

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC TENOBOSTON AF

Độc ký hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim TENOBOSTON AF có chứa:

Thành phần hoạt chất:

Tenofovir alafenamid.....25 mg

(tương đương tenofovir alafenamid fumarat)

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể (type 112), natri croscarmellose, natri stearyl fumarat, opadry AMB II White (polyvinyl alcohol, talc, titan dioxyd, glyceryl mono và dicaprylocaprat, natri lauryl sulfat), oxyd sắt vàng.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén hình tròn, bao phim màu vàng, hai mặt khum, trơn.

CHỈ ĐỊNH

TENOBOSTON AF được chỉ định trong điều trị bệnh viêm gan B mạn tính ở người lớn và trẻ vị thành niên (từ 12 tuổi trở lên với trọng lượng cơ thể tối thiểu 35 kg) (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

LIỀU DÙNG, CÁCH 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 niên (từ 12 tuổi trở lên với trọng lượng cơ thể ít nhất 35 kg): một viên nén một lần mỗi ngày.

Ngừng điều trị

Có thể cân nhắc ngừng điều trị như sau (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*):

- Ở các bệnh nhân có HBeAg dương tính không mắc xơ gan, nên điều trị ít nhất 6 – 12 tháng sau khi xác định chuyển đổi HBe (mất HBeAg và mất HBV DNA do phát hiện kháng HBe) hoặc cho đến khi chuyển đổi HBs hoặc cho đến khi thuốc mất hiệu quả (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Khuyến nghị nên tiến hành tái đánh giá thường xuyên sau khi ngừng điều trị để phát hiện tình trạng tái phát virus.
- Ở các bệnh nhân có HBeAg âm tính không mắc xơ gan, nên điều trị ít nhất đến khi chuyển đổi 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 bằng liệu pháp 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 TENOBOSTON AF càng sớm càng tốt và sau đó tiếp tục dùng thuốc như bình thường. Nếu đã quá 18 giờ kể từ thời điểm dùng thuốc bình thường, bệnh nhân không nên dùng liều đã bỏ lỡ và chỉ cần tiếp tục dùng thuốc theo giờ uống thuốc bình thường.

Nếu bệnh nhân bị nôn mửa trong vòng 1 giờ sau khi dùng TENOBOSTON AF, bệnh nhân nên uống thêm một viên nén khác. Nếu bệnh nhân bị nôn mửa hơn 1 giờ sau khi dùng TENOBOSTON AF, bệnh nhân không cần uống thêm một viên nén khác.

Những đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều dùng TENOBOSTON AF cho bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều dùng TENOBOSTON AF cho người lớn hoặc trẻ vị thành 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 bệnh nhân có CrCl < 15 mL/phút đang điều trị bằng thẩm tách máu.

Vào những ngày thẩm tách máu, bệnh nhân nên dùng TENOBOSTON AF sau khi hoàn thành điều trị bằng thẩm tách máu (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Không có khuyến cáo liều dùng cho các bệnh nhân có CrCl < 15 mL/phút không điều trị bằng thẩm tách máu (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều dùng TENOBOSTON AF cho bệnh nhân bị suy gan (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược động học*).

Nhóm bệnh nhân nhi

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của TENOBOSTON AF ở trẻ em dưới 12 tuổi hoặc có cân nặng < 35 kg. Không có dữ liệu.

Cách dùng

Dùng theo đường uống. Nên dùng viên nén bao phim TENOBOSTON AF khi ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với các thành phần hoạt tính hoặc bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần *Thành phần tá dược*.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Lây nhiễm HBV

Bệnh nhân phải được thông báo rằng TENOBOSTON AF không ngăn ngừa nguy cơ lây nhiễm HBV sang người khác thông qua tiếp xúc tình dục hoặc truyền máu. Cần áp dụng các biện pháp phòng ngừa phù hợp.

Bệnh nhân bị bệnh gan mất bù

Dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của TENOBOSTON AF ở bệnh nhân nhiễm HBV mắc bệnh gan mất bù và có điểm số Child Pugh Turcotte (CPT) > 9 (Loại C) còn hạn chế. Những bệnh nhân này có nguy cơ cao bị phản ứng phụ nghiêm trọng ở gan và thận. Do đó, phải theo dõi chặt chẽ các thông số về gan và thận trong nhóm bệnh nhân này (xem phần *Đặc tính dược động học*).

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 bằng sự gia tăng tạm thời alanine aminotransferase (ALT) trong huyết thanh. Sau khi bắt đầu điều trị kháng virus, ALT trong huyết thanh có thể tăng ở một số bệnh nhân. Ở các bệnh nhân mắc bệnh gan còn bù, tình trạng tăng ALT trong huyết thanh thường không đi kèm với tăng nồng độ bilirubin trong huyết thanh hoặc bệnh suy gan mất bù. Bệnh nhân mắc xơ gan có nguy cơ cao bị suy gan mất bù do tăng viêm gan, do đó cần phải theo dõi chặt chẽ trong suốt 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 ngưng điều trị viêm gan B, thường là do 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 kết quả tử vong, có thể xảy ra sau khi ngưng 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 trong phòng thí nghiệm ít nhất 6 tháng sau khi ngưng điều trị viêm gan B. Nếu thích hợp, có thể khôi phục lại quá trình điều trị viêm gan B.

