TENOFOVIR GPO 300

31232690

PRODUCT NAME :
TENOFOVIR GPO 300
NAME AND STRENGTH OF ACTIVE INGREDIENT :
Each tablet contains Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg equivalent to Tenofovir Disoproxil 245 mg
PRODUCT DESCRIPTION :
Light blue, oblong-shaped, one side bisected and other side "GT" marked, film coated tablet.
PHARMACODYNAMIC/PHARMACOKINETICS :
Pharmacodynamic Properties
Tenofovir disoproxil fumarate is an acyclic nucleoside phosphonate diester analog of adenosine monophosphate. Tenofovir disoproxil fumarate requires initial diester hydrolysis for conversion to tenofovir and subsequent phosphorylations by cellular enzymes to form tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate inhibits the activity of HIV-1 reverse transcriptase by competing with the natural substrate deoxyadenosine 5´ - triphosphate and after incorporation into DNA by DNA chain termination. Tenofovir diphosphate is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases α, β, and mitochondrial DNA polymerase γ.
Antiviral Activity in Vitro
The in vitro antiviral activity of tenofovir against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in lymphoblastoid cell lines, primary monocyte/macrophage cells and peripheral blood lymphocytes. The IC_{50} (50% inhibitory concentration) values for tenofovir were in the range of 0.04 μM to 8.5 μM. In drug combination studies of tenofovir with nucleoside reverse transcriptase inhibitors (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine, zidovudine), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (delavirdine, efavirenz, nevirapine), and protease inhibitors (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), additive to synergistic effects were observed. Most of these drug combinations have not been studied in humans. Tenofovir displayed antiviral activity in vitro against HIV-1 classes A, B, C, D, E, F, G, and O (IC_{50} values ranged from 0.5 μM to 2.2 μM).
Drug Resistance
HIV-1 isolates with reduced susceptibility to tenofovir have been selected in vitro. These viruses expressed a K65R mutation in reverse transcriptase and showed a 3-4 fold reduction in susceptibility to tenofovir.
Cross-resistance
Cross-resistance among certain reverse transcriptase inhibitors has been recognized. The K65R mutation selected by tenofovir is also selected in some HIV-1 infected subjects treated with abacavir, didanosine, or zalcitabine. HIV isolates with this mutation also show reduced susceptibility to emtricitabine and lamivudine. Therefore, cross-resistance among these drugs may occur in patients whose virus harbors the K65R mutation. HIV-1 isolates from patients whose HIV-1 expressed a mean of 3 zidovudine-associated reverse transcriptase mutations (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F or K219Q/E/N), showed a 3.1-fold decrease in the susceptibility to tenofovir. Multinucleoside resistant HIV-1 with a T69S double insertion mutation in the reverse transcriptase showed reduced susceptibility to tenofovir.
Pharmacokinetic Properties
The pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate have been evaluated in healthy volunteers and HIV-1 infected individuals. Tenofovir pharmacokinetics are similar between these populations.
Absorption : Tenofovir disoproxil fumarate is a water soluble diester prodrug of active ingredient tenofovir. The oral bioavailability of tenofovir in fasted patients is approximately 25%. Following oral administration of a single dose of tenofovir disoproxil fumarate tablet 300 mg to HIV-1 infected patients in the fasted state maximum serum concentrations (C_{max}) are achieved in 1.0 ± 0.4 hrs. C_{max} and AUC values are 296 ± 90 ng/mL and 2287 ± 685 ng*h/mL respectively.
Effects of Food on Oral Absorption : Administration of tenofovir disoproxil fumarate tablets following a high-fat meal (~700 to 1000 kcal containing 40 to 50% fat) increases the oral bioavailability with an increase in tenofovir AUC $_{\infty}$ of approximately 40% and an increase in C_{max} of approximately 14%. However, administration of the drug with a light meal did not have a significant effect on the pharmacokinetics of tenofovir when compared to fasted administration of the drug. Food delays the time to tenofovir C_{max} by approximately 1 hour, C_{max} and AUC of tenofovir are 326 ±119 ng/mL and 3324 ± 1370 ng*hr/mL following multiple doses of tenofovir disoproxil fumarate tablet 300 mg once daily in the fed state when meal content was not controlled.
Distribution : In vitro binding of tenofovir to human plasma or serum proteins is less than 0.7 and 7.2% respectively, over the tenofovir concentration range 0.01 to 25 μg/mL. The volume of distribution at steady-state are 1.3 ± 0.6 L/kg and 1.2 ± 0.4 L/kg following intravenous administration of tenofovir 1.0 mg/kg and 3.0 mg/kg.
Metabolism and Elimination : In vitro studies indicate that neither tenofovir disoproxil nor tenofovir are substrates of CYP450 enzymes.
Following single dose oral administration, the terminal elimination hafe-life of tenofovir is approximately 17 hours. After multiple oral doses of tenofovir disoproxil fumarate tablet 300 mg once daily (under fed conditions), 32 ± 10% of the administered dose is recovered in urine over 24 hours.
Tenofovir is eliminated by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion. There may be competition for elimination with other compounds that are also renally eliminated.
INDICATIONS :
TENOFOVIR GPO 300 is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV- 1 infection.
RECOMMENDED DOSE AND MODE OF ADMINISTRATION :
The dose of TENOFOVIR GPO 300 is 300 mg once daily taken orally, without regard to food.
Dose Adjustment for Renal Impairment
Significantly increased drug exposures occurred when TENOFOVIR GPO 300 was administered to patients with moderate to severe renal impairment. The dosing interval of TENOFOVIR GPO 300 should be adjusted in patients with baseline creatinine clearance < 50 mL/min using the recommendations in the table. The safety and effectiveness of these dosing interval adjustment recommendations have not been clinically evaluated, therefore, clinical response to treatment and renal function should be closely monitored in these patients.

