



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TOPSOVIR

Tenofovir alafenamid 25 mg

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tầm tay trẻ em*

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

- Thành phần dược chất:

Tenofovir alafenamid.....25,00 mg.

- Thành phần tá dược: Microcrystalline Cellulose Type M112D+, Pregelatinized starch, Syloid 244FP, Magnesi stearate, Pharmacoat 606, Opadry AMB II (Polyvinyl Alcohol-Part. Hydrolyzed; Talc; Titanium Dioxide; GMDCC NF, GMCC Type 1 Pheur, GLYCEROL OF FA JSFA; Sodium Lauryl Sulfate), Red Iron Oxide.

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén bao phim hình tròn màu hồng, hai mặt viên nhẵn, thành và cạnh viên lành lặn.

3. Chỉ định

TOPSOVIR được chỉ định để điều trị viêm gan B mãn tính ở người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên với trọng lượng cơ thể ít nhất 35 kg).

4. Liều lượng và cách dùng

Nên được tư vấn bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong việc kiểm soát bệnh viêm gan B mãn tính.

Liều lượng:

Người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên với trọng lượng cơ thể ít nhất 35 kg): một viên một lần mỗi ngày.

Việc ngừng điều trị có thể được xem xét như sau:

- Ở những bệnh nhân có HBeAg dương tính không bị xơ gan, nên điều trị ít nhất 6-12 tháng sau khi sự chuyển đổi huyết thanh HBe (HBeAg(-), HBV DNA (-), anti-HBe (+)) được xác nhận hoặc cho đến khi có chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc cho đến khi điều trị mất hiệu quả. Nên thường xuyên đánh giá lại sau khi ngừng điều trị để phát hiện vi-rút tái phát.
- Ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính không bị xơ gan, nên điều trị ít nhất cho đến khi có chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc cho đến khi có bằng chứng mất tác dụng. Khi điều trị kéo dài hơn 2 năm, nên đánh giá lại thường xuyên để xác nhận rằng việc tiếp tục liệu pháp đã chọn có còn phù hợp với bệnh nhân hay không.

Liều bị bỏ lỡ

Nếu bỏ lỡ một liều và chưa được 18 giờ kể từ thời điểm thường dùng, bệnh nhân nên dùng TOPSOVIR càng sớm càng tốt và sau đó tiếp tục dùng thuốc theo lịch trình bình thường của họ. Nếu đã hơn 18 giờ kể từ thời điểm thường dùng thuốc, bệnh nhân không nên dùng liều đã quên mà chỉ cần tiếp tục theo lịch dùng thuốc bình thường.

Nếu bệnh nhân bị nôn trong vòng 1 giờ sau khi uống TOPSOVIR, bệnh nhân nên uống thêm viên khác. Nếu bệnh nhân bị nôn sau 1 giờ kể từ khi uống TOPSOVIR, bệnh nhân không cần uống thêm viên khác.

Đối tượng bệnh nhân đặc biệt:

- Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều TOPSOVIR ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên.
- Suy thận: Không cần điều chỉnh liều TOPSOVIR ở người lớn hoặc thanh thiếu niên (ít nhất 12 tuổi và ít nhất 35 kg thể trọng) với độ thanh thải creatinin ước tính (CrCl) ≥ 15 mL/phút hoặc ở những bệnh nhân có $\text{CrCl} < 15$ mL/phút đang được chạy thận nhân tạo. Vào những ngày chạy thận nhân tạo, nên dùng TOPSOVIR sau khi hoàn thành quá trình điều trị chạy thận nhân tạo. Không có khuyến cáo về liều dùng cho bệnh nhân $\text{CrCl} < 15$ mL/phút không được thẩm tách máu.
- Suy gan: Không cần điều chỉnh liều TOPSOVIR ở bệnh nhân suy gan.

• Trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của TOPSOVIR ở trẻ em dưới 12 tuổi hoặc cân nặng <35 kg vẫn chưa được xác định.

Cách dùng: Dùng đường uống. Nên dùng chung trong bữa ăn.

5. Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. Cảnh báo và thận trọng

Lây truyền HBV

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

Bệnh nhân bị bệnh xơ gan mất bù

Không có nhiều dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của TOPSOVIR ở bệnh nhân nhiễm HBV bị bệnh xơ gan mất bù và những người có điểm Child Pugh Turcotte (CPT) > 9 (tức loại C). Những bệnh nhân này có thể có nguy cơ cao gặp các phản ứng không mong muốn về gan hoặc thận nghiêm trọng. Do đó, các thông số gan mật và thận cần được theo dõi chặt chẽ ở nhóm bệnh nhân này.

Đợt cấp của bệnh viêm gan

Bùng phát khi điều trị đợt cấp

Tự phát ở bệnh viêm gan B mãn tính tương đối phổ biến và đặc trưng bởi sự gia tăng thoáng qua của alanin aminotransferase huyết thanh (ALT). Sau khi bắt đầu điều trị kháng vi-rút, ALT huyết thanh có thể tăng ở một số bệnh nhân. Ở những bệnh nhân bị bệnh gan còn bù, sự gia tăng của ALT huyết thanh thường không kèm theo sự gia tăng nồng độ bilirubin huyết thanh hay mất bù ở gan. Bệnh nhân xơ gan có khả năng cao bị mất bù ở gan sau đợt cấp của bệnh viêm gan, do đó cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị.

Bùng phát sau khi ngừng điều trị

Đợt cấp của bệnh viêm gan siêu vi đã được báo cáo ở những bệnh nhân đã ngừng điều trị viêm gan B, thường liên quan đến việc tăng nồng độ HBV DNA trong huyết tương. Phần lớn các trường hợp tự khỏi nhưng đợt cấp thì nặng, có khả năng tử vong, có thể xảy ra sau khi ngừng điều trị viêm gan B. Cần theo dõi chức năng gan trong khoảng thời gian lặp lại bằng cách theo dõi lâm sàng và xét nghiệm 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 đảm bảo.

Ở những bệnh nhân bị bệnh gan hoặc xơ gan tiến triển, 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 có độ thanh thải creatinin <30 mL/phút.

Việc sử dụng TOPSOVIR một lần mỗi ngày ở những bệnh nhân có CrCl $\geq$ 15 mL/phút và < 30 mL/phút là dựa trên dữ liệu tạm thời của Tuần 24 về hiệu quả và độ an toàn của việc chuyển đổi từ một chế độ kháng vi-rút khác sang tenofovir alafenamid trong một nghiên cứu nhân mở đang được thực hiện về bệnh nhân nhiễm HBV mãn tính bị ức chế về mặt vi-rút học. Có rất ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của TOPSOVIR ở bệnh nhân nhiễm HBV với CrCl < 15 mL/phút đang chạy thận nhân tạo mãn tính.

Việc sử dụng TOPSOVIR không được khuyến cáo ở những bệnh nhân có CrCl < 15 mL/phút không được thẩm tách máu.

Độc tính trên thận

Không thể loại trừ nguy cơ tiềm ẩn độc tính trên thận do tiếp xúc với lượng tenofovir thấp liên tục trong thời gian dài.

Nên đánh giá chức năng thận ở tất cả bệnh nhân trước hoặc khi bắt đầu điều trị bằng TOPSOVIR và theo dõi trong suốt quá trình điều trị. 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 TOPSOVIR.

Bệnh nhân đồng nhiễm HBV và vi-rút viêm gan C hoặc D

Không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của TOPSOVIR ở bệnh nhân đồng nhiễm vi-rút viêm gan C hoặc D. Cần tuân thủ hướng dẫn đồng dùng trong điều trị viêm gan C.

Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và vi-rút viêm gan B

Nên xét nghiệm kháng thể HIV cho tất cả bệnh nhân nhiễm HBV mà tình trạng nhiễm HIV-1 chưa được biết rõ trước khi bắt đầu điều trị bằng TOPSOVIR. Ở những bệnh nhân đồng nhiễm HBV và HIV, TOPSOVIR nên được dùng đồng thời với các thuốc kháng retrovirus khác để đảm bảo rằng bệnh nhân có được một phác đồ điều trị HIV thích hợp.

Dùng chung với các thuốc khác

Không nên dùng TOPSOVIR đồng thời với các thuốc có chứa tenofovir alafenamid, tenofovir disoproxil hoặc adefovir dipivoxil.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời TOPSOVIR với một số thuốc chống co giật (ví dụ như carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital và phenytoin), thuốc kháng *mycobacteria* (ví dụ như rifampicin, rifabutin và rifapentin) hoặc St. John's wort, những thuốc là chất cảm ứng P-glycoprotein (P-gp) vì có thể làm giảm nồng độ tenofovir alafenamid trong huyết tương.