Ở những bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, không nên ngưng điều trị bởi vì tình trạng tăng viêm gan sau điều trị có thể dẫn đến suy gan mất bù. Bùng phát viêm gan đặc biệt nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong ở những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù.

Suy thận

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

Liều dùng TENOBOSTON AF mỗi ngày một lần ở những bệnh nhân có CrCl $\geq$ 15 mL/phút và < 30 mL/phút dựa trên dữ liệu tạm thời của Tuần 24 về hiệu quả và độ an toàn của việc chuyển từ một chế độ kháng virus khác sang tenofovir alafenamide trong một nghiên cứu lâm sàng nhãn mờ đang diễn ra ở các bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính đã được ức chế virus (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc và Đặc tính dược lực học*). Có rất ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của TENOBOSTON AF ở bệnh nhân nhiễm HBV với CrCl < 15 mL/phút đang điều trị bằng thẩm tách máu mạn tính (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc, Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học*).

Không khuyến cáo sử dụng TENOBOSTON AF cho các bệnh nhân có CrCl < 15 mL/phút không điều trị bằng thẩm tách máu (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Độc tính trên thận

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 các bệnh nhân trước hoặc khi bắt đầu điều trị bằng TENOBOSTON AF và cũng cần theo dõi loại thuốc này trong suốt quá trình điều trị ở tất cả các bệnh nhân nếu phù hợp về mặt lâm sàng. Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận đáng kể về mặt lâm sàng, hoặc có bằng chứng về bệnh lý ống thận gần, cần xem xét việc ngừng sử dụng TENOBOSTON AF.

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

Không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của TENOBOSTON AF ở 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 (xem phần *Tương tác thuốc*).

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 TENOBOSTON AF. Ở những bệnh nhân đồng nhiễm HBV và HIV, cần sử dụng đồng thời TENOBOSTON AF với các thuốc kháng retrovirus khác để đảm bảo rằng bệnh nhân nhận được một phác đồ thích hợp để điều trị HIV (xem phần *Tương tác thuốc*).

Sử dụng đồng thời với các loại thuốc khác

Không nên sử dụng đồng thời TENOBOSTON AF với các loại thuốc có chứa tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil (thuốc tenofovir DF) hoặc adefovir dipivoxil.

Không khuyến nghị sử dụng đồng thời TENOBOSTON AF với một số loại thuốc chống co giật nhất định (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.

Việc sử dụng đồng thời TENOBOSTON AF với chất ức chế P-gp mạnh (ví dụ: itraconazole và ketoconazole) có thể làm tăng nồng độ tenofovir alafenamide trong huyết tương. Không khuyến nghị sử dụng đồng thời.

Thận trọng với tá dược

TENOBOSTON AF có chứa lactose monohydrat. Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

TENOBOSTON AF chứa dưới 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, về cơ bản nghĩa là “không có natri”.

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

Phụ nữ mang 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.

Nghiên cứu trên động vật không cho thấy các ảnh hưởng bất lợi trực tiếp hay gián tiếp liên quan đến độc tính đối với khả năng sinh sản.

Có thể cân nhắc sử dụng tenofovir alafenamide trong thai kỳ, nếu cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Chưa xác định được tenofovir alafenamide có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên động vật cho thấy tenofovir được bài tiết vào sữa. Không có thông tin đầy đủ về tác dụng của tenofovir ở trẻ mới sinh/ trẻ nhỏ.

Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ mới sinh/ trẻ sơ sinh được nuôi bằng sữa mẹ ; do đó, không nên sử dụng tenofovir alafenamide khi đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu nghiên cứu ở người về ảnh hưởng của tenofovir alafenamide đối với khả năng sinh sản. Nghiên cứu ở động vật không cho thấy ảnh hưởng bất lợi của tenofovir alafenamide đối với khả năng sinh sản.

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

TENOBOSTON AF không có ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng điều khiển và vận hành máy móc. Nên thông báo cho bệnh nhân biết rằng có tình trạng chóng mặt trong quá trình điều trị với tenofovir alafenamide.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

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

Không nên sử dụng đồng thời TENOBOSTON AF với các dược phẩm có chứa tenofovir disoproxil (thuốc tenofovir DF), tenofovir alafenamide hoặc adefovir dipivoxil.