Dosage Adjustment for Patients with Altered Creatinine Clearance

Creatinine Clearance (mL/min)[1]				Hemodialysis Patients
	≥ 50	30-49	10-29	
Recommended 300 mg Dosing Interval	Every 24 hours	Every 48 hours	Twice a week	Every 7 days or after a total of approximately 12 hours of dialysis[2]

1. Calculated using ideal (lean) body weight.
2. Generally once weekly assuming three hemodialysis sessions a week of approximately 4 hours duration. TENOFOVIR GPO 300 should be administered following completion of dialysis.

The pharmacokinetics of tenofovir have not been evaluated in non- hemodialysis patients with creatinine clearance <10 mL/min; therefore, no dosing recommendation is available for these patients.
CONTRAINDICATION :
TENOFOVIR GPO 300 is contraindicated in patients with previously demonstrated hypersensitivity to any of the components of the product.
WARNINGS AND PRECAUTIONS :
Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis
Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogs alone or in combination with other antiretrovirals. A majority of these cases have been in women. Obesity and prolonged nucleoside exposure may be risk factor. Particular caution should be exercised when administering nucleoside analogs to any patient with known risk factors for liver disease; however, cases have also been reported in patients with no known risk factors .
Treatment with TENOFOVIR GPO 300 should be suspended in any patient who develops clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (which may include hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevation).
Renal Impairment
Tenofovir is principally eliminated by the kidney. Dosing interval adjustment is recommended in all patients with creatinine clearance < 50 mL/min. No safety data are available in patients with renal dysfunction who received TENOFOVIR GPO 300 using these dosing guidelines.
Renal impairment including cases of acute renal failure and Fanconi syndrome (renal tubular injury with severe hypophosphatemia), has been reported in association with the use of TENOFOVIR GPO 300. The majority of these cases occurred in patients with underlying systemic or renal disease or in patients taking nephrotoxic agents, however, some cases occurred in patients without identified risk factors.
TENOFOVIR GPO 300 should be avoided with concurrent or recent use of a nephrotoxic agent. Patients at risk for or with a history of renal dysfunction and patients receiving concomitant nephrotoxic agents should be carefully monitored for changes in serum creatinine and phosphorus.
Patients with HIV and Hepatitis B Virus Coinfection
It is recommended that all patients with HIV be tested for the presence of hepatitis B virus (HBV) before initiating antiretroviral therapy. TENOFOVIR GPO 300 is not indicated for the treatment of chronic HBV infection and the safety and efficacy of TENOFOVIR GPO 300 have not been established in patients co-infected with HBV and HIV. Exacerbations of HBV have been reported in patients after the discontinuation of TENOFOVIR GPO 300. Patients co-infected with HIV and HBV should be closely monitored with both clinical and laboratory follow up for at least several months after stopping TENOFOVIR GPO 300 treatment.
Bone Effects
Decreased bone mineral density (BMD) were seen at the lumbar spine and hip. In addition, there were significant increases in levels of four biochemical markers of bone metabolism (serum bone-specific alkaline phosphatase, serum osteocalcin, serum C-telopeptide and urinary N-telopeptide), suggesting increased bone turnover. Serum parathyroid hormone levels were also higher. The clinical significance of the changes in BMD and biochemical markers is unknown and follow-up is continuing to assess long-term impact.
Bone monitoring should be considered for HIV infected patients who have a history of pathologic bone fracture or are at substantial risk for osteopenia. Although the effect of supplementation with calcium and vitamin D was not studied, such supplementation may be considered for HIV-associated osteopenia or osteoporosis. If bone abnormalities are suspected then appropriate consultation should be obtained.
Fat Redistribution
Redistribution/accumulation of body fat including central obesity, dorsocervical fat enlargement (buffalo hump), peripheral wasting, facial wasting, breast enlargement, and "cushingoid appearance" have been observed in patients receiving antiretroviral therapy. The mechanism and long-term consequences of these events are currently unknown. A causal relationship has not been established.
Animal Toxicology
Tenofovir and tenofovir disoproxil fumarate administered in toxicology studies to rats, dogs, and monkeys at exposures (based on AUCs) greater than or equal to 6 fold those observed in humans caused bone toxicity. In monkeys the bone toxicity was diagnosed as osteomalacia. Osteomalacia observed in monkeys appeared to be reversible upon dose reduction or discontinuation of tenofovir. In rats and dogs, the bone toxicity manifested as reduced bone mineral density. The mechanism(s) underlying bone toxicity is unknown.
