

(Viên nén Tenofvir 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

Mỗi viên nén bao phim có chứa: Tenofvir alafenamide fumarate tương đương tenofvir alafenamide 25 mg

Thành phần tá dược:

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

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

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

CHỈ ĐỊNH

Tenofvir 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

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

Dẫn số đặc biệt

Người cao tuổi

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

Suy thận

Không yêu cầu điều chỉnh liều tenofvir 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, tenofvir 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 tenofvir alafenamide được yêu cầu ở bệnh nhân suy gan.

Trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của tenofvir 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 tenofvir alafenamide nên được sử dụng với thức ăn.

CHÓNG 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 tenofvir 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 tenofvir 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 alenine 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 ngưng điều trị

Đợt kịch phát cấp của viêm gan đã được báo cáo ở các bệnh nhân đã ngưng 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 ngưng điều trị viêm gan B. Chẩn đoán 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 báo đảm.

Trong các bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, ngưng điều trị không được khuyến cáo vì sự đợt phát triển 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 tenofvir 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 được động học giới hạn và trên mô hình hóa và mô phỏng. Không có dữ liệu an toàn trên việc sử dụng viên nén tenofvir alafenamide để điều trị nhiễm HBV ở bệnh nhân có CrCl < 30 mL/phút.

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

Độc thân

Nguy cơ tiềm ẩn của độc thận do phơi nhiễm mãn tính ở mức thấp tenofvir do dùng tenofvir 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 tenofvir 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 và/hoặc người tình trạng nhiễm HIV-1 chưa được biết đến. Không nên bắt đầu điều trị đồng thời tenofvir alafenamide. Trong những bệnh nhân bị nhiễm đồng thời HBV và HIV, viên nén tenofvir alafenamide nên được sử dụng đồng thời với các tác nhân 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 tenofvir alafenamide không nên sử dụng đồng thời với các thuốc có chứa tenofvir alafenamide, tenofvir disoproxil fumarate hoặc adefovir dipivoxil.

Sử dụng đồng thời tenofvir 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 tenofvir alafenamide trong huyết tương, là không được khuyến cáo.

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

Không dùng nup lactose

Tenofvir 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 tenofvir 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 tenofvir disoproxil fumarate.

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

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

Phụ nữ đang cho con bú

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

Nguy cơ lên trẻ đang bú mẹ không thể được loại trừ; vì vậy, tenofvir 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 tenofvir alafenamide lên khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra ảnh hưởng có hại của tenofvir alafenamide lên khả năng sinh sản.

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

Tenofvir 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 tenofvir alafenamide.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

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

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

Các thuốc có thể ảnh hưởng đến tenofvir alafenamide

Tenofvir alafenamide được vận chuyển bởi P-gp và protein để 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 tenofvir alafenamide trong huyết tương, nó có thể dẫn đến mất hiệu quả điều trị của tenofvir alafenamide. Không nên sử dụng đồng thời các thuốc này với tenofvir alafenamide.

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

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

Ảnh hưởng của tenofvir alafenamide lên các thuốc khác

Tenofvir 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.

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

Thông tin tương tác thuốc của tenofvir 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 tiềm tinh mạch là "IV"). Các tương tác thuốc được mô tả dựa trên các nghiên cứu được tiến hành với tenofvir alafenamide, hoặc là những tương tác thuốc tiềm ẩn có thể xảy ra với tenofvir alafenamide.

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

Table with 3 columns: Sản phẩm thuốc theo nhóm điều trị, Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc, Tỷ lệ trung bình (khoảng tin cậy 90%) cho AUC, Cmax, Cmin, and Khuyến cáo liên quan đến sử dụng đồng thời với tenofvir alafenamide. Rows include THUỐC CHỐNG CO GIẬT (Carbamazepine, Tenofvir alafenamide, Oxcarbazepine, Phenobarbital, Phenytoin) and THUỐC CHỐNG TRÂM CẢM (Midazolam).

Thông tin này là tài liệu tham khảo và không nên được sử dụng để thay thế cho hướng dẫn sử dụng của thuốc. Mọi thắc mắc xin liên hệ nhà sản xuất hoặc đơn vị phân phối thuốc.