Các dược phẩm có thể ảnh hưởng đến tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide được truyền dẫn bằng P-gp và protein kháng ung thư vú (BCRP). Các loại dược phẩm là chất gây cảm ứng P-gp (ví dụ: rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital hoặc thảo dược St. John’s wort) có thể sẽ làm giảm nồng độ tenofovir alafenamide trong huyết tương, có thể dẫn đến mất tác dụng điều trị của TENOBOSTON AF. Không khuyến nghị sử dụng đồng thời các loại dược phẩm này với TENOBOSTON AF.

Việc sử dụng đồng thời tenofovir alafenamide với các loại dược phẩm gây ức chế P-gp và BCRP có thể làm tăng nồng độ tenofovir alafenamide trong huyết tương. Không khuyến nghị sử dụng đồng thời tenofovir alafenamide với các chất ức chế tenofovir alafenamide mạnh.

Tenofovir alafenamide là chất nền của OATP1B1 và OATP1B3 *trong thử nghiệm in vitro*. Sự phân bố của 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 dược phẩm khác

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

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

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

Bảng 1: Tương tác giữa TENOBOSTON AF và 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 TENOBOSTON AF
Thuốc chống co giật		
Carbamazepine (300 mg dùng theo đường uống, b.i.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↓ C _{max} 0,43 (0,36; 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51)	Không khuyến nghị sử dụng đồng thời
Tenofovir alafenamide ^c (25 mg dùng theo đường uống, s.d.)	<i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,70 (0,65; 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74; 0,81)	

Oxcarbazepine Phenobarbital	Tương tác chưa được nghiên cứu <i>Dự kiến:</i> ↓ Tenofovir alafenamide	Không khuyến nghị sử dụng đồng thời
Phenytoin	Tương tác chưa được nghiên cứu <i>Dự kiến:</i> ↓ 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.)	<i>Midazolam</i> ↔ 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.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,89; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04; 1,14)	
Thuốc chống trầm cảm		
Sertraline (50 mg dùng theo đường uống, s.d.) Tenofovir alafenamide ^c (10 mg dùng theo đường uống, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,86; 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89; 1,03)	Không cần điều chỉnh liều dùng TENOBOSTON AF hoặc sertraline
	<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)	
	<i>Sertraline</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,94; 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	
Thuốc chống nấm		
Itraconazole Ketoconazole	Tương tác chưa được nghiên cứu <i>Dự kiến:</i> ↑ Tenofovir alafenamide	Không khuyến nghị sử dụng đồng thời
Thuốc kháng vi khuẩn		
Rifampicin Rifapentine	Tương tác chưa được nghiên cứu <i>Dự kiến:</i> ↓ Tenofovir alafenamide	Không khuyến nghị sử dụng đồng thời
Rifabutin	Tương tác chưa được nghiên cứu <i>Dự kiến:</i> ↓ 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 <i>Dự kiến:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Không cần điều chỉnh liều dùng TENOBOSTON AF 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.)	<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) <i>GS-331007^g</i> ↔ 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 cần điều chỉnh liều dùng TENOBOSTON AF hoặc ledipasvir/ sofosbuvir
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg dùng theo đường uống, q.d.)	Tương tác chưa được nghiên cứu <i>Dự kiến:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamide	Không cần điều chỉnh liều dùng TENOBOSTON AF hoặc sofosbuvir/ velpatasvir
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mgⁱ dùng theo đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamide^f (25 mg dùng theo đường uống, q.d.)	<i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,86; 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06) <i>GS-331007^g</i> ↔ 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 cần điều chỉnh liều dùng TENOBOSTON AF hoặc sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir
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.)	<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)	Không khuyến nghị sử dụng đồng thời

	$\leftrightarrow C_{\min}$ 3,73 (3,54; 3,93) <i>Atazanavir</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,98 (0,94; 1,02) $\leftrightarrow$ AUC 1,06 (1,01; 1,11) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,18 (1,06; 1,31) <i>Cobicistat</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,96 (0,92; 1,00) $\leftrightarrow$ AUC 1,05 (1,00; 1,09) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,35 (1,21; 1,51)	
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg dùng theo đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamide ^c (10 mg dùng theo đường uống, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,77 (1,28; 2,44) $\uparrow$ AUC 1,91 (1,55; 2,35) <i>Tenofovir</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 2,12 (1,86; 2,43) $\uparrow$ AUC 2,62 (2,14; 3,20) <i>Atazanavir</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,98 (0,89; 1,07) $\leftrightarrow$ AUC 0,99 (0,96; 1,01) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,00 (0,96; 1,04)	Không khuyến nghị sử dụng đồng thời
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg dùng theo đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamide ^c (25 mg dùng theo đường uống, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,93 (0,72; 1,21) $\leftrightarrow$ AUC 0,98 (0,80; 1,19) <i>Tenofovir</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 3,16 (3,00; 3,33) $\uparrow$ AUC 3,24 (3,02; 3,47) $\leftrightarrow C_{\min}$ 3,21 (2,90; 3,54) <i>Darunavir</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,02 (0,96; 1,09) $\leftrightarrow$ AUC 0,99 (0,92; 1,07) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0,97 (0,82; 1,15) <i>Cobicistat</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,06 (1,00; 1,12) $\leftrightarrow$ AUC 1,09 (1,03; 1,15) $\leftrightarrow C_{\min}$ 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.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,42 (0,96; 2,09) $\leftrightarrow$ AUC 1,06 (0,84; 1,35) <i>Tenofovir</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 2,42 (1,98; 2,95) $\uparrow$ AUC 2,05 (1,54; 2,72) <i>Darunavir</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,99 (0,91; 1,08) $\leftrightarrow$ AUC 1,01 (0,96; 1,06) $\leftrightarrow C_{\min}$ 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	<i>Tenofovir alafenamide</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 2,19 (1,72; 2,79) $\uparrow$ AUC 1,47 (1,17; 1,85) <i>Tenofovir</i>	Không khuyến nghị sử dụng đồng thời

