



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Brydalvif

Viên nén bao phim

ĐỀ XA TÀM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ

1. Thành phần công thức:

Viên nén bao phim Brydalvif có chứa:

Thành phần hoạt chất:

Tenofovir alafenamide (dưới dạng tenofovir alafenamide fumarate)25 mg

Thành phần tá dược: Vừa đủ1 viên

(Microcrystalline cellulose 102, Lactose monohydrate, Sodium croscarmellose, Hypromellose E6, Magnesi stearate, Polyethylene glycol 6000, Talc, Oxide sắt vàng, Titan dioxide)

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén hình tròn, bao phim màu vàng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lảnh lặn.

3. Chỉ định:

Brydalvif được chỉ định trong điều trị bệnh viêm gan B mạn tính ở người lớn và trẻ vị thành viên (từ 12 tuổi trở lên với trọng lượng cơ thể tối thiểu 25 kg).

4. Liều dùng - Cách dùng:

4.1. Liều dùng:

Liệu pháp điều trị phải do bác sĩ có kinh nghiệm trong việc quản lý bệnh viêm gan B mạn tính chỉ định.

Liều dùng

Người lớn và trẻ vị thành viên (từ 12 tuổi trở lên với trọng lượng cơ thể tối thiểu 25 kg): 1 viên/ngày.

Ngưng điều trị

Có thể cân nhắc ngừng điều trị như sau:

- Ở những bệnh nhân có HBeAg dương tính không mắc xơ gan, nên điều trị ít nhất 6-12 tháng sau khi xác nhận chuyển đổi huyết thanh HBe (mất HBeAg và mất HBV DNA do phát hiện anti-HBe) hoặc cho đến khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc cho đến khi thuốc mất hiệu quả. Khuyến nghị nên tiến hành tái đánh giá thường xuyên sau khi ngừng điều trị để phát hiện tình trạng tái phát virus.
- Ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính không mắc xơ gan, nên điều trị ít nhất cho đến khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc cho đến khi có bằng chứng cho thấy thuốc mất hiệu quả. Với thời gian điều trị kéo dài hơn 2 năm, khuyến nghị nên tiến hành tái đánh giá thường xuyên để xác nhận việc tiếp tục điều trị đã chọn vẫn phù hợp với bệnh nhân.

Quên liều dùng

- Nếu quên một liều dùng dưới 18 giờ kể từ thời điểm dùng thuốc bình thường, bệnh nhân nên dùng Brydalvif càng sớm càng tốt và sau đó tiếp tục dùng thuốc bình thường. Nếu đã quá 18 giờ kể từ thời điểm dùng thuốc bình thường, bệnh nhân không nên dùng liều đã quên mà chỉ nên tiếp tục dùng thuốc theo giờ uống thuốc bình thường.
- Nếu bệnh nhân nôn trong vòng 1 giờ sau khi uống Brydalvif, bệnh nhân nên uống một viên khác. Nếu bệnh nhân nôn muộn hơn 1 giờ sau khi uống Brydalvif, bệnh nhân không cần uống viên khác.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi



Không cần điều chỉnh liều Brydalvif ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên.

Suy thận

- Không cần điều chỉnh liều Brydalvif ở người lớn hoặc thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên và trọng lượng cơ thể tối thiểu 35 kg) có độ thanh thải creatinine (CrCl) dự kiến ≥ 15 mL/phút hoặc ở những bệnh nhân có CrCl < 15 mL/phút đang được điều trị bằng thẩm tách máu.
- Vào những ngày thẩm tách máu, bệnh nhân nên dùng tenofovir alafenamide sau khi hoàn thành điều trị bằng thẩm tách máu.
- Không thể đưa ra khuyến nghị về liều lượng cho những bệnh nhân có CrCl < 15 mL/phút không được chạy thận nhân tạo.
- Không có dữ liệu để đưa ra khuyến nghị về liều ở trẻ em dưới 12 tuổi và có trọng lượng dưới 35 kg bị suy thận.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều Brydalvif ở bệnh nhân suy gan.

