https://nhathuocngocanh.com/

℞

HEPBEST
(Viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg)

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

Thành phần dược chất:

Mỗi viên nén bao phim có chứa: Tenofovir alafenamide fumarate tương đương tenofovir alafenamide 25 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, croscarmellose natri, magnesi stearat, opadry II white 85F18422.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Viên nén bao phim màu trắng hoặc trắng ngà, hai mặt lồi có khắc M ở một mặt và TFI ở mặt còn lại.

CHỈ ĐỊNH

Tenofovir alafenamide 25 mg được chỉ định điều trị viêm gan siêu vi B mạn tính ở người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên có cân nặng ít nhất 35 kg).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Điều trị nên được bắt đầu bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị viêm gan B mạn tính.

Liều lượng

Người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên có cân nặng ít nhất 35 kg): một viên mỗi ngày.

Ngừng điều trị

Ngừng điều trị có thể được xem xét dưới đây:

- Trong những bệnh nhân dương tính với HBeAg không có xơ gan, điều trị nên được tiến hành ít nhất 6-12 tháng sau khi chuyển đổi kết quả huyết thanh HBe (HbeAg và HBV DNA biến mất với sự phát hiện kháng - HBe) được xác nhận hoặc cho đến khi sự chuyển đổi kết quả huyết thanh HBs hoặc cho đến khi mất hiệu quả. Khuyến cáo đánh giá lại thường xuyên sau khi ngừng điều trị để phát hiện lại sự tái phát về virus.
- Trong những bệnh nhân âm tính với HBeAg không có xơ gan, điều trị nên được tiến hành ít nhất cho đến khi sự chuyển đổi kết quả huyết thanh HBs hoặc cho đến khi có dấu hiệu mất hiệu quả. Với điều trị kéo dài hơn 2 năm, khuyến cáo đánh giá lại thường xuyên để xác nhận rằng tiếp tục lựa chọn liệu pháp vẫn còn thích hợp cho bệnh nhân.

Quên liều

Nếu quên liều và ít hơn 18 giờ trôi qua kể từ thời điểm dùng thuốc thông thường, bệnh nhân nên dùng tenofovir alafenamide sớm nhất có thể và sau đó tiếp tục lại dùng liều như kế hoạch bình thường. Nếu quá 18 giờ trôi qua kể từ khi dùng thuốc, bệnh nhân không nên sử dụng liều đã quên và chỉ cần đơn giản nối lại lịch trình dùng bình thường.

Nếu bệnh nhân nôn mửa trong vòng 1 giờ sau khi sử dụng tenofovir alafenamide, bệnh nhân nên dùng một viên thuốc khác. Nếu bệnh nhân nôn mửa sau 1 giờ sử dụng tenofovir alafenamide, bệnh nhân không cần phải uống thêm một viên thuốc nữa.

Dân số đặc biệt

Người cao tuổi

Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide được yêu cầu trong các bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên.

Suy thận

Không yêu cầu điều chỉnh liều tenofovir alafenamide trong bệnh nhân người lớn hoặc thanh thiếu niên (12 tuổi trở lên và cân nặng ít nhất 35 kg) với độ thanh thải creatinine ước tính (CrCl) ≥ 15 mL/phút hoặc trong các bệnh nhân có CrCl < 15 mL/phút mà đang chạy thận nhân tạo.

Vào những ngày chạy thận nhân tạo, tenofovir alafenamide nên được dùng sau khi hoàn tất chạy thận nhân tạo.

Không có khuyến cáo về liều lượng đối với những bệnh nhân có CrCl <15 mL/phút mà không được chạy thận nhân tạo.

Suy gan

Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide được yêu cầu ở bệnh nhân suy gan.

Trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của tenofovir alafenamide ở trẻ em dưới 12 tuổi, hoặc cân nặng < 35 kg, chưa được thiết lập. Không có dữ liệu sẵn có.

Cách dùng

Dùng đường uống. Viên nén bao phim tenofovir alafenamide nên được sử dụng với thức ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Truyền nhiễm HBV

Bệnh nhân phải được thông báo rằng viên nén tenofovir alafenamide không ngăn ngừa được nguy cơ lây truyền HBV sang người khác thông qua quan hệ tình dục hoặc đường máu. Phải tiếp tục sử dụng các biện pháp phòng ngừa thích hợp.

Các bệnh nhân bị bệnh gan mất bù

Không có dữ liệu an toàn và hiệu quả của viên nén tenofovir alafenamide ở những bệnh nhân nhiễm HBV có bệnh gan mất bù và có điểm số Child Pugh Turcotte (CPT)> 9 (nghĩa là cấp C). Những bệnh nhân này có nguy cơ cao bị tác dụng không mong muốn nghiêm trọng lên gan và thận. Vì vậy, các thông số về gan mật và thận nên được theo dõi chặt chẽ trong nhóm bệnh nhân này.

Sự trầm trọng hơn của viêm gan

Bùng phát trong điều trị

Sự gia tăng tự phát trong viêm gan B mạn tính là tương đối phổ biến và được đặc trưng bởi sự gia tăng thoáng qua alanine aminotransferase (ALT) trong huyết thanh. Sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng virus, ALT huyết thanh có thể tăng trong một vài bệnh nhân. Trong các bệnh nhân có bệnh gan còn bù, sự gia tăng ALT huyết thanh nói chung không đi kèm với tăng nồng độ bilirubin huyết thanh hoặc sự mất bù gan. Các bệnh nhân xơ gan có nguy cơ cao hơn sự mất bù gan sau khi viêm gan trầm trọng hơn, và vì vậy nên được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị.

Bùng phát sau khi ngừng điều trị

Đợt kịch phát cấp của viêm gan đã được báo cáo ở các bệnh nhân đã ngừng điều trị viêm gan B, thường liên quan đến sự tăng nồng độ HBV DNA trong huyết tương. Phần lớn các trường hợp là tự giới hạn bản thân nhưng kịch phát nghiêm trọng, bao gồm cả tử vong, có thể xảy ra sau khi ngừng điều trị viêm gan B. Chức năng gan phải được theo dõi trong khoảng thời gian lặp lại với cả lâm sàng và xét nghiệm trong ít nhất 6 tháng sau khi ngưng điều trị viêm gan B. Nếu thích hợp, việc tiếp tục điều trị viêm gan B có thể được bảo đảm.

Trong các bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, ngưng điều trị không được khuyến cáo vì sau đợt điều trị kịch phát của viêm gan có thể dẫn đến sự mất bù của gan. Sự bùng phát của gan đặc biệt nghiêm trọng, và đôi khi gây tử vong ở bệnh nhân bị bệnh gan mất bù.

Suy thận

Bệnh nhân với độ thanh thải creatinine < 30 mL/phút.

