

# <https://asia-genomics.vn/>

## TỔNG HỢP ĐẶC ĐIỂM SẢN PHẨM

### 1. Tên thuốc

Viên nén HepBest (Tenofovir Alafenamide 25 mg)

### 2. Thành phần định tính và định lượng

Mỗi bảng tương niệm chứa đựng:

Tenofovir Alafenamide Fumarate tương đương Tenofovir Alafenamide 25 mg

Tá dược đã biết tác dụng

Mỗi viên chứa 67,957 mg lactose (dưới dạng monohydrat).

Để biết danh sách đầy đủ các tá dược, xem phần 6.1.

### 3. Dạng dược phẩm

Viên nén bao phim.

Viên nén hình tròn, bao phim màu trắng đến trắng nhạt, hai mặt lõm, có khắc chữ M ở một mặt và TFI ở mặt kia.

### 4. Đặc điểm lâm sàng

#### 4.1 Chỉ định điều trị

Viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg 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) (xem phần 5.1).

#### 4.2 Liều lượng và cách dùng

Việc điều trị nên được bắt đầu bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị 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 mỗi ngày một lần.

#### Ngừng điều trị:

Việc ngừng điều trị có thể được xem xét như sau (xem phần 4.4):

- Ở những bệnh nhân dương tính với HBeAg không bị xơ gan, nên điều trị ít nhất 6-12 tháng sau khi xác nhận chuyển đổi huyết thanh HBe (mất HBeAg và mất DNA HBV cùng với phát hiện antiHBe) hoặc cho đến khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc cho đến khi mất hiệu quả (xem phần 4.4). ). Nên đánh giá lại thường xuyên sau khi ngừng điều trị để phát hiện tái phát virus.
- Ở những bệnh nhân HBeAg âm tính không bị xơ gan, nên điều trị ít nhất cho đến khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc cho đến khi có bằng chứng mất hiệu quả. Với việc điều trị kéo dài hơn 2 năm, nên đánh giá lại thường xuyên để xác nhận rằng việc tiếp tục điều trị đã chọn vẫn phù hợp với bệnh nhân.

Quên liều: Nếu quên một liều và chưa đến 18 giờ kể từ thời điểm thường dùng, bệnh nhân nên dùng viên Tenofovir Alafenamide 25 mg càng sớm càng tốt và sau đó tiếp tục lịch dùng thuốc bình thường. Nếu đã hơn 18 giờ trôi qua kể từ thời điểm đó

thường dùng, bệnh nhân không nên dùng liều đã quên và chỉ nên tiếp tục lịch dùng thuốc bình thường.

Nếu bệnh nhân nôn trong vòng 1 giờ sau khi uống viên Tenofovir Alafenamide 25 mg thì bệnh nhân nên uống viên khác. Nếu bệnh nhân nôn hơn 1 giờ sau khi uống viên Tenofovir Alafenamide 25 mg thì bệnh nhân không cần uống viên khác.

#### Quần thể đặc biệt

##### Người già

Không cần điều chỉnh liều của viên Tenofovir Alafenamide 25 mg ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên (xem phần 5.2).

##### Suy thận

Không cần điều chỉnh liều viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg ở người lớn hoặc thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên và nặng ít nhất 35 kg trọng lượng cơ thể) có độ thanh thải creatinine ước tính ( $\text{CrCl}$ )  $\geq 15$  mL/phút hoặc ở bệnh nhân có  $\text{CrCl} < 15$  mL/phút đang được chạy thận nhân tạo.

Vào những ngày chạy thận nhân tạo, nên dùng viên Tenofovir Alafenamide 25 mg sau khi hoàn thành điều trị chạy thận nhân tạo (xem phần 5.2).

Không thể đưa ra khuyến nghị về liều lượng cho những bệnh nhân có  $\text{CrCl} < 15$  mL/phút không được chạy thận nhân tạo (xem phần 4.4).

##### Suy gan

Không cần điều chỉnh liều của viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg ở bệnh nhân suy gan suy giảm (xem phần 4.4 và 5.2).

