

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

FORVIBEST Viên nén bao phim

Tenofovir alafenamid 25 mg



Đề xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất

Mỗi viên nén bao phim chứa: Tenofovir alafenamid (dưới dạng Tenofovir alafenamid fumarat) 25 mg

Thành phần tá dược: D-Mannitol, Magnesi oxyd, Low-substituted hydroxypropoyl cellulose, Magnesi stearat, Opadry AMB II 88A220029 Yellow (Polyvinyl alcohol, Talc, Titanium dioxide, Glyceryl mono and dicaprylocaprate, Sodium lauryl sulfate, Iron oxide yellow, Iron oxide red).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim hình tròn, màu vàng, một mặt có khắc chữ “UT”, mặt kia khắc chữ “CL”.

CHỈ ĐỊNH

FORVIBEST được chỉ định trong điều trị triệu chứng viêm gan B mạn tính ở người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên có cân nặng ≥ 35 kg).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liệu pháp này cần được bắt đầu bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong kiểm soát bệnh viêm gan B mạn tính.

Liều dùng

Người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên với cân nặng ≥ 35 kg): 1 viên mỗi ngày.

Ngừng điều trị

Việc ngừng điều trị có thể xem xét như sau:

- Ở những bệnh nhân có HBeAg dương tính, không bị xơ gan: Tiến hành điều trị ít nhất 6-12 tháng sau khi xác định có huyết thanh chuyển đổi HBe (HBeAg âm tính, không phát hiện được ADN của virus viêm gan B và xuất hiện kháng thể anti-HBe) hoặc tới khi có huyết thanh chuyển đổi HBs hoặc khi thấy thuốc mất tác dụng. Khuyến cáo thường xuyên đánh giá lại sau khi ngừng điều trị để phát hiện virus tái phát.
- Ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính, không bị xơ gan: Cần điều trị ít nhất cho đến khi có huyết thanh chuyển đổi HBs hoặc đến khi có bằng chứng thuốc không còn tác dụng. Khi điều trị kéo dài hơn 2 năm, nên thường xuyên đánh giá lại để chắc chắn rằng việc tiếp tục liệu pháp vẫn phù hợp với bệnh nhân.

Quên liều dùng thuốc

Nếu bệnh nhân quên một liều, uống ngay khi nhớ ra (nếu thời gian chưa quá 18 giờ kể từ thời điểm thường dùng) và uống liều tiếp theo như bình thường. Nếu thời gian vượt quá 18 giờ thì không uống liều đã quên và uống liều tiếp theo như bình thường.

Nếu bệnh nhân bị nôn trong vòng 1 giờ sau khi uống thuốc, bệnh nhân cần uống thêm 1 viên khác. Nếu bệnh nhân bị nôn sau khi uống thuốc hơn 1 giờ, không cần dùng thêm viên nữa.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

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

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều tenofovir alafenamid ở những bệnh nhân người lớn hoặc thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên với cân nặng ≥ 35 kg) và có độ thanh thải creatinin ước tính (Cr_{Cl}) ≥ 15 ml/phút hoặc ở những bệnh nhân có $Cr_{Cl} < 15$ ml/phút đang chạy thận nhân tạo.

Vào những ngày chạy thận nhân tạo, nên sử dụng thuốc sau khi hoàn thành quá trình chạy thận.

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

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều tenofovir alafenamid ở bệnh nhân suy gan.

Trẻ em

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

Cách dùng

Dùng đường uống, nên dùng thuốc cùng với thức ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân quá mẫn với tenofovir alafenamid fumarat hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Lây truyền virus viêm gan B (HBV)

Bệnh nhân phải được khuyến cáo rằng tenofovir alafenamid không ngăn ngừa nguy cơ lây truyền virus viêm gan B (HBV) cho người khác qua đường tình dục hoặc đường máu. Các biện pháp phòng ngừa thích hợp phải tiếp tục được sử dụng.

Bệnh nhân bị bệnh gan mất bù

Không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir alafenamid ở bệnh nhân nhiễm HBV bị bệnh gan mất bù và có điểm số Child Pugh Turcotte (CPT) > 9 (tức là loại C). Những bệnh nhân này có nguy cơ cao gặp các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng lên gan hoặc thận. Do đó, các thông số về gan mật và thận nên được theo dõi chặt chẽ ở nhóm bệnh nhân này.

Đợt cấp của bệnh viêm gan

Bùng phát trong điều trị

Đợt cấp tự phát ở bệnh viêm gan B mạn tính là tương đối phổ biến và được đặc trưng bởi sự gia

tăng thoáng qua alanin aminotransferas (ALT) trong huyết thanh. Sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng virus, ALT huyết thanh có thể tăng ở một vài bệnh nhân. Trong các bệnh nhân có bệnh gan còn bù, sự gia tăng ALT huyết thanh nói chung không đi kèm với tăng nồng độ bilirubin huyết thanh hoặc sự mất bù gan. Các bệnh nhân xơ gan có nguy cơ cao bị mất bù ở gan sau đợt cấp của viêm gan, và vì vậy nên được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị.

Bùng phát sau khi ngừng điều trị

Đợt kịch phát cấp của viêm gan đã được báo cáo ở các bệnh nhân đã ngừng điều trị viêm gan B, thường liên quan đến sự tăng nồng độ ADN HBV trong huyết tương. Phần lớn các trường hợp là tự thoái lui nhưng đợt cấp nặng, bao gồm cả tử vong, có thể xảy ra sau khi ngừng điều trị viêm gan B. Chức năng gan phải được theo dõi trong khoảng thời gian lặp lại về cả lâm sàng và xét nghiệm trong ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị viêm gan B. Nếu thích hợp, việc tiếp tục điều trị viêm gan B có thể được bảo đảm.