Việc sử dụng viên nén tenofovir alafenamide mỗi lần một ngày ở bệnh nhân có CrCl ≥ 15 mL/phút nhưng < 30 mL/phút và bệnh nhân có CrCl < 15 mL/phút đang chạy thận nhân tạo được dựa trên dữ liệu dược động học giới hạn và trên mô hình hóa và mô phỏng. Không có dữ liệu an toàn trên việc sử dụng viên nén tenofovir alafenamide để điều trị nhiễm HBV ở bệnh nhân có CrCl < 30 mL/phút.

Sử dụng viên nén tenofovir alafenamide không được khuyến cáo ở bệnh nhân có CrCl < 15 mL/phút mà không chạy thận nhân tạo.

Độc thận

Nguy cơ tiềm ẩn của độc thận do phơi nhiễm mãn tính ở mức thấp tenofovir do dùng tenofovir alafenamide không thể bị loại trừ.

Bệnh nhân nhiễm đồng thời HBV và viêm gan virus C hoặc D

Không có dữ liệu trên an toàn và hiệu quả của viên nén tenofovir alafenamide trong bệnh nhân nhiễm đồng thời với viêm gan virus C hoặc D. Nên theo dõi hướng dẫn sử dụng kết hợp cho điều trị viêm gan C.

Viêm gan B và nhiễm đồng thời HIV

Kiểm tra kháng thể HIV nên được đề nghị cho tất cả các bệnh nhân nhiễm HBV ở những người tình trạng nhiễm HIV-1 chưa được biết trước khi bắt đầu điều trị với viên nén tenofovir alafenamide. Trong những bệnh nhân bị nhiễm đồng thời HBV và HIV, viên nén tenofovir alafenamide nên được sử dụng đồng thời với các tác nhân khác kháng retrovirus để đảm bảo rằng bệnh nhân nhận được phác đồ thích hợp cho điều trị HIV.

Sử dụng đồng thời với các thuốc khác

Viên nén tenofovir alafenamide không nên sử dụng đồng thời với các thuốc có chứa tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate hoặc adefovir dipivoxil.

Sử dụng đồng thời tenofovir alafenamide với thuốc chống co giật (ví dụ carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital và phenytoin), thuốc kháng mycobacterium (ví dụ rifampicin, rifabutin và rifapentine) hoặc St. John's wort, tất cả chúng là các thuốc kích thích P-glycoprotein (P-gp) và có thể làm giảm nồng độ tenofovir alafenamide trong huyết tương, là không được khuyến cáo.

Sử dụng đồng thời tenofovir alafenamide với chất ức chế mạnh P-gp (ví dụ itraconazole và ketoconazole) có thể tăng nồng độ tenofovir alafenamide. Sử dụng đồng thời không được khuyến cáo.

Không dung nạp lactose

Tenofovir alafenamide có chứa lactose monohydrate. Do đó, bệnh nhân 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 sản phẩm thuốc này.

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

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu hoặc dữ liệu giới hạn (ít hơn 300 phụ nữ có thai) từ việc sử dụng tenofovir alafenamide ở phụ nữ có thai. Tuy nhiên, một lượng lớn dữ liệu trên phụ nữ có thai (lớn hơn 1000 phơi nhiễm) cho thấy không có biểu hiện dị dạng cũng như độc tính ở trẻ sơ sinh có liên quan đến việc sử dụng tenofovir disoproxil fumarate.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra những tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với độc tính sinh sản.

Việc sử dụng tenofovir alafenamide có thể được xem xét trong quá trình mang thai nếu cần thiết.

Phụ nữ đang cho con bú

Vẫn chưa biết liệu tenofovir alafenamide được bài tiết trong sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu ở động vật cho thấy rằng tenofovir được bài tiết vào trong sữa mẹ. Không có đầy đủ thông tin lên ảnh hưởng của tenofovir ở trẻ sơ sinh.

Nguy cơ lên trẻ đang bú mẹ không thể được loại trừ; vì vậy, tenofovir alafenamide không nên được sử dụng trong khi đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có sẵn dữ liệu trên người về ảnh hưởng của tenofovir alafenamide lên khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra ảnh hưởng có hại của tenofovir alafenamide lên khả năng sinh sản.

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

Tenofovir alafenamide không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân nên được thông báo rằng chóng mặt đã được báo cáo trong quá trình điều trị với tenofovir alafenamide.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

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

Viên nén tenofovir alafenamide không nên sử dụng đồng thời với các thuốc có chứa tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate hoặc adefovir dipivoxil.

Các thuốc có thể ảnh hưởng đến tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide được vận chuyển bởi P-gp và protein đề kháng ung thư vú (BCRP). Các thuốc kích thích P-gp (ví dụ, rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital hoặc St. John's wort) được dự kiến sẽ giảm nồng độ của tenofovir alafenamide trong huyết tương, nó có thể dẫn đến mất hiệu quả điều trị của tenofovir alafenamide. Không nên sử dụng đồng thời các thuốc này với tenofovir alafenamide.

Sử dụng đồng thời tenofovir alafenamide với các thuốc ức chế P-gp và/hoặc BCRP có thể tăng nồng độ của tenofovir alafenamide trong huyết tương. Sử dụng đồng thời các chất ức chế mạnh P-gp với tenofovir alafenamide không được khuyến cáo.

Tenofovir alafenamide là cơ chất của OATP1B1 và OATP1B3 *in vitro*. Sự phân bố của tenofovir alafenamide trong cơ thể có thể bị ảnh hưởng bởi hoạt động của OATP1B1 và/hoặc OATP1B3.

Ảnh hưởng của tenofovir alafenamide lên các thuốc khác

Tenofovir alafenamide không phải là chất ức chế CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, hoặc CYP2D6 *in vitro*. Nó không phải là chất ức chế CYP3A *in vivo*.

Tenofovir alafenamide không phải là chất ức chế uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 ở người *in vitro*. Chưa biết liệu tenofovir alafenamide có phải là chất ức chế các enzyme UGT khác hay không.

Thông tin tương tác thuốc của tenofovir alafenamide với các thuốc tiềm năng có thể kết hợp được tóm tắt trong Bảng 1 dưới đây (tăng được biểu thị là "↑", giảm là "↓", không thay đổi là "↔"; hai lần mỗi ngày là "b.i.d.", đơn liều là "s.d.", một lần mỗi ngày là "q.d."; và tiêm tĩnh mạch là "IV"). Các tương tác thuốc được mô tả dựa trên các nghiên cứu được tiến hành với tenofovir alafenamide, hoặc là những tương tác thuốc tiềm ẩn có thể xảy ra với tenofovir alafenamide.