Dân số trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của Brydalvif ở trẻ em dưới 6 tuổi hoặc cân nặng < 25 kg vẫn chưa được thiết lập. Không có dữ liệu có sẵn

4.2. Cách dùng:

Dùng đường uống. Nên dùng viên nén bao phim Brydalvif khi ăn.

5. Chống chỉ định:

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Lây nhiễm HBV

Bệnh nhân phải được thông báo rằng tenofovir alafenamide không ngăn ngừa nguy cơ lây truyền HBV sang người khác qua quan hệ tình dục hoặc lây nhiễm qua máu. Cần áp dụng các biện pháp phòng ngừa thích hợp.

Bệnh nhân bị bệnh gan mất bù

Hạn chế dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir alafenamide ở những bệnh nhân nhiễm HBV mắc bệnh gan mất bù và có điểm Child Pugh Turcotte (CPT) > 9 (loại C). Những bệnh nhân này có thể có nguy cơ cao gặp phải các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở gan hoặc thận. Do đó, các thông số về gan và thận cần được theo dõi chặt chẽ ở nhóm bệnh nhân này.

Tăng viêm gan

Bùng phát trong khi điều trị

- Tình trạng tăng viêm gan B mạn tính tự phát khá phổ biến và được đặc trưng bởi sự gia tăng thoáng qua của alanine aminotransferase (ALT) trong huyết thanh. Sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng virus, ALT huyết thanh có thể tăng ở một số bệnh nhân.
- Các đợt trầm trọng tự phát ở bệnh viêm gan B mạn tính là tương đối phổ biến và được đặc trưng bởi sự gia tăng thoáng qua của alanine aminotransferase (ALT) trong huyết thanh. Sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng virus, ALT huyết thanh có thể tăng ở một số bệnh nhân. Ở những bệnh nhân mắc bệnh gan còn bù, sự gia tăng ALT huyết thanh này thường không đi kèm với sự gia tăng nồng độ bilirubin huyết thanh hoặc tình trạng gan mất bù. Bệnh nhân xơ gan có thể có nguy cơ mất bù gan cao hơn sau đợt viêm gan trầm trọng hơn, và do đó cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị.

Bùng phát sau khi ngừng điều trị

- Đã có báo cáo về tình trạng tăng viêm gan cấp tính ở những bệnh nhân đã ngừng điều trị viêm gan B, thường liên quan đến việc tăng nồng độ HBV DNA trong huyết tương. Hầu hết các trường hợp đều tự hạn chế, nhưng tình trạng tăng viêm gan nghiêm trọng, bao gồm cả tử vong, có thể xảy ra

sau khi ngừng điều trị viêm gan B. Cần phải theo dõi chức năng gan trong khoảng thời gian định kỳ lặp lại với cả theo dõi lâm sàng và theo dõi xét nghiệm trong vòng ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị viêm gan B. Nếu thích hợp, có thể khôi phục lại quá trình điều trị bệnh viêm gan B.

- Ở những bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, không nên ngừng điều trị vì tình trạng viêm gan trầm trọng sau điều trị có thể dẫn đến suy gan mất bù. Các cơn bùng phát viêm gan đặc biệt nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù.

Suy thận

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

- Việc sử dụng Vemlidy một lần mỗi ngày ở những bệnh nhân có CrCl ≥ 15 mL/phút và < 30 mL/phút dựa trên dữ liệu tạm thời của Tuần 96 về hiệu quả và độ an toàn của việc chuyển từ chế độ điều trị bằng thuốc kháng vi-rút khác sang tenofovir alafenamide trong một nghiên cứu lâm sàng nhãn mở về bệnh nhân nhiễm HBV bị ức chế về mặt virus học. Có dữ liệu hạn chế về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir alafenamide ở bệnh nhân nhiễm HBV có CrCl < 15 mL/phút khi chạy thận nhân tạo mạn tính.
- Không khuyến cáo sử dụng Brydalvif cho các bệnh nhân có CrCl < 15 mL/phút không điều trị bằng thẩm tách máu.