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

Cảnh báo tá dược

TOPSOVIR có chứa lactose monohydrat. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản là "không có natri".

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai, cho con bú và khả năng sinh sản

Phụ nữ có thai

Không có hoặc có ít dữ liệu (ít hơn 300 kết quả) về việc sử dụng tenofovir alafenamid ở phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, một lượng lớn dữ liệu về phụ nữ mang thai (hơn 1000 kết quả 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.

Phụ nữ cho con bú

Chưa có chứng minh tenofovir alafenamid có được 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. Không có đủ thông tin về tác dụng của tenofovir ở trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ.

Khả năng sinh sản

Không 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 tác hại của tenofovir alafenamid đối với khả năng sinh sản.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

TOPSOVIR không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Bệnh nhân nên được thông báo rằng đã có báo cáo về khả năng bị chóng mặt trong khi điều trị với tenofovir alafenamid.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

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

Không nên dùng chung TOPSOVIR với các thuốc có chứa tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamid hoặc adefovir dipivoxil.

Các thuốc dùng chung có thể ảnh hưởng đến tenofovir alafenamid

Tenofovir alafenamid được vận chuyển bởi P-gp và protein kháng ung thư vú (BCRP). Các thuốc là chất 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 TOPSOVIR. Không nên dùng chung các thuốc này với TOPSOVIR.

Dùng đồng thời tenofovir alafenamid với các sản phẩm 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 lên 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 ở người *in vitro*. Vẫn chưa biết liệu tenofovir alafenamid có phải là chất ức chế các enzym UGT khác hay không.

Thông tin tương tác thuốc của TOPSOVIR khi dùng chung với các thuốc khác được tóm tắt ở bảng bên dưới (tăng được biểu thị là “↑”, giảm là “↓”, không thay đổi là “↔”; hai lần mỗi ngày là “b.i.d.”, liều duy nhất là “s.d.”, một lần mỗi ngày là “q.d.”; và tiêm tĩnh mạch là “IV”). Các tương tác thuốc được mô tả dựa trên các nghiên cứu được thực hiện với tenofovir alafenamid, hoặc là các tương tác thuốc tiềm ẩn có thể xảy ra với TOPSOVIR.

Tương tác giữa TOPSOVIR và các thuốc khác

Sản phẩm thuốc theo vị trí điều trị	Ảnh hưởng đến nồng độ thuốc. ^{a,b} Tỷ lệ trung bình (khoảng tin cậy 90%) cho AUC, C _{max} , C _{min}	Khuyến nghị liên quan đến việc sử dụng đồng thời với TOPSOVIR
THUỐC CHỐNG CO GIẬT		
Carbamazepin (300 mg uống, b.i.d.) Tenofovir alafenamid ^c (25 mg uống, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↓ C _{max} 0,43 (0,36, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,70 (0,65, 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74, 0,81)	Không nên dùng chung.
Oxcarbazepin Phenobarbital	Tương tác chưa được nghiên cứu. <i>Kỳ vọng:</i> ↓ Tenofovir alafenamid	Không nên dùng chung.
Phenytoin	Tương tác chưa được nghiên cứu. <i>Kỳ vọng:</i> ↓ Tenofovir alafenamid	Không nên dùng chung.
Midazolam ^d (2,5 mg uống, s.d.) Tenofovir alafenamid ^c (25 mg uống, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,92, 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04, 1,23)	Không cần điều chỉnh liều midazolam (uống hoặc IV).
Midazolam ^d (1 mg IV, s.d.) Tenofovir alafenamid ^c (25 mg uống, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	
THUỐC CHỐNG LÃO HÓA		
Sertralin (50 mg uống, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,86, 1,16)	Không cần điều chỉnh liều TOPSOVIR hoặc sertralin.

Tenofovir alafenamid ^e (10 mg uống, q.d.)	↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C _{min} 1,01 (0,99, 1,03)	
Sertralin (50 mg uống, s.d.) Tenofovir alafenamid ^e (10 mg uống, q.d.)	<i>Sertralin</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,94, 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77, 1,13)	
THUỐC KHÁNG NẤM		
Itraconazol Ketoconazol	Tương tác chưa được nghiên cứu. <i>Kỳ vọng:</i> ↑ Tenofovir alafenamid	Không nên dùng chung.
KHÁNG MYCOBACTERIA		
Rifampicin Rifapentin	Tương tác chưa được nghiên cứu. <i>Kỳ vọng:</i> ↓ Tenofovir alafenamid	Không nên dùng chung.
Rifabutin	Tương tác chưa được nghiên cứu. <i>Kỳ vọng:</i> ↓ Tenofovir alafenamid	Không nên dùng chung.
TÁC NHÂN KHÁNG VI-RÚT HCV		
Sofosbuvir (400 mg uống, q.d.)	Tương tác chưa được nghiên cứu. <i>Kỳ vọng:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Không cần điều chỉnh liều TOPSOVIR hoặc sofosbuvir.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg /400 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamid ^f (25 mg uống, q.d.)	<i>Ledipasvir</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C _{min} 1,02 (0,98, 1,07) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09) <i>GS-331007^g</i> ↔ C _{max} 1,08 (1,05, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C _{min} 1,10 (1,07, 1,12) <i>Tenofovir alafenamid</i> ↔ C _{max} 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 1,62 (1,56, 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69, 1,81) ↑ C _{min} 1,85 (1,78, 1,92)	Không cần điều chỉnh liều TOPSOVIR hoặc ledipasvir/sofosbuvir.

Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg uống, q.d.)	Tương tác chưa được nghiên cứu. <i>Kỳ vọng:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamid	Không cần điều chỉnh liều TOPSOVIR hoặc sofosbuvir/velpatasvir.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg ⁱ uống, q.d.) Tenofovir alafenamid ^f (25 mg uống, q.d.)	<i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,86, 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,06) <i>GS-331007^g</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01, 1,06) <i>Velpatasvir</i> ↔ C _{max} 1,05 (0,96, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,07) ↔ C _{min} 1,01 (0,95, 1,09) <i>Voxilaprevir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,84, 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84, 1,05) ↔ C _{min} 1,02 (0,92, 1,12) <i>Tenofovir alafenamid</i> ↑ C _{max} 1,32 (1,17, 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43, 1,61)	Không cần điều chỉnh liều TOPSOVIR hoặc sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

CÁC TÁC NHÂN KHÁNG RETROVIRUS HIV - ỨC CHẾ MEN PROTEASE

Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamid ^c (10 mg uống, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↑ C _{max} 1,80 (1,48, 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55, 1,98) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29, 3,67) ↑ C _{min} 3,73 (3,54, 3,93) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{max} 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C _{min} 1,18 (1,06, 1,31) <i>Cobicistat</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,92, 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00, 1,09) ↑ C _{min} 1,35 (1,21, 1,51)	Không nên dùng chung.
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamid (10 mg uống, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↑ C _{max} 1,77 (1,28, 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55, 2,35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 2,12 (1,86, 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14, 3,20) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{max} 0,98 (0,89, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96, 1,01)	Không nên dùng chung.

	↔ C _{min} 1,00 (0,96, 1,04)	
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamid ^c (25 mg uống, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,72, 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,19) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C _{min} 3,21 (2,90, 3,54) <i>Darunavir</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,96, 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C _{min} 0,97 (0,82, 1,15) <i>Cobicistat</i> ↔ C _{max} 1,06 (1,00, 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03, 1,15) ↔ C _{min} 1,11 (0,98, 1,25)	Không nên dùng chung.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamid ^c (10 mg uống, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↑ C _{max} 1,42 (0,96, 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84, 1,35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 2,42 (1,98, 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54, 2,72) <i>Darunavir</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,91, 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (0,95, 1,34)	Không nên dùng chung.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamid ^c (10 mg uống, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↑ C _{max} 2,19 (1,72, 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17, 1,85) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,75 (3,19, 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50, 4,96) <i>Lopinavir</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,95, 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92, 1,09) ↔ C _{min} 0,98 (0,85, 1,12)	Không nên dùng chung.
Tipranavir/ritonavir	Tương tác chưa được nghiên cứu. Kỳ vọng: ↓ Tenofovir alafenamid	Không nên dùng chung.
CÁC TÁC NHÂN KHÁNG RETROVIRUS HIV - ỨC CHẾ INTEGRASE		
Dolutegravir (50 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamid ^c (10 mg uống, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↑ C _{max} 1,24 (0,88, 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (0,96, 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47) <i>Dolutegravir</i>	Không cần điều chỉnh liều TOPSOVIR hoặc dolutegravir.

