

Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



JUZETA

(Tenofovir alafenamid 25 mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần dược chất:

Tenofovir alafenamid 25 mg

(dưới dạng Tenofovir alafenamid fumarat 28 mg)

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, natri croscarmellose, magnesi stearat, hydroxypropyl methylcellulose 2910, titan dioxit, polyethylenglycol 6000.

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim hình thuôn dài, màu trắng, cạnh và thành viên lảnh lặn

3. CHỈ ĐỊNH

Thuốc được sử dụng để điều trị viêm gan B mạn tính ở người lớn và trẻ vị thành niên (từ 12 tuổi trở lên và cân nặng ít nhất là 35 kg).

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Thuốc nên được chỉ định điều trị bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị viêm gan B mạn tính.

Liều dùng

Người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên, trọng lượng cơ thể ít nhất 35kg): 1 viên x 1 lần/ngày

Ngưng điều trị

Việc ngưng điều trị có thể được xem xét trong các trường hợp dưới đây:

- Với các bệnh nhân dương tính với HbeAg nhưng không bị xơ gan, nên điều trị ít nhất 6 – 12 tháng sau khi xác định có chuyển đổi huyết thanh HBe (mất HbeAg và mất HBV DN, phát hiện anti-HBe) hoặc đến khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc thuốc không còn tác dụng. Khuyến cáo nên đánh giá thường xuyên sau khi ngừng điều trị để phát hiện sự tái phát virus.
- Với các bệnh nhân âm tính với HbeAg nhưng không bị xơ gan, nên được điều trị cho đến khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc cho đến khi thuốc không còn tác dụng. Khi điều trị kéo dài trên 2 năm, khuyến cáo theo dõi thường xuyên để xác định xem việc tiếp tục điều trị có phù hợp với bệnh nhân không.

Quên liều

Nếu bệnh nhân quên 1 liều và thời gian quên liều chưa đến 18 giờ kể từ thời điểm thường dùng thuốc, bệnh nhân nên dùng thuốc sớm nhất ngay sau khi phát hiện ra và sau đó dùng thuốc theo lịch trình bình thường. Nếu bệnh nhân quên liều quá 18 giờ kể từ thời điểm thường dùng thuốc thì có thể bỏ qua liều đó và tiếp tục sử dụng các liều khác theo lịch bình thường.

Nếu bệnh nhân bị nôn trong vòng 1 giờ sau khi sử dụng thuốc, nên sử dụng một viên khác. Nếu bệnh nhân bị nôn sau 1 giờ sử dụng thuốc, không cần phải sử dụng thêm 1 viên khác.

Đối tượng đặc biệt

Người già

Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân trên 65 tuổi trở lên

Suy thận

Không cần hiệu chỉnh liều cho người lớn và trẻ vị thành niên (từ 12 tuổi trở lên và cân nặng cơ thể ít nhất 35 kg) có độ thanh thải creatinin ước tính (CrCl) ≥ 15 ml/phút hoặc những bệnh nhân có $\text{CrCl} < 15$ ml/phút đang chạy thận nhân tạo.

Đối với những ngày bệnh nhân chạy thận nhân tạo, nên sử dụng thuốc sau khi hoàn thành chạy thận.

Không có liều khuyến cáo cho các bệnh nhân có $\text{CrCl} < 15$ ml/phút không chạy thận nhân tạo.

Suy gan

Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan

Trẻ em

Chưa có dữ liệu về hiệu quả và an toàn cho trẻ em dưới 12 tuổi hoặc cân nặng dưới 35 kg.

Cách dùng

Dùng đường uống, nên sử dụng thuốc cùng bữa ăn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với Tenofovir alafenamid fumarat hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Lây truyền HBV

Cần thông báo cho bệnh nhân thuốc không có khả năng ngăn ngừa nguy cơ lây truyền HBV cho người khác thông qua đường tình dục và đường máu. Cần tiếp tục sử dụng các biện pháp phòng ngừa thích hợp.

Bệnh nhân bị bệnh gan mất bù

Dữ liệu an toàn hiệu quả của thuốc trên các bệnh nhân nhiễm HBV có bệnh gan mất bù và có điểm Child Pugh Turcotte (CPT) > 9 (tức Child Pugh C) còn hạn chế. Những bệnh nhân này có nguy cơ cao gặp phải các phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên gan, thận. Do đó, các chỉ số về gan, thận cần được theo dõi chặt chẽ ở nhóm bệnh nhân này.

Làm nặng hơn bệnh gan

Bùng phát các đợt cấp tính trong quá trình điều trị

Bùng phát các đợt cấp tính trong viêm gan B mạn tính là khá phổ biến và đặc trưng bởi sự tăng alanin aminotransferase (ALT) trong huyết thanh. Sau khi bắt đầu điều trị với thuốc kháng virus, ALT có thể tăng ở một số bệnh nhân. Ở những bệnh nhân mắc bệnh gan còn bù, sự gia tăng ALT huyết thanh không đi kèm với tăng nồng độ bilirubin huyết thanh hoặc tình trạng gan mất bù. Những bệnh nhân xơ gan có nguy cơ bị bệnh gan mất bù cao hơn sau đợt cấp của viêm gan, cần giám sát chặt chẽ trong quá trình điều trị.