Bảng 1: Tương tác giữa tenofovir alafenamide và các thuốc khác

Sản phẩm thuốc theo nhóm điều trị	**Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc.[a,b]** **Tỷ lệ trung bình (khoảng tin cậy 90%) cho AUC, C_{max}, C_{min}**	**Khuyến cáo liên quan đến sử dụng đồng thời với tenofovir alafenamide**
THUỐC CHỐNG CO GIẬT		
Carbamazepine (300 mg uống, b.i.d.) Tenofovir alafenamide[c] (25 mg uống, s.d.)	*Tenofovir alafenamide* ↓ C_{max} 0,43 (0,36, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51) *Tenofovir* ↓ C_{max} 0,70 (0,65, 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74, 0,81)	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.
Oxcarbazepine Phenobarbital	Tương tác không được nghiên cứu. *Dự kiến:* ↓ Tenofovir alafenamide	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.
Phenytoin	Tương tác không được nghiên cứu. Dự kiến: ↓ Tenofovir alafenamide	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.
Midazolam[d] (2,5 mg uống, s.d.) Tenofovir alafenamide[c] (25 mg uống, q.d.)	*Midazolam* ↔ C_{max} 1,02 (0,92, 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04, 1,23)	Không điều chỉnh liều midazolam (được dùng đường uống hoặc IV) được yêu cầu.
Midazolam[d] (1 mg IV, s.d.) Tenofovir alafenamide[c] (25 mg uống, q.d.)	*Midazolam* ↔ C_{max} 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	
THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM		

https://nhathuocngocanh.com/

Sertraline (50 mg uống, s.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg uống, q.d.)	*Tenofovir alafenamide* ↔ C_{max} 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03) *Tenofovir* ↔ C_{max} 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C_{min} 1,01 (0,99, 1,03)	Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide hoặc sertraline được yêu cầu.
Sertraline (50 mg uống, s.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg uống, q.d.)	*Sertraline* ↔ C_{max} 1,14 (0,94, 1,38) ↔ AUC 0.93 (0,77, 1,13)	
THUỐC KHÁNG NẤM		
Itraconazole Ketoconazole	Tương tác không được nghiên cứu. *Dự kiến:* ↑ Tenofovir alafenamide	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.
THUỐC KHÁNG MYCOBACTERIUM		
Rifampicin Rifapentine	Tương tác không được nghiên cứu. *Dự kiến:* ↓ Tenofovir alafenamide	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.
Rifabutin	Tương tác không được nghiên cứu. *Dự kiến:* ↓ Tenofovir alafenamide	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.
CÁC TÁC NHÂN KHÁNG VIRUS HCV		
Sofosbuvir (400 mg uống, q.d.)	Tương tác không được nghiên cứu. *Dự kiến:* ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide hoặc sofosbuvir được yêu cầu.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamide[f] (25 mg uống, q.d.)	*Ledipasvir* ↔ C_{max} 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C_{min} 1,02 (0,98, 1,07) *Sofosbuvir* ↔ C_{max} 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09) *GS-331007*[g] ↔ C_{max} 1,08 (1,05, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C_{min} 1,10 (1,07, 1,12) *Tenofovir alafenamide* ↔ C_{max} 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40) *Tenofovir* ↑ C_{max} 1,62 (1,56, 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69, 1,81) ↑ C_{min} 1,85 (1,78, 1,92)	Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide hoặc ledipasvir/sofosbuvir được yêu cầu.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg uống, q.d.)	Tương tác không được nghiên cứu. *Dự kiến:* ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamide	Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide hoặc sofosbuvir/velpatasvir được yêu cầu.
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamide[f] (25 mg uống, q.d.)	Sofosbuvir ↔ C_{max} 0.95 (0.86, 1.05) ↔ AUC 1.01 (0.97, 1.06) GS 331007[g] ↔ C_{max} 1.02 (0.98, 1.06) ↔ AUC 1.04 (1.01, 1.06) Velpatasvir ↔ C_{max} 1.05 (0.96, 1.16) ↔ AUC 1.01 (0.94, 1.07) ↔ C_{min} 1.01 (0.95, 1.09) Voxilaprevir ↔ C_{max} 0.96 (0.84, 1.11) ↔ AUC 0.94 (0.84, 1.05) ↔ C_{min} 1.02 (0.92, 1.12) Tenofovir alafenamide ↑ C_{max} 1.32 (1.17, 1.48) ↑ AUC 1.52 (1.43, 1.61)	Không điều chỉnh liều tenofovir alafenamide hoặc sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir
CÁC TÁC NHÂN KHÁNG RETROVIRUS HIV – CÁC CHẤT ỨC CHẾ PROTEASE		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg uống, q.d.)	*Tenofovir alafenamide* ↑ C_{max} 1,80 (1,48, 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55, 1,98) *Tenofovir* ↑ C_{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29, 3,67) ↑ Cmin 3,73 (3,54, 3,93) *Atazanavir* ↔ C_{max} 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C_{min} 1,18 (1,06, 1,31) *Cobicistat* ↔ C_{max} 0,96 (0,92, 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00, 1,09) ↑ C_{min} 1,35 (1,21, 1,51)	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg uống, s.d.)	*Tenofovir alafenamide* ↑ C_{max} 1,77 (1,28, 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55, 2,35) *Tenofovir* ↑ C_{max} 2,12 (1,86, 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14, 3,20) *Atazanavir* ↔ C_{max} 0,98 (0,89, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96, 1,01) ↔ C_{min} 1,00 (0,96, 1,04)	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (25 mg uống, q.d.)	*Tenofovir alafenamide* ↔ C_{max} 0,93 (0,72, 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,19) *Tenofovir* ↑ C_{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C_{min} 3,21 (2,90, 3,54) *Darunavir* ↔ C_{max} 1,02 (0,96, 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C_{min} 0,97 (0,82, 1,15) *Cobicistat* ↔ C_{max} 1,06 (1,00, 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03, 1,15) ↔ C_{min} 1,11 (0,98, 1,25)	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg uống, s.d.)	*Tenofovir alafenamide* ↑ C_{max} 1,42 (0,96, 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84, 1,35) *Tenofovir* ↑ C_{max} 2,42 (1,98, 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54, 2,72) *Darunavir* ↔ C_{max} 0,99 (0,91, 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C_{min} 1,13 (0,95, 1,34)	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg uống, s.d.)	*Tenofovir alafenamide* ↑ C_{max} 2,19 (1,72, 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17, 1,85) *Tenofovir* ↑ C_{max} 3,75 (3,19, 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50, 4,96) *Lopinavir* ↔ C_{max} 1,00 (0,95, 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92, 1,09) ↔ C_{min} 0,98 (0,85, 1,12)	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.
Tipranavir/ritonavir	Tương tác không được nghiên cứu. *Dự kiến:* ↓ Tenofovir alafenamide	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.
CÁC TÁC NHÂN KHÁNG RETROVIRUS HIV – CÁC CHẤT ỨC CHẾ INTEGRASE		
Dolutegravir (50 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg uống, s.d.)	*Tenofovir alafenamide* ↑ C_{max} 1,24 (0,88, 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48) *Tenofovir* ↔ C_{max} 1,10 (0,96, 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47) *Dolutegravir* ↔ C_{max} 1,15 (1,04, 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08) ↔ C_{min} 1,05 (0,97, 1,13)	Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide hoặc dolutegravir được yêu cầu.
Raltegravir	Tương tác không được nghiên cứu. *Dự kiến:* ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Raltegravir	Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide hoặc raltegravir được yêu cầu.
CÁC TÁC NHÂN KHÁNG RETROVIRUS HIV – CÁC CHẤT ỨC CHẾ SAO CHÉP NGƯỢC KHÔNG PHẢI NUCLEOSIDE		
Efavirenz (600 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamide[h] (40 mg uống, q.d.)	*Tenofovir alafenamide* ↓ C_{max} 0,78 (0,58, 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1,02) *Tenofovir* ↓ Cmax 0,75 (0,67, 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C_{min} 0,82 (0,75, 0,89) *Dự kiến:* ↔ Efavirenz	Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide hoặc efavirenz được yêu cầu.
Nevirapine	Tương tác không được nghiên cứu. *Dự kiến:* ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Nevirapine	Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide hoặc nevirapine được yêu cầu.
Rilpivirine (25 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamide (25 mg uống, q.d.)	*Tenofovir alafenamide* ↔ C_{max} 1,01 (0,84, 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,09) *Tenofovir* ↔ C_{max} 1,13 (1,02, 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C_{min} 1,18 (1,13, 1,23) *Rilpivirine* ↔ C_{max} 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C_{min} 1,13 (1,04, 1,23)	Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide hoặc rilpivirine được yêu cầu.
CÁC TÁC NHÂN KHÁNG RETROVIRUS HIV – TÁC NHÂN ĐỐI KHÁNG THỤ THỂ CCR5		
Maraviroc	Tương tác không được nghiên cứu. *Dự kiến:* ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Maraviroc	Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide hoặc maraviroc được yêu cầu.
THẢO DƯỢC BỔ SUNG		