(10 mg dùng theo đường uống, s.d.)	$\leftrightarrow C_{\max}$ 3,75 (3,19; 4,39) $\uparrow$ AUC 4,16 (3,50; 4,96) <i>Lopinavir</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,00 (0,95; 1,06) $\leftrightarrow$ AUC 1,00 (0,92; 1,09) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0,98 (0,85; 1,12)	
Tipranavir/ritonavir	Tương tác chưa được nghiên cứu <i>Dự kiến:</i> $\downarrow$ 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.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,24 (0,88; 1,74) $\uparrow$ AUC 1,19 (0,96; 1,48) <i>Tenofovir</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,10 (0,96; 1,25) $\uparrow$ AUC 1,25 (1,06; 1,47) <i>Dolutegravir</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,15 (1,04; 1,27) $\leftrightarrow$ AUC 1,02 (0,97; 1,08) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,05 (0,97; 1,13)	Không cần điều chỉnh liều dùng TENOBOSTON AF hoặc dolutegravir
Raltegravir	Tương tác chưa được nghiên cứu <i>Dự kiến:</i> $\leftrightarrow$ Tenofovir alafenamide $\leftrightarrow$ Raltegravir	Không cần điều chỉnh liều dùng TENOBOSTON AF hoặc raltegravir
Thuốc kháng retrovirus HIV – Chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleoside		
Efavirenz (600 mg dùng theo đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamide ^h (40 mg dùng theo đường uống, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,78 (0,58; 1,05) $\leftrightarrow$ AUC 0,86 (0,72; 1,02) <i>Tenofovir</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,75 (0,67; 0,86) $\leftrightarrow$ AUC 0,80 (0,73; 0,87) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0,82 (0,75; 0,89) <i>Dự kiến:</i> $\leftrightarrow$ Efavirenz	Không cần điều chỉnh liều dùng TENOBOSTON AF hoặc efavirenz
Nevirapine	Tương tác chưa được nghiên cứu <i>Dự kiến:</i> $\leftrightarrow$ Tenofovir alafenamide $\leftrightarrow$ Nevirapine	Không cần điều chỉnh liều dùng TENOBOSTON AF hoặc nevirapine
Rilpivirine (25 mg dùng theo đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamide (25 mg dùng theo đường uống, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,01 (0,84; 1,22) $\leftrightarrow$ AUC 1,01 (0,94; 1,09) <i>Tenofovir</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,13 (1,02; 1,23) $\leftrightarrow$ AUC 1,11 (1,07; 1,14) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,18 (1,13; 1,23) <i>Rilpivirine</i> $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,93 (0,87; 0,99) $\leftrightarrow$ AUC 1,01 (0,96; 1,06)	Không cần điều chỉnh liều dùng TENOBOSTON AF hoặc rilpivirine

	↔ 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 <i>Dự kiến:</i> ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Maraviroc	Không cần điều chỉnh liều dùng TENOBOSTON AF hoặc maraviroc
Thuốc bổ thảo dược		
Thảo dược St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Tương tác chưa được nghiên cứu <i>Dự kiến:</i> ↓ 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.) Ethinyl estradiol (0,025 mg dùng theo đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamide ^c (25 mg dùng theo đường uống, q.d.)	<i>Norelgestromin</i> ↔ C _{max} 1,17 (1,07; 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07; 1,17) ↔ C _{min} 1,16 (1,08; 1,24) <i>Norgestrel</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,02; 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01; 1,18) ↔ C _{min} 1,11 (1,03; 1,20) <i>Ethinyl estradiol</i> ↔ C _{max} 1,22 (1,15; 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,16) ↔ C _{min} 1,02 (0,93; 1,12)	Không cần điều chỉnh liều dùng TENOBOSTON AF hoặc norgestimate/ethinylestradiol

^a Tất cả các nghiên cứu về tương tác thuốc được thực hiện trên những 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 nén kết hợp liều dùng cố định có chứa emtricitabine/tenofovir alafenamide.

^d Chất nền CYP3A4 nhạy cảm.