Evidence of renal toxicity was noted in 4 animal species. Increases in serum creatinine, BUN, glycosuria, proteinuria, phosphaturia and/or calciuria and decreases in serum phosphate were observed to varying degrees in these animals. These toxicities were noted at exposure (based on AUCs) 2-20 times higher than those observed in humans. The relationship of the renal abnormalities, particularly the phosphaturia, to the bone toxicity is not known.
Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
Long-term carcinogenicity studies of tenofovir disoproxil fumarate in rats and mice are in progress. Tenofovir disoproxil fumarate was mutagenic in the in vitro mouse lymphoma assay and negative in an in vitro bacterial mutagenicity test (Ames test). In an in vivo mouse micronucleus assay, tenofovir disoproxil fumarate was negative when administered to male mice.
There were no effects on fertility, mating performance or early embryonic development when tenofovir disoproxil fumarate was administered to male and female rats at a dose equivalent to 19 times the human dose based on body surface area comparisons. There was, however, an alteration of the estrous cycle in female rats.
INTERACTIONS WITH OTHER MEDICAMENTS :
When administered with TENOFOVIR GPO 300, C_{max} and AUC of didanosine administered as either the buffered or enteric-coated formulation increased significantly. The mechanism of this interaction is unknown. Higher didanosine concentrations could potentiate didanosine-associated adverse events including pancreatitis and neuropathy. In adults weighing > 60 kg the didanosine dose should be reduced to 250 mg when it is co-administered with TENOFOVIR GPO 300. Data are not available to recommend a dose adjustment of didanosine for patients weighing < 60 kg .When co-administered, TENOFOVIR GPO 300 and didanosine EC may be taken under fasted conditions or with a light meal (<400 kcal,20% fat). Co-administration of didanosine buffered tablet formulation with TENOFOVIR GPO 300 should be under fasted conditions.
Co-administration of TENOFOVIR GPO 300 and didanosine should be undertaken with caution and patients receiving this combination should be monitored closely for didanosine-associated adverse events. Didanosine should be discontinued in patients who develop didanosine-associated adverse events.
Since tenofovir is primarily eliminated by the kidneys, co-administration of TENOFOVIR GPO 300 with drugs that reduce renal function or compete for active tubular secretion may increase serum concentrations of tenofovir and /or increase the concentrations of other renally eliminated drugs. Some examples include, but are not limited to adefovir dipivoxil, cidofovir, acyclovir, valacyclovir, ganciclovir and valganciclovir.
PREGNANCY AND LACTATION :
Pregnancy
Pregnancy Category B: Reproduction studies have been performed in rats and rabbits at doses up to 14 and 19 times the human dose based on body surface area comparisons and revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to tenofovir. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, TENOFOVIR GPO 300 should be used during pregnancy only if clearly needed.
Lactation
It is recommended that HIV-infected mothers not breast-feed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV. Studies in rat have demonstrated that tenofovir is secreted in milk. It is not known whether tenofovir is excreted in human milk. Because of both the potential for HIV transmission and the potential for serious adverse reactions in nursing infants, mothers should be instructed not to breast-feed if they are receiving TENOFOVIR GPO 300.
UNDESIRABLE EFFECTS :
Body as a Whole - asthenia, pain, headache, abdominal pain, back pain, chest pain, fever
Digestive System - diarrhea, nausea, vomiting, anorexia, dyspepsia, flatulence
Respiratory - pneumonia
Nervous System - depression, insomnia, peripheral neuropathy, dizziness, abnormal dreams, paresthesia
Skin and Appendage - rash event, sweating
Musculoskeletal - myalgia, arthralgia
Metabolic - weight loss
OVERDOSE AND TREATMENT :
No severe adverse reactions were reported. The effects of higher doses are not known. If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity, and standard supportive treatment applied as necessary.
Tenofovir is efficiently removed by hemodialysis with an extraction coefficient of approximately 54%. Following a single 300 mg dose of TENOFOVIR GPO 300, a four-hour hemodialysis session removed approximately 10% of the administered tenofovir dose.
STORAGE CONDITION :
Store below 30° C
DOSAGE FORM AND PACKAGING AVAILABLE :
PE Bottle of 30 tablets
DATE OF REVISION OF PACKAGE INSERT :
May 2010

THE GOVERNMENT PHARMACEUTICAL ORGANIZATION
75/1 Rama VI Rd., Ratchathewi, Bangkok, Thailand

31232690

ทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300

ชื่อผลิตภัณฑ์ :

ทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300

ชื่อและปริมาณของตัวยาสำคัญ :

ใน 1 เม็ด ประกอบด้วยตัวยา Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 มก. เทียบเท่ากับ Tenofovir Disoproxil 245 มก.