https://nhathuocngocanh.com/

St. John's wort (*Hypericum perforatum*)	Tương tác không được nghiên cứu. *Dự kiến:* ↓ Tenofovir alafenamide	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.
THUỐC TRÁNH THAI ĐƯỜNG UỐNG		
Norgestimate (0.180 mg/0.215 mg/ 0.250 mg uống, q.d.) Ethinyl estradiol (0.025 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamide[e] (25 mg uống, q.d.)	*Norgestromin* ↔ C_{max} 1,17 (1,07, 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C_{min} 1,16 (1,08, 1,24) *Norgestrel* ↔ C_{max} 1,10 (1,02, 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01, 1,18) ↔ C_{min} 1,11 (1,03, 1,20) *Ethinyl estradiol* ↔ C_{max} 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C_{min} 1,02 (0,93, 1,12)	Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide hoặc norgestimate/ethinyl estradiol được yêu cầu.

a. Tất cả các nghiên cứu tương tác được thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh

b. Tất cả các ranh giới không có hiệu quả là 70% - 143%

c. Nghiên cứu được thực hiện với viên kết hợp liều cố định emtricitabine/tenofovir alafenamide

d. Một cơ chất chọn lọc CYP3A4

e. Nghiên cứu được thực hiện với viên kết hợp liều cố định elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ tenofovir alafenamide

f. Nghiên cứu được thực hiện với viên kết hợp liều cố định emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide

g. Chất chuyển hóa nucleoside lưu thông chủ yếu của sofosbuvir

h. Nghiên cứu được thực hiện với tenofovir alafenamide 40 mg và emtricitabine 200 mg.

i. Nghiên cứu tiến hành với voxilaprevir 100 mg bổ sung để đạt được nồng độ voxilaprevir dự kiến ở những bệnh nhân nhiễm HCV.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Đánh giá các phản ứng bất lợi dựa trên dữ liệu an toàn gộp từ 2 nghiên cứu giai đoạn 3 có kiểm soát, trong đó 866 bệnh nhân nhiễm HBV sử dụng tenofovir alafenamide 25 mg mỗi ngày một lần trong mô hình mù đôi thông qua Tuần 96 (thời gian trung bình sử dụng thuốc của nghiên cứu được làm mù là 104 tuần). Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất là nhức đầu (12%), buồn nôn (6%) và mệt mỏi (6%). Sau Tuần 96, bệnh nhân vẫn được điều trị hoặc là làm mù như ban đầu hoặc dùng tenofovir alafenamide 25 mg nhãn mở. Không có phản ứng bất lợi bổ sung nào cho tenofovir alafenamide 25 mg được xác định từ Tuần 96 đến Tuần 120 trong giai đoạn mù đôi và trong tập hợp con của các đối tượng được điều trị tenofovir alafenamide 25 mg nhãn mở.

Lập bảng tóm tắt của các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong mốn của thuốc sau đây được xác định với bệnh nhân viêm gan B mạn tính sử dụng tenofovir alafenamide (Bảng 2). Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây sắp xếp theo hệ cơ quan và tần suất dựa trên phân tích Tuần 96. Tần suất được định nghĩa như sau: rất phổ biến (≥ 1/10), phổ biến (≥ 1/100 đến < 1/10), không phổ biến (≥ 1/1.000 đến < 1/100), hiếm (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000) hoặc rất hiếm (< 1/10.000).

Bảng 2: Các tác dụng không mong muốn được xác định với tenofovir alafenamide

Nhóm hệ thống cơ quan	
Tần suất	**Tác dụng không mong muốn**
Rối loạn tiêu hóa	
Phổ biến	Tiêu chảy, nôn mửa, buồn nôn, đau bụng, chướng bụng, đầu hơi
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	
Phổ biến	Mệt mỏi
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất phổ biến	Đau đầu
Phổ biến	Chóng mặt
Rối loạn da và các mô dưới da	
Phổ biến	Phát ban, ngứa
Không phổ biến	Phù mạch[1], nổi mề đay[1]
Rối loạn gan mật	
Phổ biến	Tăng ALT
Rối loạn cơ xương và các mô liên kết	
Phổ biến	Đau khớp

[1] Phản ứng bất lợi được xác định thông qua giám sát sau tiếp thị đối với các sản phẩm có chứa tenofovir alafenamide.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

Tương kỵ: Chưa ghi nhận.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Nếu quá liều xảy ra thì bệnh nhân phải được theo dõi các bằng chứng về độc tính.