Độc tính trên thận

- Các trường hợp suy thận sau khi đưa ra thị trường, bao gồm suy thận cấp và bệnh lý ống thận gần đã được báo cáo với các sản phẩm có chứa tenofovir alafenamide.
- Không thể loại trừ nguy cơ tiềm ẩn độc tính trên thận do tiếp xúc lâu dài với mức tenofovir thấp do dùng với tenofovir alafenamide.
- Khuyến cáo nên đánh giá chức năng thận ở tất cả bệnh nhân trước hoặc khi bắt đầu điều trị bằng tenofovir alafenamide và nên theo dõi trong quá trình điều trị ở tất cả bệnh nhân khi phù hợp về mặt lâm sàng. Ở những bệnh nhân có tình trạng suy giảm chức năng thận đáng kể về mặt lâm sàng hoặc có bằng chứng về bệnh lý ống thận gần, nên cân nhắc ngừng dùng tenofovir alafenamide.

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

Không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir alafenamide ở những bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan virus C hoặc D. Cần tuân thủ hướng dẫn sử dụng đồng thời để điều trị viêm gan C.

Đồng nhiễm viêm gan B và HIV

Cần thực hiện xét nghiệm kháng thể HIV cho tất cả những bệnh nhân nhiễm HBV mà chưa rõ tình trạng nhiễm HIV-1 trước khi bắt đầu điều trị với tenofovir alafenamide. Ở những bệnh nhân đồng nhiễm HBV và HIV, cần sử dụng đồng thời tenofovir alafenamide với các thuốc kháng retrovirus khác để đảm bảo rằng bệnh nhân nhận được một phác đồ thích hợp để điều trị HIV.

Phối hợp với các sản phẩm thuốc khác

- Không nên dùng đồng thời Brydalvif với các thuốc có chứa tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil (TDF) hoặc adefovir dipivoxil.
- Không khuyến cáo dùng đồng thời Brydalvif với một số thuốc chống co giật (ví dụ carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital và phenytoin), thuốc kháng vi khuẩn (ví dụ rifampicin, rifabutin và rifapentine) hoặc thảo dược St. John's wort, tất cả đều là chất gây cảm ứng P-glycoprotein (P-gp) và có thể làm giảm nồng độ tenofovir alafenamide trong huyết tương.
- Không khuyến nghị dùng đồng thời Brydalvif với các chất ức chế mạnh P-gp (ví dụ itraconazole và ketoconazole) vì có thể làm tăng nồng độ tenofovir alafenamide trong huyết tương.

Dân số trẻ em

Giảm mật độ khoáng xương (BMD $\geq 4\%$) ở cột sống thắt lưng và toàn bộ cơ thể đã được báo cáo ở một số bệnh nhi từ 6 tuổi trở lên, cân nặng ít nhất 25 kg đã dùng tenofovir alafenamide trong 48 tuần. Tác động lâu dài của những thay đổi trong BMD đối với xương đang phát triển, bao gồm nguy cơ

gãy xương, vẫn chưa chắc chắn. Các phương pháp tiếp cận được khuyến nghị để quyết định việc theo dõi phù hợp trong quá trình điều trị.

Không dung nạp Lactose

Brydalvif chứa lactose. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt men lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng sản phẩm thuốc này.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai, cho con bú và khả năng sinh sản:

Phụ nữ có thai

Không có hoặc có rất ít dữ liệu (dưới 300 trường hợp mang thai) sử dụng tenofovir alafenamide ở phụ nữ có thai. Tuy nhiên, một số lượng lớn các dữ liệu về phụ nữ có thai (hơn 1000 kết quả phơi nhiễm) cho thấy không có biểu hiện dị dạng hay độc tính trong bào thai/ trẻ sơ sinh liên quan đến việc sử dụng tenofovir disoproxil fumarate.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra các ảnh hưởng bất lợi trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính đối với khả năng sinh sản.

Việc sử dụng tenofovir alafenamide có thể được cân nhắc trong thời kỳ mang thai nếu cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Dựa trên dữ liệu đã công bố, tenofovir alafenamide và tenofovir được bài tiết qua sữa mẹ ở mức độ thấp ở những phụ nữ dùng tenofovir alafenamide. Không có đủ thông tin về tác dụng của tenofovir trên trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ.

Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ bú sữa mẹ; do đó, không nên sử dụng tenofovir alafenamide trong thời gian cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu trên người về tác dụng của tenofovir alafenamide đối với khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác dụng có hại của tenofovir alafenamide đối với khả năng sinh sản.

8. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Tenofovir alafenamide không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nên thông báo cho bệnh nhân biết rằng có tình trạng rằng chóng mặt đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng tenofovir alafenamide.

9. Tương tác và tương kỵ của thuốc:

9.1. Tương tác thuốc:

Nghiên cứu tương tác mới chỉ được thực hiện ở người lớn.

Không nên dùng đồng thời Brydalvif với các thuốc có chứa tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide hoặc adefovir dipivoxil.

Các thuốc có thể ảnh hưởng đến tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide được vận chuyển bởi P-gp và protein kháng ung thư vú (BCRP). Các sản phẩm thuốc là chất gây cảm ứng P-gp (ví dụ: rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital hoặc thảo dược St. John's wort) được cho là sẽ làm giảm nồng độ tenofovir alafenamide trong huyết tương, có thể dẫn đến mất tác dụng điều trị của Bradalvif. Không nên dùng đồng thời các sản phẩm thuốc này với Bradalvif.

Dùng đồng thời tenofovir alafenamide với các thuốc ức chế P-gp và/hoặc BCRP có thể làm tăng nồng độ tenofovir alafenamide trong huyết tương. Không nên dùng đồng thời các chất ức chế mạnh P-gp với Bradalvif.

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

Ảnh hưởng của tenofovir alafenamide với các thuốc khác

Tenofovir alafenamide không phải là chất ức chế CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 hoặc CYP2D6 trong thử nghiệm *in vitro*. Cũng không phải là chất ức chế hoặc cảm ứng CYP3A *in vivo*.

Tenofovir alafenamide không phải là chất ức chế uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 ở người trong thử nghiệm *in vitro*. Chưa xác định được tenofovir alafenamide có phải là chất ức chế các enzyme UGT khác hay không.

Thông tin về tương tác thuốc của tenofovir alafenamide với các thuốc có khả năng dùng đồng thời được tóm tắt trong **Bảng 1** bên dưới (tăng được biểu thị là “↑”, giảm là “↓”, không thay đổi là “↔”; hai lần mỗi ngày là “b.i.d.”, liều đơn là “s.d.”, mỗi ngày một lần là “q.d.” và tiêm tĩnh mạch là “IV”). Các tương tác thuốc được mô tả dựa trên các nghiên cứu được thực hiện với tenofovir alafenamide hoặc là các tương tác thuốc tiềm ẩn có thể xảy ra với tenofovir alafenamide.

Bảng 1. Tương tác giữa tenofovir alafenamide với các loại dược phẩm khác

Dược phẩm theo lĩnh vực điều trị	Tác dụng lên các cấp dược phẩm. ^{a,b} Tỷ lệ trung bình (khoảng tin cậy 90%) cho AUC, C _{max} , C _{min}	Khuyến nghị liên quan đến việc sử dụng đồng thời với tenofovir alafenamide
THUỐC CHỐNG CO GIẬT		
Carbamazepine (300 mg dùng theo đường uống, b.i.d.) Tenofovir alafenamide ^c (25 mg dùng theo đường 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 nghị sử dụng đồng thời
Oxcarbazepine Phenobarbital	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dự kiến: ↓ Tenofovir alafenamide	Không khuyến nghị sử dụng đồng thời
Phenytoin	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dự kiến: ↓ Tenofovir alafenamide	Không khuyến nghị sử dụng đồng thời
Midazolam ^d (2.5 mg dùng theo đường uống, s.d.) Tenofovir alafenamide ^c (25 mg dùng theo đường uống, q.d.)	Midazolam ↔ C _{max} 1.02 (0.92, 1.13) ↔ AUC 1.13 (1.04, 1.23)	Không cần điều chỉnh liều dùng midazolam (dùng theo đường uống hoặc IV)
Midazolam ^d (1 mg IV, s.d.) Tenofovir alafenamide ^c (25 mg dùng theo đường uống, q.d.)	Midazolam ↔ C _{max} 0.99 (0.89, 1.11) ↔ AUC 1.08 (1.04, 1.14)	

