

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R_x Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

KITEKI

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim chứa

Thành phần được chất:

Tenofovir alafenamid fumarat tương đương Tenofovir alafenamid25 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, Microcrystalline cellulose (Avicel) 102, Povidone (PVP) K30, Talc, Primellose, Colloidal silicone dioxyd (Aerosil) 200, Magnesi stearat, Vivacoat (Hypromellose (HPMC) 6, Polyethylene glycol (PEG) 3350, Titan dioxyd, Polydextrose, Talc).

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim

Mô tả : Viên nén tròn bao phim màu trắng đến trắng ngà, hai mặt trơn.

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 với cân nặng ít nhất là 35 kg).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng

Dùng đường uống. Dùng chung với bữa ăn.

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

Liều dùng

Uống mỗi ngày một viên.

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 kháng thể trong máu (mất HbeAg và mất HBV DNA với sự phát hiện kháng thể) hoặc đến khi xuất hiện kháng nguyên 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 có kháng thể HBs hoặc cho đến khi mất tác dụng của thuốc. Điều trị kéo dài trên 2 năm, khuyến cáo theo dõi thường xuyên để lựa chọn có tiếp tục duy trì điều trị cho bệnh nhân.

Quên liều

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

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

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân trên 65 tuổi.



Bệnh nhân suy thận

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

Vào các ngày cần chạy thận nhân tạo thì thuốc nên được sử dụng sau khi đã chạy thận xong.

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

Bệnh nhân 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 và cân nặng dưới 35 kg.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với tenofovir alafenamid fumarat hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO, THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Lây truyền HBV

Bệnh nhân phải được thông báo rằng thuốc không ngăn ngừa nguy cơ lây truyền HBV cho người khác thông qua đường tình dục và đường máu. Các biện pháp phòng ngừa thích hợp phải tiếp tục được sử dụng.

Bệnh nhân xơ gan mất bù

Không có dữ liệu về an toàn và hiệu quả ở những bệnh nhân xơ gan mất bù và những bệnh nhân có số điểm trên thang điểm Child Pugh Turcotte (CPT) > 9 (mức độ C). Những bệnh nhân này có nguy cơ gặp phải tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở gan và thận. Cần theo dõi chặt chẽ các thông số về gan và thận ở những bệnh nhân này.

Làm nặng hơn bệnh gan

Đợt viêm gan cấp tính

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

Viêm gan cấp sau khi ngừng điều trị

Tình trạng viêm gan cấp đã được báo cáo ở những bệnh nhân ngừng điều trị viêm gan B, thường liên quan đến sự tăng 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. Chức năng gan nên được theo dõi ở các khoảng thời gian lặp lại bằng cả theo dõi lâm sàng và xét nghiệm trong ít nhất 6 tháng sau khi ngưng sử dụng thuốc. Nếu phù hợp, có thể tiếp tục điều trị.

Ở những bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, không khuyến cáo ngưng điều trị sau khi điều trị đợt cấp của viêm gan do có thể dẫn đến xơ gan mất bù. Viêm gan cấp đặc biệt nghiêm trọng và đôi khi có thể gây ra tử vong ở những bệnh nhân bị xơ gan mất bù.

Suy thận

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

Việc sử dụng thuốc cho bệnh nhân có $\text{CrCl} \geq 15$ ml/phút và < 30 ml/phút dựa trên những dữ liệu được động học hạn chế. Có rất ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của thuốc ở bệnh nhân nhiễm HBV với $\text{CrCl} < 15$ ml/phút đang chạy thận nhân tạo.

Không khuyến cáo sử dụng thuốc cho những bệnh nhân có $\text{CrCl} < 15$ ml/phút và không chạy thận nhân tạo.

Độc tính trên thận

Nguy cơ nhiễm độc thận do sử dụng tenofovir alafenamid lâu dài là khó tránh khỏi.



Chức năng thận nên được đánh giá ở tất cả các bệnh nhân trước hoặc khi bắt đầu điều trị bằng tenofovir alafenamid và nó cũng cần được theo dõi 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 ống thận đoạn gần, nên xem xét việc ngừng sử dụng thuốc.