ลักษณะของผลิตภัณฑ์ :

ยาเม็ดรูปรี ปลายมน นูนทั้งสองด้าน เคลือบฟิล์มสีฟ้า ด้านหนึ่งมีรอยแบ่งครึ่งเม็ด อีกด้านหนึ่งมีตัวอักษร "GT"

เภสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์ :

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Tenofovir Disoproxil Fumarate เป็น acyclic nucleoside phosphonate diester ซึ่งเป็น analog ของ adenosine monophosphate การเปลี่ยน Tenofovir Disoproxil Fumarate ให้เป็น Tenofovir จะเริ่มด้วยกระบวนการ diester hydrolysis และตามด้วยกระบวนการ phosphorylations โดย cellular enzymes ได้เป็น Tenofovir diphosphate ซึ่งเป็นตัวยับยั้งการทำงานของ HIV-1 reverse transcriptase โดยการแข่งขันแย่งแทนที่ deoxyadenosine 5´- triphosphate ที่เป็นสารตามธรรมชาติ และทำให้การต่อสาย DNA หยุดลง ทำให้กระบวนการสร้างสาย DNA หยุดลง Tenofovir Diphosphate มีฤทธิ์ยับยั้งอย่างอ่อนต่อ DNA polymerases α, β และ mitochondrial DNA polymerase γ ของเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม

การออกฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัสในหลอดทดลอง

การทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัสของ Tenofovir ในห้องปฏิบัติการ และในเชื้อ HIV-1 ที่แยกได้จากผู้ป่วย โดยใช้ lymphoblastoid, primary cell lines, monocyte/macrophage และ peripheral blood lymphocytes พบว่า ค่าของ IC_{50} ของ Tenofovir (ความเข้มข้นที่ยับยั้งได้ 50%) อยู่ระหว่าง 0.04 µM ถึง 8.5 µM การศึกษาการใช้ยา Tenofovir ร่วมกับยาในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine, zidovudine), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (delavirdine, efavirenz, nevirapine) และ protease inhibitors (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) พบว่ามีการเสริมฤทธิ์กันในการรักษา แต่การใช้ยาเหล่านี้ร่วมกันส่วนใหญ่ยังไม่มีการศึกษาในคน Tenofovir แสดงการออกฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัสในหลอดทดลองต่อ HIV-1 กลุ่มย่อย A, B, C, D, E, F, G และ O (IC_{50} มีค่าอยู่ระหว่าง 0.5 µM ถึง 2.2 µM)

การดื้อยา

เมื่อนำ HIV-1 ที่แยกได้จากผู้ป่วยมาคัดเลือกให้ได้เฉพาะ HIV-1 ที่มีความไวในการตอบสนองต่อ Tenofovir ในหลอดทดลอง พบว่าเชื้อไวรัสเหล่านี้มีการกลายพันธุ์ (mutation) ที่ K65R ของ reverse transcriptase และมีความไวต่อ Tenofovir ลดลงถึง 3-4 เท่า

การดื้อยาข้ามกลุ่ม

พบการดื้อข้ามไปยังยาอื่นในกลุ่ม reverse transcriptase inhibitors โดยพบการเปลี่ยนแปลงที่ K65R เช่นเดียวกับที่พบใน Tenofovir โดยพบได้บ้างในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV-1 ที่รักษาด้วย abacavir, didanosine หรือ zalcitabine เชื้อ HIV ที่พบมีการเปลี่ยนแปลงนี้ มีความไวต่อยา emtricitabine และ lamivudine ลดลง ดังนั้นการดื้อข้ามในกลุ่มยาเหล่านี้อาจปรากฏในคนไข้ที่มีการติดเชื้อไวรัสมีการเปลี่ยนแปลงที่ K65R พบ HIV-1 จากคนไข้ที่มีการเปลี่ยนแปลงของ 3 zidovudine-associated reverse transcriptase (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F หรือ K219Q/E/N) มีความไวต่อยา Tenofovir ลดลงถึง 3 เท่า HIV-1 ที่ดื้อต่อ nucleoside หลายชนิด (multinucleoside) ที่มีการเปลี่ยนแปลง T69S double insertion ใน reverse transcriptase จะมีความไวต่อยา Tenofovir ลดลงด้วย

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา Tenofovir Disoproxil Fumarate ได้ทำการศึกษาในกลุ่มอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีและผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV-1 พบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา Tenofovir มีความคล้ายคลึงกันทั้ง 2 กลุ่ม

การดูดซึม : Tenofovir Disoproxil Fumarate เป็น diester prodrug ของตัวยาที่ออกฤทธิ์ คือ Tenofovir ซึ่งละลายได้ในน้ำ bioavailability ของ Tenofovir ที่ให้โดยการรับประทานในคนไข้ที่งดอาหารมีค่าประมาณ 25% เมื่อให้ยาเม็ด Tenofovir Disoproxil Fumarate ขนาด 300 มก. ครั้งเดียวโดยการรับประทานแก่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV-1 ที่งดอาหาร จะให้ความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) ของยาในซีรั่มภายใน 1.0 ± 0.4 ชั่วโมง ค่า C_{max} และ AUC คือ 296 ± 90 ng/mL และ 2287 ± 685 ng*h/mL ตามลำดับ