	$\leftrightarrow C_{\max}$ 1,15 (1,04, 1,27) $\leftrightarrow AUC$ 1,02 (0,97, 1,08) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,05 (0,97, 1,13)	
Raltegravir	Tương tác chưa được nghiên cứu. Kỳ vọng: $\leftrightarrow$ Tenofovir alafenamid $\leftrightarrow$ Raltegravir	Không cần điều chỉnh liều TOPSOVIR hoặc raltegravir.
CÁC TÁC NHÂN KHÁNG RETROVIRUS HIV - ỨC CHẾ ENZYM SAO CHÉP NGƯỢC KHÔNG PHẢI NUCLEOSID		
Efavirenz (600 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamid ^h (40 mg uống, q.d.)	Tenofovir alafenamid $\downarrow C_{\max}$ 0,78 (0,58, 1,05) $\leftrightarrow AUC$ 0,86 (0,72, 1,02) Tenofovir $\downarrow C_{\max}$ 0,75 (0,67, 0,86) $\leftrightarrow AUC$ 0,80 (0,73, 0,87) $\leftrightarrow C_{\min}$ 0,82 (0,75, 0,89) Kỳ vọng: $\leftrightarrow$ Efavirenz	Không cần điều chỉnh liều TOPSOVIR hoặc efavirenz.
Nevirapin	Tương tác chưa được nghiên cứu. Kỳ vọng: $\leftrightarrow$ Tenofovir alafenamid $\leftrightarrow$ Nevirapin	Không cần điều chỉnh liều TOPSOVIR hoặc nevirapin.
Rilpivirin (25 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamid (25 mg uống, q.d.)	Tenofovir alafenamid $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,01 (0,84, 1,22) $\leftrightarrow AUC$ 1,01 (0,94, 1,09) Tenofovir $\leftrightarrow C_{\max}$ 1,13 (1,02, 1,23) $\leftrightarrow AUC$ 1,11 (1,07, 1,14) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,18 (1,13, 1,23) Rilpivirin $\leftrightarrow C_{\max}$ 0,93 (0,87, 0,99) $\leftrightarrow AUC$ 1,01 (0,96, 1,06) $\leftrightarrow C_{\min}$ 1,13 (1,04, 1,23)	Không cần điều chỉnh liều TOPSOVIR hoặc rilpivirin.
CÁC TÁC NHÂN KHÁNG RETROVIRUS HIV – ĐỐI KHÁNG THỤ THỂ CCR5		
Maraviroc	Tương tác chưa được nghiên cứu. Kỳ vọng: $\leftrightarrow$ Tenofovir alafenamid $\leftrightarrow$ Maraviroc	Không cần điều chỉnh liều TOPSOVIR hoặc maraviroc.
BỔ SUNG THẢO DƯỢC		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Tương tác chưa được nghiên cứu. Kỳ vọng: $\downarrow$ Tenofovir alafenamid	Không nên dùng chung.
THUỐC TRÁNH THAI ĐƯỜNG UỐNG		

Norgestimate (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg uống, q.d.) Ethinylestradiol (0,025 mg uống, q.d.) Tenofovir alafenamid ^c (25 mg uống, q.d.)	<i>Norelgestromin</i> ↔ C _{max} 1,17 (1,07, 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C _{min} 1,16 (1,08, 1,24) <i>Norgestrel</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,02, 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01, 1,18) ↔ C _{min} 1,11 (1,03, 1,20) <i>Ethinylestradiol</i> ↔ C _{max} 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C _{min} 1,02 (0,93, 1,12)	Không cần điều chỉnh liều TOPSOVIR hoặc norgestimate/ethinyl estradiol.
--	--	---

^a Tất cả các nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

^b Tất cả các ranh giới không ảnh hưởng là 70% -143%.

^c Nghiên cứu được thực hiện với viên kết hợp liều cố định emtricitabin/tenofovir alafenamid.

^d Chất nền nhạy cảm CYP3A4.

^e Nghiên cứu được thực hiện với viên nén kết hợp liều cố định elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid.

^f Nghiên cứu được tiến hành với viên kết hợp liều cố định emtricitabin/rilpivirin/tenofovir alafenamid.

^g Chất chuyển hóa lưu hành chiếm ưu thế của sofosbuvir.

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

ⁱ Nghiên cứu được thực hiện với voxilaprevir 100 mg để đạt được độ phơi nhiễm voxilaprevir mong đợi ở bệnh nhân nhiễm HCV.

10. Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tóm tắt hồ sơ an toàn:

Đánh giá phản ứng không mong muốn dựa trên dữ liệu an toàn tổng hợp từ 2 nghiên cứu Giai đoạn 3 có kiểm soát (GS-US-320-0108 và GS-US-320-0110; “*Nghiên cứu 108*” và “*Nghiên cứu 110*” tương ứng) trong đó 866 người nhiễm HBV thiếu máu có nồng độ ALT huyết thanh cao được nhận 25 mg tenofovir alafenamid một lần mỗi ngày theo phương pháp mù đôi đến hết Tuần 96 (trung bình thời gian tiếp xúc với thuốc của nghiên cứu mù là 104 tuần), và dựa trên các báo cáo sau tiếp thị. Phản ứng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất là nhức đầu (12%), buồn nôn (6%) và mệt mỏi (6%). Sau Tuần 96, bệnh nhân vẫn theo phương pháp điều trị mù như ban đầu hoặc chuyển sang nghiên cứu nhãn mở với tenofovir alafenamid. Những thay đổi trong các xét nghiệm lipid trong phòng thí nghiệm đã được quan sát trong *Nghiên cứu 108* và *Nghiên cứu 110*. Không có phản ứng không mong muốn nào khác 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 bằng tenofovir alafenamid nhãn mở.

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với thuốc thật (GS-US-320-4018; “*Nghiên cứu 4018*”) ở những đối tượng bị ức chế vi-rút chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamid 25 mg (N=243), những thay đổi của lipid đã được ghi nhận.

Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn

Các phản ứng không mong muốn của thuốc dưới đây đã được xác định với tenofovir alafenamid ở bệnh nhân viêm gan B mãn tính. Các phản ứng bất lợi được liệt kê dưới đây theo hệ thống cơ quan trong cơ thể và tần suất dựa trên phân tích Tuần 96. Tần suất được xác định như sau: *rất phổ biến* ($\geq 1/10$), *phổ biến* ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$) hoặc *không phổ biến* ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$).

Phân loại rối loạn	Rất phổ biến ($\geq 1/10$)	Phổ biến ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Không phổ biến ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)
Hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt	
Tiêu hóa		Tiêu chảy, nôn, buồn nôn, đau bụng, chướng bụng, đầy hơi	

Gan mật		Tăng ALT	
Da và mô dưới da		Phát ban, ngứa	Phù mạch ¹ , mày đay ¹
Cơ xương và mô liên kết		Đau khớp	
Rối loạn chung		Mệt mỏi	

¹ Phản ứng không mong muốn được xác định thông qua giám sát sau tiếp thị đối với các sản phẩm chứa tenofovir alafenamid.

Những thay đổi trong các xét nghiệm lipid trong phòng thí nghiệm

Trong một phân tích tổng hợp của các *Nghiên cứu 108* và *110*, sự thay đổi trung vị của các thông số lipid lúc đối từ lúc bắt đầu đến Tuần 96 được quan sát ở cả hai nhóm điều trị. Trong nhóm tenofovir alafenamid, trung vị của cholesterol toàn phần lúc đối và HDL giảm, trung vị của LDL trực tiếp lúc đối và triglycerid tăng, trong khi nhóm tenofovir disoproxil cho thấy sự giảm trung vị ở tất cả các thông số. Ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên ban đầu dùng tenofovir alafenamid và chuyển sang dùng tenofovir alafenamid nhãn mở ở Tuần 96, trung vị thay đổi (Q1, Q3) từ phương pháp mù đôi ban 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 trên HDL là 0,3 (0,0, 0,7). Ở bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên ban đầu dùng tenofovir disoproxil và đã chuyển sang phương pháp tenofovir alafenamid nhãn mở ở Tuần 96, trung vị (Q1, Q3) thay đổi từ phương pháp mù đôi ban 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 trên HDL là 0,4 (0,0, 1,0).