Bùng phát đợt cấp tính sau khi ngừng điều trị

Tình trạng bùng phát đợt cấp tính đã được báo cáo ở những bệnh nhân ngừng điều trị viêm gan B, thường liên quan đến tăng nồng độ HBV DNA trong huyết tương. Phần lớn các trường hợp này tự giới hạn nhưng nghiêm trọng, có thể dẫn đến tử vong sau khi ngừng điều trị viêm gan B. Chức năng gan nên được theo dõi định kỳ bao gồm cả theo dõi lâm sàng và xét nghiệm trong ít nhất 6 tháng sau khi ngừng sử dụng thuốc. Nếu phù hợp, có thể tiếp tục điều trị viêm gan B.

Ở những bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, không nên ngừng điều trị vì đợt cấp của viêm gan có thể dẫn đến bệnh gan mất bù. Các đợt cấp tính ở gan đặc biệt nghiêm trọng và đôi khi có thể gây ra tử vong ở những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù.

Suy thận

Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút.

Việc sử dụng thuốc 1 lần/ngày cho bệnh nhân có $15 \text{ ml/phút} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/phút}$ dựa trên dữ liệu hiệu quả và an toàn tạm thời tại tuần 24 của việc chuyển chế độ điều trị bằng thuốc kháng virus khác sang tenofovir alafenamid trong một nghiên cứu lâm sàng nhãn mở đang diễn ra ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính. Có rất ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của thuốc ở bệnh nhân nhiễm HBV có $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/phút}$ đang chạy thận nhân tạo dài ngày. Không khuyến cáo sử dụng thuốc cho những bệnh nhân có $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/phút}$ không chạy thận nhân tạo.

Độc tính trên thận

Các trường hợp suy thận trong quá trình lưu hành thuốc bao gồm suy thận cấp, bệnh ống thận gần đã được báo cáo ở các sản phẩm chứa tenofovir alafenamid.

Nguy cơ nhiễm độc thận do sử dụng tenofovir alafenamid liều thấp trong thời gian dài là khó tránh khỏi.

Khuyến cáo nên đánh giá chức năng thận ở tất cả các bệnh nhân trước hoặc khi bắt đầu điều trị bằng JUZETA. Việc theo dõi chức năng thận trong quá trình điều trị cũng nên được thực hiện ở tất cả các bệnh nhân nếu phù hợp về mặt lâm sàng. Ở những bệnh nhân có suy giảm chức năng thận đáng kể về mặt lâm sàng hoặc có triệu chứng của bệnh ống thận gần, nên xem xét ngừng sử dụng thuốc.

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

Không có dữ liệu về an toàn và hiệu quả của thuốc khi sử dụng trên những bệnh nhân nhiễm đồng thời với virus viêm gan C hoặc D. Cần tuân thủ theo hướng dẫn điều trị viêm gan C để điều trị đồng thời.

Nhiễm đồng thời HBV và HIV

Xét nghiệm kháng thể HIV nên được thực hiện cho tất cả các bệnh nhân nhiễm HBV mà tình trạng nhiễm HIV-1 chưa rõ trước khi bắt đầu điều trị bằng JUZETA. Ở những bệnh nhân nhiễm đồng thời HBV và HIV, thuốc nên được dùng đồng thời với các thuốc kháng virus khác để đảm bảo bệnh nhân được nhận chế độ điều trị HIV thích hợp.

Dùng đồng thời với các thuốc khác

Không nên sử dụng đồng thời JUZETA với các sản phẩm khác có chứa tenofovir alafenamid, tenofovir disoproxil fumarat hoặc adefovir dipivoxil.

Dùng đồng thời JUZETA với các thuốc chống co giật (như carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital và phenytoin), thuốc kháng sinh (như rifampicin, rifabutin và rifapentin) hoặc St. John's wort, tất cả đều là các chất cảm ứng P-glycoprotein (P-gp) và có thể làm giảm nồng độ của tenofovir alafenamid trong huyết tương.

Phối hợp thuốc với các chất ức chế mạnh P-gp (ví dụ: itraconazol và ketoconazol) có thể làm tăng nồng độ tenofovir alafenamid trong huyết tương. Do đó không khuyến cáo sử dụng đồng thời.

Cảnh báo liên quan đến tá dược

JUZETA có chứa lactose, do đó ở những bệnh nhân gặp vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt men lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc.

Thuốc này có chứa dưới 1mmol (23 mg) natri trong mỗi viên nén bao phim, về cơ bản coi như không chứa natri.