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

Suy thận

Bệnh nhân với độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút

Việc sử dụng tenofovir alafenamid một lần mỗi ngày ở bệnh nhân có $Cr_{Cl} \geq 15$ 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 thuốc kháng virus khác sang tenofovir alafenamid trong một nghiên cứu lâm sàng nhân mở đang tiến hành trên những bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính bị ức chế về mặt virus học. Có rất ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir alafenamid ở bệnh nhân nhiễm HBV có $Cr_{Cl} < 15$ ml/phút đang chạy thận nhân tạo mạn tính.

Không sử dụng tenofovir alafenamid ở những bệnh nhân có $Cr_{Cl} < 15$ ml/phút không chạy thận.

Độc tính trên thận

Không thể loại trừ nguy cơ tiềm ẩn độc tính trên thận do phơi nhiễm mạn tính tenofovir ở mức thấp khi dùng tenofovir alafenamid.

Khuyến cáo cần đánh giá chức năng thận ở tất cả các bệnh nhân trước hoặc khi bắt đầu điều trị bằng tenofovir alafenamid và theo dõi trong suốt quá trình điều trị sao cho 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, nên xem xét việc ngừng dùng tenofovir alafenamid.

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

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

Bệnh nhân nhiễm đồng thời viêm gan B và HIV

Đề nghị kiểm tra kháng thể HIV đối với tất cả các bệnh nhân nhiễm HBV mà chưa biết về tình trạng nhiễm HIV-1 trước khi bắt đầu điều trị với tenofovir alafenamid. Ở những bệnh nhân nhiễm đồng thời HBV và HIV, nên sử dụng tenofovir alafenamid cùng với các thuốc kháng retrovirus khác để đảm bảo rằng bệnh nhân nhận được phác đồ thích hợp cho điều trị HIV.

Sử dụng đồng thời với các thuốc khác.

Không sử dụng đồng thời viên nén bao phim Forvibest với các thuốc có chứa tenofovir alafenamid, tenofovir disoproxil hoặc adefovir dipivoxil.

Không sử dụng đồng thời tenofovir alafenamid với thuốc chống co giật (ví dụ carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital và phenytoin), thuốc kháng mycobacterium (ví dụ 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 chất ức chế mạnh P-gp (ví dụ itraconazol và ketoconazol) có thể tăng nồng độ tenofovir alafenamid trong huyết tương. Không khuyến cáo việc sử dụng đồng thời này.

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

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu hoặc số lượng dữ liệu hạn chế (ít hơn 300 kết quả mang thai) về việc sử dụng tenofovir alafenamid ở phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, một lượng lớn dữ liệu trên phụ nữ mang thai (hơn 1.000 phơi nhiễm) cho thấy không có dị tật cũng như độc tính đối với thai nhi/ trẻ sơ sinh liên quan đến việc sử dụng tenofovir disoproxil.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với độc tính sinh sản.

Việc sử dụng tenofovir alafenamid có thể được xem xét trong thời kỳ mang thai, nếu cần thiết.

Cho con bú

Vẫn chưa biết liệu tenofovir alafenamid có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu trên động vật, người ta đã chỉ ra rằng tenofovir được tiết vào sữa. Chưa có đủ thông tin về ảnh hưởng của tenofovir lên trẻ sơ sinh/ trẻ nhỏ.

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

Khả năng sinh sản

Chưa có dữ liệu trên người về ảnh hưởng của tenofovir alafenamid đối với khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra ảnh hưởng có hại của tenofovir alafenamid đối với khả năng sinh sản.

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

Tenofovir alafenamid không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Thông báo cho bệnh nhân về tình trạng chóng mặt đã được báo cáo khi điều trị với tenofovir alafenamid.

TƯƠNG TÁC THUỐC

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

Không nên dùng chung viên nén bao phim Forvibest với các thuốc có chứa tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamid hoặc adefovir dipivoxil.

Các thuốc có thể ảnh hưởng đến tenofovir alafenamid

Tenofovir alafenamid được vận chuyển bởi P-gp và protein kháng ung thư vú (BCRP). Các thuốc cảm ứng P-gp (ví dụ rifampicin, rifabutin, carbamazepin, phenobarbital hoặc St. John's wort) được

cho là sẽ làm giảm nồng độ tenofovir alafenamid trong huyết tương, có thể làm mất tác dụng điều trị của tenofovir alafenamid. Không sử dụng đồng thời các thuốc này với tenofovir alafenamid.

Dùng đồng thời tenofovir alafenamid với các thuốc ức chế P-gp và BCRP có thể làm tăng nồng độ tenofovir alafenamid trong huyết tương. Không khuyến cáo dùng đồng thời các chất ức chế mạnh P-gp với tenofovir alafenamid.

Tenofovir alafenamid là chất nền của OATP1B1 và OATP1B3 *in vitro*. Sự 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 trên các thuốc khác

Tenofovir alafenamid không phải là chất ức chế CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 hoặc CYP2D6 *in vitro*. Nó không phải là chất ức chế hoặc chất cảm ứng CYP3A *in vivo*.

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

Thông tin tương tác thuốc giữa tenofovir alafenamid với các thuốc có khả năng dùng phối hợp

Thuốc chống co giật

Carbamazepin: Không nên dùng đồng thời vì có thể làm giảm C_{max} của tenofovir alafenamid.

Oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin: Không khuyến cáo dùng đồng thời với tenofovir alafenamid.

Midazolam: Không cần điều chỉnh liều midazolam (uống hoặc tiêm tĩnh mạch) khi dùng đồng thời tenofovir alafenamid với midazolam. Không có thay đổi về AUC hoặc C_{max} của tenofovir alafenamid.

Thuốc chống trầm cảm

Sertralin: Không cần điều chỉnh liều tenofovir alafenamid hoặc sertralin vì C_{max} và AUC của 2 thuốc này đều không thay đổi.

Thuốc kháng nấm

Itraconazol, ketoconazol: Không nên dùng đồng thời.

Thuốc kháng mycobacterium

Rifampicin, rifapentin, rifabutin: Không nên dùng đồng thời.

Thuốc kháng virus HCV

Sofosbuvir: Không cần điều chỉnh liều tenofovir alafenamid hoặc sofosbuvir.