THUỐC CHỐNG TRÂM CÂM		
Sertraline (50 mg dùng theo đường uống, s.d.) Tenofovir alafenamide ^e (10 mg dùng theo đường 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 cần điều chỉnh liều dùng Brydalvif hoặc sertraline
Sertraline (50 mg dùng theo đường uống, s.d.) Tenofovir alafenamide ^e (10 mg dùng theo đường 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 chưa được nghiên cứu. Dự kiến: ↑ Tenofovir alafenamide	Không khuyến nghị sử dụng đồng thời
THUỐC KHÁNG VI KHUẨN		
Rifampicin Rifapentine	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dự kiến: ↓ Tenofovir alafenamide	Không khuyến nghị sử dụng đồng thời
Rifabutin	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dự kiến: ↓ Tenofovir alafenamide	Không khuyến nghị sử dụng đồng thời
THUỐC KHÁNG VIRUS HCV		
Sofosbuvir (400 mg dùng theo đường uống, q.d.)	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dự kiến: ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Không cần điều chỉnh liều dùng Brydalvif hoặc sofosbuvir
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg dùng theo đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamide ^f (25 mg dùng theo đường 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)	Không cần điều chỉnh liều dùng Brydalvif hoặc ledipasvir/sofosbuvir

	GS-331007g ↔ 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)	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg dùng theo đường uống, q.d.)	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dự kiến: ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamide	Không cần điều chỉnh liều dùng Brydalvif hoặc sofosbuvir/velpatasvir
THUỐC KHÁNG RETROVIRUS HIV - THUỐC ỨC CHẾ PROTEASE		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg dùng theo đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamide^c (10 mg dùng theo đường 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) ↑ C_{min} 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 nghị sử dụng đồng thời
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg dùng theo đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamide^c (10 mg dùng theo đường 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)	Không khuyến nghị sử dụng đồng thời

	Atazanavir ↔ C_{max} 0.98 (0.89, 1.07) ↔ AUC 0.99 (0.96, 1.01) ↔ C_{min} 1.00 (0.96, 1.04)	
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg dùng theo đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamide^c (25 mg dùng theo đường 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 nghị sử dụng đồng thời
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg dùng theo đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamide^c (10 mg dùng theo đường 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 nghị sử dụng đồng thời
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg dùng theo đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamide^c (10 mg dùng theo đường 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 nghị sử dụng đồng thời

Tipranavir/ritonavir	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dự kiến: ↓ Tenofovir alafenamide	Không khuyến nghị sử dụng đồng thời
THUỐC KHÁNG RETROVIRUS HIV - THUỐC ỨC CHẾ INTEGRASE		
Dolutegravir (50 mg dùng theo đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamide ^c (10 mg dùng theo đường 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 cần điều chỉnh liều dùng Brydalvif hoặc dolutegravir
Raltegravir	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dự kiến: ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Raltegravir	Không cần điều chỉnh liều dùng Brydalvif hoặc raltegravir
THUỐC KHÁNG RETROVIRUS HIV – CHẤT ỨC CHẾ EMZYME PHIÊN MÃ NGƯỢC NUCLEOSIDE		
Efavirenz (600 mg dùng theo đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamide ^h (40 mg dùng theo đường uống, q.d.)	Tenofovir alafenamide ↓ C _{max} 0.78 (0.58, 1.05) ↔ AUC 0.86 (0.72, 1.02) Tenofovir ↓ C _{max} 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 cần điều chỉnh liều dùng Brydalvif hoặc efavirenz
Nevirapine	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dự kiến: ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Nevirapine	Không cần điều chỉnh liều dùng Brydalvif hoặc nevirapine
Rilpivirine (25 mg dùng theo đường uống, q.d.)	Tenofovir alafenamide ↔ C _{max} 1.01 (0.84, 1.22) ↔ AUC 1.01 (0.94, 1.09) Tenofovir	Không cần điều chỉnh liều dùng Brydalvif hoặc rilpivirine