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

^f Nghiên cứu được thực hiện với viên nén kết hợp liều dùng cố định có chứa emtricitabine/rilpivirine/ tenofovir alafenamide.

^g Chất chuyển hóa nucleoside tuần hoàn chiếm ưu thế của sofosbuvir.

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

ⁱ Nghiên cứu được thực hiện bổ sung thêm voxilaprevir 100 mg để đạt được phơi nhiễm voxilaprevir mong muốn ở bệnh nhân nhiễm HCV.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn:

Đánh giá các phản ứng phụ căn cứ trên dữ liệu an toàn gộp từ 2 nghiên cứu Giai đoạn 3 có đối chứng (GS US-320-0108 và GS-US-320-0110, tương ứng là “Nghiên cứu 108” và “Nghiên cứu

110”), trong đó 866 bệnh nhân nhiễm virus HBV trong máu có mức ALT huyết thanh tăng cao được cho dùng nhận tenofovir alafenamide 25 mg một lần/ngày theo phương pháp mù đôi cho đến Tuần 96 (thời gian trung bình của phơi nhiễm thuốc nghiên cứu theo phương pháp giấu nhãn là 104 tuần) và từ trải nghiệm thực tế sau khi đưa ra thị trường. Các phản ứng phụ thường gặp nhất là nhức đầu (12%), buồn nôn (6%) và mệt mỏi (6%). Sau Tuần 96, bệnh nhân vẫn được điều trị giấu nhãn như ban đầu hoặc được điều trị nhãn mở sử dụng tenofovir alafenamide. Những thay đổi ở các xét nghiệm lipid trong phòng thí nghiệm đã được quan sát thấy trong *Nghiên cứu 108* và *Nghiên cứu 110*. Không có thêm phản ứng bất lợi nào đối với tenofovir alafenamide được xác định từ Tuần 96 tới Tuần 144 trong giai đoạn mù đôi và trong tập hợp phụ các đối tượng được điều trị nhãn mở với tenofovir alafenamide (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng tích cực đang diễn ra (GS-US-320-4018; “*Nghiên cứu 4018*”) ở những đối tượng đã được ức chế virus chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamide 25 mg (N = 243), đã quan sát thấy những thay đổi khi xét nghiệm lipid trong phòng thí nghiệm. Không có thêm phản ứng bất lợi nào khác đối với tenofovir alafenamide được xác định cho đến hết Tuần 48.

Bảng tóm tắt phản ứng phụ:

Đã xác định được các phản ứng phụ sau đây của thuốc khi sử dụng tenofovir alafenamide cho bệnh nhân viêm gan B mạn tính (**Bảng 2**). Các phản ứng phụ được liệt kê dưới đây theo loại cơ quan trong cơ thể và tần suất xuất hiện dựa trên phân tích Tuần 96. Tần suất được xác định như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$) hoặc không thường gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$).

Bảng 2: Các phản ứng phụ được xác định với tenofovir alafenamide

<i>Loại cơ quan trong cơ thể</i>	
Tần suất	Phản ứng phụ
<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 , nổi mề 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 Phản ứng bất lợi được xác định thông qua giám sát sau khi đưa ra thị trường đối với các sản phẩm chứa tenofovir alafenamide.

Các thay đổi trong xét nghiệm lipid

Trong phân tích tổng hợp của các *Nghiên cứu 108 và 110*, đã quan sát thấy các thay đổi trung vị về thông số lipid lúc đối từ thời điểm ban đầu đến Tuần 96 ở cả hai nhóm điều trị. Trong nhóm tenofovir alafenamide, đã quan sát thấy có giảm lượng cholesterol toàn phần và HDL trung vị lúc đối, và tăng LDL và triglyceride trực tiếp trung vị lúc đối, trong khi nhóm tenofovir disoproxil cho thấy các mức giảm trung vị ở tất cả các thông số (xem Bảng 6). Ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên ban đầu dùng tenofovir alafenamide và chuyển sang dùng tenofovir alafenamide nhân mở ở Tuần 96, các thay đổi về trung vị (Q1, Q3) từ thời điểm ban đầu mù đôi đến Tuần 144 như sau (mg/dL): cholesterol toàn phần là 0 (-16, 18); LDL là 8 (-6, 24); HDL là -5 (-12, 2); triglyceride là 11 (-11, 40); tỷ lệ cholesterol toàn phần trên HDL là 0,3 (0,0, 0,7). Ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên ban đầu dùng tenofovir disoproxil và chuyển sang dùng tenofovir alafenamide nhân mở ở Tuần 96, các thay đổi về trung vị (Q1, Q3) từ thời điểm ban đầu mù đôi đến Tuần 144 như sau (mg/dL): cholesterol toàn phần là 1 (-17, 20); LDL là 9 (-5, 26); HDL là -8 (-15, -1); triglyceride là 14 (-10, 43); tỷ lệ cholesterol toàn phần trên HDL là 0,4 (0,0, 1,0).