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

Phụ nữ có thai

Không có hoặc có rất ít dữ liệu (ít hơn 300 trường hợp mang thai) về việc sử dụng tenofovir alafenamid cho phụ nữ có thai. Tuy nhiên có một số lượng lớn dữ liệu về phụ nữ mang thai (hơn 1000 trường hợp sử dụng) cho thấy không có dị tật cũng như độc tính trên thai nhi liên quan đến việc sử dụng tenofovir disoproxil.

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản.

Cần cân nhắc trước khi sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai, chỉ sử dụng khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

Phụ nữ cho con bú

Không biết rõ liệu rằng thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có khả năng bài tiết vào sữa mẹ. Không đủ dữ liệu về tác động của thuốc đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.

Không thể loại trừ nguy cơ của thuốc với trẻ bú sữa mẹ. Do đó không nên sử dụng thuốc trong thời gian cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu trên người về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại của thuốc đối với khả năng sinh sản.

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

Thuốc không có ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân cần được thông báo đã có trường hợp chóng mặt được báo cáo trong quá trình điều trị với tenofovir alafenamid.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc:

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người trưởng thành.

Thuốc không nên sử dụng đồng thời với các thuốc có chứa tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamid hoặc adefovir dipivoxil.

Ảnh hưởng của thuốc khác lên tenofovir alafenamid

Tenofovir alafenamid được vận chuyển bởi P-gp và protein kháng ung thư vú (BCRP). Các thuốc gây cảm ứng P-gp (ví dụ: rifampicin, rifabutin, carbamazepin, phenobarbital hoặc St. John's wort) có thể làm giảm nồng độ tenofovir alafenamid trong huyết tương, có thể làm mất tác dụng điều trị của thuốc. Không nên dùng đồng thời các thuốc này với JUZETA.

Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế P-gp và BCRP có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của tenofovir alafenamid. Do đó không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế mạnh P-gp với JUZETA.

Tenofovir alafenamid là cơ chất của OATP1B1 và OATP1B3 trong nghiên cứu *in vitro*. Phân bố của tenofovir alafenamid trong cơ thể có thể bị ảnh hưởng bởi hoạt động của OATP1B1 và / hoặc OATP1B3.

Ảnh hưởng của tenofovir alafenamid lên các thuốc khác

Tenofovir alafenamid không phải chất ức chế CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 hoặc CYP2D6 trong nghiên cứu *in vitro* và không phải chất ức chế hay cảm ứng của CYP3A trong nghiên cứu *in vivo*.

Tenofovir alafenamid không phải là chất ức chế uridin diphosphat glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 trong các nghiên cứu *in vitro*. Không biết liệu tenofovir alafenamid có phải là chất ức chế các enzym UGT khác hay không.

Thông tin về tương tác thuốc giữa tenofovir alafenamid và các thuốc có khả năng dùng đồng thời được thể hiện ở bảng sau:

(tăng: ↑, giảm: ↓, không thay đổi: ↔, hai lần mỗi ngày: b.i.d, liều đơn: s.d, một liều mỗi ngày: q.d, tiêm tĩnh mạch: IV). Các tương tác thuốc được mô tả dựa trên các nghiên cứu được thực hiện với tenofovir alafenamid, hoặc các tương tác tiềm năng có thể xảy ra với JUZETA.

Thuốc phân theo nhóm điều trị	Ảnh hưởng đến nồng độ thuốc ^{a,b} Tỉ lệ trung bình (độ tin cậy 90%) cho AUC, C _{max} , C _{min}	Khuyến cáo có nên sử dụng đồng thời với tenofovir alafenamid không
Thuốc chống co giật		
Carbamazepin (300 mg đường uống, b.i.d.) Tenofovir alafenamid ^c (25 mg đường uống, s.d.)	Tenofovir alafenamid ↓ 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 nên sử dụng đồng thời
Oxcarbazepin Phenobarbital	Tương tác không được nghiên cứu Dự đoán: ↓ tenofovir alafenamid	Không nên sử dụng đồng thời
Phenytoin	Tương tác không được nghiên cứu Dự đoán: ↓ tenofovir alafenamid	Không nên sử dụng đồng thời
Midazolam ^d (2,5 mg đường uống, s.d.) Tenofovir alafenamid ^c (25 mg đường uống, s.d.)	Midazolam ↔ C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04, 1,23)	Không cần hiệu chỉnh liều midazolam (đường uống hoặc đường tiêm)
Midazolam ^d (1 mg IV, s.d.) Tenofovir alafenamid ^c (25 mg đường uống, s.d.)	Midazolam ↔ C _{max} 0,99 (0,89; 1,11) ↔ AUC 1.08 (1.04, 1.14)	
Thuốc chống trầm cảm		
Sertralin (50 mg đường uống, s.d.) Tenofovir alafenamid ^c (10 mg đường uống, q.d.)	Tenofovir alafenamid ↔ 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 hiệu chỉnh liều cả hai thuốc
Sertralin (50 mg đường uống, s.d.)	Sertralin ↔ C _{max} 1,14 (0,94; 1,38)	