Ledipasvir/sofosbuvir dạng phối hợp: Không cần điều chỉnh liều tenofovir alafenamid hoặc ledipasvir/sofosbuvir.

Sofosbuvir/velpatasvir dạng phối hợp: Không cần điều chỉnh liều tenofovir alafenamid hoặc sofosbuvir/velpatasvir.

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir dạng phối hợp: Không cần điều chỉnh liều tenofovir alafenamid hoặc sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

Thuốc kháng virus HIV - Thuốc ức chế men protease

Atazanavir/cobicistat dạng phối hợp, Atazanavir/ritonavir dạng phối hợp, Lopinavir /ritonavir dạng

phối hợp: Không nên dùng đồng thời vì có thể làm giảm C_{max} và AUC của tenofovir alafenamid.

Darunavir/cobicistat dạng phối hợp, Darunavir/ritonavir dạng phối hợp: Không nên dùng đồng thời vì có thể làm giảm C_{max} và AUC của tenofovir.

Tipranavir/ritonavir dạng phối hợp: Không nên dùng đồng thời.

Thuốc kháng virus HIV - Thuốc ức chế integrase

Dolutegravir: Không cần điều chỉnh liều tenofovir alafenamid hoặc dolutegravir.

Raltegravir: Không cần điều chỉnh liều tenofovir alafenamid hoặc raltegravir.

Thuốc kháng virus HIV – Các chất ức chế men sao chép ngược không phải nucleosid

Efavirenz, nevirapin, rilpivirin: Không cần điều chỉnh liều tenofovir alafenamid hoặc efavirenz hoặc nevirapin hoặc rilpivirin.

Thuốc kháng virus HIV - Chất đối kháng thụ thể CCR5

Maraviroc: Không cần điều chỉnh liều tenofovir alafenamid hoặc maraviroc.

Thực phẩm bổ sung từ dược liệu

St. John's wort (*Hypericum perforatum*): Không nên dùng đồng thời do có thể làm giảm nồng độ tenofovir alafenamid trong huyết tương.

Thuốc tránh thai đường uống

Norgestimat, ethinylestradiol: Không cần điều chỉnh liều tenofovir alafenamid hoặc norgestimat hoặc ethinylestradiol.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Đánh giá các tác dụng không mong muốn dựa trên dữ liệu an toàn tổng hợp từ 2 nghiên cứu giai đoạn 3 có đối chứng, trong đó 866 bệnh nhân nhiễm virus HBV có nồng độ ALT huyết thanh cao dùng tenofovir alafenamid 25 mg một lần mỗi ngày trong mô hình mù đôi cho đến Tuần 96 (thời gian trung bình sử dụng thuốc của nghiên cứu được làm mù là 104 tuần) và từ kinh nghiệm hậu mãi. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là nhức đầu (12%), buồn nôn (6%) và mệt mỏi (6%). Sau Tuần 96, bệnh nhân vẫn điều trị hoặc là làm mù như ban đầu hoặc dùng tenofovir alafenamid nhãn mờ. Đã ghi nhận có sự thay đổi trong các xét nghiệm lipid. Không có tác dụng không mong muốn bổ sung nào đối với tenofovir alafenamid được xác định từ Tuần 96 đến Tuần 144 trong giai đoạn mù đôi và trong nhóm nhỏ các đối tượng được điều trị tenofovir alafenamid nhãn mờ.

Trong nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên có kiểm soát ở những đối tượng bị ức chế về mặt virus học chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamid 25 mg (N = 243), đã ghi nhận có sự thay đổi trong các xét nghiệm lipid.

Tóm tắt các tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn của thuốc sau đây đã được xác định ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính khi dùng tenofovir alafenamid. Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây sắp xếp theo hệ cơ quan và theo tần suất dựa trên phân tích Tuần 96.

Rất thường gặp, ADR > 1/10

Rối loạn hệ thần kinh: Đau đầu.

Thường gặp, ADR > 1/100

Rối loạn hệ thần kinh: Chóng mặt.

Rối loạn tiêu hóa: Tiêu chảy, nôn, buồn nôn, đau bụng, chướng bụng, đầy hơi.

Rối loạn gan mật: Tăng ALT.

Rối loạn da và mô dưới da: Phát ban, ngứa.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Đau khớp.

Rối loạn chung: Mệt mỏi.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Rối loạn da và mô dưới da: Phù mạch¹, mày đay¹.

¹ Tác dụng không mong muốn được xác định thông qua giám sát hậu mãi đối với các sản phẩm chứa tenofovir alafenamid.

Các thông số trao đổi chất

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

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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

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

Tenofovir được loại bỏ hiệu quả bằng thẩm tách máu với hệ số chiết xuất xấp xỉ 54%. Hiện chưa biết liệu tenofovir có thể được loại bỏ bằng thẩm phân phúc mạc hay không.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus dùng toàn thân, ức chế men sao chép ngược nucleosid và nucleotid.

Mã ATC: J05AF13.

Cơ chế tác động

Tenofovir alafenamid là tiền chất phosphonamidat của tenofovir (chất tương tự 2'-deoxyadenosin monophosphat). Tenofovir alafenamid đi vào tế bào gan nguyên phát bằng cách khuếch tán thụ động và hấp thu ở gan bởi kênh vận chuyển OATP1B1 và OATP1B3. Tenofovir alafenamid chủ yếu được thủy phân tạo thành tenofovir bởi carboxylesterase 1 ở tế bào gan nguyên phát. Tenofovir nội bào sau đó được phosphoryl hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý là tenofovir diphosphat. Tenofovir diphosphat ức chế sự sao chép của HBV thông qua sự kết hợp vào ADN của virus bởi men sao chép ngược của HBV, dẫn đến kết thúc chuỗi ADN.

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

Hoạt tính kháng virus

Hoạt tính kháng virus của tenofovir alafenamid được đánh giá trong tế bào HepG2 dựa trên bảng

phân lập lâm sàng HBV đại diện cho kiểu gen A-H. Giá trị EC_{50} (nồng độ hiệu quả 50%) đối với tenofovir alafenamid nằm trong khoảng từ 34,7 đến 134,4 nM, với EC_{50} trung bình tổng thể là 86,6 nM. Giá trị CC_{50} (nồng độ gây độc tế bào 50%) trong tế bào HepG2 là > 44.400 nM.