Sertraline (50 mg uống, s.d.) Tenofovir alafenamide ^e (10 mg uống, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03) <i>Tenofovir</i> ↔ 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 ^e (10 mg uống, q.d.)	<i>Sertraline</i> ↔ 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. <i>Dự kiến:</i> ↑ Tenofovir alafenamide	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.
THUỐC KHÁNG MYCOBACTERIUM		
Rifampicin Rifapentine	Tương tác không được nghiên cứu. <i>Dự kiến:</i> ↓ Tenofovir alafenamide	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.
Rifabutin	Tương tác không được nghiên cứu. <i>Dự kiến:</i> ↓ 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. <i>Dự kiến:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide hoặc sofosbuvir được yêu cầu.
Ledipasvir (90 mg/400 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamide ^e (25 mg uống, q.d.)	<i>Ledipasvir</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C _{min} 1,02 (0,98, 1,07) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09) GS-331007 ^e ↔ C _{max} 1,08 (1,05, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C _{min} 1,10 (1,07, 1,12) <i>Tenofovir alafenamide</i> ↔ C _{max} 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40) <i>Tenofovir</i> ↑ 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. <i>Dự kiến:</i> ↔ 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 ^e (25 mg uống, q.d.)	<i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,86, 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,06) GS 331007 ^e ↔ C _{max} 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01, 1,06) <i>Velpatasvir</i> ↔ C _{max} 1,05 (0,96, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,07) ↔ C _{min} 1,01 (0,95, 1,09) <i>Voxilaprevir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,84, 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84, 1,05) ↔ C _{min} 1,02 (0,92, 1,12) <i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ 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 ^e (10 mg uống, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C _{max} 1,80 (1,48, 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55, 1,98) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29, 3,67) ↑ C _{min} 3,73 (3,54, 3,93) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{max} 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C _{min} 1,18 (1,06, 1,31) <i>Cobicistat</i> ↔ 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 ^e (10 mg uống, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C _{max} 1,77 (1,28, 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55, 2,35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 2,12 (1,86, 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14, 3,20) <i>Atazanavir</i> ↔ 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 ^e (25 mg uống, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,72, 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,19) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C _{min} 3,21 (2,90, 3,54) <i>Darunavir</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,96, 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C _{min} 0,97 (0,82, 1,15) <i>Cobicistat</i> ↔ 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 ^e (10 mg uống, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C _{max} 1,42 (0,96, 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84, 1,35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 2,42 (1,98, 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54, 2,72) <i>Darunavir</i> ↔ 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 ^e (10 mg uống, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C _{max} 2,19 (1,72, 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17, 1,85) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,75 (3,19, 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50, 4,96) <i>Lopinavir</i> ↔ 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. <i>Dự kiến:</i> ↓ 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 ^e (10 mg uống, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C _{max} 1,24 (0,88, 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (0,96, 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47) <i>Dolutegravir</i> ↔ 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. <i>Dự kiến:</i> ↔ 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 CHẾ NGƯỢC KHÔNG PHẢI NUCLEOSIDE		
Efavirenz (600 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamide ^e (40 mg uống, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↓ C _{max} 0,78 (0,58, 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1,02) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,75 (0,67, 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C _{min} 0,82 (0,75, 0,89) <i>Dự kiến:</i> ↔ Efavirenz	Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide hoặc efavirenz được yêu cầu.
Nevirapine	Tương tác không được nghiên cứu. <i>Dự kiến:</i> ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Nevirapine	Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide hoặc nevirapine được yêu cầu.
Rilpivirine (25 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamide ^e (25 mg uống, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,84, 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,09) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,13 (1,02, 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C _{min} 1,18 (1,13, 1,23) <i>Rilpivirine</i> ↔ 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. <i>Dự kiến:</i> ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Maraviroc	Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide hoặc maraviroc được yêu cầu.
THẢO DƯỢC BỔ SUNG		

Bình thường hóa ALT (AASLD) ^a	50%	32%	45%	36%
Huyết thanh học				
Mất HBeAg / sự chuyển đổi huyết thanh ^b	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 đạt 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%
Dương cơ sở HBV DNA < 7 log ₁₀ IU/mL	90% (207/230)	91% (105/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ IU/mL	91% (50/55)	92% (22/24)		
Dương cơ sở HBV DNA < 8 log ₁₀ IU/mL	N/A	N/A	84% (260/309)	81% (121/150)
≥ 8 log ₁₀ IU/mL			60% (163/272)	68% (97/142)
Chưa từng điều trị với nucleoside ^b	90% (203/225)	92% (101/110)	75% (331/444)	75% (168/223)
Đã từng điều trị với nucleoside	90% (54/60)	87% (26/30)	67% (92/137)	72% (50/69)
ALT Bình thường hóa ALT (phòng thí nghiệm trung tâm) ^c	81%	71%	75%	68%
ALT (phòng thí nghiệm trung tâm) ^d	50%	40%	52%	42%
Bình thường hóa ALT (AASLD) ^e				
Huyết thanh học				
Mất HBeAg/ chuyển đổi huyết thanh ^b	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 X-ray 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 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 creatinin huyết thanh từ tuần 96 đến tuần 120 là -0,002 (0,110) 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 disoproxil 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 nó, hoặc các dạng bào chế khác, là không ổn định.

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 AUC₀₋₂₄ 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 và 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 thải trừ 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.

Được đồng 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

Được đồng 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; Genovoy). 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.

Đữ 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 chó cho thấy không có ảnh hưởng lên giao phối, sinh sản, mang thai và các thông số báo 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 30°C. 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