Bệnh nhân nhiễm đồng thời HBV với virus viêm gan C và 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 và D. Cần tuân thủ theo hướng dẫn điều trị viêm gan C.

Nhiễm đồng thời HBV và HIV

Xét nghiệm kháng thể HIV nên được đề nghị cho tất cả các bệnh nhân nhiễm HBV bị nhiễm HIV-1 trước đó trước khi bắt đầu điều trị với thuốc. Ở những bệnh nhân nhiễm đồng thời HBV và HIV, thuốc nên được dùng đồng thời với các thuốc điều trị HIV khác để đảm bảo bệnh nhân có phác đồ điều trị thích hợp.

Dùng đồng thời với các thuốc khác

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

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

Dùng đồng thời tenofovir alafenamid với các chất ức chế mạnh P-gp (ví dụ itraconazol và ketoconazol) có thể làm tăng nồng độ tenofovir alafenamid trong huyết tương. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.

Trong thuốc có chứa tá dược:

Lactose monohydrat: Bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactose Lapp hoặc rối loạn hấp thu glucose – galactose không nên sử dụng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai:

Không có hoặc có dữ liệu hạn chế về việc sử dụng tenofovir alafenamid cho phụ nữ có thai. Tuy nhiên có một số lượng lớn phụ nữ mang thai sử dụng tenofovir disoproxil fumarat không có dị tật trên trẻ sơ sinh.

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác động 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.

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

Thuốc không 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.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

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

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

Các thuốc có thể ảnh hưởng tới tenofovir alafenamid



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

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 tenofovir alafenamid.

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*. 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 *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 chống đông được cho 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 tenofovir alafenamid.

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, q.d.)	Midazolam ↔ C _{max} 1,02 (0,92, 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04, 1,23)	Không cần hiệu chỉnh liều (đường uống hoặc đường tiêm)
Midazolam ^d (1 mg IV, s.d.) Tenofovir alafenamid ^c (25 mg đường uống, q.d.)	Midazolam ↔ C _{max} 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	

angtamthuc.com/

Thuốc chống trầm cảm		
Sertralin (50 mg đường uống, s.d.) Tenofovir alafenamid ^e (10 mg đường uống, q.d.)	Tenofovir alafenamid ↔ Cmax 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03) Tenofovir ↔ Cmax 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ Cmin 1,01 (0,99, 1,03)	 Không cần hiệu chỉnh liều cả 2 thuốc
Sertralin (50 mg đường uống, s.d.) Tenofovir alafenamid ^e (10 mg đường uống, q.d.)	Sertralin ↔ Cmax 1,14 (0,94, 1,38) ↔ 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 vi sinh vật		
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 2 thuốc
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamid ^f (25 mg đường uống, q.d.)	Ledipasvir ↔ Cmax 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ Cmin 1,02 (0,98, 1,07) Sofosbuvir ↔ Cmax 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09) GS-331007g ↔ Cmax 1,08 (1,05, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ Cmin 1,10 (1,07, 1,12) Tenofovir alafenamid ↔ Cmax 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40)	Không cần hiệu chỉnh liều tenofovir, ledipasvir/sofosbuvir

	Tenofovir ↑ Cmax 1,62 (1,56, 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69, 1,81) ↑ Cmin 1,85 (1,78, 1,92)	
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
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg) đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamid^f (25 mg đường uống, q.d.)	Sofosbuvir ↔ Cmax 0,95 (0,86, 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,06) GS-331007g ↔ 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)	Không cần hiệu chỉnh liều
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 ^c (25 mg đường uống, q.d.)	Tenofovir alafenamid ↔ Cmax 0,93 (0,72, 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,19) Tenofovir ↑ Cmax 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ Cmin 3,21 (2,90, 3,54) Darunavir ↔ Cmax 1,02 (0,96, 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ Cmin 0,97 (0,82, 1,15) Cobicistat ↔ Cmax 1,06 (1,00, 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03, 1,15) ↔ Cmin 1,11 (0,98, 1,25)	Không nên sử dụng đồng thời
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamid ^c (10 mg đường uống, s.d.)	Tenofovir alafenamid ↑ Cmax 1,42 (0,96, 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84, 1,35) Tenofovir ↑ Cmax 2,42 (1,98, 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54, 2,72) Darunavir ↔ Cmax 0,99 (0,91, 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ Cmin 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 ↑ Cmax 2,19 (1,72, 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17, 1,85) Tenofovir ↑ Cmax 3,75 (3,19, 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50, 4,96) Lopinavir ↔ Cmax 1,00 (0,95, 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92, 1,09)	Không nên sử dụng đồng thời