Kháng thuốc

Ở những bệnh nhân dùng tenofovir alafenamid, phân tích trình tự được thực hiện trên cơ sở kết hợp và phân lập điều trị HBV cho bệnh nhân đã trải qua đợt virus tăng vọt (2 lần liên tiếp ADN HBV ≥ 69 IU/ml sau khi < 69 IU/ml, hoặc $1,0 \log_{10}$ hoặc tăng cao hơn ADN HBV từ điểm thấp nhất) hoặc bệnh nhân có ADN HBV ≥ 69 IU/ml ở Tuần 48, hoặc Tuần 96 hoặc khi ngừng thuốc sớm tại hoặc sau Tuần 24.

Trong một phân tích tổng hợp các bệnh nhân dùng tenofovir alafenamid ở Tuần 48 (N = 20) và Tuần 96 (N = 72), không có sự thay thế amino acid nào liên quan đến việc kháng tenofovir alafenamid được xác định ở những chủng phân lập này (phân tích kiểu gen và kiểu hình).

Ở những bệnh nhân dùng tenofovir alafenamid (TAF) sau khi chuyển từ điều trị tenofovir disoproxil (TDF) để ức chế virus, qua 96 tuần điều trị bằng tenofovir alafenamid, một bệnh nhân trong nhóm TAF-TAF đã trải qua một đợt blip virus (một lần ADN HBV ≥ 69 IU/ml) và một bệnh nhân trong nhóm TDF-TAF đã trải qua đợt virus tăng vọt. Không có sự thay thế amino acid nào của HBV liên quan đến kháng TAF hoặc TDF được phát hiện trong 96 tuần điều trị.

Đề kháng chéo

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống tenofovir alafenamid khi đói ở người lớn bị viêm gan B mạn tính, nồng độ đỉnh trong huyết tương của tenofovir alafenamid đạt được khoảng 0,48 giờ sau khi uống. Dựa trên phân tích dược động học quần thể Pha 3 ở những đối tượng bị viêm gan B mạn tính, AUC_{0-24} trung bình ở trạng thái ổn định của tenofovir alafenamid (N = 698) và tenofovir (N = 856) tương ứng là 0,22 $\mu\text{g.h/ml}$ và 0,32 $\mu\text{g.h/ml}$. C_{max} ở trạng thái ổn định của tenofovir alafenamid và tenofovir lần lượt là 0,18 và 0,02 $\mu\text{g/ml}$. Liên quan đến tình trạng lúc đói, sử dụng tenofovir alafenamid liều đơn với bữa ăn giàu chất béo làm tăng 65% nồng độ tenofovir alafenamid.

Phân bố

Tỷ lệ gắn kết protein huyết tương ở người của tenofovir alafenamid trong các mẫu thu thập được từ các nghiên cứu lâm sàng là khoảng 80%. Tỷ lệ gắn kết protein huyết tương ở người của tenofovir ít hơn 0,7% và không phụ thuộc vào nồng độ trong khoảng liều từ 0,01 – 25 $\mu\text{g/ml}$.

Chuyển hóa

Chuyển hóa là con đường thải trừ chính của tenofovir alafenamid ở người, chiếm > 80% của liều đường uống. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tenofovir alafenamid được chuyển hóa thành tenofovir (chất chuyển hóa chính) bởi carboxylesterase-1 trong tế bào gan; và bằng cathepsin A trong tế bào đơn nhân từ máu ngoại vi (PBMC) và đại thực bào. *In vivo*, tenofovir alafenamid được thủy phân trong tế bào để tạo thành tenofovir (chất chuyển hóa chính), được phosphoryl hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính, tenofovir diphosphat.

In vitro, tenofovir alafenamid không được chuyển hóa bởi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 hoặc CYP2D6. Tenofovir alafenamid được chuyển hóa rất ít bởi CYP3A4.

Thải trừ

Sự bài tiết qua thận của tenofovir alafenamid không chuyển hóa là con đường thải trừ phụ với < 1% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu. Tenofovir alafenamid được thải trừ chủ yếu sau khi chuyển hóa thành tenofovir. Tenofovir alafenamid và tenofovir có thời gian bán thải trong huyết tương trung bình lần lượt là 0,51 và 32,37 giờ. Tenofovir được thải trừ khỏi cơ thể qua thận bằng cả quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết chủ động ở ống thận.

Tuyến tính/ không tuyến tính

Nồng độ của tenofovir alafenamid tỷ lệ với liều dùng với khoảng liều từ 8 đến 125 mg.

Dược động học ở những quần thể đặc biệt

Tuổi, giới tính và dân tộc

Không có sự khác biệt có liên quan lâm sàng về dược động học theo tuổi hoặc dân tộc. Sự 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, tổng nồng độ tenofovir alafenamid và tenofovir trong huyết tương thấp hơn nồng độ ở những bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Khi được hiệu chỉnh về sự gắn kết với protein, nồng độ tenofovir alafenamid không liên kết (tự do) trong huyết tương ở người suy gan nặng và chức năng gan bình thường là tương tự nhau.

Suy thận

Quan sát thấy không có sự khác biệt liên quan về mặt lâm sàng dược động học của tenofovir alafenamid hoặc tenofovir giữa người khỏe mạnh và bệnh nhân suy thận nặng (Cr_{Cl} ước tính > 15 nhưng < 30 ml/ phút) trong các nghiên cứu về tenofovir alafenamid.

Ở những đối tượng có ESRD (độ thanh thải creatinin ước tính < 15 ml/ phút) đang chạy thận nhân tạo mạn tính được dùng tenofovir alafenamid (N = 5), nồng độ tenofovir cao hơn đáng kể so với những đối tượng có chức năng thận bình thường. Quan sát thấy không có sự khác biệt liên quan về mặt lâm sàng dược động học của tenofovir alafenamid ở những bệnh nhân bị ESRD đang chạy thận nhân tạo mạn tính so với những người có chức năng thận bình thường.