Trong giai đoạn nhân mở của *Nghiên cứu 108 và 110*, khi bệnh nhân chuyển sang dùng tenofovir alafenamide nhân mở ở Tuần 96, các thông số lipid vào Tuần 144 ở những bệnh nhân vẫn dùng tenofovir alafenamide tương tự như ở Tuần 96, trong khi đó, đã quan sát thấy sự gia tăng trung vị lúc đối của cholesterol toàn phần, LDL, HDL và triglycerid trực tiếp ở những bệnh nhân chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamide vào Tuần 96. Trong giai đoạn nhân mở, thay đổi trung vị (Q1, Q3) từ Tuần 96 đến Tuần 144 về tỷ lệ cholesterol toàn phần trên HDL là 0,0 (-0,2, 0,4) ở những bệnh nhân vẫn sử dụng tenofovir alafenamide và 0,2 (-0,2, 0,6) ở những bệnh nhân đã chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamide ở Tuần 96.

Trong *Nghiên cứu 4018*, đã quan sát thấy những thay đổi trung vị về thông số lipid lúc đối từ thời điểm ban đầu đến Tuần 48 ở cả hai nhóm điều trị. Trong nhóm chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamide, đã quan sát thấy sự gia tăng cholesterol toàn phần, LDL, HDL và triglycerid trung vị lúc đối, trong khi nhóm tiếp tục điều trị với tenofovir disoproxil đã cho thấy cholesterol toàn phần, HDL và triglycerid trung vị lúc đối giảm đi, còn LDL trung vị tối thiểu tăng lên ($p < 0,001$ đối với sự khác biệt giữa các nhóm điều trị ở tất cả các thông số). Thay đổi trung vị (Q1, Q3) ở Tuần 48 so với thời điểm ban đầu về tỷ lệ cholesterol toàn phần trên HDL là 0,2 (-0,1, 0,5) ở nhóm tenofovir alafenamide và 0,0 (-0,3, 0,3) ở nhóm tenofovir disoproxil ($p < 0,001$ đối với sự khác biệt giữa các nhóm điều trị).

Các thông số trao đổi chất

Trọng lượng cơ thể và nồng độ lipid và glucose trong máu có thể tăng lên trong khi điều trị.

Các nhóm đối tượng đặc biệt khác

Trong một nghiên cứu giai đoạn 2 nhân mở đang diễn ra (GS-US-320-4035: “Nghiên cứu 4035”) ở những bệnh nhân mắc suy thận trung bình đến nặng đã được ức chế virus (eGFR theo phương pháp Cockcroft-Gault 15 đến 59 mL/phút, Phần A, Đoàn hệ 1, N = 78), bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (eGFR < 15 mL/phút) đang điều trị bằng thẩm tách máu (Phần A, Đoàn hệ 2, N = 15), và/hoặc suy gan trung bình đến nặng (Child-Pugh Loại B hoặc C tại thời điểm sàng lọc hoặc theo tiền sử, Phần B, N = 31) đã chuyển từ một chế độ kháng virus khác sang tenofovir alafenamide, không có thêm phản ứng bất lợi nào khác đối với tenofovir alafenamide được xác định đến hết Tuần 24.

Báo cáo ADR

Việc báo cáo các phản ứng có hại được nghi ngờ của thuốc sau khi lưu hành rất quan trọng, nó cho phép theo dõi liên tục tỷ lệ giữa lợi ích/ rủi ro của thuốc. Các chuyên gia y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng có hại nào được nghi ngờ thông qua hệ thống báo cáo quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia).

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Nếu xảy ra quá liều, phải theo dõi bệnh nhân để phát hiện bằng chứng độc tính (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

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

Tenofovir được loại bỏ đáng kể bởi quá trình thẩm tách máu với hệ số chiết suất khoảng 54%. Chưa xác định được liệu tenofovir có thể bị loại bỏ bởi thẩm tách màng bụng không.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: J05AF13.

Cơ chế tác dụng:

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

Tenofovir có hoạt tính cụ thể đối với virus viêm gan B và virus suy giảm miễn dịch ở người (HIV-1 và HIV-2). Tenofovir diphosphate là một chất ức chế yếu DNA polymerase ở 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 lực 50%) cho tenofovir alafenamide nằm trong phạm vi từ 34,7 đến 134,4 nM, với giá trị EC_{50} trung bình là 86,6 nM. CC_{50} (nồng độ độc hại tế bào 50%) trong tế bào HepG2 là > 44400 nM.

Kháng thuốc:

Ở các bệnh nhân được điều trị bằng tenofovir alafenamide, phân tích trình tự đã được thực hiện trên cơ sở ghép cặp và các mẫu phân lập HBV trong quá trình điều trị ở những bệnh nhân có đột phá về virus học (2 lần thăm khám liên tục có HBV DNA ≥ 69 IU/mL sau khi < 69 IU/mL, hoặc tăng 1,0 log₁₀ trở lên trong HBV DNA từ mức thấp nhất), hoặc bệnh nhân có HBV DNA ≥ 69 IU/mL vào Tuần 48 hoặc Tuần 96 hoặc khi ngừng điều trị sớm vào hoặc sau Tuần 24.