Trong giai đoạn nhãn mở của *Nghiên cứu 108* và *110* khi bệnh nhân chuyển sang dùng tenofovir alafenamid nhãn mở ở Tuần 96, các thông số lipid ở Tuần 144 ở những bệnh nhân vẫn dùng tenofovir alafenamid tương tự như ở Tuần 96, trong khi trung vị của cholesterol khi đối, LDL và HDL trực tiếp tăng ở những bệnh nhân chuyển từ tenofovir alafenamid disoproxil sang tenofovir alafenamid ở Tuần 96.

Trong *Nghiên cứu 4018*, những thay đổi trung vị trong các thông số lipid lúc đối từ lúc bắt đầu đến Tuần 48 đã được quan sát thấy ở cả hai nhóm điều trị. Trong nhóm chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamid, đã quan sát thấy sự tăng trung vị của cholesterol toàn phần lúc đối, LDL, HDL và triglycerid; trong khi nhóm tiếp tục điều trị với tenofovir disoproxil đã được chứng minh là giảm trung vị của cholesterol toàn phần lúc đối, HDL và triglycerid, và mức tăng trung vị tối thiểu của LDL ($p < 0,001$ đối với sự khác nhau giữa các nhóm điều trị ở tất cả các thông số).

Trong giai đoạn nhãn mở của *Nghiên cứu 4018*, khi bệnh nhân chuyển sang dùng tenofovir alafenamid ở Tuần 48, các thông số lipid ở Tuần 96 ở những bệnh nhân vẫn sử dụng tenofovir alafenamid tương đương với ở Tuần 48; trong khi ở Tuần 96, trung vị của cholesterol toàn phần lúc đối, LDL, HDL và triglycerid trực tiếp tăng ở những bệnh nhân chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamid ở Tuần 48.

Các thông số trao đổi chất

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

Các đối tượng đặc biệt khác

Trong một nghiên cứu giai đoạn 2 nhãn mở đang diễn ra (GS-US-320-4035; "*Nghiên cứu 4035*") ở những bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng bị ức chế vi-rút (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) đang chạy thận nhân tạo (Phần A, Nhóm 2, N = 15), và/hoặc suy gan vừa đến nặng (Nhóm Child-Pugh B hoặc C tại thời điểm sàng lọc hoặc theo tiền sử; Phần B, N = 31) đã chuyển từ chế độ kháng vi-rút khác sang tenofovir alafenamid, không có phản ứng không mong muốn nào khác với tenofovir alafenamid được xác định qua Tuần 24.

11. 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 như 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%. Người ta không biết liệu tenofovir có thể được loại bỏ bằng thẩm phân phúc mạc hay không.

12. Đặc tính dược lực học

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

Mã ATC: J05AF13.

Cơ chế hoạt động

Tenofovir alafenamid là tiền chất phosphonamidate của tenofovir (chất tương tự 2'-deoxyadenosin monophosphat). Tenofovir alafenamid đi vào tế bào gan nguyên phát bằng cách khuếch tán thụ động và bởi các chất vận chuyển hấp thu ở gan OATP1B1 và OATP1B3. Tenofovir alafenamid chủ yếu được thủy phân để tạo thành tenofovir bởi carboxylesterase 1 trong 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 vi-rút bởi men sao chép ngược của HBV, dẫn đến kết thúc chuỗi ADN.

Tenofovir có hoạt tính đặc hiệu với vi-rút viêm gan B và vi-rút 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 của ty thể *in vitro* dựa trên một số xét nghiệm bao gồm cả phân tích ADN ty thể.

Hoạt động kháng vi-rút

Hoạt tính kháng vi-rút của tenofovir alafenamid được đánh giá trong tế bào HepG2 dựa trên bằng 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. CC_{50} (nồng độ 50% độc tính tế bào) trong tế bào HepG2 là > 44.400 nM.

Sự đề kháng

Ở những bệnh nhân dùng tenofovir alafenamid, thực hiện phân tích trình tự trên các phân lập HBV ban đầu và HBV đang điều trị đối với những bệnh nhân đã trải qua giai đoạn đột phá về vi-rút (2 lần khám liên tiếp với HBV DNA ≥ 69 IU/mL sau giai đoạn < 69 IU/mL, hoặc $1,0 \log_{10}$ hoặc tăng nhiều hơn HBV DNA từ nadir) hoặc bệnh nhân có HBV DNA ≥ 69 IU/mL ở Tuần 48, hoặc Tuần 96 hoặc khi ngừng thuốc sớm hoặc sau Tuần 24.

Trong một phân tích tổng hợp các bệnh nhân dùng tenofovir alafenamid trong *Nghiên cứu 108* và *Nghiên cứu 110* ở Tuần 48 (N = 20) và Tuần 96 (N = 72), không có sự thay thế axit amin nào liên quan đến việc kháng tenofovir alafenamid được xác định trong các chủng phân lập này (kiểu gen và phân tích kiểu hình).

Ở những bệnh nhân bị ức chế vi-rút học dùng tenofovir alafenamid sau khi chuyển từ điều trị tenofovir disoproxil trong *Nghiên cứu 4018*, qua 96 tuần điều trị với tenofovir alafenamid, một bệnh nhân trong nhóm TAF-TAF đã trải qua một nốt sần vi-rút học (một lần khám với HBV DNA ≥ 69 IU/mL) và một bệnh nhân trong nhóm TDF-TAF đã trải qua một bước đột phá về vi-rút học. Không có sự thay thế axit amin nào của HBV liên quan đến việc kháng TAF hoặc TDF được phát hiện trong 96 tuần điều trị.

Sự kháng chéo

Hoạt tính kháng vi-rút của tenofovir alafenamid được đánh giá dựa trên một nhóm các chất phân lập có chứa đột biến 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 kháng lamivudin vẫn nhạy cảm với tenofovir alafenamid (thay đổi < 2 lần trong EC_{50}). Các chủng HBV phân lập biểu hiện thay thế rtL180M, rtM204V cộng với rtT184G, rtS202G hoặc rtM250V liên quan đến việc kháng entecavir vẫn nhạy cảm với tenofovir alafenamid. Các chủng HBV phân lập biểu hiện thay thế đơn lẻ rtA181T, rtA181V hoặc rtN236T liên quan đến kháng adefovir vẫn nhạy cảm với tenofovir alafenamid; tuy nhiên, chủng HBV phân lập biểu hiện rtA181V cộng với 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.

Dữ liệu lâm sàng

Hiệu quả và độ an toàn của tenofovir alafenamid ở bệnh nhân viêm gan B mãn tính dựa trên dữ liệu trong 48 và 96 tuần từ hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với thuốc thật, *Nghiên cứu 108* và *Nghiên cứu 110*. Tính an toàn của tenofovir alafenamid cũng được hỗ trợ bởi dữ liệu tổng hợp từ các bệnh nhân trong *Nghiên cứu 108* và *110*, những người vẫn điều trị từ Tuần 96 đến Tuần 144 và thêm từ những bệnh nhân trong giai đoạn nhân mở của *Nghiên cứu 108* và *110* từ Tuần 96 đến Tuần 144 (N = 360 vẫn dùng tenofovir alafenamid; N = 180 chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamid ở Tuần 96).

Trong *Nghiên cứu 108*, những bệnh nhân HBeAg âm tính chưa điều trị và bệnh nhân đã điều trị với chức năng gan còn bù được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 để nhận tenofovir alafenamid (25 mg; N = 285) một lần mỗi ngày hoặc tenofovir disoproxil (245 mg; N = 140) một lần mỗi ngày. Độ tuổi trung bình là 46 tuổi, 61% là nam, 72% là châu Á, 25% là da trắng và 2% (8 đối tượng) là da đen. 24%, 38% và 31% có kiểu gen tương ứng là HBV B, C và D. 21% đã từng điều trị (đã từng điều trị bằng thuốc kháng vi-rút đường uống, bao gồm entecavir (N = 41), lamivudin (N = 42), tenofovir disoproxil (N = 21), hoặc loại khác (N = 18)). Tại thời điểm ban đầu, HBV DNA trung bình trong huyết tương là 5,8 log₁₀ IU/mL, ALT huyết thanh trung bình là 94 U/L, và 9% bệnh nhân có tiền sử xơ gan.