ผลของอาหารต่อการดูดซึมยาที่ให้โดยวิธีรับประทานยา : การให้ยาเม็ด Tenofovir Disoproxil Fumarate หลังการรับประทานอาหารไขมันสูง (~ 700 - 1000 kcal ประกอบด้วยไขมัน 40 ถึง 50%) จะเพิ่ม oral bioavailability [illegible] Tenofovir $AUC_{0-\infty}$ เพิ่มขึ้นประมาณ 40 % และค่า C_{max} เพิ่มขึ้นประมาณ 14% อย่างไรก็ตาม การให้ยาหลังการรับประทานอาหารเบาๆจะไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา Tenofovir เมื่อเทียบกับการให้ยาขณะท้องว่าง แต่พบว่าค่าเวลาที่ให้ยาที่ Tenofovir มีระดับสูงสุด (C_{max}) ช้าลงประมาณ 1 ชั่วโมง เมื่อให้ยาเม็ด Tenofovir Disoproxil Fumarate โดยการรับประทานติดต่อกันในขนาด 300 มก. วันละครั้งหลังอาหาร โดยไม่ได้มีการควบคุมส่วนประกอบของอาหาร พบว่าค่า C_{max} และ AUC ของยา Tenofovir มีค่า 326 ± 119 ng/mL และ 3324 ± 1370 ng*h/mL ตามลำดับ

การกระจายตัวของยา : การทดลอง in vitro พบการจับระหว่าง Tenofovir กับโปรตีนในพลาสมาหรือในซีรั่มของคน มีค่า 0.7 และ 7.2 % ตามลำดับ ในช่วงความเข้มข้นของยา Tenofovir 0.01-25 µg/mL ปริมาตรการกระจายตัวที่ระดับยาคงที่ (steady-state) คือ 1.3 ± 0.6 L/Kg และ 1.2 ± 0.4 L/Kg หลังจากให้ยา Tenofovir ทางหลอดเลือดดำขนาด 1.0 mg/kg และ 3.0 mg/kg

การเปลี่ยนแปลง (Metabolism) และการกำจัดยา (Elimination) ออกจากร่างกาย : การศึกษาในห้องทดลองพบว่าทั้ง Tenofovir Disoproxil และ Tenofovir ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอ็นไซม์ CYP 450

เมื่อให้ยาโดยการรับประทานเพียงครั้งเดียว ค่าการกำจัดยาครึ่งหนึ่งออกจากร่างกาย (elimination half-life) ใช้เวลาประมาณ 17 ชั่วโมง เมื่อให้รับประทานยาเม็ด Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 มก. วันละครั้งเป็นเวลาหลายวัน (ภายใต้สภาวะที่รับประทานอาหารแล้ว) พบว่า ยาถูกขับออกในปัสสาวะภายในเวลา 24 ชั่วโมง คิดเป็น 32 ± 10% ของปริมาณยาที่ให้แต่ละครั้ง

ยา Tenofovir ถูกขับออกจากร่างกายโดยการกรองที่ไตและขับออกที่ท่อไตโดยวิธี active secretion และอาจมีการแข่งขันกับสารประกอบอื่นซึ่งถูกกำจัดออกทางไตที่ตำแหน่งเดียวกัน

ข้อบ่งใช้ :

ให้ใช้ทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 ร่วมกับยา antiretroviral ตัวอื่นสำหรับการรักษาการติดเชื้อ HIV-1

ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา :

ขนาดรับประทานของยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 คือ 300 มก. รับประทานวันละครั้ง โดยไม่คำนึงถึงอาหาร

<u>การปรับขนาดยาสำหรับผู้ที่ไตบกพร่อง</u>

ผู้ป่วยที่ไตบกพร่องขั้นปานกลางไปจนถึงขั้นรุนแรง จะมีปริมาณยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 เพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัด ควรปรับระยะห่างของการให้ยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 ในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance < 50 mL/min ตามตาราง แต่ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการปรับระยะห่างของการให้ยาตามคำแนะนำนี้ยังไม่มีการประเมินผลทางคลินิก ดังนั้นการตอบสนองทางคลินิกต่อการรักษา และการทำงานของไตในผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการตรวจสอบอย่างใกล้ชิด

การปรับขนาดของยาในผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของค่า Creatinine Clearance

	Creatinine Clearance (mL/min)[1]			ผู้ป่วย hemodialysis
	≥ 50	30-49	10-29	
ระยะห่างของการให้ยา 300 มก.ที่แนะนำ	ทุก 24 ชม.	ทุก 48 ชม.	สัปดาห์ละสองครั้ง	ทุกๆ 7 วัน หรือประมาณ 12 ชั่วโมง หลังจากล้างไต[2] (dialysis)

1. คำนวณโดยใช้น้ำหนักตัวตามทฤษฎี (ไม่มีไขมัน)
2. โดยทั่วไปแล้ว คาดว่าจะใช้ hemodialysis สัปดาห์ละ 3 ครั้งๆละ 4 ชั่วโมงและควรให้ยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 แก่ผู้ป่วยหลังจากทำการ dialysis เสร็จสมบูรณ์แล้ว

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา Tenofovir ยังไม่มีการประเมินผลในผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำ hemodialysis ที่มีค่า creatinine clearance < 10 mL/min ดังนั้นจึงยังไม่มีการแนะนำขนาดยาที่ใช้สำหรับผู้ป่วยเหล่านี้

ข้อห้ามใช้ :

ห้ามใช้ทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 ในผู้ป่วยที่เคยแสดงความไวผิดปกติต่อส่วนประกอบต่างๆของยา

คำเตือนและข้อควรระวัง :