Điều trị quá liều với tenofovir alafenamide bao gồm các biện pháp bổ trợ chung bao gồm theo dõi dấu hiệu sống còn cũng như quan sát tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Tenofovir được loại bỏ tác dụng bằng chạy thận nhân tạo với hệ số chiết xuất xấp xỉ 54%. Không biết liệu tenofovir có thể được loại bỏ bằng thẩm phân phúc mạc hay không.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm điều trị: Thuốc kháng virus dùng toàn thân, chất ức chế nucleoside và ức chế sao chép ngược nucleotide; mã ATC: J05AF13.

Cơ chế tác dụng

Tenofovir alafenamide là tiền chất phosphonamidate của tenofovir (tương tự 2'-deoxyadenosine monophosphate). Tenofovir alafenamide xâm nhập tế bào gan nguyên phát do sự khuếch tán thụ động và sự hấp thu ở gan bởi kênh vận chuyển OATP1B1 và OATP1B3. Tenofovir alafenamide chủ yếu được thủy phân tạo thành tenofovir bằng carboxylesterase 1 ở tế bào gan nguyên phát. Tenofovir nội bào sau đó được phosphoryl hoá thành chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate ức chế sự nhân lên của HBV thông qua việc kết hợp vào DNA virus bằng cách sao chép ngược ngược HBV, dẫn đến kết thúc chuỗi DNA.

Tenofovir có hoạt tính cụ thể đối với viêm gan virus B và virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV-1 và HIV-2). Tenofovir diphosphate là một chất ức chế yếu của DNA polymerases động vật có vú nó bao gồm DNA polymerase γ ty thể và không có bằng chứng của độc tính ty thể *in vitro* dựa trên một số xét nghiệm bao gồm phân tích DNA ty thể.

Hoạt động kháng virus

Hoạt động kháng virus của tenofovir alafenamide được đánh giá trong tế bào HepG2 chống lại một bảng phân lập chủng virus HBV đại diện cho các kiểu gen A-H. Giá trị EC_{50} (nồng độ hiệu quả 50%) của tenofovir alafenamide nằm trong khoảng từ 34,7 đến 134,4 nM, với trung bình tổng thể EC_{50} là 86,6 nM. CC_{50} (nồng độ gây độc tế bào 50%) trong tế bào HepG2 là > 44400 nM.

Đề kháng

Trong một tập hợp các phân tích của bệnh nhân đang sử dụng tenofovir alafenamide, phân tích trình tự được thực hiện trên cơ sở kết hợp và điều trị phân lập HBV cho bệnh nhân hoặc có kinh nghiệm đột phá virus học (2 lần tiếp xúc liên tiếp với HBV DNA ≥ 69 IU/mL sau khi đã < 69 IU/mL, hoặc 1,0 log_{10} hoặc tăng cao hơn trong HBV DNA từ điểm thấp nhất) hoặc bệnh nhân HBV DNA ≥ 69 IU/mL ở Tuần 96 hoặc lúc ngừng sớm hoặc sau Tuần 24. Trong các phân tích tại Tuần 48 (N = 20) và Tuần 96 (N = 72), không có sự thay thế amino acid liên quan đến kháng thuốc đối với viên tenofovir alafenamide đã được xác định trong các chủng phân lập này (phân tích kiểu gen và kiểu hình).

Kháng chéo

Hoạt tính kháng virus của tenofovir alafenamide đã được đánh giá chống lại một bảng phân lập có chứa đột biến ức chế sao chép ngược nucleos(t)ide trong tế bào HepG2. Các phân lập HBV thể hiện sự thay thế rtV173L, rtL180M, và rtM204V/I liên quan đến khả năng đề kháng với lamivudine vẫn còn nhạy cảm với tenofovir alafenamide (< 2 lần thay đổi trong EC_{50}). Các phân lập HBV thể hiện sự thay thế rtL180M, rtM204V kết hợp rtT184G, rtS202G, hoặc rtM250V liên quan đến khả năng đề kháng với entecavir vẫn còn nhạy cảm với tenofovir alafenamide. Các phân lập HBV thể hiện các thay thế duy nhất của rtA181T, rtA181V, hoặc rtN236T liên quan đến khả năng đề kháng với adefovir vẫn còn nhạy cảm với tenofovir alafenamide; tuy nhiên, phân lập HBV thể hiện rtA181V kết hợp với rtN236T có giảm tính nhạy cảm với tenofovir alafenamide (3,7 lần thay đổi EC_{50}). Liên quan lâm sàng của những thay thế này thì không được biết.

Dữ liệu lâm sàng

Tính an toàn và hiệu quả của tenofovir alafenamide ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính được dựa trên dữ liệu 48 tuần và 96 tuần từ các nghiên cứu hai nhóm ngẫu nhiên, mù đôi, kiểm soát hoạt chất, GS-US-320-0108 ("*Nghiên cứu 108*") và GS-US-320-0110 ("*Nghiên cứu 110*"). Tính an toàn của tenofovir alafenamide 25 mg cũng được hỗ trợ bởi dữ liệu gộp từ bệnh nhân trong nghiên cứu 108 và 110 vẫn tiếp tục điều trị được làm mù từ Tuần 96 đến Tuần 120 và bổ sung từ bệnh nhân trong giai đoạn mở nhãn của nghiên cứu 108 và 110 từ Tuần 96 đến Tuần 120 (N = 361 vẫn còn sử dụng tenofovir alafenamide 25mg, N = 180 chuyển từ tenofovir disoproxil fumarate sang tenofovir alafenamide 25 mg ở Tuần 96).

Trong *Nghiên cứu 108,* các bệnh nhân âm tính với HBeAg chưa từng và đã từng được điều trị với chức năng gan còn bù được chia ngẫu nhiên tỷ lệ 2:1 được sử dụng tenofovir alafenamide (25 mg; N = 285) một lần mỗi ngày hoặc tenofovir disoproxil fumarate (300 mg; N = 140) mỗi lần mỗi ngày. Độ tuổi trung bình là 46 tuổi, 61% là nam giới, 72% là người Châu Á, 25% là người da trắng và 2% (8 đối tượng) là người da đen; 24%, 38%, và 31% có HBV kiểu gen B, C, và D, tương ứng. 21% đã từng được điều trị (điều trị trước đó với các thuốc kháng virus đường uống, bao gồm entecavir (N = 41), lamivudine (N = 42), tenofovir disoproxil fumarate (N = 21), hoặc thuốc khác (N = 18)). Ở đường cơ sở, trung bình HBV DNA trong huyết tương là 5,8 log10 IU/mL, trung bình ALT trong huyết thanh là 94 U/L, và 9% bệnh nhân có tiền sử xơ gan.