Trong *Nghiên cứu 110*, những bệnh nhân HBeAg dương tính chưa điều trị và đã từng điều trị với chức năng gan còn bù được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 để nhận tenofovir alafenamid (25 mg; N = 581) một lần mỗi ngày hoặc tenofovir disoproxil (245 mg; N = 292) một lần mỗi ngày. Độ tuổi trung bình là 38 tuổi, 64% là nam, 82% là châu Á, 17% là da trắng và < 1% (5 đối tượng) là da đen. 17%, 52% và 23% có kiểu gen tương ứng HBV B, C và D. 26% đã từng điều trị (đã từng điều trị bằng thuốc kháng vi-rút đường uống, bao gồm adefovir (N = 42), entecavir (N = 117), lamivudin (N = 84), telbivudin (N = 25), tenofovir disoproxil (N = 70), hoặc khác (N = 17)). Tại thời điểm ban đầu, HBV DNA trung bình trong huyết tương là 7,6 log₁₀ IU/mL, ALT huyết thanh trung bình là 120 U/L, và 7% bệnh nhân có tiền sử xơ gan.

Tiêu chí chính về hiệu quả trong cả hai nghiên cứu là tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ HBV DNA trong huyết tương dưới 29 IU/mL ở Tuần 48. Tenofovir alafenamid đáp ứng các tiêu chí không thua kém trong việc đạt được HBV DNA dưới 29 IU/mL khi so sánh với tenofovir disoproxil. Kết quả điều trị của *Nghiên cứu 108* và *Nghiên cứu 110* đến Tuần 48 được trình bày trong các bảng dưới đây.

Các thông số về hiệu quả của HBV DNA ở Tuần 48^a

	<i>Nghiên cứu 108</i> (HBeAg-Âm tính)		<i>Nghiên cứu 110</i> (HBeAg-Dương tính)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA <29 IU/mL	94%	93%	64%	67%
Sự khác biệt phương pháp điều trị ^b	1,8% (95% CI = -3,6% đến 7,2%)		-3,6% (95% CI = -9,8% đến 2,6%)	
HBV DNA ≥ 29 IU/mL	2%	3%	31%	30%
HBV DNA cơ bản < 7 log ₁₀ IU/mL ≥ 7 log ₁₀ IU/mL	96% (221/230) 85% (47/55)	92% (107/116) 96% (23/24)	N/A	N/A
HBV DNA cơ bản < 8 log ₁₀ IU/mL ≥ 8 log ₁₀ IU/mL	N/A	N/A	82% (254/309) 43% (117/272)	82% (123/150) 51% (72/142)
Không điều trị với nucleosid	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	70% (156/223)
Điều trị với nucleosid	93% (56/60)	93% (28/30)	50% (69/137)	57% (39/69)
Không có dữ liệu Vi-rút học ở Tuần 48	4%	4%	5%	3%
Ngừng nghiên cứu thuốc do không có hiệu quả	0	0	< 1%	0
Ngừng nghiên cứu thuốc	1%	1%	1%	1%

do tác dụng không mong muốn hoặc tử vong				
Ngừng nghiên cứu thuốc vì lý do khác ^d	2%	3%	3%	2%
Thiếu dữ liệu nhưng đang nghiên cứu	< 1%	1%	< 1%	0

N/A = không áp dụng

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamid

^a Thiếu = phân tích thất bại.

^b Được điều chỉnh bằng phân loại HBV DNA ban đầu trong huyết tương và phân tầng tình trạng điều trị kháng vi-rút đường uống.

^c Đối tượng chưa từng điều trị được điều trị bằng thuốc kháng vi-rút dưới 12 tuần với bất kỳ chất tương tự nucleosid hoặc nucleotid nào bao gồm tenofovir disoproxil hoặc tenofovir alafenamid.

^d Bao gồm những bệnh nhân ngừng thuốc vì những lý do khác ngoài tác dụng không mong muốn, tử vong hoặc thiếu hoặc mất tác dụng, ví dụ như rút lại sự đồng ý, không thể theo dõi, v.v.

Các thông số hiệu quả bổ sung ở Tuần 48 ^a

	Nghiên cứu 108 (HBeAg-Âm tính)		Nghiên cứu 110 (HBeAg-Dương tính)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
ALT				
ALT chuẩn hóa (Phòng thí nghiệm) ^b	83%	75%	72%	67%
ALT chuẩn hóa (AASLD) ^c	50%	32%	45%	36%
Huyết thanh học				
Mất HBeAg/chuyển đổi huyết thanh ^d	N/A	N/A	14%/10%	12%/8%
Mất HBsAg/chuyển đổi huyết thanh	0/0	0/0	1%/1%	< 1%/0

N/A = không áp dụng

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamid

^a Thiếu = phân tích thất bại.

^b Đối tượng được sử dụng để phân tích mức độ bình thường hóa ALT chỉ bao gồm những bệnh nhân có ALT trên giới hạn trên của mức bình thường (ULN) của phạm vi phòng thí nghiệm tại thời điểm ban đầu. ULN của phòng thí nghiệm cho kết quả ALT như sau: ≤ 43 U/L đối với nam từ 18 đến < 69 tuổi và ≤ 35 U/L đối với nam ≥ 69 tuổi; ≤ 34 U/L đối với nữ từ 18 đến < 69 tuổi và ≤ 32 U/L đối với nữ ≥ 69 tuổi.

^c Đối tượng được sử dụng để phân tích mức độ bình thường hóa ALT chỉ bao gồm những bệnh nhân có ALT trên ULN theo tiêu chí của Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD) năm 2016 (> 30 U/L nam và > 19 U/L nữ) tại thời điểm ban đầu.

^d Đối tượng được sử dụng để phân tích huyết thanh học chỉ bao gồm những bệnh nhân có kháng nguyên (HBeAg) dương tính và âm tính với kháng thể (HBeAb) tại thời điểm ban đầu.

Trải nghiệm hơn 48 tuần trong Nghiên cứu 108 và Nghiên cứu 110

Ở Tuần 96, sự ức chế vi-rút cũng như các đáp ứng sinh hóa và huyết thanh học được duy trì khi tiếp tục điều trị bằng tenofovir alafenamid (xem bảng dưới).

HBV DNA và các thông số hiệu quả bổ sung ở Tuần 96 ^a

	Nghiên cứu 108 (HBeAg-Âm tính)		Nghiên cứu 110 (HBeAg-Dương tính)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA < 29 IU/mL	90%	91%	73%	75%
HBV DNA cơ bản				
< 7 log ₁₀ IU/mL	90% (207/230)	91% (105/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ IU/mL	91% (50/55)	92% (22/24)		
HBV DNA cơ bản				
< 8 log ₁₀ IU/mL	N/A	N/A	84% (260/309)	81% (121/150)
≥ 8 log ₁₀ IU/mL			60% (163/272)	68% (97/142)
Không điều trị với nucleosid ^b	90% (203/225)	92% (101/110)	75% (331/444)	75% (168/223)
Điều trị với nucleosid	90% (54/60)	87% (26/30)	67% (92/137)	72% (50/69)
ALT				
ALT chuẩn hóa	81%	71%	75%	68%
(Phòng thí nghiệm) ^c				
ALT chuẩn hóa (AASLD) ^d	50%	40%	52%	42%
Huyết thanh học				
Mất HBeAg/chuyển đổi huyết thanh ^e	N/A	N/A	22%/18%	18%/12%
Mất HBsAg/chuyển đổi huyết thanh	< 1%/< 1%	0/0	1%/1%	1%/0

N/A = không áp dụng

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamid

^a Thiếu = phân tích thất bại

^b Đối tượng chưa từng điều trị được điều trị kháng vi-rút dưới 12 tuần với bất kỳ chất tương tự nucleosid hoặc nucleotid nào bao gồm tenofovir disoproxil hoặc tenofovir alafenamid.

^c Đối tượng được sử dụng để phân tích sự bình thường hóa ALT chỉ bao gồm những bệnh nhân có ALT trên ULN của phạm vi phòng thí nghiệm tại thời điểm ban đầu. ULN của phòng thí nghiệm cho ALT như sau: ≤ 43 U/L đối với nam từ 18 đến < 69 tuổi và ≤ 35 U/L đối với nam ≥ 69 tuổi; ≤ 34 U/L đối với nữ từ 18 đến < 69 tuổi và ≤ 32 U/L đối với nữ ≥ 69 tuổi.