	↔ Cmin 0,98 (0,85, 1,12)	
Tipranavir/ritonavir	Tương tác không được nghiên cứu Dự đoán : ↓ Tenofovir alafenamid	Không nên sử dụng đồng thời
Thuốc kháng virus HIV - ức chế integrase		
Dolutegravir (50 mg đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamid ^c (10 mg đường uống, s.d.)	Tenofovir alafenamid ↑ Cmax 1,24 (0,88, 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48) Tenofovir ↔ Cmax 1,10 (0,96, 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47) Dolutegravir ↔ Cmax 1,15 (1,04, 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08) ↔ Cmin 1,05 (0,97, 1,13)	Không cần hiệu chỉnh liều
Raltegravir	Tương tác không được nghiên cứu Dự đoán : ↔ Tenofovir alafenamid ↔ Raltegravir	Không cần hiệu chỉnh liều
Thuốc kháng virus HIV - NNRTIs		
Efavirenz (600 mg đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamid ^h (40 mg đường uống, q.d.)	Tenofovir alafenamid ↓ Cmax 0,78 (0,58, 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1,02) Tenofovir ↓ Cmax 0,75 (0,67, 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ Cmin 0,82 (0,75, 0,89) Expected: ↔ Efavirenz	Không cần hiệu chỉnh liều
Nevirapin	Tương tác không được nghiên cứu Dự đoán : ↔ Tenofovir alafenamid ↔ Nevirapine	Không cần hiệu chỉnh liều
Rilpivirin (25 mg đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamid (25 mg đường uống, q.d.)	Tenofovir alafenamid ↔ Cmax 1,01 (0,84, 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,09) Tenofovir ↔ Cmax 1,13 (1,02, 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ Cmin 1,18 (1,13, 1,23) Rilpivirin ↔ Cmax 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06)	Không cần hiệu chỉnh liều

	↔ Cmin 1,13 (1,04, 1,23)	
Thuốc kháng virus HIV - đối kháng thụ thể CCR5		
Maraviroc	Tương tác không được nghiên cứu Dự đoán : ↔ Tenofovir alafenamid ↔ Maraviroc	Không cần hiệu chỉnh liều
Nguồn gốc thảo dược		
St. John's wort (Hypericum perforatum)	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.) Ethinylestradiol (0.025 mg đường uống, q.d.) Tenofovir alafenamid ^c (25 mg đường uống, q.d.)	Norelgestromin ↔ Cmax 1,17 (1,07, 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07, 1,17) ↔ Cmin 1,16 (1,08, 1,24) Norgestrel ↔ Cmax 1,10 (1,02, 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01, 1,18) ↔ Cmin 1,11 (1,03, 1,20) Ethinylestradiol ↔ Cmax 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ Cmin 1,02 (0,93, 1,12)	Không cần hiệu chỉnh liều



- Tất cả các nghiên cứu được thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh.
- Giới hạn từ 73% - 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 liều cố định kết hợp emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovir alafenamid.
- Các chất chuyển hóa nucleosid chiếm ưu thế của sofosbuvir.

h. Nghiên cứu được thực hiện với tenofovir alafenamid 40 mg và emtricitabin 200 mg.

i. 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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

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 ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$) ; Hiếm gặp ($\geq 1/10\ 000$ đến $< 1/1000$) ; Rất hiếm gặp ($< 1/10\ 000$), Chưa biết (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 tiêu hóa</i>	
Thường gặp	Tiêu chảy, nôn, buồn nôn, đau bụng, trướng bụng, đầy hơi
<i>Rối loạn toàn thân và tai vị trí sử dụng thuốc</i>	
Thường gặp	Mệt mỏi
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	
Rất thường gặp	Đau đầu
Thường gặp	Chóng mặt
<i>Rối loạn da và các mô dưới da</i>	
Thường gặp	Phát ban, ngứa
<i>Rối loạn gan mật</i>	
Thường gặp	Tăng ALT
<i>Rối loạn cơ và mô liên kết</i>	
Thường gặp	Đau khớp

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Nếu quá liều bệnh nhân cần được theo dõi về các độc tính.