Trong Nghiên cứu 110, các bệnh nhân dương tính với HBeAg chưa từng hoặc đã từng điều trị với chức năng gan còn bù được chia ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 được dùng tenofovir alafenamide (25 mg; N = 581) mỗi lần mỗi ngày hoặc tenofovir disoproxil fumarate (300 mg; N = 292) mỗi lần mỗi ngày. Độ tuổi trung bình là 38 tuổi, 64% là nam giới, 82% là người Châu Á, 17% là người da trắng và < 1% (5 đối tượng) là người da đen. 17%, 52%, và 23% có HBV kiểu gen B, C, và D, tương ứng. 26% đã từng được điều trị (điều trị trước đó với thuốc kháng virus đường uống, bao gồm adefovir (N = 42), entecavir (N = 117), lamivudine (N = 84), telbivudine (N = 25), tenofovir disoproxil fumarate N = 70), hoặc thuốc khác (n = 17)). Ở đường cơ sở, trung bình HBV DNA trong huyết tương là 7,6 log10 IU/mL, trung bình ALT trong huyết thanh là 120 U/L, và 7% bệnh nhân có tiền sử xơ gan.

Điểm cuối cùng của hiệu quả ban đầu ở cả hai thử nghiệm là tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ HBV DNA trong huyết tương dưới 29 IU / mL ở tuần 48. Viên nén tenofovir alafenamide đáp ứng các tiêu chí không kém hơn khi đạt được HBV DNA dưới 29 IU / mL khi so sánh với tenofovir disoproxil fumarate.

Kết quả điều trị của *Nghiên cứu 108 và Nghiên cứu 110* đến tuần 48 được trình bày trong Bảng 3 và Bảng 4.

Bảng 3: Các thông số ảnh hưởng HBV DNA ở Tuần 48[a]

	***Nghiên cứu 108* (Âm tính HBeAg)**		***Nghiên cứu 110* (Dương tính HBeAg)**	
	Tenofovir alafenamide (N = 285)	**TDF** (N = 140)	**Tenofovir alafenamide** (N = 581)	**TDF** (N = 292)
HBV DNA < 29 IU/ mL	94%	93%	64%	67%
Điều trị khác nhau[b]	1,8% (95% CI = -3,6% đến 7,2%)		-3,6% (95% CI = -9,8% đến 2,6%)	
HBV DNA ≥ 29 IU/ mL	2%	3%	31%	30%
Đường cơ sở HBV DNA < 7 log_{10} IU/mL ≥ 7 log_{10} IU/mL	96% (221/230) 85% (47/55)	92% (107/116) 96% (23/24)	N/A	N/A
Đường cơ sở HBV DNA < 8 log_{10} IU/mL ≥ 8 log_{10} IU/mL	N/A	N/A	82% (254/309) 43% (117/272)	82% (123/150) 51% (72/142)
Chưa từng điều trị với Nucleoside[c] Đã từng điều trị với Nucleoside	94% (212/225) 93% (56/60)	93% (102/110) 93% (28/30)	68% (302/444) 50% (69/137)	70% (156/223) 57% (39/69)
Không có dữ liệu virus học ở Tuần 48	4%	4%	5%	3%
Ngừng nghiên cứu thuốc do thiếu hiệu quả	0	0	<1%	0
Ngừng nghiên cứu thuốc do AE hoặc chết	1%	1%	1%	1%
Ngừng nghiên cứu thuốc do các lý do khác[d]	2%	3%	3%	2%
Thiếu dữ liệu trong giai đoạn cửa sổ nhưng trễn nghiên cứu thuốc	< 1%	1%	<1%	0

N/A = không áp dụng

TDF = tenofovir disoproxil fumarate

a. Thiếu = phân tích thất bại.

b. Được điều chỉnh bởi các loại HBV DNA cơ bản trong huyết tương và tầng lớp tình trạng điều trị kháng virus đường uống.

c. Đối tượng chưa từng được điều trị đã nhận được < 12 tuần điều trị kháng virus đường uống với bất kỳ nucleoside hoặc nucleotide tương tự nào bao gồm tenofovir disoproxil fumarate hoặc tenofovir alafenamide.

d. Bao gồm những bệnh nhân ngưng điều trị vì lý do khác AE, chết hoặc thiếu hoặc mất hiệu quả, ví dụ, rút lại sự đồng ý, mất theo dõi, v.v...

Bảng 4: Các thông số thêm hiệu quả ở Tuần 48[a]

	***Nghiên cứu 108* (âm tính HBeAg)**		***Nghiên cứu 110* (dương tính HBeAg)**	
	Tenofovir alafenamide (N = 285)	**TDF** (N = 140)	**Tenofovir alafenamide** (N = 581)	**TDF** (N = 292)
ALT Bình thường hóa ALT (phòng thí nghiệm trung tâm)[b]	83%	75%	72%	67%

https://nhathuocngocanh.com/

Bình thường hóa ALT (AASLD)[c]	50%	32%	45%	36%
Huyết thanh học Mất HBeAg / sự chuyển đổi huyết thanh[d]	N/A	N/A	14% / 10%	12% / 8%
Mất HBsAg / sự chuyển đổi huyết thanh	0 / 0	0 / 0	1% / 1%	< 1% / 0

N/A = không áp dụng

TDF = tenofovir disoproxil fumarate

a. Thiếu = phân tích thất bại.

b. Dân số được sử dụng cho phân tích của bình thường hóa ALT chỉ bao gồm những bệnh nhân với ALT trên giới hạn trên bình thường (ULN) của phạm vi phòng thí nghiệm trung tâm ở mức cơ bản. Phòng thí nghiệm trung tâm ULN cho ALT là như sau: ≤ 43 U/L đối với nam giới từ 18 đến < 69 tuổi và ≤ 35 U/L đối với nam giới ≥ 69 tuổi; ≤ 34 U/L đối với nữ giới từ 18 đến < 69 tuổi và ≤ 32 U/L đối với nữ giới ≥ 69 tuổi.

c. Dân số được sử dụng cho phân tích của bình thường hóa ALT chỉ bao gồm những bệnh nhân với ALT trên ULN của Hiệp hội Nghiên cứu bệnh Gan Hoa Kỳ (AASLD) các chỉ số ở mức cơ bản. AASLD ULN cho chỉ số ALT là như sau: ≤ 30 U/L đối với nữ giới và ≤ 19 U/L đối với nam giới.

d. Dân số được sử dụng cho phân tích huyết thanh học chỉ bao gồm những bệnh nhân có kháng nguyên âm tính và kháng thể âm tính hoặc thiếu ở mức cơ bản.

Được điều trị ngoài 48 tuần trong Nghiên cứu 108 và Nghiên cứu 110

Ở Tuần 96, sự ức chế virus cũng như đáp ứng sinh hóa và huyết thanh học được duy trì với tiếp tục điều trị bằng tenofovir alafenamide (xem Bảng 5).