^d Đối tượng được sử dụng để phân tích mức độ bình thường hóa ALT chỉ bao gồm những bệnh nhân có ALT trên ULN của tiêu chí AASLD 2016 (> 30 U/L nam và > 19 U/L nữ) tại thời điểm ban đầu.

^e Đối tượng được sử dụng để phân tích huyết thanh học chỉ bao gồm những bệnh nhân có kháng nguyên (HBeAg) dương tính và âm tính với kháng thể (HBeAb) lúc ban đầu.

Những thay đổi về số đo mật độ khoáng của xương trong Nghiên cứu 108 và Nghiên cứu 110

Trong cả hai nghiên cứu, tenofovir alafenamid có liên quan đến tỷ lệ phần trăm trung bình mật độ khoáng của xương giảm (BMD; được đo bằng phân tích hấp thụ tia X năng lượng kép ở hông và cột sống thắt lưng [DXA]) so với tenofovir disoproxil sau 96 tuần điều trị.

Ở những bệnh nhân tiếp tục điều trị phương pháp mù sau Tuần 96, phần trăm thay đổi trung bình của BMD trong mỗi nhóm ở Tuần 144 tương tự như ở Tuần 96. Trong giai đoạn mở nhãn của cả hai nghiên cứu, phần trăm thay đổi trung bình của BMD từ Tuần 96 đến Tuần 144 ở những bệnh nhân vẫn sử dụng tenofovir alafenamid là +0,4% ở cột sống thắt lưng và -0,3% ở toàn bộ khớp háng, so với +2,0% ở cột sống thắt lưng và +0,9% ở toàn bộ khớp háng ở những người chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamid ở Tuần 96.

Những thay đổi trong các phép đo chức năng thận trong Nghiên cứu 108 và Nghiên cứu 110

Trong cả hai nghiên cứu, tenofovir alafenamid có liên quan đến những thay đổi nhỏ trong các thông số an toàn của thận (mức giảm trung vị nhỏ hơn trong CrCl ước tính bởi Cockcroft-Gault và tỷ lệ phần trăm trung vị tăng trong tỷ lệ liên kết giữa retinol trong nước tiểu kết hợp protein so với creatinin và tỷ lệ giữa beta-2-microglobulin trong nước tiểu so với creatinin) so sánh với tenofovir disoproxil sau 96 tuần điều trị.

Ở những bệnh nhân tiếp tục điều trị phương pháp mù sau Tuần 96 trong *Nghiên cứu 108* và *110*, những thay đổi so với giá trị ban đầu của các thông số của thận trong phòng thí nghiệm ở mỗi nhóm ở Tuần 144 tương tự như ở Tuần 96. Trong giai đoạn nhàn mở của *Nghiên cứu 108* và *110*, sự thay đổi trung bình (SD) của creatinin huyết thanh từ Tuần 96 đến Tuần 144 là +0,002 (0,0924) mg/dL ở những người vẫn sử dụng tenofovir alafenamid, so với -0,018 (0,0691) mg/dL ở những người chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamid ở Tuần 96. Trong giai đoạn nhàn mở, sự thay đổi trung vị của eGFR từ Tuần 96 đến Tuần 144 là -1,2 mL/phút ở những bệnh nhân vẫn sử dụng tenofovir alafenamid, so với +4,2 mL/phút ở những bệnh nhân chuyển từ tenofovir disoproxil thành tenofovir alafenamid ở Tuần 96.

Những thay đổi trong các xét nghiệm lipid trong phòng thí nghiệm trong Nghiên cứu 108 và Nghiên cứu 110

Đối với những bệnh nhân chuyển sang phương pháp tenofovir alafenamid nhàn mở ở Tuần 96, những thay đổi từ phương pháp mù đôi ban đầu ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên đến tenofovir alafenamid và tenofovir disoproxil ở Tuần 96 và Tuần 144 về cholesterol toàn phần, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerid, và tỷ lệ cholesterol toàn phần trên HDL được trình bày trong bảng dưới.

Những thay đổi trung vị từ phương pháp mù đôi ban đầu mù đôi trong các xét nghiệm lipid tại phòng thí nghiệm ở Tuần 96 và 144 đối với những bệnh nhân chuyển sang dùng tenofovir alafenamid nhàn mở ở Tuần 96

	TAF-TAF (N = 360)		
	Phương pháp mù đôi ban đầu	Tuần 96	Tuần 144
	Trung vị (Q1, Q3) (mg/dL)	Thay đổi trung vị (Q1, Q3) (mg/dL)	Thay đổi trung vị (Q1, Q3) (mg/dL)
Cholesterol toàn phần (lúc đói)	185 (166, 210)	0 (-18, 17)	0 (-16, 18)
HDL-Cholesterol (lúc đói)	59 (49, 72)	-5 (-12, 1) ^a	-5 (-12, 2) ^b
LDL-Cholesterol (lúc đói)	113 (95, 137)	6 (-8, 21) ^a	8 (-6, 24) ^b
Triglycerid (lúc đói)	87 (67, 122)	8 (-12, 28) ^a	11 (-11, 40) ^b
Tỷ lệ Cholesterol toàn phần trên HDL	3,1 (2,6, 3,9)	0,2 (0,0, 0,6) ^a	0,3 (0,0, 0,7) ^b
	TDF-TAF (N = 180)		
	Phương pháp mù đôi ban đầu	Tuần 96	Tuần 144
	Trung vị (Q1, Q3) (mg/dL)	Thay đổi trung vị (Q1, Q3) (mg/dL)	Thay đổi trung vị (Q1, Q3) (mg/dL)
Cholesterol toàn phần (lúc đói)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1) ^a	1 (-17, 20)
HDL-Cholesterol (lúc đói)	61 (49, 72)	-12 (-19, -3) ^a	-8 (-15, -1) ^b
LDL-Cholesterol (lúc đói)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8) ^a	9 (-5, 26) ^b
Triglycerid (lúc đói)	89 (69, 114)	-11 (-31, 11) ^a	14 (-10, 43) ^b
Tỷ lệ Cholesterol toàn phần trên HDL	3,1 (2,5, 3,7)	0,2 (-0,1, 0,7) ^a	0,4 (0,0, 1,0) ^b

TAF = tenofovir alafenamid

TDF = tenofovir disoproxil

^a Giá trị P được tính toán cho sự thay đổi của phương pháp mù đôi ban đầu ở Tuần 96, từ thử nghiệm Wilcoxon Signed Rank và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

^b Giá trị P được tính toán cho sự thay đổi của phương pháp mù đôi ở Tuần 144, từ thử nghiệm Wilcoxon Signed Rank và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bệnh nhân người lớn bị ức chế vi-rút trong Nghiên cứu 4018

Hiệu quả và độ an toàn của tenofovir alafenamid ở người lớn bị viêm gan B mãn tính ức chế vi-rút dựa trên dữ liệu 48 tuần từ nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với thuốc thật, *Nghiên cứu 4018* (N = 243 trên tenofovir alafenamid; N = 245 trên tenofovir disoproxil), bao gồm dữ liệu từ những bệnh nhân tham gia giai đoạn nhàn mở của *Nghiên cứu 4018* từ Tuần 48 đến Tuần 96 (N = 235 vẫn dùng tenofovir alafenamid [TAF-TAF]; N = 237 chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamid vào Tuần 48 [TDF-TAF]).

Trong *nghiên cứu 4018* đã ghi nhận người trưởng thành bị viêm gan B mãn tính ức chế vi-rút (N = 488) mà trước đó đã được duy trì dùng tenofovir disoproxil 245 mg mỗi ngày một lần trong ít nhất 12 tháng, với HBV DNA < giới hạn định lượng dưới (LLOQ) bằng đánh giá phòng thí nghiệm địa phương trong ít nhất 12 tuần trước khi sàng lọc và HBV DNA < 20 IU/mL lúc sàng lọc. Bệnh nhân được phân tầng theo tình trạng HBeAg (HBeAg dương tính hoặc HBeAg âm tính) và tuổi (≥ 50 hoặc < 50 tuổi) và được phân loại ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 để chuyển sang 25 mg tenofovir alafenamid (N = 243) hoặc duy trì trên 245 mg tenofovir disoproxil một lần mỗi ngày (N = 245). Tuổi trung bình là 51 tuổi (22% ≥ 60 tuổi), 71% là nam giới, 82% là người châu Á, 14% là người da trắng và 68% là HBeAg âm tính. Ở số liệu ban đầu, thời gian trung bình của điều trị bằng tenofovir disoproxil trước đó là 220 và 224 tuần tương ứng với nhóm tenofovir alafenamid và tenofovir disoproxil. Điều trị trước đó bằng thuốc kháng vi-rút cũng bao gồm interferon (N = 63), lamivudin (N = 191), adefovir dipivoxil (N = 185), entecavir (N = 99), telbivudin (N = 48), hoặc loại khác (N = 23). Ở số liệu ban đầu, ALT huyết thanh trung bình là 27 U/L, eGFR trung bình của Cockcroft-Gault là 90,5 mL/phút; 16% bệnh nhân có tiền sử xơ gan.