Trẻ em

Dược động học của tenofovir alafenamid và tenofovir đã được đánh giá ở thanh thiếu niên nhiễm HIV-1 chưa từng điều trị, đã dùng tenofovir alafenamid (10 mg) cùng với dạng viên kết hợp liều cố định chứa elvitegravir, cobicistat và emtricitabin. Quan sát thấy không có sự khác biệt liên quan về mặt lâm sàng dược động học của tenofovir alafenamid hoặc tenofovir giữa các đối tượng nhiễm HIV-1 vị thành niên và người lớn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

10 Viên nén bao phim/ Vi x 3 Vi/ Túi nhôm/ Hộp.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Trong bao bì kín. Ở nhiệt độ phòng không quá 30°C.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng ghi trên hộp.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

TCCS.

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Sản xuất tại

CÔNG TY CỔ PHẦN KOREA UNITED PHARM. INT'L

Số 2A, Đại lộ Tự Do, Khu công nghiệp Việt Nam - Singapore, Phường Thuận Giao, Thành phố Thuận An, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

 Phó Tổng Giám Đốc
cơ sở sản xuất và đăng ký thuốc



Kwon, Young Sam
Dep. Gen. Director

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Rx This drug should be used only under prescription.

FORVIBEST Film-coated tablet

Tenofovir alafenamide 25 mg



Keep out of reach of children.

Read & Administration carefully before using.

For any more information, please consult your doctor.

COMPOSITION

Active ingredient

Each film-coated tablet contains: Tenofovir alafenamide (as Tenofovir alafenamide fumarate) 25 mg

Excipients: D-Mannitol, Magnesium oxide, Low-substituted hydroxypropoyl cellulose, Magnesium stearate, Opadry AMB II 88A220029 Yellow (Polyvinyl alcohol, Talc, Titanium dioxide, Glyceryl mono and dicaprylocaprate, Sodium lauryl sulfate, Iron oxide yellow, Iron oxide red).

PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

Description: Yellow, round film-coated tablet, engraved with "UT" on one side and "CL" on the other side.

INDICATIONS

FORVIBEST is indicated for the treatment of chronic hepatitis B in adults and adolescents (aged 12 years and older with bodyweight at least 35 kg).

POSODOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

Therapy should be initiated by a physician experienced in the management of chronic hepatitis B.

Posology

Adults and adolescents (aged 12 years and older with body weight at least 35 kg): one tablet once daily.

Treatment discontinuation

Treatment discontinuation may be considered as follows:

- In HBeAg-positive patients without cirrhosis, treatment should be administered for at least 6-12 months after HBe seroconversion (HBeAg loss and HBV DNA loss with anti-HBe detection) is confirmed or until HBs seroconversion or until there is loss of efficacy. Regular reassessment is recommended after treatment discontinuation to detect virological relapse.
- In HBeAg-negative patients without cirrhosis, treatment should be administered at least until HBs seroconversion or until there is evidence of loss of efficacy. With prolonged treatment for more than 2 years, regular reassessment is recommended to confirm that continuing the selected therapy remains appropriate for the patient.

Missed dose

If a dose is missed and less than 18 hours have passed from the time it is usually taken, the patient should take Forvibest as soon as possible and then resume their normal dosing schedule. If more than 18 hours have passed from the time it is usually taken, the patient should not take the missed dose and should simply resume the normal dosing schedule.

If the patient vomits within 1 hour of taking Forvibest, the patient should take another tablet. If the patient vomits more than 1 hour after taking Forvibest, the patient does not need to take another tablet.

Special populations

Elderly

No dose adjustment of tenofovir alafenamide is required in patients aged 65 years and older.

Renal impairment

No dose adjustment of tenofovir alafenamide is required in adults or adolescents (aged at least 12 years and of at least 35 kg body weight) with estimated creatinine clearance (Cr_{Cl}) ≥ 15 mL/min or in patients with $Cr_{Cl} < 15$ mL/min who are receiving haemodialysis.

On days of haemodialysis, tenofovir alafenamide should be administered after completion of haemodialysis treatment.

No dosing recommendations can be given for patients with $Cr_{Cl} < 15$ mL/min who are not receiving haemodialysis.

Hepatic impairment

No dose adjustment of tenofovir alafenamide is required in patients with hepatic impairment.

Paediatric population

The safety and efficacy of tenofovir alafenamide in children younger than 12 years of age, or weighing < 35 kg, have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Oral administration. Forvibest film-coated tablets should be taken with food.

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to the tenofovir alafenamide fumarate or to any of the excipients.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

HBV transmission

Patients must be advised that tenofovir alafenamide does not prevent the risk of transmission of HBV to others through sexual contact or contamination with blood. Appropriate precautions must continue to be used.

Patients with decompensated liver disease

There are limited data on the safety and efficacy of tenofovir alafenamide in HBV infected patients with decompensated liver disease and who have a Child Pugh Turcotte (CPT) score > 9 (i.e. class C). These patients may be at higher risk of experiencing serious hepatic or renal adverse reactions. Therefore, hepatobiliary and renal parameters should be closely monitored in this patient population.

Exacerbation of hepatitis

Flares on treatment

Spontaneous exacerbations in chronic hepatitis B are relatively common and are characterised by transient increases in serum alanine aminotransferase (ALT). After initiating antiviral therapy, serum ALT may increase in some patients. In patients with compensated liver disease, these increases in serum ALT are generally not accompanied by an increase in serum bilirubin concentrations or hepatic decompensation. Patients with cirrhosis may be at a higher risk for hepatic decompensation following hepatitis exacerbation, and therefore should be monitored closely during therapy.