##### Dân số trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg ở trẻ em dưới 12 tuổi hoặc cân nặng  $< 35$  kg vẫn chưa được xác định. Không có dữ liệu có sẵn.

##### Phương pháp điều trị

Quản lý bằng miệng. Nên uống viên Tenofovir Alafenamide 25 mg cùng với thức ăn.

#### 4.3 Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần 6.1.

#### 4.4 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng

##### lây truyền HBV

Bệnh nhân phải được thông báo rằng viên Tenofovir Alafenamide 25 mg không ngăn ngừa được nguy cơ lây truyền HBV sang người khác qua quan hệ tình dục hoặc lây nhiễm qua đường máu. Phù hợp biện pháp phòng ngừa phải tiếp tục được sử dụng.

##### Bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù

Không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg ở bệnh nhân nhiễm HBV mắc bệnh gan mất bù và có điểm Child Pugh Turcotte (CPT)  $> 9$  (tức là loại C). Những bệnh nhân này có thể có nguy cơ cao gặp phải các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở gan hoặc thận. Do đó, các thông số về gan và thận cần được theo dõi chặt chẽ ở nhóm bệnh nhân này (xem phần 5.2).

##### Làm trầm trọng thêm bệnh viêm gan

##### Bùng phát khi điều trị

Các đợt trầm trọng tự phát ở bệnh viêm gan B mãn tính là tương đối phổ biến và được đặc trưng bởi sự gia tăng thoáng qua của alanine aminotransferase (ALT) trong huyết thanh. Sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng virus, ALT huyết thanh có thể tăng ở một số bệnh nhân. Ở những bệnh nhân mắc bệnh gan còn bù, những

## <https://asia-genomics.vn/>

sự gia tăng ALT huyết thanh thường không đi kèm với sự gia tăng nồng độ bilirubin trong huyết thanh hoặc tình trạng gan mất bù. Bệnh nhân xơ gan có thể có nguy cơ mất bù gan cao hơn sau đợt viêm gan trầm trọng hơn, và do đó cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị.

Bùng phát sau khi ngừng điều trị

Tình trạng viêm gan trầm trọng hơn 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 là tự giới hạn nhưng các đợt kịch phát nặng, bao gồm cả tử vong, có thể xảy ra sau khi ngừng điều trị viêm gan B. Cần theo dõi chức năng gan định kỳ lặp lại bằng cả theo dõi lâm sàng và xét nghiệm trong ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị đối với các bệnh nhân viêm gan B. Viêm gan B. Nếu thích hợp, việc tiếp tục điều trị viêm gan B có thể được đảm bảo.

Ở những bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, không nên ngừng điều trị

vì tình trạng viêm gan trầm trọng sau điều trị có thể dẫn đến gan mất bù. Các cơn bùng phát ở gan đặc biệt nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù.

Suy thận

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

Việc sử dụng viên Tenofovir Alafenamide 25 mg một lần mỗi ngày ở bệnh nhân có CrCl  $\geq$  15 mL/phút nhưng < 30 mL/phút và ở những bệnh nhân có CrCl < 15 mL/phút đang chạy thận nhân tạo dựa trên dữ liệu dược động học rất hạn chế và trên mô hình và mô phỏng. Không có dữ liệu an toàn về việc sử dụng viên Tenofovir Alafenamide 25 mg để điều trị bệnh nhân nhiễm HBV có CrCl < 30 mL/phút.

Không nên sử dụng viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg ở những bệnh nhân có CrCl < 15 mL/phút và không được chạy thận nhân tạo (xem phần 4.2).

Độc tính trên thận

Nguy cơ tiềm tàng gây độc cho thận do tiếp xúc lâu dài với nồng độ tenofovir thấp do

Không thể loại trừ việc dùng tenofovir alafenamide (xem phần 5.3).

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

Không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg ở bệnh nhân

đồng nhiễm virus viêm gan C hoặc D. Nên tuân thủ hướng dẫn sử dụng đồng thời để điều trị viêm gan C (xem phần 4.5).