Trong một phân tích gộp về các bệnh nhân dùng tenofovir alafenamide trong *Nghiên cứu 108* và *Nghiên cứu 110* tại Tuần 48 (N = 20) và Tuần 96 (N = 72), không xác định có đột biến thay thế axit amin liên quan đến tình trạng kháng thuốc tenofovir alafenamide trong các phân lập này (phân tích kiểu gen và kiểu hình).

Ở những bệnh nhân đã được ức chế virus đang dùng tenofovir alafenamide sau khi chuyển từ phương pháp điều trị bằng tenofovir disoproxil trong *Nghiên cứu 4018*, không có bệnh nhân nào gặp phải thay đổi đột ngột lượng virus (một lần thăm khám có HBV DNA ≥ 69 IU/mL), đột phá virus hoặc virus huyết dai dẳng trong quá trình điều trị, và 0 trên 243 (0,0%) bệnh nhân đủ tiêu chuẩn để phân tích khả năng kháng thuốc qua 48 tuần điều trị bằng tenofovir alafenamide.

Kháng thuốc chéo:

Hoạt tính kháng virus của tenofovir alafenamide được đánh giá trên một bảng phân lập có chứa các đột biến của chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleos(t)ide trong các tế bào HepG2. Các phân lập HBV thể hiện đột biến thay thế rtV173L, rtL180M và rtM204V/I liên quan đến tình trạng kháng lamivudine tiếp tục nhạy cảm với tenofovir alafenamide (thay đổi < 2 lần cho EC₅₀). Các phân lập HBV thể hiện đột biến thay thế rtL180M, rtM204V cộng với rtT184G, rtS202G, hoặc rtM250V liên quan đến tình trạng kháng entecavir tiếp tục nhạy cảm với tenofovir alafenamide. Các phân lập HBV thể hiện đột biến thay thế đơn rtA181T, rtA181V, hoặc rtN236T liên quan đến tình trạng kháng adefovir tiếp tục nhạy cảm với tenofovir alafenamide; tuy nhiên, phân lập HBV thể hiện hoạt tính chống lại rtA181V cộng với rtN236T làm giảm độ nhạy cảm với tenofovir alafenamide (thay đổi 3,7 lần trong EC₅₀). Chưa rõ mức độ liên quan lâm sàng của các đột biến thay thế này.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi sử dụng tenofovir alafenamide bằng đường uống ở điều kiện nhịn ăn cho người lớn mắc bệnh viêm gan B mạn tính, quan sát được nồng độ tenofovir alafenamide trong huyết tương đạt mức cao nhất ở thời khoảng 0,48 giờ sau khi dùng liều. Dựa trên phân tích dược động học Giai đoạn 3 ở nhóm đối tượng nhiễm viêm gan B mạn tính, AUC₀₋₂₄ ở trạng thái ổn định trung bình của tenofovir alafenamide (N = 698) và tenofovir (N = 856) tương ứng là 0,22 µg·h/mL và 0,32 µg·h/mL. C_{max} ở trạng thái ổn định của tenofovir alafenamid và tenofovir tương ứng là 0,18 và 0,02 µg·h/mL. So với các điều kiện nhịn ăn, việc sử dụng một liều đơn tenofovir alafenamide với một bữa ăn có hàm lượng chất béo cao làm tăng 65% phơi nhiễm tenofovir alafenamide.

Phân bố

Có khoảng 80% tenofovir alafenamide liên kết với các protein trong huyết thanh người trong các mẫu thu thập được trong các nghiên cứu lâm sàng. Dưới 0,7% tenofovir liên kết với protein trong huyết thanh người và sự liên kết này không phụ thuộc vào nồng độ trên phạm vi 0,01 – 25 µg/mL.

Biến đổi sinh học

Chuyển hóa là đường đào thải chính cho tenofovir alafenamide trong cơ thể người, chiếm > 80% cho một liều dùng theo đường uống. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng tenofovir alafenamide được chuyển hóa thành tenofovir (chất chuyển hóa chính) nhờ có carboxylesterase-1 ở tế bào gan; và cathepsin A trong tế bào đơn nhân máu ngoại vi PBMC và đại thực bào. *In vivo*, tenofovir alafenamide được thủy phân trong các tế bào để hình thành tenofovir (chất chuyển hóa chính), được phosphoryl hóa thành chất chuyển hóa 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 một phần nhỏ bởi CYP3A4.