Cách xử trí : Điều trị quá liều bằng cách sử dụng các biện pháp hỗ trợ điều trị, 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.

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 của tenofovir (có cấu trúc tương tự 2'-deoxyadenosin monophosphat). Tenofovir alafenamid được hấp thu nhờ cơ chế vận chuyển thụ động và vận chuyển nhờ OATP1B1 và OATP1B3. Thuốc bị thủy phân thành tenofovir bởi carboxylesterase-1 và tiếp tục bị phosphoryl hóa bởi các men của tế bào để chuyển thành dạng tenofovir diphosphat. Tenofovir diphosphat ngăn chặn sự sao chép ngược ADN của virus dẫn đến sự gián đoạn chuỗi ADN.

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 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 đại diện cho kiểu gen A-H. Giá trị EC₅₀ 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 lớn hơn 44.400 nM.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi sử dụng đường uống ở điều kiện nhịn ăn, nồng độ thuốc trong huyết tương đạt tối đa sau 0,48 giờ. Nghiên cứu dược động học pha 3, AUC₀₋₂₄ của tenofovir alafenamid (N = 698) và tenofovir (N = 856) là 0,22 µg x hr/ml và 0,32 µg x hr/ml. C_{max} của nhóm sử dụng tenofovir alafenamid và

tenofovir là 0,18 và 0,22 µg/ml. Sử dụng đơn liều thuốc với bữa ăn có nhiều chất béo làm tăng hấp thu 65%.

Phân bố

Khoảng 80% thuốc liên kết protein huyết tương. 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, khoảng 80% liều dùng. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy tenofovir alafenamid được chuyển hóa thành tenofovir (chất chuyển hóa chính) thông qua carboxylesterase-1 ở gan, và bởi cathepsin A trong PBMCs và đại thực bào. Trong nghiên cứu *in vivo* tenofovir alafenamid bị thủy phân trong tế bào thành tenofovir, sau đó tiếp tục bị phosphoryl hóa thành chất có hoạt tính là tenofovir diphosphat.

Nghiên cứu *in vivo*, 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 < 1% liều dùng. Tenofovir alafenamid được thải trừ chủ yếu bằng việc chuyển hóa thành tenofovir. Thời gian bán thải của tenofovir alafenamid và tenofovir là 0,51 và 32,37 giờ. Tenofovir được bài tiết qua thận bằng cơ chế kết hợp lọc cầu thận và bài tiết chọn lọc qua ống cầu thận.

Các đối tượng đặc biệt

Độ tuổi, giới tính và chủng tộc

Không có sự khác nhau đáng kể về dược động học.

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. Tỷ lệ thuốc liên kết protein huyết tương tương tự nhau.

Bệnh nhân suy thận

Không có sự thay đổi trong dược động học ở bệnh nhân suy thận.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Vì 10 viên. Hộp 3 vi, hộp 6 vi và hộp 10 vi.

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

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Thuốc sản xuất theo TCCS.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC



CÔNG TY CỔ PHẦN SẢN XUẤT - THƯƠNG MẠI DƯỢC PHẨM ĐÔNG NAM
Lô 2A, Đường 1A - KCN Tân Tạo, P. Tân Tạo A, Q. Bình Tân - TP. HCM
ĐT: (028) 3754.1748, (028) 3754.1749; FAX: (028) 3754.1750.

**CÔNG TY CỔ PHẦN SẢN XUẤT - THƯƠNG MẠI
DƯỢC PHẨM ĐÔNG NAM**



VÕ TẤN LỘC