Tenofovir alafenamid ^e (10 mg đường uống, q.d.)	↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	
Thuốc chống nấm		
Itraconazol Ketoconazol	Tương tác không được nghiên cứu Dự đoán: ↑ tenofovir alafenamid	Không nên sử dụng đồng thời
Thuốc kháng mycobacteria		
Rifampicin Rifapentin	Tương tác không được nghiên cứu Dự đoán: ↓ tenofovir alafenamid	Không nên sử dụng đồng thời
Rifabutin	Tương tác không được nghiên cứu Dự đoán: ↓ tenofovir alafenamid	Không nên sử dụng đồng thời
Thuốc kháng virus HCV		
Sofosbuvir (400 mg đường uống, q.d.)	Tương tác không được nghiên cứu Dự đoán: ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Không cần hiệu chỉnh liều cả hai thuốc
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamid ^f (25 mg 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) GS-331007 ^g ↔ C _{max} 1,08 (1,05; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06; 1,10) ↔ C _{min} 1,10 (1,07; 1,12) Tenofovir alafenamid ↔ C _{max} 1,03 (0,94; 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40) Tenofovir ↑ C _{max} 1,62 (1,56; 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69; 1,81) ↑ C _{min} 1,85 (1,78; 1,92)	Không cần hiệu chỉnh liều của Tenofovir, ledipasvir/sofosbuvir
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg đường uống, q.d.)	Tương tác không được nghiên cứu Dự đoán: ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamid	Không cần hiệu chỉnh liều JUZETA và Sofosbuvir/velpatasvir
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,95 (0,86; 1,05)	Không cần hiệu chỉnh liều JUZETA hoặc

(400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamid^f (25 mg đường uống, q.d.)	↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06) GS 331007^e ↔ Cmax 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01; 1,06) Velpatasvir ↔ Cmax 1,05 (0,96; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,07) ↔ Cmin 1,01 (0,95; 1,09) Voxilaprevir ↔ Cmax 0,96 (0,84; 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84; 1,05) ↔ Cmin 1,02 (0,92; 1,12) Tenofovir alafenamid ↑ Cmax 1,32 (1,17; 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43; 1,61)	Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir
Thuốc kháng virus HIV – thuốc ức chế protease		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamid^c (10 mg đường uống, q.d.)	Tenofovir alafenamid ↑ Cmax 1,80 (1,48; 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98) Tenofovir ↑ Cmax 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29; 3,67) ↑ Cmin 3,73 (3,54; 3,93) Atazanavir ↔ Cmax 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,11) ↔ Cmin 1,18 (1,06; 1,31) Cobicistat ↔ Cmax 0,96 (0,92; 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00; 1,09) ↑ Cmin 1,35 (1,21; 1,51)	Không nên sử dụng đồng thời
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamid^c (10 mg đường uống, s.d.)	Tenofovir alafenamid ↑ Cmax 1,77 (1,28; 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35) Tenofovir ↑ Cmax 2,12 (1,86; 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20) Atazanavir ↔ Cmax 0,98 (0,89; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96; 1,01) ↔ Cmin 1,00 (0,96; 1,04)	Không nên sử dụng đồng thời
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Cmax 0,93 (0,72; 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,19) Tenofovir	Không nên sử dụng đồng thời

(25 mg đường uống, q.d.)	↑ 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)	
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamide (10 mg đường uống, s.d.)	Tenofovir alafenamid ↑ 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 nên sử dụng đồng thời
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamid^c (10 mg đường uống, s.d.)	Tenofovir alafenamid ↑ 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 nên sử dụng đồng thời
Tipranavir/ritonavir	Tương tác không được nghiên cứu Dự đoán: ↓ tenofovir alafenamid	Không nên sử dụng đồng thời
Thuốc kháng virus HIV – thuốc ức chế integrase		
Dolutegravir (50 mg đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamid^c (10 mg đường uống, s.d.)	Tenofovir alafenamid ↑ 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 hiệu chỉnh liều JUZETA hoặc Dolutegravir