Flares after treatment discontinuation

Acute exacerbation of hepatitis has been reported in patients who have discontinued treatment for hepatitis B, usually in association with rising HBV DNA levels in plasma. The majority of cases are self-limited but severe exacerbations, including fatal outcomes, may occur after discontinuation of treatment for hepatitis B. Hepatic function should be monitored at repeated intervals with both clinical and laboratory follow-up for at least 6 months after discontinuation of treatment for hepatitis B. If appropriate, resumption of hepatitis B therapy may be warranted.

In patients with advanced liver disease or cirrhosis, treatment discontinuation is not recommended since post-treatment exacerbation of hepatitis may lead to hepatic decompensation. Liver flares are especially serious, and sometimes fatal in patients with decompensated liver disease.

Renal impairment

Patients with creatinine clearance < 30 mL/min.

The use of tenofovir alafenamide once daily in patients with $Cr_{Cl} \geq 15$ mL/min and < 30 mL/min is based on Week 24 interim data on the efficacy and safety of switching from another antiviral regimen to tenofovir alafenamide in an ongoing open label clinical study of virologically suppressed chronic HBV-infected patients. There are very limited data on the safety and efficacy of tenofovir alafenamide in HBV-infected patients with $Cr_{Cl} < 15$ mL/min on chronic haemodialysis.

The use of tenofovir alafenamide is not recommended in patients with $Cr_{Cl} < 15$ mL/min who are not receiving haemodialysis.

Nephrotoxicity

A potential risk of nephrotoxicity resulting from chronic exposure to low levels of tenofovir due to dosing with tenofovir alafenamide cannot be excluded.

It is recommended that renal function is assessed in all patients prior to, or when initiating, therapy with tenofovir alafenamide and that it is also monitored during therapy in all patients as clinically appropriate. In patients who develop clinically significant decreases in renal function, or evidence of proximal renal tubulopathy, discontinuation of tenofovir alafenamide should be considered.

Patients co-infected with HBV and hepatitis C or D virus

There are no data on the safety and efficacy of tenofovir alafenamide in patients co-infected with hepatitis C or D virus. Coadministration guidance for the treatment of hepatitis C should be followed.

Hepatitis B and HIV co-infection

HIV antibody testing should be offered to all HBV infected patients whose HIV-1 infection status is unknown before initiating therapy with tenofovir alafenamide. In patients who are co-infected with

HBV and HIV, tenofovir alafenamide should be co-administered with other antiretroviral agents to ensure that the patient receives an appropriate regimen for treatment of HIV.

Co-administration with other medicinal products

Forvibest film-coated tablet should not be co-administered with medicinal products containing tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil or adefovir dipivoxil.

Co-administration of tenofovir alafenamide with certain anticonvulsants (e.g. carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital and phenytoin), antimycobacterials (e.g. rifampicin, rifabutin and rifapentine) or St. John's wort, all of which are inducers of P-glycoprotein (P-gp) and may decrease tenofovir alafenamide plasma concentrations, is not recommended.

Co-administration of tenofovir alafenamide with strong inhibitors of P-gp (e.g. itraconazole and ketoconazole) may increase tenofovir alafenamide plasma concentrations. Co-administration is not recommended.

USE IN PREGNANCY AND LACTATION

Pregnancy

There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of tenofovir alafenamide in pregnant women. However, a large amount of data on pregnant women (more than 1,000 exposed outcomes) indicate no malformative nor fetoneonatal toxicity associated with the use of tenofovir disoproxil.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity.

The use of tenofovir alafenamide may be considered during pregnancy, if necessary.

Breast-feeding

It is not known whether tenofovir alafenamide is secreted in human milk. However, in animal studies it has been shown that tenofovir is secreted into milk. There is insufficient information on the effects of tenofovir in newborns/ infants.

A risk to the breast-fed newborns/ infants cannot be excluded; therefore, tenofovir alafenamide should not be used during breast-feeding.

Fertility

No human data on the effect of tenofovir alafenamide on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects of tenofovir alafenamide on fertility.

EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

Tenofovir alafenamide has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. Patients should be informed that dizziness has been reported during treatment with tenofovir alafenamide.

DRUG INTERACTIONS

Interaction studies have only been performed in adults.

Forvibest film-coated tablet should not be co-administered with medicinal products containing tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide or adefovir dipivoxil.

Medicinal products that may affect tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide is transported by P-gp and breast cancer resistance protein (BCRP).

Medicinal products that are P-gp inducers (e.g., rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's wort) are expected to decrease plasma concentrations of tenofovir alafenamide, which may lead to loss of therapeutic effect of tenofovir alafenamide. Coadministration of such medicinal products with tenofovir alafenamide is not recommended.

Co-administration of tenofovir alafenamide with medicinal products that inhibit P-gp and BCRP may increase plasma concentrations of tenofovir alafenamide. Co-administration of strong inhibitors of P-gp with tenofovir alafenamide is not recommended.

Tenofovir alafenamide is a substrate of OATP1B1 and OATP1B3 *in vitro*. The distribution of tenofovir alafenamide in the body may be affected by the activity of OATP1B1 and/or OATP1B3.

Effect of tenofovir alafenamide on other medicinal products

Tenofovir alafenamide is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6 *in vitro*. It is not an inhibitor or inducer of CYP3A *in vivo*.

Tenofovir alafenamide is not an inhibitor of human uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vitro*. It is not known whether tenofovir alafenamide is an inhibitor of other UGT enzymes.

Drug interaction information for tenofovir alafenamide with potential concomitant medicinal products

Anticonvulsants

Carbamazepine: Co-administration is not recommended because it may decrease C_{max} of tenofovir alafenamide.

Oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin: Co-administration with tenofovir alafenamide is not recommended.

Midazolam: No dose adjustment of midazolam (administered orally or IV) is required when tenofovir alafenamide is co-administered with midazolam. There was no change in tenofovir alafenamide AUC or C_{max} .

Antidepressants

Sertraline: No dose adjustment of tenofovir alafenamide or sertraline is required because C_{max} and AUC of tenofovir alafenamide and sertraline are no change.

Antifungals

Itraconazole, ketoconazole: Co-administration is not recommended.

Antimycobacterials

Rifampicin, rifapentine, rifabutin: Co-administration is not recommended.