Điểm cuối về hiệu quả chính là tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ HBV DNA trong huyết tương ≥ 20 IU/mL ở Tuần 48 (được xác định bằng thuật toán Ảnh chụp nhanh của FDA Hoa Kỳ). Các tiêu chí hiệu quả bổ sung bao gồm tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ HBV DNA < 20 IU/mL, ALT bình thường và ALT bình thường hóa, mất HBsAg và chuyển đổi huyết thanh, mất HBeAg và chuyển đổi huyết thanh. Tenofovir alafenamid không thua kém về tỷ lệ đối tượng có HBV DNA ≥ 20 IU/mL ở Tuần 48 khi so sánh với tenofovir disoproxil được đánh giá bằng thuật toán Ảnh chụp nhanh của FDA Hoa Kỳ. Kết quả điều trị (HBV DNA < 20 IU/mL do thiếu = thất bại) ở Tuần thứ 48 giữa các nhóm điều trị là tương tự nhau giữa các phân nhóm theo tuổi, giới tính, chủng tộc, tình trạng HBeAg ban đầu và ALT.

Kết quả điều trị của *Nghiên cứu 4018* ở Tuần 48 và Tuần 96 được trình bày trong 2 bảng dưới.

Các thông số hiệu quả của HBV DNA ở Tuần 48 ^{a, b} và Tuần 96 ^{b, c}

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	Tuần 48		Tuần 96	
HBV DNA ≥ 20 IU/mL ^{b, d}	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Sự khác biệt phương pháp điều trị ^e	0,0% (95% CI= -1,9% đến 2,0%)		0,0% (95% CI= -1,9% đến 1,9%)	
HBV DNA < 20 IU/mL	234 (96,3%)	236 (96,3%)	230 (94,7%)	230 (93,9%)
Sự khác biệt phương pháp điều trị ^e	0,0% (95% CI= -3,7% đến 3,7%)		0,9% (95% CI= -3,5% đến 5,2%)	
Không có dữ liệu Vi-rút học	8 (3,3%)	8 (3,3%)	12 (4,9%)	14 (5,7%)
Ngừng nghiên cứu thuốc do tác dụng không mong muốn hoặc tử vong và HBV DNA có sẵn lần cuối < 20 IU/mL	2 (0,8%)	0	3 (1,2%)	1 (0,4%)
Ngừng nghiên cứu thuốc do các lý do khác ^f và HBV DNA có sẵn lần	6 (2,5%)	8 (3,3%)	7 (2,9%)	11 (4,5%)

cuối < 20 IU/mL				
Thiếu dữ liệu nhưng đang nghiên cứu	0	0	2 (0,8%)	2 (0,8%)

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamid

^a Thời kỳ cửa sổ Tuần 48 là từ Ngày 295 đến 378.

^b Được xác định bởi thuật toán ảnh chụp nhanh của FDA Hoa Kỳ.

^c Giai đoạn nhãn mở, thời kỳ cửa sổ Tuần 96 là từ Ngày 589 đến 840.

^d Không có bệnh nhân nào ngừng điều trị do không có hiệu quả.

^e Điều chỉnh theo nhóm tuổi cơ bản (< 50, ≥ 50 tuổi) và phân tầng tình trạng HBeAg cơ bản.

^f Bao gồm những bệnh nhân ngừng sử dụng vì những lý do khác ngoài tác dụng không mong muốn, từ vong hoặc không có hiệu quả, ví dụ, rút lại sự đồng ý, không thể theo dõi, v.v.

Các thông số hiệu quả bổ sung ở Tuần 48 và Tuần 96 ^a

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	Tuần 48		Tuần 96	
ALT				
ALT bình thường (Phòng thí nghiệm)	89%	85%	88%	91%
ALT bình thường (AASLD)	79%	75%	81%	87%
ALT chuẩn hóa (Phòng thí nghiệm) ^{b, c, d}	50%	37%	56%	79%
ALT chuẩn hóa (AASLD) ^{e, f, g}	50%	26%	56%	74%
Huyết thanh học				
Mất HBeAg /Chuyển đổi huyết thanh ^h	8%/3%	6%/0	18%/5%	9%/3%
Mất HBsAg /Chuyển đổi huyết thanh	0/0	2%/0	2%/1%	2%/<1%

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamid

^a Thiếu = phân tích thất bại

^b Đối tượng được sử dụng để phân tích mức độ bình thường hóa ALT chỉ bao gồm những bệnh nhân có ALT trên giới hạn trên của mức bình thường (ULN) thuộc phạm vi phòng thí nghiệm (> 43 U/L nam từ 18 đến < 69 tuổi và > 35 U/L nam ≥ 69 tuổi; > 34 U/L nữ từ 18 đến < 69 tuổi và > 32 U/L nữ ≥ 69 tuổi) tại thời điểm ban đầu.

^c Tỷ lệ bệnh nhân ở Tuần 48: TAF, 16/32; TDF, 7/19.

^d Tỷ lệ bệnh nhân ở Tuần 96: TAF, 18/32; TDF, 15/19.

^e Đối tượng được sử dụng để phân tích mức bình thường hóa ALT chỉ bao gồm những bệnh nhân có ALT trên ULN theo tiêu chí của Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD) năm 2018 (35 U/L nam và 25 U/L nữ) tại thời điểm ban đầu.

^f Tỷ lệ bệnh nhân ở Tuần 48: TAF, 26/52; TDF, 14/53.

^g Tỷ lệ bệnh nhân ở Tuần 96: TAF, 29/52; TDF, 39/53.

^h Dân số được sử dụng để phân tích huyết thanh học chỉ bao gồm những bệnh nhân có kháng nguyên (HBeAg) dương tính và kháng thể (HBeAb) âm tính hoặc không có tại thời điểm ban đầu.

Những thay đổi về mật độ khoáng của xương trong Nghiên cứu 4018

Tỷ lệ phần trăm thay đổi trung bình của BMD từ lúc ban đầu đến Tuần 48 theo đánh giá của DXA là +1,7% với tenofovir alafenamid so với -0,1% với tenofovir disoproxil ở cột sống thắt lưng và +0,7%

so với -0,5% ở toàn bộ khớp háng. Suy giảm BMD trên 3% ở cột sống thắt lưng là 4% bệnh nhân dùng tenofovir alafenamid và 17% bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil ở Tuần 48. Suy giảm BMD trên 3% ở toàn bộ khớp háng được ghi nhận bởi 2% bệnh nhân dùng tenofovir alafenamid và 12% bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil ở Tuần 48.

Trong giai đoạn nhấm thử, tỷ lệ phần trăm thay đổi trung bình của BMD từ lúc ban đầu đến Tuần 96 ở những bệnh nhân vẫn dùng tenofovir alafenamid là +2,3% ở cột sống thắt lưng và +1,2% ở toàn bộ khớp háng, so với +1,7% ở cột sống thắt lưng, và +0,2% toàn bộ khớp háng ở những người chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamid ở Tuần 48.

Những thay đổi trong các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm thận trong Nghiên cứu 4018

Sự thay đổi trung bình từ lúc ban đầu đến Tuần 48 trong eGFR theo phương pháp Cockcroft-Gault là +2,2 mL mỗi phút ở nhóm dùng tenofovir alafenamid và -1,7 mL mỗi phút ở nhóm dùng tenofovir disoproxil. Ở tuần 48, có sự gia tăng trung vị so với ban đầu của creatinin huyết thanh trong số những bệnh nhân được ngẫu nhiên tiếp tục điều trị với tenofovir disoproxil (0,01 mg/dL) so với mức giảm trung vị lúc ban đầu ở những người được chuyển sang tenofovir alafenamid (-0,01 mg/dL).