Raltegravir	Tương tác không được nghiên cứu Dự đoán: ↔ Tenofovir alafenamid ↔ Raltegravir	Không cần hiệu chỉnh liều JUZETA hoặc Raltegravir
Thuốc kháng virus HIV - NNRTIs		
Efavirenz (600 mg đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamid ^h (40 mg đường uống, q.d.)	Tenofovir alafenamid ↓ 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) Expected: ↔ Efavirenz	Không cần hiệu chỉnh liều JUZETA hoặc Efavirenz
Nevirapin	Tương tác không được nghiên cứu Dự đoán: ↔ Tenofovir alafenamid ↔ Nevirapine	Không cần hiệu chỉnh liều JUZETA hoặc Nevirapin
Rilpivirin (25 mg đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamid (25 mg đường uống, q.d.)	Tenofovir alafenamid ↔ C _{max} 1,01 (0,84; 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09) Tenofovir ↔ C _{max} 1,13 (1,02; 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,14) ↔ C _{min} 1,18 (1,13; 1,23) Rilpivirine ↔ C _{max} 0,93 (0,87; 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (1,04; 1,23)	Không cần hiệu chỉnh liều JUZETA hoặc Rilpivirin
Thuốc kháng virus HIV – chất đối kháng thụ thể CCR5		
Maraviroc	Tương tác không được nghiên cứu Dự đoán: ↔ Tenofovir alafenamid ↔ Maraviroc	Không cần hiệu chỉnh liều JUZETA hoặc Maraviroc
Thuốc được liệu		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Tương tác không được nghiên cứu Dự đoán: ↓ tenofovir alafenamid	Không nên sử dụng đồng thời
Thuốc tránh thai đường uống		
Norgestimat (0.180 mg/0.215 mg/ 0.250 mg đường uống, q.d.) Ethinyl estradiol (0.025 mg đường uống, q.d.)	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,17 (1,07; 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07; 1,17) ↔ C _{min} 1,16 (1,08; 1,24) Norgestrel	Không cần hiệu chỉnh liều JUZETA hoặc Norgestimat/ Ethinylestradiol

Tenofovir alafenamid^c (25 mg đường uống, q.d.)	↔ C_{max} 1,10 (1,02; 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01; 1,18) ↔ C_{min} 1,11 (1,03; 1,20) Ethinyl estradiol ↔ C_{max} 1,22 (1,15; 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,16) ↔ C_{min} 1,02 (0,93; 1,12)	
--	--	--

- Tất cả các nghiên cứu được thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh.
- Giới hạn từ 70% - 143%.
- Các nghiên cứu sử dụng viên nén kết hợp liều cố định emtricitabin / tenofovir alafenamid.
- Cơ chất nhạy cảm với CYP3A4
- Nghiên cứu được thực hiện với viên nén liều cố định kết hợp elvitegravir/cobicistat/emtricitabin /tenofovir alafenamid.
- Nghiên cứu được thực hiện với viên nén kết hợp liều cố định emtricitabin / rilpivirin / tenofovir alafenamid.
- Các chất chuyển hóa nucleosid chiếm ưu thế của sofosbuvir.
- Nghiên cứu được thực hiện với tenofovir alafenamid 40 mg và emtricitabin 200 mg.
- Nghiên cứu được tiến hành với việc bổ sung thêm voxilaprevir 100 mg để đạt được nồng độ voxilaprevir mong muốn ở những bệnh nhân nhiễm HCV.

Tương kỵ:

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Đánh giá các phản ứng bất lợi dựa trên dữ liệu an toàn tổng hợp từ 2 nghiên cứu Pha 3 có đối chứng (GS-US-320-0108 và GSUS-320-0110; “Nghiên cứu 108” và “Nghiên cứu 110”) trong đó 866 người nhiễm HBV. Bệnh nhân nhiễm virus có nồng độ ALT huyết thanh tăng cao dùng 25 mg tenofovir alafenamide 1 lần/ngày theo phương pháp mù đôi cho đến tuần 96 (thời gian trung bình tiếp xúc với thuốc trong nghiên cứu mù là 104 tuần). Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất là đau đầu (12%), buồn nôn (6%) và mệt mỏi (6%). Sau tuần 96, bệnh nhân vẫn tiếp tục điều trị mù hoặc nhận được tenofovir alafenamide nhãn mờ. Những thay đổi trong xét nghiệm lipid trong phòng thí nghiệm đã được quan sát thấy trong Nghiên cứu 108 và Nghiên cứu 110. Không có phản ứng bất lợi bổ sung nào với tenofovir alafenamide được xác định từ Tuần 96 đến Tuần 144 trong giai đoạn mù đôi và trong nhóm nhỏ các đối tượng được điều trị bằng tenofovir alafenamide nhãn mờ.

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng bằng hoạt chất (GS-US-320-4018; “Nghiên cứu 4018”) ở những bệnh nhân đang dùng thuốc kháng virus đã chuyển từ tenofovir disoproxil sang 25 mg tenofovir alafenamide (N=243), những thay đổi trong xét nghiệm lipid các thử nghiệm đã được quan sát.

Phản ứng có hại được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan và nhóm tần suất. Các tần suất được định nghĩa là: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$); Rất hiếm gặp ($<1/10.000$), không rõ tần suất (không thể ước lượng tần suất từ dữ liệu sẵn có).

