tenofovir disoproxil fumarat ở khoảng liều 75 – 600 mg và không bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn đa liều ở bất kỳ mức liều nào.

Tuổi

- Các nghiên cứu được đồng hợp chưa được thực hiện ở người cao tuổi (> 65 tuổi).

Giới tính

- Các dữ liệu hạn chế cho thấy được đồng hợp của tenofovir không bị ảnh hưởng bởi giới tính.

Trẻ em

- Nhiễm HIV-1: Được đồng hợp ở trạng thái cân bằng của tenofovir được đánh giá trên 8 trẻ em nhiễm HIV-1 từ 12 tuổi đến dưới 18 tuổi, cân nặng ≥ 35 kg. Giá trị trung bình của C_{max} và AUC lần lượt khoảng 0,38 $\pm$ 0,13 $\mu\text{g/ml}$ và 3,39 $\pm$ 1,22 $\mu\text{g.h/ml}$. Nồng độ của tenofovir thu được ở nhóm đối tượng này khi sử dụng liều 245 mg tenofovir disoproxil (dưới dạng fumarat) tương tự như nồng độ thu được ở người lớn khi sử dụng liều 245 mg tenofovir disoproxil (dưới dạng fumarat) 1 lần/ngày.
- Viêm gan B mãn tính: Nồng độ ở trạng thái cân bằng ở trẻ em nhiễm HBV từ 12 tuổi đến dưới 18 tuổi tương tự như nồng độ thu được ở người lớn khi sử dụng liều 245 mg tenofovir disoproxil (dưới dạng fumarat) 1 lần/ngày.
- Chưa có nghiên cứu được đồng hợp khi sử dụng liều 245 mg tenofovir disoproxil (dưới dạng fumarat) ở trẻ em dưới 12 tuổi hoặc trẻ em suy thận.

Chứng tác

- Sử dụng đồng hợp của tenofovir chưa được nghiên cứu ở các bệnh nhân thuộc các chủng tộc khác nhau.

Suy thận

- Nồng độ tenofovir trung bình ở bệnh nhân suy thận nhẹ (ClCr 50 – 79 ml/phút), trung bình (ClCr 30 – 49 ml/phút), nặng (ClCr 10 – 29 ml/phút) lần lượt là 3.064 ($\pm$ 30%) ng.h/ml; 6.009 ($\pm$ 42%) ng.h/ml; 15.985 ($\pm$ 45%) ng.h/ml; tăng cao so sánh với người có chức năng thận bình thường (2.185 ($\pm$ 12%) ng.h/ml).
- Ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối (ClCr < 10 ml/phút) cần phải thẩm phân, trong suốt quá trình thẩm phân, nồng độ tenofovir tăng đáng kể trong 48 giờ nghiên cứu, giá trị C_{max} là 1.032 ng/ml và AUC là 42.857 ng.h/ml.
- Được đồng hợp của tenofovir chưa được xác định ở bệnh nhân có ClCr < 10 ml/phút không thẩm phân và ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối phải thẩm phân phúc mạc hoặc các loại thẩm phân khác.
- Được đồng hợp ở trẻ em bệnh thận chưa được nghiên cứu.

Suy gan

- Sử dụng đồng liều tenofovir disoproxil 245 mg (dưới dạng fumarat) ở bệnh nhân suy gan với các mức độ khác nhau theo phân loại Child-Pugh không nhiễm HIV, HBV. Được đồng hợp của tenofovir không thay đổi đáng kể ở bệnh nhân suy gan. Giá trị trung bình của C_{max} và AUC lần lượt là 223 ($\pm$ 34,8%) ng/ml và 2.050 ($\pm$ 50,8%) ng.h/ml ở người bình thường; 289 ($\pm$ 46,0%) ng/ml và 2.310 ($\pm$ 43,5%) ng.h/ml ở bệnh nhân suy gan trung bình; 305 ($\pm$ 24,8%) ng/ml và 2.740 ($\pm$ 44,0%) ng.h/ml ở bệnh nhân suy gan nặng.

Được đồng hợp nội bào

- Thời gian bán thải của tenofovir diphosphat trong tế bào máu đơn nhân ngoại vi (PBMCs) không tăng sinh khoảng 50 giờ, trong PBMCs hoạt hóa phytohemagglutinin là khoảng 10 giờ.

QUY CÁCH ĐỒNG GỒI

- Hộp 01 vi x 07 viên nén bao phim. Vi bản A1 – A1.
- Hộp 05 vi x 07 viên nén bao phim. Vi bản A1 – A1.
- Hộp 10 vi x 07 viên nén bao phim. Vi bản A1 – A1.

BAO QUẢN

Nơi khô, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DỤNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

TCCS.



Cơ sở sản xuất:
CÔNG TY TNHH LIÊN DOANH HASAN - DERMAPHARM
Lô B, Đường số 2, KCN Đồng An, Bình Dương, Việt Nam