Bảng 5: Các thông số HBV DNA và ảnh hưởng thêm ở Tuần 96[a]

	Nghiên cứu 108 (âm tính HBeAg)		*Nghiên cứu 110* (dương tính HBeAg)	
	Tenofovir alafenamide (N = 285)	**TDF** (N = 140)	**Tenofovir alafenamide** (N = 581)	**TDF** (N = 292)
HBV DNA < 29 IU/mL	90%	91%	73%	75%
Đường cơ sở HBV DNA < 7 log10 IU/mL ≥ 7 log10 IU/mL	90% (207/230) 91% (50/55)	91% (105/116) 92% (22/24)	N/A	N/A
Đường cơ sở HBV DNA < 8 log10 IU/mL ≥ 8 log10 IU/mL	N/A	N/A	84% (260/309) 60% (163/272)	81% (121/150) 68% (97/142)
Chưa từng điều trị với nucleoside[b] Đã từng điều trị với nucleoside	90% (203/225) 90% (54/60)	92% (101/110) 87% (26/30)	75% (331/444) 67% (92/137)	75% (168/223) 72% (50/69)
ALT Bình thường hóa ALT (phòng thí nghiệm trung tâm)[c] Bình thường hóa ALT (AASLD)[d]	81% 50%	71% 40%	75% 52%	68% 42%
Huyết thanh học Mất HbeAg/ chuyển đổi huyết thanh[e]	N/A	N/A	22% / 18%	18% / 12%
Mất HbeAg/ chuyển đổi huyết thanh	<1% / <1%	0 / 0	1% / 1%	1% / 0

N/A = không áp dụng

TDF = tenofovir disoproxil fumarate

a. Thiếu = phân tích thất bại

b. Đối tượng chưa từng được điều trị đã nhận được < 12 tuần điều trị kháng virus đường uống với bất kỳ nucleoside hoặc nucleotide tương tự nào bao gồm tenofovir disoproxil fumarate hoặc tenofovir alafenamide.

c. Dân số được sử dụng cho phân tích của bình thường hóa ALT chỉ bao gồm những bệnh nhân với ALT trên giới hạn trên bình thường (ULN) của phạm vi phòng thí nghiệm trung tâm ở mức cơ bản. Phòng thí nghiệm trung tâm ULN cho ALT là như sau: ≤ 43 U/L đối với nam giới từ 18 đến < 69 tuổi và ≤ 35 U/L đối với nam giới ≥ 69 tuổi; ≤ 34 U/L đối với nữ giới từ 18 đến < 69 tuổi và ≤ 32 U/L đối với nữ giới ≥ 69 tuổi.

d. Dân số được sử dụng để phân tích chuẩn hóa ALT chỉ bao gồm những bệnh nhân có ALT trên ULN của các tiêu chí AASLD (> 30 U/L nam và > 19 U/L nữ) lúc ban đầu.

e. Dân số được sử dụng để phân tích huyết thanh học chỉ bao gồm những bệnh nhân có HBeAg dương tính và kháng thể (HBeAb) âm tính hoặc mất lúc ban đầu.

Những thay đổi trong đo mật độ khoáng xương

Trong cả hai nghiên cứu tenofovir alafenamide có liên quan đến giảm tỷ lệ phần trăm nhỏ hơn trong mật độ khoáng xương (BMD; Được đo bằng sự hấp thụ Xray hấp thụ năng lượng kép và phân tích [DXA]) so sánh với tenofovir disoproxil fumarate sau 96 tuần điều trị.

Ở những bệnh nhân điều trị làm mù sau tuần 96, tỷ lệ phần trăm trung bình thay đổi ở BMD, trong mỗi nhóm ở tuần 120 tương tự như ở tuần 96. Trong giai đoạn mở nhãn của cả hai nghiên cứu, tỷ lệ phần trăm trung bình thay đổi trong BMD từ tuần 96 đến Tuần 120 ở những bệnh nhân vẫn điều trị bằng tenofovir alafenamide là 0,6% ở cột sống thắt lưng và 0% ở hông, so với 1,7% ở cột sống thắt lưng và 0,6% ở hông ở những người chuyển từ tenofovir disoproxil fumarate sang tenofovir alafenamide ở Tuần 96.

Những thay đổi trong đo chức năng thận

Trong cả hai nghiên cứu tenofovir alafenamide có liên quan đến thay đổi nhỏ hơn trong các thông số an toàn chức năng thận (giảm trung bình nhỏ hơn trong CrCl được ước tính bởi Cockcroft-Gault và tăng tỷ lệ phần trăm trung bình nhỏ hơn trong retinol nước tiểu liên kết protein với tỷ lệ creatinin và beta-2-microglobulin nước tiểu với tỷ lệ creatinin) so với tenofovir disoproxil fumarate sau 96 tuần điều trị.

Ở những bệnh nhân vẫn còn điều trị bị làm mù sau tuần 96 trong nghiên cứu 108 và 110, thay đổi từ mức ban đầu trong các giá trị thông số phòng thí nghiệm của thận ở mỗi nhóm ở tuần 120 tương tự như ở tuần 96. Trong giai đoạn mở nhãn của nghiên cứu 108 và 110, thay đổi trung bình (± SD) trong creatinine huyết thanh từ tuần 96 đến tuần 120 là -0,002 (0,10) mg/dL ở những người vẫn còn sử dụng tenofovir alafenamide, so với -0,008 (0,09) mg/dL ở những người chuyển từ tenofovir disoproxil fumarate sang tenofovir alafenamide ở Tuần 96. Trong giai đoạn mở nhãn, sự thay đổi trung bình trong eGFR từ Tuần 96 đến Tuần 120 là -0,6 mL/phút ở bệnh nhân vẫn sử dụng tenofovir alafenamide, so với +1,8 mL/phút bệnh nhân chuyển từ disofroxil tenofovir fumarate sang tenofovir alafenamide ở Tuần 96.

Trẻ em

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã trì hoãn nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu với viên nén tenofovir alafenamide trong một hoặc nhiều tập hợp con của trẻ em trong điều trị viêm gan B mãn tính.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống tenofovir alafenamide dưới điều kiện nhịn ăn ở bệnh nhân người lớn bị viêm gan B mạn tính, nồng độ đỉnh trong huyết tương của tenofovir alafenamide được quan sát xấp xỉ 0,48 giờ sau liều. Dựa trên phân tích dược động học dân số Pha 3 trong các đối tượng với CHB, trạng thái ổn định trung bình $AUC_{0\text{-}24}$ cho tenofovir alafenamide (N = 698) và tenofovir (N = 856) là 0,22 µg•hr/mL và 0,32 µg•hr/mL, tương ứng. Trạng thái ổn định C_{max} cho tenofovir alafenamide và tenofovir là 0,18 and 0,02 µg•hr/mL, tương ứng. Liên quan đến điều kiện nhịn ăn, sử dụng đơn liều của tenofovir alafenamide với bữa ăn có chất béo cao dẫn đến tăng 65% trong tiếp xúc tenofovir alafenamide.