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại của thuốc

Hệ cơ quan	
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, buồn nôn, đau bụng, chướng bụng, đầy hơi
<i>Rối loạn gan mật</i>	
Thường gặp	Tăng ALT
<i>Rối loạn da và các mô dưới da</i>	
Thường gặp	Phát ban, ngứa
Ít 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 tại vị trí dùng thuốc</i>	
Thường gặp	Mệt mỏi

¹ Phản ứng bất lợi được xác định thông qua giám sát các thuốc có chứa Tenofovir alafenamide khi đưa ra thị trường

Thay đổi kết quả xét nghiệm lipid máu

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

Trong giai đoạn nhãn mở của Nghiên cứu 108 và 110, trong đó bệnh nhân chuyển sang tenofovir alafenamide nhãn mở ở Tuần 96, các thông số lipid ở Tuần 144 ở những bệnh nhân vẫn dùng tenofovir alafenamide tương tự như ở Tuần 96, trong khi đó mức tăng trung bình khi đói của cholesterol toàn phần, LDL, HDL và triglycerid đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamide ở Tuần 96. Trong giai đoạn nhãn mở, trung vị (Q1, Q3) thay đổi từ Tuần 96 sang Tuần 144 của tỉ lệ cholesterol toàn phần và HDL là 0,0 (-0,2, 0,4) ở những bệnh nhân vẫn dùng tenofovir alafenamide và 0,2 (-0,2, 0,6) ở những bệnh nhân chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamide ở Tuần 96.

Trong nghiên cứu 4018, những thay đổi về trung vị của các thông số lipid máu lúc đói từ lúc ban đầu đến Tuần 48 đã được quan sát thấy ở cả hai nhóm điều trị. Trong nhóm chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamide, người ta đã quan sát thấy sự gia tăng các giá

trị cholesterol toàn phần, LDL, HDL và triglycerid trung bình lúc đói, trong khi nhóm tiếp tục điều trị bằng tenofovir disoproxil cho thấy lượng cholesterol toàn phần, HDL và triglycerid trung bình lúc đói giảm và giá trị trung bình của LDL tăng ở mức thấp nhất ($p < 0,001$ đối với sự khác biệt giữa các nhóm điều trị ở tất cả các thông số)

Trong giai đoạn nhân mở của Nghiên cứu 4018, trong đó bệnh nhân chuyển sang dùng tenofovir alafenamide ở Tuần 48, các thông số lipid ở Tuần 96 ở những bệnh nhân vẫn dùng tenofovir alafenamide tương đương với các thông số ở Tuần 48, trong khi đó ở Tuần 96, lượng cholesterol toàn phần lúc đói, LDL, HDL và triglycerid trung bình lúc đói tăng đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamide ở Tuần 48

Thay đổi các thông số trao đổi chất

Trọng lượng cơ thể, nồng độ lipid và glucose máu có thể tăng trong quá trình điều trị.

Các đối tượng đặc biệt

Trong một nghiên cứu nhân mở pha 2 đang diễn ra (GS-US-320-4035; “Nghiên cứu 4035”) ở những bệnh nhân đang dùng thuốc kháng virus bị suy thận vừa đến nặng (eGFR theo phương pháp Cockcroft-Gault 15 đến 59 mL/phút; Phần A, Nhóm 1, N = 78), bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (eGFR < 15 mL/phút) khi chạy thận nhân tạo (Phần A, Nhóm 2, N = 15) và/hoặc suy gan vừa đến nặng (Child-Pugh Class B hoặc C khi sàng lọc hoặc theo lịch sử; Phần B, N = 31) đã chuyển từ một phác đồ kháng virus khác sang tenofovir alafenamide, không có phản ứng bất lợi bổ sung nào khác đối với tenofovir alafenamide được xác định cho đến Tuần 96. Sau giai đoạn mù đôi, bệnh nhân được chuyển sang TAF nhân mở vào Tuần 24.

Trẻ em

Trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả được GS-US-320-1092 (“Nghiên cứu 1092”), tính an toàn của tenofovir alafenamide đã được đánh giá ở 88 trẻ em chưa từng điều trị nhiễm HBV và đã từng điều trị trong độ tuổi từ 12 đến dưới 18 tuổi có cân nặng ≥ 35 kg (nhóm TAF N=47, nhóm giả được N=23) và 6 đến dưới 12 tuổi nặng ≥ 25 kg (nhóm TAF N=12, nhóm giả được N=6) đến Tuần 24. Tính an toàn của tenofovir alafenamide ở đối tượng trẻ em tương đương với ở người lớn. Việc 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 trẻ em từ 6 tuổi trở lên nặng ít nhất 25 kg đã dùng tenofovir alafenamide trong tối đa 48 tuần.

Báo cáo các phản ứng có hại của thuốc

Việc báo cáo các phản ứng có hại trong quá trình lưu hành thuốc là rất quan trọng, cho phép đánh giá sự cân bằng lợi ích-nguy cơ của thuốc.