HCV antiviral agents

Sofosbuvir: No dose adjustment of tenofovir alafenamide or sofosbuvir is required.

Ledipasvir/sofosbuvir: No dose adjustment of tenofovir alafenamide or ledipasvir/sofosbuvir is required.

Sofosbuvir/velpatasvir: No dose adjustment of tenofovir alafenamide or sofosbuvir/velpatasvir is required.

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: No dose adjustment of tenofovir alafenamide or sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir is required.

HIV antiretroviral agents – Protease inhibitors

Atazanavir/cobicistat, Atazanavir/ritonavir, Lopinavir/ritonavir: Co-administration is not recommended because it may decrease C_{max} and AUC of tenofovir alafenamide.

Darunavir/cobicistat, Darunavir/ritonavir: Co-administration is not recommended because it may decrease C_{max} and AUC of tenofovir.

Tipranavir/ritonavir: Co-administration is not recommended.

HIV antiretroviral agents – Integrase inhibitors

Dolutegravir: No dose adjustment of tenofovir alafenamide or dolutegravir is required.

Raltegravir: No dose adjustment of tenofovir alafenamide or raltegravir is required.

HIV antiretroviral agents – Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors

Efavirenz, nevirapine, rilpivirine: No dose adjustment of tenofovir alafenamide or efavirenz or nevirapine or rilpivirine is required.

HIV antiretroviral agents – CCR5 receptor antagonist

Maraviroc: No dose adjustment of tenofovir alafenamide or maraviroc is required.

Herbal supplements

St. John's wort (*Hypericum perforatum*): Co-administration is not recommended due to it may decrease plasma concentrations of tenofovir alafenamide.

Oral contraceptives

Norgestimate, ethinylestradiol: No dose adjustment of tenofovir alafenamide or norgestimate/ethinylestradiol is required.

ADVERSE EFFECTS (ADR)

Summary of the safety profile

Assessment of adverse reactions is based on pooled safety data from 2 controlled Phase 3 studies in which 866 HBV infected viremic patients with elevated serum ALT levels received 25 mg tenofovir alafenamide once daily in a double-blind fashion through Week 96 (median duration of blinded study drug exposure of 104 weeks) and from post-marketing experience. The most frequently reported adverse reactions were headache (12%), nausea (6%), and fatigue (6%). After Week 96, patients either remained on their original blinded treatment or received open-label tenofovir alafenamide. Changes in lipid laboratory tests were observed. No additional adverse reactions to tenofovir alafenamide were identified from Week 96 through Week 144 in the double-blind phase and in the subset of subjects receiving open-label tenofovir alafenamide treatment.

In a double-blind, randomized, active-controlled study in virologically suppressed subjects who switched from tenofovir disoproxil to 25 mg tenofovir alafenamide (N=243), changes in lipid laboratory tests were observed.

Summary of adverse reactions

The following adverse drug reactions have been identified with tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B. The adverse reactions are listed below by body system organ class and frequency based on the Week 96 analysis.

Very common, ADR > 1/10

Nervous system disorders: Headache.

Common, ADR > 1/100

Nervous system disorders: Dizziness.

Gastrointestinal disorders: Diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain, abdominal distension, flatulence.

Hepatobiliary disorders: Increased ALT.

Skin and subcutaneous tissue disorders: Rash, pruritus.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: Arthralgia.

General disorders: Fatigue.

Uncommon, 1/1000 < ADR < 1/100

Skin and subcutaneous tissue disorders: Angioedema¹, urticaria¹.

¹ Adverse reaction identified through post-marketing surveillance for tenofovir alafenamide-containing products.

Metabolic parameters

Body weight and levels of blood lipids and glucose may increase during therapy.

Inform your doctor in case of any adverse reactions related to drug use.

OVERDOSE AND TREATMENT

If overdose occurs, the patient must be monitored for evidence of toxicity.

Treatment of overdose with tenofovir alafenamide consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient.

Tenofovir is efficiently removed by haemodialysis with an extraction coefficient of approximately 54%. It is not known whether tenofovir can be removed by peritoneal dialysis.

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES

Pharmacotherapeutic group: Antiviral for systemic use, nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors.

ATC code: J05AF13.

Mechanism of action

Tenofovir alafenamide is a phosphoramidate prodrug of tenofovir (2'-deoxyadenosine monophosphate analogue). Tenofovir alafenamide enters primary hepatocytes by passive diffusion and by the hepatic uptake transporters OATP1B1 and OATP1B3. Tenofovir alafenamide is primarily hydrolysed to form tenofovir by carboxylesterase 1 in primary hepatocytes. Intracellular tenofovir is subsequently phosphorylated to the pharmacologically active metabolite tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate inhibits HBV replication through incorporation into viral DNA by the HBV reverse transcriptase, which results in DNA chain termination.

Tenofovir has activity that is specific to hepatitis B virus and human immunodeficiency virus (HIV-1 and HIV-2). Tenofovir diphosphate is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases that include mitochondrial DNA polymerase γ and there is no evidence of mitochondrial toxicity *in vitro* based on several assays including mitochondrial DNA analyses.

Antiviral activity

The antiviral activity of tenofovir alafenamide was assessed in HepG2 cells against a panel of HBV clinical isolates representing genotypes A-H. The EC₅₀ (50% effective concentration) values for tenofovir alafenamide ranged from 34.7 to 134.4 nM, with an overall mean EC₅₀ of 86.6 nM. The

CC₅₀ (50% cytotoxicity concentration) in HepG2 cells was > 44,400 nM.

Resistance

In patients receiving tenofovir alafenamide, sequence analysis was performed on paired baseline and on-treatment HBV isolates for patients who either experienced virologic breakthrough (2 consecutive visits with HBV DNA $\geq$ 69 IU/mL after having been < 69 IU/mL, or 1.0 log₁₀ or greater increase in HBV DNA from nadir) or patients with HBV DNA $\geq$ 69 IU/mL at Week 48, or Week 96 or at early discontinuation at or after Week 24.