Đào thải

Bài tiết tenofovir alafenamide nguyên vẹn qua thận là đường đào thải phụ với < 1% liều được đào thải qua nước tiểu. Tenofovir alafenamide chủ yếu được đào thải sau khi chuyển hóa thành tenofovir. Tenofovir alafenamide và tenofovir có chu kỳ bán thải trung bình trong huyết thanh lần lượt là 0,51 giờ và 32,37 giờ. Tenofovir được bài tiết qua thận và thải ra khỏi cơ thể bởi sự kết hợp của lọc tiểu cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận.

Tuyến tính/phi tuyến tính

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

Dược động học ở các nhóm đặc biệt

Tuổi, giới tính và dân tộc

Không xác định được sự khác biệt lâm sàng về dược động học theo độ tuổi hoặc dân tộc. Các khác biệt về dược động học theo giới tính không được coi là có liên quan về mặt lâm sàng.

Suy gan

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

Suy thận

Không quan sát thấy có sự khác biệt về lâm sàng trong dược động học của tenofovir alafenamide và tenofovir giữa những người khỏe mạnh và bệnh nhân suy thận nặng (ước tính $\text{CrCl} > 15$ nhưng < 30 mL/phút) trong các nghiên cứu tenofovir alafenamide (xem **Bảng 3** bên dưới).

Phơi nhiễm tenofovir ở những đối tượng mắc ESRD (độ thanh thải creatinine ước tính < 15 mL/phút), đang điều trị bằng thẩm tách máu mạn tính và được dùng tenofovir alafenamide ($N = 5$) cao hơn đáng kể so với những đối tượng có chức năng thận bình thường (xem bảng bên dưới). Không quan sát thấy khác biệt về mặt lâm sàng nào liên quan đến dược động học của tenofovir alafenamide ở bệnh nhân bị ESRD đang điều trị bằng thẩm tách máu mạn tính so với người có chức năng thận bình thường.

Bảng 3: Dược động học của tenofovir alafenamide và chất chuyển hóa của nó tenofovir ở các đối tượng bị suy thận so với người có chức năng thận bình thường.

	AUC (mcg·giờ trên mL) Trung bình (CV%)		
Độ thanh thải creatinine ước tính ^a	Chức năng thận bình thường ≥ 90 mL mỗi phút (N = 13) ^b	Suy thận nặng 15 – 29 mL mỗi phút (N = 14) ^b	ESRD đang điều trị bằng thẩm tách máu < 15 mL mỗi phút (N = 5) ^c
Tenofovir alafenamide	0,27 (49,2) ^d	0,51 (47,3) ^d	0,30 (26,7) ^e
Tenofovir	0,34 (27,2) ^d	2,07 (47,1) ^d	18,8 (30,4) ^f

CV = hệ số biến thiên

a. Bảng phương pháp Cockcroft – Gault.

b. PK được đánh giá sau khi dùng tenofovir alafenamid 25 mg dạng đơn liều ở những đối tượng có chức năng thận bình thường và ở những đối tượng bị suy thận nặng trong Nghiên cứu GS-US-120-0108.

c. PK được đánh giá trước khi thẩm tách máu sau khi dùng tenofovir alafenamid 25 mg dạng đa liều ở 5 đối tượng nhiễm HBV trong Nghiên cứu GS-US-320-4035. Những đối tượng này có eGFR trung vị tại thời điểm ban đầu theo Cockcroft-Gaul là 7,2 mL/phút (phạm vi 4,8 đến 12,0).

d. AUC_{inf}

e. AUC_{last}

f. AUC_{tau}

Nhóm bệnh nhân nhi

Dược động học của tenofovir alafenamide và tenofovir đã được đánh giá ở thanh thiếu niên nhiễm HIV-1, chưa từng được điều trị. Những đối tượng này được điều trị với tenofovir alafenamide

(10 mg) cùng với elvitegravir, cobicistat và emcitritabine 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 hay tenofovir giữa thanh thiếu niên và người lớn nhiễm HIV-1.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Vi Al/Al, đóng gói trong túi nhôm kèm 2 gói hút ẩm 2g. Hộp 01 túi nhôm x 03 vi x 10 viên nén bao phim kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.
- Vi Al/Al, đóng gói trong túi nhôm kèm 2 gói hút ẩm 2g. Hộp 01 túi nhôm x 05 vi x 10 viên nén bao phim kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.
- Vi Al/Al, đóng gói trong túi nhôm kèm 2 gói hút ẩm 2g. Hộp 01 túi nhôm x 10 vi x 10 viên nén bao phim kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá thời hạn sử dụng.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất thuốc: **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM BOSTON VIỆT NAM.**

Địa chỉ: Tòa nhà số 2, số 43, đường số 8, khu công nghiệp Việt Nam – Singapore, phường Bình Hòa, thành phố Thuận An, tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Điện thoại: 02743 769 606

Fax: 02743 769 601

Email: rd.boston@bostonpharma.com.vn.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Bình Dương, ngày 04 tháng 04 năm 2024

TỔNG GIÁM ĐỐC



VIỆT NAM ĐĂNG KHOA