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 CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều: Khi xảy ra quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi về các dấu hiệu ngộ độc.

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

Tenofovir được loại bỏ bằng cách thẩm tách máu với hiệu suất 54%. Không biết liệu rằng thuốc có thể được loại bỏ bằng cách thẩm phân phúc mạc hay không.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus tác dụng toàn thân/Thuốc ức chế men sao chép ngược nucleosid/ nucleotid

Mã ATC: J05AF13

Cơ chế tác dụng

Tenofovir alafenamid là tiền chất phosphonamidat của tenofovir (có cấu trúc tương tự 2'-deoxyadenosin monophosphat). Tenofovir alafenamid có thể vào được các tế bào gan nguyên phát nhờ cơ chế khuếch tán thụ động và qua các chất vận chuyển ở gan như OATP1B1 và OATP1B3. Thuốc bị thủy phân thành tenofovir bởi carboxylesterase-1 trong tế bào gan nguyên phát và tiếp tục bị phosphoryl hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính tenofovir diphosphat. Tenofovir diphosphat ngăn chặn quá trình nhân lên của HBV thông qua việc gắn vào DNA của virus nhờ men sao chép ngược của HBV, dẫn đến kết thúc chuỗi DNA.

Tenofovir đặc hiệu với virus viêm gan B, virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV-1 và HIV-2). Tenofovir diphosphat là chất ức chế yếu các polymerase DNA của các động vật có vú như DNA polymerase ở ty thể và không có bằng chứng về độc tính cho ty thể trong các nghiên cứu *in vitro* dựa trên một số phân tích DNA ty thể.

Hoạt tính kháng virus

Hoạt tính kháng virus của tenofovir alafenamid được đánh giá ở các tế bào HepG2 dựa trên nhóm lâm sàng bị HBV có kiểu gen A-H. Giá trị EC₅₀ (nồng độ cần để đạt hiệu quả 50%) của tenofovir alafenamid dao động từ 34,7 đến 134,4 nM, với EC₅₀ trung bình là 86,6 nM. CC₅₀ (nồng độ gây độc 50% tế bào) trong các tế bào HepG2 là > 44.400 nM.

Kháng thuốc

Ở những bệnh nhân dùng tenofovir alafenamide, phân tích trình tự đã được thực hiện theo cặp thời điểm ban đầu- đang điều trị ở những chủng HBV phân lập ở những bệnh nhân đã trải qua đợt bùng phát virus (2 lần khám liên tiếp với HBV DNA $\geq$ 69 IU/ml sau khi < 69 IU/ml hoặc tăng 1 log₁₀ hoặc tăng cao hơn so với mức ban đầu) hoặc bệnh nhân có HBV DNA $\geq$ 69 IU/ml ở tuần 48/ tuần 96 hoặc ngừng thuốc sớm vào tuần 24 hoặc sau tuần 24.

Trong một phân tích tổng hợp trên các bệnh nhân dùng tenofovir alafenamide trong Nghiên cứu 108 và Nghiên cứu 110 ở Tuần 48 (N = 20) và Tuần 96 (N = 72), không quan sát thấy sự thay thế acid amin nào liên quan đến đề kháng với tenofovir alafenamide ở các chủng phân lập này (kiểu gen và phân tích kiểu hình)

Ở những bệnh nhân đang dùng tenofovir alafenamide sau khi chuyển từ điều trị bằng tenofovir disoproxil trong nghiên cứu 4018, qua 96 tuần điều trị sang tenofovir alafenamide, một bệnh nhân trong nhóm TAF-TAF đã trải qua một đợt bùng phát virus (một lần khám với HBV DNA $\geq$ 69 IU/mL) và một bệnh nhân trong nhóm TDF-TAF đã trải qua một đợt bùng phát về virus. Không phát hiện thấy sự thay thế acid amin HBV nào liên quan đến tình trạng kháng TAF hoặc TDF trong suốt 96 tuần điều trị.

TDF: Tenofovir disoproxil

TAF: Tenofovir alafenamide

Kháng 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 EC₅₀). Các HBV phân lập 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 HBV phân lập biểu hiện các 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 rtA181V cộng với rtN236T cho thấy độ nhạy cảm giảm với tenofovir alafenamide (thay đổi 3,7 lần ở EC₅₀). 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 sử dụng tenofovir alafenamid đường uống vào lúc đói ở bệnh nhân trưởng thành bị viêm gan B mạn tính, nồng độ thuốc trong huyết tương tối đa đạt được sau 0,48 giờ sau khi uống. Dựa trên dữ liệu phân tích ở nghiên cứu dược động học pha 3 ở những bệnh nhân viêm gan B mạn tính, AUC₀₋₂₄ ở trạng thái ổn định của tenofovir alafenamid (N = 698) và tenofovir (N = 856) lần lượt là 0,22 µg×giờ/ml và 0,32 µg x giờ/ml. C_{max} của nhóm sử dụng tenofovir alafenamid và tenofovir là 0,18 và 0,02 µg/ml. Sử dụng tenofovir alafenamid cùng bữa ăn có nhiều chất béo làm tăng hấp thu 65%.