Tenofovir alafenamide (25 mg dùng theo đường uống, q.d.)	$\leftrightarrow C_{\max}$ 1.13 (1.02, 1.23) $\leftrightarrow$ AUC 1.11 (1.07, 1.14) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1.18 (1.13, 1.23) Rilpivirine $\leftrightarrow C_{\max}$ 0.93 (0.87, 0.99) $\leftrightarrow$ AUC 1.01 (0.96, 1.06) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1.13 (1.04, 1.23)	
THUỐC KHÁNG RETROVIRUS HIV – THUỐC ĐỐI KHÁNG THỤ THỂ CCR5		
Maraviroc	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dự kiến: $\leftrightarrow$ Tenofovir alafenamide $\leftrightarrow$ Maraviroc	Không cần điều chỉnh liều dùng Brydalvif hoặc maraviroc
CÁC THUỐC DƯỢC LIỆU		
Thảo dược St. John's wort (Hypericum perforatum)	Tương tác chưa được nghiên cứu. Dự kiến: $\downarrow$ Tenofovir alafenamide	Không khuyến nghị sử dụng đồng thời
THUỐC TRÁNH THAI DÙNG THEO ĐƯỜNG UỐNG		
Norgestimate (0.180 mg/0.215 mg/ 0.250 mg dùng theo đường uống, q.d.) Ethinylestradiol (0.025 mg dùng theo đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamide ^c (25 mg dùng theo đường uống, q.d.)	Norelgestromin $\leftrightarrow C_{\max}$ 1.17 (1.07, 1.26) $\leftrightarrow$ AUC 1.12 (1.07, 1.17) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1.16 (1.08, 1.24) Norgestrel $\leftrightarrow C_{\max}$ 1.10 (1.02, 1.18) $\leftrightarrow$ AUC 1.09 (1.01, 1.18) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1.11 (1.03, 1.20) Ethinylestradiol $\leftrightarrow C_{\max}$ 1.22 (1.15, 1.29) $\leftrightarrow$ AUC 1.11 (1.07, 1.16) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1.02 (0.93, 1.12)	Không cần điều chỉnh liều dùng Brydalvif hoặc norgestimate/ethinyl estradiol

- Tất cả các nghiên cứu về tương tác thuốc được thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh.
- Tất cả các ranh giới không có hiệu quả là 70%-143%.
- Nghiên cứu được thực hiện với viên nén kết hợp liều dùng cố định có chứa emtricitabine/tenofovir alafenamide.
- Chất nền CYP3A4 nhạy cảm.
- Nghiên cứu được thực hiện với viên nén kết hợp liều dùng cố định có chứa elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide.
- Nghiên cứu được thực hiện với viên nén kết hợp liều dùng cố định có chứa emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide.
- Chất chuyển hóa nucleoside lưu hành chủ yếu của sofosbuvir.
- Nghiên cứu được thực hiện với tenofovir alafenamide 40 mg và emtricitabine 200 mg.

9.2. Tương kỵ của thuốc:

Không áp dụng do chưa có các nghiên cứu về tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR)

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Đánh giá các phản ứng bất lợi dựa trên dữ liệu an toàn từ phân tích được thực hiện thông qua phân tích đến Tuần 72 (thời gian phơi nhiễm trung bình 88 tuần), từ 2 nghiên cứu Giai đoạn 3, trong đó 866 bệnh nhân nhiễm HBV nhận tenofovir alafenamide 25 mg một lần/ngày. Các tác dụng không mong muốn thường gặp là đau đầu (12%), buồn nôn (6%) và mệt mỏi (6%).

Bảng tóm tắt tác dụng không mong muốn

Đã xác định được các tác dụng không mong muốn sau đây của thuốc khi sử dụng tenofovir alafenamide ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính (Bảng 2). Các phản ứng bất lợi được liệt kê dưới đây theo loại cơ quan trong cơ thể và tần suất xuất hiện. Tần suất được xác định như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), không thường gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$) hoặc rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).