Trong giai đoạn nhấm thử, sự thay đổi trung vị của eGFR từ lúc ban đầu đến Tuần 96 là 1,6 mL/phút ở những bệnh nhân vẫn sử dụng tenofovir alafenamid, so với +0,5 mL/phút ở những bệnh nhân chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamid ở Tuần 48. Sự thay đổi trung vị của creatinin huyết thanh từ lúc ban đầu đến Tuần 96 là -0,02 mg/dL ở những người vẫn sử dụng tenofovir alafenamid, so với -0,01 mg/dL ở những người chuyển từ tenofovir disoproxil sang tenofovir alafenamid ở Tuần 48.

Những thay đổi trong các xét nghiệm lipid tại phòng thí nghiệm trong Nghiên cứu 4018

Những thay đổi từ phương pháp mù đôi ban đầu đến Tuần 48 và Tuần 96 về cholesterol toàn phần, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerid và tỷ lệ cholesterol toàn phần trên HDL được trình bày trong bảng dưới.

Những thay đổi trung bình trong các xét nghiệm lipid trong phòng thí nghiệm ở Tuần 48 và Tuần 96

	TAF (N = 236)	TAF (N = 226)	TAF-TAF (N = 220)	TDF (N = 230)	TDF (N = 222)	TDF-TAF (N = 219)
	Số liệu ban đầu	Tuần 48	Tuần 96	Số liệu ban đầu	Tuần 48	Tuần 96
	(Q1, Q3) (mg/dL)	Thay đổi trung vị ^a (Q1, Q3) (mg/dL)	Thay đổi trung vị (Q1, Q3) (mg/dL)	(Q1, Q3) (mg/dL)	Thay đổi trung vị ^a (Q1, Q3) (mg/dL)	Thay đổi trung vị (Q1, Q3) (mg/dL)
Cholesterol toàn phần (lúc đói)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
HDL-Cholesterol (lúc đói)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
LDL-Cholesterol (lúc đói)	102 (87, 123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Triglycerid (lúc đói) ^b	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Tỷ lệ Cholesterol toàn phần trên HDL	3,4 (2,9, 4,2)	0,2 (-0,1, 0,5)	0,0 (-0,3, 0,3)	3,4 (2,9, 4,2)	0,0 (-0,3, 0,3)	0,0 (-0,3, 0,3)

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamid

^a Giá trị P được tính toán cho sự khác biệt giữa nhóm TAF và TDF ở Tuần 48, từ thử nghiệm Wilcoxon Rank Sum và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) đối với những thay đổi trung vị (Q1, Q3) so với ban đầu về cholesterol toàn phần, HDL-cholesterol, tỷ lệ LDL-cholesterol, triglycerid và cholesterol toàn phần trên HDL.

^b Số bệnh nhân có triglycerid (lúc đói) đối với nhóm TAF là N = 235 lúc ban đầu, N = 225 ở Tuần 48 và N = 218 đối với nhóm TAF-TAF ở Tuần 96.

Suy thận và /hoặc suy gan Nghiên cứu 4035

Nghiên cứu 4035 là một nghiên cứu lâm sàng nhãn mở đang được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả và độ an toàn của việc chuyển từ một chế độ kháng vi-rút khác sang tenofovir alafenamid ở những bệnh nhân nhiễm HBV mãn tính ức chế vi-rút. Phần A của nghiên cứu bao gồm bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng (eGFR theo phương pháp Cockcroft-Gault từ 15 đến 59 mL/phút; Nhóm 1, N = 78) hoặc ESRD (eGFR theo phương pháp Cockcroft-Gault < 15 mL/phút) đang chạy thận nhân tạo (Nhóm 2, N = 15). Phần B của nghiên cứu bao gồm bệnh nhân (N = 31) bị suy gan trung bình đến nặng (Child-Pugh loại B hoặc C khi sàng lọc hoặc tiền sử có điểm CPT ≥ 7 với bất kỳ điểm CPT nào ≤ 12 khi sàng lọc). Các kết quả cuối cùng về lâm sàng và xét nghiệm sẽ được báo cáo sau khi kết thúc nghiên cứu vào Tuần 96.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau khi uống tenofovir alafenamid trong điều kiện nhịn ăn ở bệnh nhân người lớn bị viêm gan B mãn tính, nồng độ đỉnh trong huyết tương của tenofovir alafenamid được quan sát thấy sau khi dùng liều khoảng 0,48 giờ. Dựa trên phân tích dược động học quần thể Giai đoạn 3 ở những đối tượng bị viêm gan B mãn tính, AUC₀₋₂₄ ở trạng thái ổn định trung bình đối với tenofovir alafenamid (N = 698) và tenofovir (N = 856) tương ứng là 0,22 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ và 0,32 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. C_{max} ở trạng thái ổn định đối với tenofovir alafenamid và tenofovir lần lượt là 0,18 và 0,02 $\mu\text{g/mL}$. Liên quan đến tình trạng lúc đói, việc dùng một liều tenofovir alafenamid duy nhất với bữa ăn nhiều chất béo làm tăng 65% phơi nhiễm tenofovir alafenamid.

Phân bố

Sự gắn kết của tenofovir alafenamid với protein huyết tương của người trong các mẫu thu thập trong quá trình nghiên cứu lâm sàng là khoảng 80%. Liên kết của tenofovir với protein huyết tương của người là dưới 0,7% và không phụ thuộc vào nồng độ trong khoảng 0,01-25 $\mu\text{g/mL}$.

Chuyển hóa

Chuyển hóa là con đường thải trừ chủ yếu của tenofovir alafenamid ở người, chiếm > 80% liều 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 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 tối thiểu bởi CYP3A4.

Thải trừ

Tenofovir alafenamid bài tiết nguyên vẹn qua thận là một con đường nhỏ 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 tích cực ở ống thận.

Tuyến tính/không tuyến tính

Mức độ phơi nhiễm của tenofovir alafenamid là liều lượng tỷ lệ thuận với phạm vi liều từ 8 đến 125 mg.

Dược động học ở những đối tượng 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

Không quan sát thấy có sự khác biệt liên quan về mặt lâm sàng được động học của tenofovir alafenamid hoặc tenofovir giữa người khỏe mạnh và bệnh nhân suy thận nặng (CrCl ước tính > 15 nhưng < 30 mL/phút) trong các nghiên cứu về tenofovir alafenamid.

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

Được động học của tenofovir alafenamid và chất chuyển hóa tenofovir của nó ở người suy thận so với người có chức năng thận bình thường

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

CV = hệ số biến thiên

^a Bảng phương pháp Cockcroft-Gault.

^b Đánh giá trên một liều TAF 25 mg duy nhất ở những đối tượng có chức năng thận bình thường và ở những đối tượng bị suy thận nặng trong Nghiên cứu GS-US-120-0108.

^c Được đánh giá trước khi chạy thận nhân tạo sau khi dùng nhiều liều TAF 25 mg ở 5 đối tượng nhiễm HBV trong Nghiên cứu GS-US-320-4035. Những đối tượng này có số liệu eGFR ban đầu theo Cockcroft-Gault là 7,2 mL/phút (4,8 đến 12,0).

^d AUC_{inf}

^e AUC_{last}

^f AUC_{tau}

Trẻ em

Được động học của tenofovir alafenamid và tenofovir đã được đánh giá ở thanh thiếu niên nhiễm HIV-1, chưa từng điều trị và đã dùng tenofovir alafenamid (10 mg) dùng chung với elvitegravir, cobicistat và emtricitabin dưới dạng viên kết hợp liều cố định (E/C/F/TAF; Genvoya). Không quan sát thấy sự khác biệt có liên quan về mặt lâm sàng được động học của tenofovir alafenamid hoặc tenofovir giữa các đối tượng nhiễm HIV-1 vị thành niên và người lớn.

14. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên, Hộp 5 vỉ x 10 viên, Hộp 10 vỉ x 10 viên.

Chai 50 viên, Chai 100 viên, Chai 200 viên.

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

16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

CÔNG TY CỔ PHẦN US PHARMA USA

Lô B1-10, Đường D2, Khu công nghiệp Tây Bắc Củ Chi, ấp Bàu Tre 2, xã Tân An Hội, Huyện Củ Chi, Thành phố Hồ Chí Minh.

Mọi thắc mắc và thông tin chi tiết, xin liên hệ số điện thoại 028-37908860



US PHARMA USA