Phân bố

Trong các mẫu được thu thập từ các nghiên cứu lâm sàng, tỉ lệ liên kết với protein huyết tương của tenofovir alafenamid là khoảng 80%. Tỉ lệ liên kết của tenofovir với protein huyết tương ít hơn 0,7% và không phụ thuộc khoảng nồng độ từ 0,01 – 25 µg/ml.

Chuyển hóa

Chuyển hóa là con đường thải trừ chính của tenofovir alafenamid, chiếm khoảng trên 80% liều dùng. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy tenofovir alafenamid được chuyển hóa thành tenofovir (chất chuyển hóa chính) nhờ carboxylesterase-1 trong tế bào gan, và bởi cathepsin A trong các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMCs) và đại thực bào. Trong nghiên cứu *in vivo* tenofovir alafenamid bị thủy phân trong tế bào thành tenofovir (chất chuyển hóa chính), sau đó tiếp tục bị phosphoryl hóa thành chất có hoạt tính là tenofovir diphosphat.

Trong nghiên cứu *in vitro*, tenofovir alafenamid không bị chuyển hóa bởi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6. Tenofovir alafenamid bị chuyển hóa không đáng kể bởi CYP3A4.

Thải trừ

Thuốc thải trừ rất ít qua thận ở dạng nguyên vẹn với khoảng < 1% liều dùng. Tenofovir alafenamid chủ yếu được thải trừ sau khi chuyển hóa thành tenofovir. Thời gian bán thải của tenofovir alafenamid và tenofovir lần lượt là 0,51 và 32,37 giờ. Tenofovir được bài tiết qua thận bằng cơ chế lọc ở cầu thận và bài tiết chủ động qua ống thận.

Tính tuyến tính/phi tuyến tính

Mức phơi nhiễm Tenofovir alafenamid tỉ lệ thuận với liều trong khoảng liều từ 8-125 mg

Dược động học trên các đối tượng đặc biệt

Độ tuổi, giới tính và chủng tộc

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

Bệnh nhân suy gan

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

Bệnh nhân suy thận

Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học của tenofovir alafenamid hay tenofovir giữa người khỏe mạnh và bệnh nhân suy thận nặng (15 < CrCl < 30 ml/phút) trong các nghiên cứu về tenofovir alafenamid.

Mức phơi nhiễm của tenofovir ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn giai đoạn cuối (ESRD) (CrCl ước tính < 15ml/phút) khi chạy thận nhân tạo dài ngày đã dùng tenofovir alafenamid (N=5) cao hơn đáng kể so với người có chức năng thận bình thường. Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học của tenofovir alafenamid ở bệnh nhân mắc ESRD đã chạy thận nhân tạo dài ngày so với người có chức năng thận bình thường.

Trẻ em

Ở trạng thái ổn định, dược động học của tenofovir alafenamid và tenofovir đã được đánh giá ở trẻ em nhiễm HBV từ 12 đến dưới 18 tuổi có cân nặng ≥ 35 kg và trẻ em từ 6 đến dưới 12 tuổi có cân nặng ≥ 25 kg.

Thông số trung bình (CV%)	Trẻ em từ 6 đến dưới 12 tuổi, cân nặng ≥ 25kg ^a		Trẻ em từ 12 đến dưới 18 tuổi, cân nặng ≥ 35kg ^a		Người trưởng thành ^b	
	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir
C _{max} (µg/ml)	0,185 (77,7)	0,017 (19,7)	0,169 (80,9)	0,015 (27,4)	0,178 (53,4)	0,017 (35,2)
AUC _{tau} (µg.h/ml)	0,206 (61,3)	0,298 (23,1)	0,215 (91,3)	0,251 (23,6)	0,216 (66,6)	0,322 (31,5)
C _{trough} µg/ml)	NA	0,010 (29,5)	NA	0,009 (25,6)	NA	0,011 (33,0)

CV = hệ số biến thiên; TAF = tenofovir alafenamide; NA = Không áp dụng

a. Dữ liệu dược động học từ nghiên cứu 1092 (trẻ em từ 6 đến dưới 12 tuổi, cân nặng ≥ 25kg, N=12; trẻ em từ 12 đến dưới 18 tuổi, cân nặng ≥ 35kg, N=47)

b. Dữ liệu dược động học từ nghiên cứu 108 và 110 (nhóm TAF N=698, nhóm TDF N=856).

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C.

16. HẠN DÙNG:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

Tiêu chuẩn cơ sở.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA DƯỢC VIỆT NAM

Địa chỉ: 192- Đức Giang- Long Biên- Hà Nội