ภาวะการเป็นกรดจากกรดแลคติค (Lactic Acidosis) และโรคตับโตอย่างรุนแรง (Hepatomegaly) ร่วมกับโรคของตับไขมัน (Steatosis)

มีรายงานว่า เกิดภาวะการเป็นกรดจากกรดแลคติค และโรคตับโตอย่างรุนแรง ร่วมกับโรคตับไขมัน รวมถึงมีผู้เสียชีวิตได้จากการใช้ nucleoside analogs เพียงอย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับยา antiretrovirals อื่นๆ โดยส่วนใหญ่จะพบในสตรี นอกจากนี้โรคอ้วนและการได้รับ nucleoside เป็นเวลานานอาจเป็นปัจจัยการเสี่ยงด้วย จึงต้องระวังการให้ nucleoside analogs แก่ผู้ป่วยรายใดก็ตาม ซึ่งเป็นที่รู้กันว่ามีปัจจัยการเสี่ยงของโรคตับ อย่างไรก็ตามก็มีรายงานการเกิดภาวะเหล่านี้ในผู้ป่วยที่ไม่ทราบปัจจัยการเสี่ยงด้วยการรักษาด้วยยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 ควรหยุดชั่วคราวในผู้ป่วยที่พบผลทางคลินิก หรือทางห้องปฏิบัติการที่แสดงว่าร่างกายมีภาวะ lactic acidosis หรือ hepatotoxicity (ซึ่งอาจรวมทั้ง hepatomegaly และ steatosis แม้ว่าจะไม่มีระดับ transaminase เพิ่มขึ้นจากที่กำหนดไว้)

ความบกพร่องทางไต

Tenofovir ถูกกำจัดออกทางไตเป็นหลัก จึงแนะนำให้มีการปรับช่วงระยะห่างของการให้ยาในผู้ป่วยทั้งหลายที่มีค่า creatinine clearance < 50 mL/min ขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยในการใช้ยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 ตามขนาดที่แนะนำในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตไม่ปกติ

มีการรายงานว่า พบความบกพร่องทางไต รวมถึงกรณีของไตล้มเหลวอย่างเฉียบพลัน และ Fanconi syndrome (การบาดเจ็บใน renal tubule เนื่องจากมี hypophosphatemia อย่างรุนแรง) จากการใช้ยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 กรณีเหล่านี้ส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มี underlying systemic หรือโรคไต หรือในผู้ป่วยที่ได้รับสารที่มีพิษต่อไต อย่างไรก็ตาม กรณีเหล่านี้บางครั้งเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ไม่ทราบปัจจัยเสี่ยงได้เช่นกัน

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 ควบคู่กับสารที่มีพิษต่อไต หรือเพิ่งใช้สารที่มีพิษต่อไตไปเมื่อเร็วๆนี้ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงหรือมีประวัติการทำงานของไตไม่ปกติ และผู้ป่วยที่ได้รับสารที่มีพิษต่อไตพร้อมกับยา ต้องคอยตรวจสอบการเปลี่ยนแปลง serum creatinine และฟอสฟอรัส อย่างรอบคอบ

ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HIV และเชื้อ Hepatitis B ร่วมด้วย

แนะนำให้ผู้ป่วย HIV ทุกคนต้องได้รับการตรวจสอบหาเชื้อไวรัสโรคตับอักเสบ บี (HBV) ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา antiretroviral ยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 ไม่ได้มีข้อบ่งใช้สำหรับโรคติดเชื้อ HBV เรื้อรัง อีกทั้งยังไม่มีหลักฐานยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 ในผู้ป่วยด้วยโรค HBV ร่วมกับโรค HIV มีรายงานว่าโรค HBV จะกำเริบรุนแรงขึ้นอีกหลังจากหยุดยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 ผู้ป่วยที่ติดเชื้อทั้ง HBV และ HIV ควรได้รับการติดตามและตรวจสอบทั้งทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการอย่างใกล้ชิดเป็นระยะต่อไปอีกหลายเดือนหลังหยุดยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300

ผลกระทบต่อกระดูก (Bone Effects)

ความหนาแน่นของแร่ธาตุในกระดูก (bone mineral density : BMD) ลดต่ำลงโดยพบได้ที่กระดูกสันหลังช่วงเอว (lumbar spine) และสะโพก (hip) นอกจากนี้ยังพบว่าตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีของ metabolism ของกระดูก 4 ประการ (ได้แก่ serum bone - specific alkaline phosphatase, serum osteocalcin, serum C- telopeptide และ urinary N-telopeptide) มีระดับเพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัด ซึ่งแสดงถึงมีการเพิ่มการ turnover ของกระดูก ระดับฮอร์โมน parathyroid ในเลือดสูงขึ้นด้วย การเปลี่ยนแปลงของ BMD และตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีเหล่านี้ยังไม่ทราบถึงความสำคัญทางคลินิก แต่ก็มีการติดตามเพื่อประเมินผลในระยะยาวอย่างต่อเนื่อง

สำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ซึ่งมีประวัติว่ามีพยาธิสภาพของกระดูกหัก (pathologic bone fracture) หรือมีความเสี่ยงอย่างมากต่อภาวะกระดูกมีความหนาแน่นน้อยลง (osteopenia) ควรได้รับการตรวจสอบกระดูก และถึงแม้ว่ายังไม่มีการศึกษาผลของการให้แคลเซียมและวิตามินดีเสริม แต่ควรพิจารณาให้ใช้สำหรับผู้ป่วย HIV ที่พบว่าเป็น osteopenia หรือ osteoporosis และถ้าสงสัยว่ามีความผิดปกติของกระดูกควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

การกระจายตัวใหม่ของไขมัน (Fat Redistribution)

ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดย antiretroviral พบมีการกระจายตัวใหม่/การสะสมไขมันในร่างกาย รวมถึงการอ้วนมากในช่วงกลางลำตัว มีการสะสมของไขมันบนแผ่นหลังและช่วงลำคอ (หนอกควาย) แต่อวัยวะส่วนปลายและหน้าซูบลง และมีหน้าอกขยายใหญ่ขึ้นและปรากฏอาการของ cushingoid ซึ่งกลไกการเกิดและผลที่ตามมาในระยะยาวของอาการเหล่านี้ปัจจุบันยังไม่ทราบ และยังไม่มีการศึกษาถึงสาเหตุการเกิด

พิษวิทยาในสัตว์ (Animal Toxicology)

การศึกษาทางพิษวิทยาของยา Tenofovir และ Tenofovir Disoproxil Fumarate ในหนู (rats, mice) สุนัข และลิง โดยให้ยา (ซึ่งดูจากค่า AUCs) ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เท่าของที่ใช้ในคนแล้วเกิดความเป็นพิษต่อกระดูก ในลิงความเป็นพิษต่อกระดูกที่พบ คือ Osteomalacia ซึ่งพบว่าสามารถหายจากอาการได้เมื่อลดขนาดของยาที่ให้ หรือหยุดยา Tenofovir ส่วนในหนูและสุนัขความเป็นพิษของยาต่อกระดูก เห็นได้จากค่า BMD ที่ลดลง กลไกของความเป็นพิษต่อกระดูกยังไม่ทราบ

พบความเป็นพิษของไตในสัตว์ 4 ประเภท พิษดังกล่าวได้แก่ การเพิ่มขึ้นของ serum creatinine, BUN, glycosuria, proteinuria, phosphaturia และ/หรือ calciuria และการลดลงของ serum phosphate ซึ่งพบได้หลายระดับในสัตว์เหล่านี้ พิษเหล่านี้พบได้เมื่อให้ยา (ซึ่งดูจากค่า AUCs) ขนาดสูงกว่า 2-20 เท่าของที่พบในคน ความสัมพันธ์ของความผิดปกติในไต โดยเฉพาะ phosphaturia กับความเป็นพิษต่อกระดูกยังไม่ทราบ

การก่อมะเร็ง (Carcinogenesis) การเกิดการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม (Mutagenesis) และความบกพร่องของการสืบพันธุ์ (Impairment of Fertility)

การศึกษาระยะยาวของการก่อมะเร็งของยา Tenofovir Disoproxil Fumarate ในหนูนา (rat) และหนูบ้าน (mice) กำลังดำเนินอยู่ พบว่า Tenofovir Disoproxil Fumarate ทำให้เกิด mutagenic ได้ในหลอดทดลองที่ศึกษาเกี่ยวกับ lymphoma ของหนูและพบว่าให้ผลลบในการทดลอง mutagenicity ของแบคทีเรียในหลอดทดลอง (Ames test) การศึกษาเกี่ยวกับการตรวจสอบ micronucleus ในหนู พบว่า Tenofovir Disoproxil Fumarate ให้ผลลบในหนูตัวผู้

ไม่พบผลกระทบกับการสืบพันธุ์ การผสมพันธุ์หรือพัฒนาการของตัวอ่อนในระยะเริ่มแรก เมื่อให้ยา Tenofovir Disoproxil Fumarate แก่หนูตัวผู้และหนูตัวเมียในขนาดเป็น 19 เท่าของขนาดยาที่ใช้ในคน ซึ่งใช้การเปรียบเทียบจากพื้นที่ผิวของร่างกาย อย่างไรก็ตามพบการเปลี่ยนแปลงในวงจรการผสมพันธุ์ (estrous cycle) ในหนูตัวเมียด้วย

อันตรกิริยากับยาอื่นๆ :

เมื่อให้ยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 ร่วมกับ didanosine (ไม่ว่าจะให้ในรูปของสูตรที่เป็น buffered หรือ enteric coated) พบว่า ค่า C_{max} และ AUC ของ didanosine จะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ กลไกของปฏิกิริยานี้ยังไม่ทราบ แต่ didanosine ที่มีความเข้มข้นสูงจะทำให้มีอาการข้างเคียงของ didanosine เพิ่มขึ้น ซึ่งรวมถึงการเกิดตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) และโรคเกี่ยวกับเส้นประสาท (neuropathy) ในผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนักมากกว่า 60 กก. ขนาดของยา didanosine เมื่อให้ร่วมกับยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 แต่ละครั้งควรลดลงเหลือ 250 มก. ขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลสำหรับการปรับขนาดรับประทานของยา didanosine ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 60 กก. เมื่อให้ยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 ร่วมกับยา didanosine EC ควรให้ยาในขณะงดอาหาร หรือรับประทานอาหารมื้อเบาๆ (น้อยกว่า 400 kcal. ไขมัน 20%) ส่วนการให้ทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 ร่วมกับ buffered didanosine ควรให้ในขณะที่งดอาหาร