In a pooled analysis of patients receiving tenofovir alafenamide at Week 48 (N = 20) and Week 96 (N = 72), no amino acid substitutions associated with resistance to tenofovir alafenamide were identified in these isolates (genotypic and phenotypic analyses).

In virologically suppressed patients receiving tenofovir alafenamide (TAF) following switch from tenofovir disoproxil (TDF) treatment, through 96 weeks of tenofovir alafenamide treatment one patient in the TAF-TAF group experienced a virologic blip (one visit with HBV DNA $\geq$ 69 IU/mL) and one patient in the TDF-TAF group experienced a virologic breakthrough. No HBV amino acid substitutions associated with resistance to TAF or TDF were detected through 96 weeks of treatment.

Cross-resistance

The antiviral activity of tenofovir alafenamide was evaluated against a panel of isolates containing nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor mutations in HepG2 cells. HBV isolates expressing the rtV173L, rtL180M, and rtM204V/I substitutions associated with resistance to lamivudine remained susceptible to tenofovir alafenamide (< 2-fold change in EC₅₀). HBV isolates expressing the rtL180M, rtM204V plus rtT184G, rtS202G, or rtM250V substitutions associated with resistance to entecavir remained susceptible to tenofovir alafenamide. HBV isolates expressing the rtA181T, rtA181V, or rtN236T single substitutions associated with resistance to adefovir remained susceptible to tenofovir alafenamide; however, the HBV isolate expressing rtA181V plus rtN236T exhibited reduced susceptibility to tenofovir alafenamide (3.7-fold change in EC₅₀). The clinical relevance of these substitutions is not known.

PHARMACOKINETICS PROPERTIES

Absorption

Following oral administration of tenofovir alafenamide under fasted conditions in adult patients with chronic hepatitis B, peak plasma concentrations of tenofovir alafenamide were observed approximately 0.48 hours post-dose. Based on Phase 3 population pharmacokinetic analysis in subjects with chronic hepatitis B, mean steady state AUC₀₋₂₄ for tenofovir alafenamide (N = 698) and tenofovir (N = 856) were 0.22 µg.h/mL and 0.32 µg.h/mL, respectively. Steady state C_{max} for tenofovir alafenamide and tenofovir were 0.18 and 0.02 µg/mL, respectively. Relative to fasting conditions, the administration of a single dose of tenofovir alafenamide with a high fat meal resulted in a 65% increase in tenofovir alafenamide exposure.

Distribution

The binding of tenofovir alafenamide to human plasma proteins in samples collected during clinical studies was approximately 80%. The binding of tenofovir to human plasma proteins is less than 0.7% and is independent of concentration over the range of 0.01-25 µg/mL.

Biotransformation

Metabolism is a major elimination pathway for tenofovir alafenamide in humans, accounting for > 80% of an oral dose. *In vitro* studies have shown that tenofovir alafenamide is metabolised to tenofovir (major metabolite) by carboxylesterase-1 in hepatocytes; and by cathepsin A in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and macrophages. *In vivo*, tenofovir alafenamide is hydrolysed within cells to form tenofovir (major metabolite), which is phosphorylated to the active metabolite, tenofovir diphosphate.

In vitro, tenofovir alafenamide is not metabolised by CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6. Tenofovir alafenamide is minimally metabolised by CYP3A4.

Elimination

Renal excretion of intact tenofovir alafenamide is a minor pathway with < 1% of the dose eliminated in urine. Tenofovir alafenamide is mainly eliminated following metabolism to tenofovir. Tenofovir alafenamide and tenofovir have a median plasma half-life of 0.51 and 32.37 hours, respectively. Tenofovir is renally eliminated from the body by the kidneys by both glomerular filtration and active tubular secretion.

Linearity/non-linearity

Tenofovir alafenamide exposures are dose proportional over the dose range of 8 to 125 mg.

Pharmacokinetics in special populations

Age, gender and ethnicity

No clinically relevant differences in pharmacokinetics according to age or ethnicity have been identified. Differences in pharmacokinetics according to gender were not considered to be clinically relevant.

Hepatic impairment

In patients with severe hepatic impairment, total plasma concentrations of tenofovir alafenamide and tenofovir are lower than those seen in subjects with normal hepatic function. When corrected for protein binding, unbound (free) plasma concentrations of tenofovir alafenamide in severe hepatic impairment and normal hepatic function are similar.

Renal impairment

No clinically relevant differences in tenofovir alafenamide or tenofovir pharmacokinetics were observed between healthy subjects and patients with severe renal impairment (estimated Cr_{CL} > 15 but < 30 mL/min) in studies of tenofovir alafenamide.

Exposures of tenofovir in subjects with ESRD (estimated creatinine clearance < 15 mL/min) on chronic haemodialysis who received tenofovir alafenamide (N = 5) were substantially higher than in subjects with normal renal function. No clinically relevant differences in tenofovir alafenamide pharmacokinetics were observed in patients with ESRD on chronic haemodialysis as compared to those with normal renal function.

Paediatric population

The pharmacokinetics of tenofovir alafenamide and tenofovir were evaluated in HIV-1 infected, treatment-naïve adolescents who received tenofovir alafenamide (10 mg) given with elvitegravir, cobicistat and emtricitabine as a fixed-dose combination tablet. No clinically relevant differences in tenofovir alafenamide or tenofovir pharmacokinetics were observed between adolescent and adult HIV-1 infected subjects.

PACKAGE

10 Film-coated tablets/ Blister x 3 Blisters/ Alu-foil bag/ Box.

STORAGE

Preserve in well-closed container. Store at room temperature not exceeding 30°C.

SHELF LIFE

36 months from manufacturing date.

Do not exceed the expired date for use printed on the box

SPECIFICATION

In-house.

NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER

Manufactured by

KOREA UNITED PHARM. INT'L JSC

No. 2A, Tu Do Boulevard, Vietnam - Singapore Industrial Park, Thuan Giao Ward, Thuan An City, Binh Duong Province, Vietnam.

Leobn Deputy General Director of
Manufacturer and Applicant