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

Loại cơ quan trong cơ thể	
Tần suất	Tác dụng không mong muốn
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	
Rất thường gặp	Đau đầu
Thường gặp	Chóng mặt
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>	
Thường gặp	Tiêu chảy, nôn mửa, buồn nôn, đau bụng, chướng bụng, đầy hơi
<i>Rối loạn gan mật</i>	
Thường gặp	ALT tăng
<i>Rối loạn mô da và dưới da</i>	
Thường gặp	Phát ban, ngứa
Không thường gặp	Phù mạch ¹ , mày đay ¹
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i>	
Thường gặp	Đau khớp
<i>Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc</i>	
Thường gặp	Mệt mỏi

¹ Tác dụng không mong muốn được xác định thông qua quan sát sau khi đưa ra thị trường đối với các sản phẩm có chứa tenofovir alafenamide.

Báo cáo khi nghi ngờ gặp các tác dụng không mong muốn

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com

11. Quá liều và xử trí:

Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân phải được theo dõi để tìm bằng chứng về độc tính.

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

Tenofovir được loại bỏ đáng kể bằng quá trình thẩm tách máu với hệ số chiết khoảng 54%. Chưa xác định được liệu tenofovir có thể được loại bỏ bằng thẩm phân phúc mạc hay không.

12. Đặc tính dược lực học:

Các đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus sử dụng toàn thân, chất ức chế phiên mã ngược nucleoside và nucleotide.

Phân loại ATC: J05AF13.

Cơ chế tác dụng

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

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

Hoạt tính kháng virus

Hoạt tính kháng virus của tenofovir alafenamide được đánh giá trong các tế bào HepG2 so với một bảng phân lập lâm sàng HBV đại diện cho các kiểu gen A-H. Giá trị EC_{50} (nồng độ hiệu quả 50%) của tenofovir alafenamide dao động từ 34,7 đến 134,4 nM, với EC_{50} trung bình tổng thể là 86,6 nM. CC_{50} (nồng độ độc hại tế bào 50%) trong tế bào HepG2 là > 44.400 nM.

Kháng thuốc

Trong một phân tích tổng hợp trên các bệnh nhân dùng tenofovir alafenamide, phân tích trình tự đã được thực hiện trên cơ sở ghép cặp và các mẫu phân lập HBV trong quá trình với những bệnh nhân có đột phá về virus học (2 lần thăm khám liên tiếp có ≥ 69 IU/mL sau khi có < 69 IU/mL, hoặc tăng $1,0 \log_{10}$ trở lên trong HBV DNA từ mức thấp nhất) tại Tuần 48 hoặc có HBV DNA ≥ 69 IU/mL khi ngưng điều trị sớm vào hoặc sau Tuần 24. Không xác định có đột biến thay thế acid amin liên quan đến tình trạng kháng thuốc tenofovir alafenamide trong 20 cặp phân lập

Kháng thuốc chéo

Hoạt tính kháng virus của tenofovir alafenamide được đánh giá dựa trên một nhóm các chủng phân lập có chứa đột biến ức chế men sao chép ngược nucleos(t)ide trong tế bào HepG2. Các chủng HBV phân lập biểu hiện các dạng thay thế rtV173L, rtL180M và rtM204V/I liên quan đến khả năng kháng lamivudine vẫn nhạy cảm với tenofovir alafenamide (thay đổi < 2 lần ở EC_{50}). Các phân lập HBV biểu hiện các thay thế rtL180M, rtM204V cộng với rtT184G, rtS202G hoặc rtM250V liên quan đến khả năng kháng entecavir vẫn nhạy cảm với tenofovir alafenamide. Các phân lập HBV biểu hiện các đột biến thay thế đơn rtA181T, rtA181V hoặc rtN236T liên quan đến khả năng kháng adefovir vẫn nhạy cảm với tenofovir alafenamide; tuy nhiên, chủng HBV phân lập biểu hiện hoạt tính chống lại rtA181V cộng với rtN236T làm giảm độ nhạy cảm giảm với tenofovir alafenamide (thay đổi 3,7 lần ở EC_{50}). Sự liên quan về mặt lâm sàng của những sự thay thế này chưa được biết đến.