Phân bố

Liên kết của tenofovir alafenamide với protein huyết tương trong các mẫu thu thập được trong quá trình thử nghiệm lâm sàng là xấp xỉ 80%. Sự liên kết của tenofovir với protein huyết tương là ít hơn 0,7% và độc lập với nồng độ trong khoảng 0,01–25 µg/mL.

Chuyển hóa

Chuyển hóa là một con đường thải trừ chính của tenofovir alafenamide trong cơ thể người, chiếm > 80% của liều đường uống. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng tenofovir alafenamide được chuyển hóa thành tenofovir (chuyển hóa chính) bởi carboxylesterase-1 trong tế bào gan; và bởi cathepsin A trong PBMCs và đại thực bào. *In vivo*, tenofovir alafenamide bị thủy phân trong tế bào để tạo thành tenofovir (chuyển hóa chính), nó được phosphoryl hóa thành chất chuyển hóa hoạt tính, tenofovir diphosphate.

In vitro, tenofovir alafenamide không bị chuyển hóa bởi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, hoặc CYP2D6. Tenofovir alafenamide bị chuyển hóa tối thiểu bởi CYP3A4.

Thải trừ

Sự bài tiết ở thận của tenofovir alafenamide còn nguyên vẹn là con đường nhỏ với < 1% của liều được thải trừ bằng nước tiểu. Tenofovir alafenamide được thải trừ chính sau khi chuyển hóa thành tenofovir. Tenofovir alafenamide và tenofovir có thời gian bán thải trung bình trong huyết tương là 0,51 và 32,37 giờ, tương ứng. Tenofovir được thận thải ra khỏi cơ thể qua thận bằng cả lọc cầu thận và hoạt động bài tiết ống thận.

Tuyến tính/không tuyến tính

Nồng độ tenofovir alafenamide tỷ lệ với liều trong khoảng liều từ 8 đến 125 mg.

Dược động học trong dân số đặc biệt

Tuổi, giới tính và chủng tộc

Không có sự khác nhau có liên quan đến lâm sàng trong dược động học theo tuổi hoặc chủng tộc đã được xác định. Sự khác biệt trong dược động học theo giới tính không được coi là có liên quan lâm sàng.

Suy gan

Ở bệnh nhân suy gan nặng, tổng nồng độ của tenofovir alafenamide và tenofovir trong huyết tương là thấp hơn những người có chức năng gan bình thường. Khi được liên kết chính xác với protein, nồng độ trong huyết tương của tenofovir alafenamide dạng tự do ở bệnh nhân suy gan nặng và chức năng gan bình thường là tương tự nhau.

Suy thận

Không có sự khác nhau liên quan đến lâm sàng trong dược động học của tenofovir alafenamide hoặc tenofovir được quan sát giữa đối tượng khỏe mạnh và bệnh nhân suy thận nặng (CrCl được ước tính > 15 nhưng < 30 mL/min) trong các nghiên cứu của tenofovir alafenamide.

Trẻ em

Dược động học của tenofovir alafenamide và tenofovir được đánh giá trong nhiễm HIV-1, thanh thiếu niên chưa từng được điều trị những người đã sử dụng tenofovir alafenamide (10 mg) với elvitegravir, cobicistat và emtricitabine dưới dạng viên phối hợp liều cố định (E/C/F/TAF; Genvoya). Không có sự khác nhau liên quan đến lâm sàng trong dược động học của tenofovir alafenamide và tenofovir được quan sát giữa thanh thiếu niên và người lớn nhiễm HIV-1.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các nghiên cứu tiền lâm sàng ở chuột cống và chó tiết lộ xương và thận là cơ quan đích đầu tiên của độc tính. Độc tính ở xương được quan sát khi giảm BMD ở chuột cống và chó khi tiếp xúc với tenofovir ít nhất 4 lần cao hơn được dự kiến sau khi sử dụng tenofovir alafenamide. Sự xâm nhập tối thiểu của tế bào biểu mô có mặt trong mắt chó ở mức phơi nhiễm tenofovir alafenamide và tenofovir xấp xỉ 4 và 17 lần, tương ứng, cao hơn được dự kiến sau khi dùng tenofovir alafenamide.

Tenofovir alafenamide không gây đột biến hoặc bất thường nhiễm sắc thể trong các xét nghiệm gen độc hại.

Bởi vì có sự tiếp xúc tenofovir thấp hơn ở chuột cống và chuột nhắt sau khi sử dụng tenofovir alafenamide được so sánh với tenofovir disoproxil fumarate, các nghiên cứu gây ung thư và các nghiên cứu sau sinh chỉ được đánh giá với tenofovir disoproxil fumarate. Không có mối nguy hiểm đặc biệt nào ở người được tiết lộ trong các nghiên cứu thông thường về tiềm năng gây ung thư với tenofovir disoproxil (như fumarate) và sinh sản và phát triển với tenofovir disoproxil (như fumarate) hoặc tenofovir alafenamide. Các nghiên cứu độc tính sinh sản ở chuột cống và thỏ cho thấy không có ảnh hưởng lên giao phối, sinh sản, mang thai và các thông số bào thai. Tuy nhiên, tenofovir disoproxil fumarate làm giảm chỉ số khả năng sống và trọng lượng của các con trong một nghiên cứu độc tính sau sinh ở liều độc khi mang thai. Nghiên cứu gây ung thư đường uống dài hạn ở chuột nhắt cho thấy rằng tỷ lệ thấp của khối u tá tràng, được xem là có liên quan đến nồng độ cao tại chỗ ở đường tiêu hóa ở liều cao 600 mg/kg/ngày. Cơ chế của hình thành khối u ở chuột nhắt và tiềm năng liên quan đến người là không chắc chắn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ 30 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Bảo quản: Bảo quản nơi khô mát, dưới 30ºC. Bảo quản trong bao bì gốc.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Mylan Laboratories Limited

Plot No. 11, 12 & 13, Indore Special Economic Zone, Pharma Zone, Phase-II, Sector-III, Pithampur – 454775, Dist. Dhar, Madhya Pradesh, Ấn Độ.

Sản phẩm được sản xuất theo nhượng quyền của Gilead Sciences Inc.

Sản xuất bởi:
Mylan Laboratories Limited
Plot No. 11, 12 & 13, Indore Special Economic Zone, Pharma Zone, Phase-II, Sector-III, Pithampur – 454775, Dist. Dhar, Madhya Pradesh, Ấn Độ..

75076769