การให้ยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 ร่วมกับ didanosine ควรเป็นไปด้วยความระมัดระวัง และผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการติดตามตรวจสอบอาการข้างเคียงจาก didanosine อย่างใกล้ชิด และเมื่อมีอาการข้างเคียงจากยา didanosine ควรหยุดยา

เนื่องจาก Tenofovir ถูกกำจัดทางไตเป็นหลัก ดังนั้นการให้ยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 ร่วมกับยาซึ่งลดการทำงานของไต หรือ แย่งกันขับออกโดยกระบวนการ tubular secretion อาจทำให้ยา Tenofovir และ/หรือยาอื่นๆที่กำจัดออกทางไตที่เดียวกัน มีความเข้มข้นในเลือดเพิ่มขึ้น ตัวอย่างเช่น adefovir dipivoxil, cidofovir, acyclovir, valacyclovir, ganciclovir และ valganciclovir เป็นต้น

สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร :

การใช้ยาในสตรีมีครรภ์

การตั้งครรภ์ประเภท B (Pregnancy category B) การศึกษาในหนูและกระต่ายเกี่ยวกับการสืบพันธุ์ โดยการให้ยาในปริมาณ 14 และ 19 เท่าของขนาดที่ให้ในคน ซึ่งใช้ในการเปรียบเทียบจากพื้นที่ผิวของร่างกาย ไม่พบความบกพร่องในการผสมพันธุ์หรือการเป็นอันตรายต่อตัวอ่อนเนื่องจากยา Tenofovir อย่างไรก็ตาม ยังมีการศึกษาที่มีการควบคุมอย่างดีไม่เพียงพอในหญิงที่ตั้งครรภ์เพราะการศึกษาการสืบพันธุ์ของสัตว์ไม่ใช่สิ่งที่จะใช้คาดเดาการตอบสนองของการใช้ยาในคนได้เสมอไป ดังนั้นการใช้ยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 ในระหว่างการตั้งครรภ์ควรใช้เฉพาะเมื่อมีความจำเป็นอย่างชัดเจนเท่านั้น

การใช้ยาในสตรีระหว่างให้นมบุตร

แนะนำไม่ให้มารดาที่ติดเชื้อ HIV ให้นมของตนเองแก่ทารกเพื่อหลีกเลี่ยงการถ่ายทอดเชื้อ HIV สู่ทารกหลังคลอด การศึกษาในหนูแสดงว่ายา Tenofovir ถูกขับออกทางน้ำนมแต่ยังไม่ทราบว่ายา Tenofovir จะถูกขับออกทางน้ำนมในคนด้วยหรือไม่ ดังนั้นจึงแนะนำว่า มารดาที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 อยู่ ต้องไม่ให้นมของตนเองแก่บุตร เพราะมีโอกาสเกิดการถ่ายทอดเชื้อ HIV และอาจเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงแก่ทารกที่ได้รับน้ำนมมารดาได้

อาการไม่พึงประสงค์ :

ทั้งร่างกาย - อ่อนเพลีย ปวด ปวดศีรษะ ปวดท้อง ปวดหลัง เจ็บหน้าอก เป็นไข้

ระบบการย่อยอาหาร - ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร อาหารไม่ย่อย ท้องอืด

ระบบหายใจ - ปอดบวม

ระบบประสาท - ความเครียด นอนไม่หลับ เส้นประสาทเสื่อมเสีย เวียนศีรษะ ฝันผิดปกติ อาการชาตามอวัยวะ

ผิวหนังและแขนขา - ผื่น เหงื่อออก

กล้ามเนื้อและกระดูก - ปวดกล้ามเนื้อ ปวดตามข้อ

การเผาผลาญ (Metabolic) - น้ำหนักลด

การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา :

ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง ส่วนผลของการใช้ยาขนาดสูงยังไม่ทราบ หากมีการให้ยาเกินขนาด จะต้องมีการตรวจสอบเพื่อหาหลักฐานของความเป็นพิษ และให้การรักษาแบบ standard supportive ตามความจำเป็น

ยา Tenofovir ถูกกำจัดโดยการกรองผ่านไต (hemodialysis) อย่างมีประสิทธิภาพโดยมีค่าสัมประสิทธิ์ของการสกัด (extraction coefficient) เป็น 54% เมื่อทำ hemodialysis เป็นเวลา 4 ชั่วโมงหลังการให้ยาทีโนโฟเวียร์ จีพีโอ 300 ขนาด 300 มก. ครั้งเดียว จะกำจัดยา Tenofovir ไปได้ประมาณ 10% ของขนาดที่ให้

สภาวะการเก็บรักษา :

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30° ซ

รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย :

ขวดพลาสติก (PE) สีขาว ขวดละ 30 เม็ด

วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร :

พฤษภาคม 2553

องค์การเภสัชกรรม 75/1 ถนนพระรามที่ 6 ราชเทวี กรุงเทพมหานคร.