13. Đặc tính dược động học:

Hấp thu

Sau khi uống tenofovir alafenamide ở điều kiện nhịn ăn với bệnh nhân trưởng thành bị viêm gan B mạn tính, nồng độ đỉnh trong huyết tương của tenofovir alafenamide được quan sát thấy khoảng 0,48 giờ sau khi dùng. Dựa trên phân tích dược động học Giai đoạn 3 ở nhóm bệnh nhân viêm gan B mạn tính, AUC_{0-24} ở trạng thái ổn định trung bình của tenofovir alafenamide ($N = 698$) và tenofovir ($N =$

856) là 0,22 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ và 0,32 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ tương ứng. Trạng thái ổn định C_{max} của tenofovir alafenamide và tenofovir lần lượt là 0,18 và 0,02 $\mu\text{g/mL}$. Liên quan đến điều kiện nhịn ăn, việc sử dụng một liều tenofovir alafenamide duy nhất với bữa ăn hàm lượng chất béo cao làm tăng 65% phơi nhiễm tenofovir alafenamide.

Phân bố

Sự gắn kết của tenofovir alafenamide với protein huyết thanh người trong các mẫu được thu thập trong các nghiên cứu lâm sàng là khoảng 80%. Sự gắn kết của tenofovir với protein huyết thanh người nhỏ hơn 0,7% và không phụ thuộc vào nồng độ trong khoảng 0,01-25 $\mu\text{g/mL}$.

Chuyển hóa

Chuyển hóa là con đường thải trừ chính của tenofovir alafenamide ở người, chiếm > 80% cho một liều dùng theo đường uống. Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng tenofovir alafenamide được chuyển hóa thành tenofovir (chất chuyển hóa chính) bởi carboxylesterase-1 trong tế bào gan; và cathepsin A trong các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) và đại thực bào. *In vivo*, tenofovir alafenamide bị thủy phân trong tế bào để tạo thành tenofovir (chất chuyển hóa chính), được phosphoryl hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính, tenofovir diphosphate.

Trong thử nghiệm *in vitro*, tenofovir alafenamide không được chuyển hóa bởi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 hoặc CYP2D6. Tenofovir alafenamide được chuyển hóa tối thiểu bởi CYP3A4.

Thải trừ

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

Tuyến tính/phi tuyến tính

Phơi nhiễm tenofovir alafenamide tỷ lệ thuận với liều trong khoảng liều từ 8 đến 125 mg.

Được động học ở các nhóm dân số đặc biệt

Tuổi, giới tính và dân tộc

Không xác định được sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về được động học theo độ tuổi hoặc chủng tộc. Sự khác biệt về được động học theo giới tính không được coi là có liên quan về mặt lâm sàng.

Suy gan

Ở những bệnh nhân bị suy gan nặng, tổng nồng độ trong huyết tương của tenofovir alafenamide và tenofovir thấp hơn so với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Khi hiệu chỉnh mức độ liên kết với protein, nồng độ tenofovir alafenamide trong huyết tương không liên kết (tự do) ở bệnh nhân suy gan nặng và chức năng gan bình thường là tương tự nhau.

Suy thận

Không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về được động học của tenofovir alafenamide hoặc tenofovir giữa bệnh nhân khỏe mạnh và bệnh nhân suy thận nặng (CrCl ước tính > 15 nhưng < 30 mL/phút) trong các nghiên cứu về tenofovir alafenamide.

Dân số trẻ em

Được động học của tenofovir alafenamide và tenofovir đã được đánh giá ở bệnh nhi nhiễm HIV-1, chưa từng được điều trị. Những đối tượng này được điều trị với tenofovir alafenamide (10 mg) cùng elvitegravir, cobicistat và emtricitabine dưới dạng viên nén kết hợp liều dùng cố định (E/C/F/TAF; Genvoya). Không quan sát thấy có sự khác biệt về lâm sàng trong được động học của tenofovir alafenamide và tenofovir giữa thanh thiếu niên và người lớn nhiễm HIV-1.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên, vỉ Alu – Alu.

15. Điều kiện bảo quản, Hạn dùng, Tiêu chuẩn chất lượng:

Điều kiện bảo quản: Nhiệt độ không quá 30⁰C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. Tên – Địa chỉ cơ sở sản xuất :

Công ty TNHH DRP Inter

Lô EB8, Đường số 19A, Khu công nghiệp Hiệp Phước - Xã Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, Tp. HCM.