Đồng nhiễm viêm gan B và HIV

Nên cung cấp xét nghiệm kháng thể HIV cho tất cả bệnh nhân nhiễm HBV có tình trạng nhiễm HIV1

chưa biết trước khi bắt đầu điều trị bằng viên Tenofovir Alafenamide 25 mg. Ở những bệnh nhân đang

đồng nhiễm HBV và HIV, nên dùng đồng thời viên Tenofovir Alafenamide 25 mg với các thuốc kháng vi-rút khác để đảm bảo rằng bệnh nhân nhận được chế độ điều trị HIV thích hợp (xem phần 4.5).

Dùng đồng thời với các sản phẩm thuốc khác

Không nên dùng viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg với các sản phẩm có chứa tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate hoặc adefovir Dipivoxil.

Dùng đồng thời viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg với một số thuốc chống co giật (ví dụ:

Không nên dùng carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital và phenytoin), thuốc kháng mycobacteria (ví dụ rifampicin, rifabutin và rifapentine) hoặc St. John's wort, tất cả đều là chất gây cảm ứng P-glycoprotein (P-gp) và có thể làm giảm nồng độ tenofovir alafenamide trong huyết tương.

Dùng đồng thời viên Tenofovir Alafenamide 25 mg với các chất ức chế mạnh P-gp (ví dụ itraconazole và ketoconazole) có thể làm tăng nồng độ tenofovir alafenamide trong huyết tương.

Không nên dùng đồng thời.

## <https://asia-genomics.vn/>

Không dung nạp Lactose

Viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg chứa lactose monohydrat. Do đó, những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucosegalactose không nên dùng sản phẩm thuốc này.

#### 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

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

Không nên dùng viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg với các sản phẩm thuốc có chứa tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide hoặc adefovir Dipivoxil.

Các thuốc có thể ảnh hưởng đến tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide được vận chuyển bởi PGp và protein kháng ung thư vú (BCRP).

Các sản phẩm thuốc gây cảm ứng PGp (ví dụ, rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital hoặc St. John's wort) được cho là sẽ làm giảm nồng độ tenofovir alafenamide trong huyết tương, có thể dẫn đến mất tác dụng điều trị của viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg. Không nên dùng đồng thời các sản phẩm thuốc này với viên Tenofovir Alafenamide 25 mg.

Dùng đồng thời viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg với các thuốc ức chế PGp

và/hoặc BCRP có thể làm tăng nồng độ tenofovir alafenamide trong huyết tương. Không nên dùng đồng thời các chất ức chế mạnh PGp với viên Tenofovir Alafenamide 25 mg.

Tenofovir alafenamide là chất nền của OATP1B1 và OATP1B3 trong ống nghiệm. Sự phân bố tenofovir alafenamide trong cơ thể có thể bị ảnh hưởng bởi hoạt động của OATP1B1 và/hoặc OATP1B3.

Tác dụng của tenofovir alafenamide đối với các thuốc khác

Tenofovir alafenamide không phải là chất ức chế CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 hoặc CYP2D6 trong ống nghiệm. Nó không phải là chất ức chế CYP3A in vivo.

Tenofovir alafenamide không phải là chất ức chế uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 ở người trong ống nghiệm. Người ta không biết liệu tenofovir alafenamide có phải là chất ức chế các enzyme UGT khác hay không.

Thông tin tương tác thuốc của viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg có khả năng dùng đồng thời các sản phẩm thuốc được tóm tắt trong Bảng 1 bên dưới (tăng được biểu thị là "↑", giảm là "↓", không thay đổi là "↔"; hai lần mỗi ngày là "bid", liều duy nhất là "qd", một lần mỗi ngày là "qd"; và tiêm tĩnh mạch là "IV"). Các tương tác thuốc được mô tả dựa trên các nghiên cứu được thực hiện với tenofovir alafenamide hoặc là các tương tác thuốc tiềm ẩn có thể xảy ra với viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg.

Bảng 1: Tương tác giữa viên Tenofovir Alafenamide 25 mg và các thuốc khác

Sản phẩm thuốc theo vùng điều trị	Tác dụng lên nồng độ thuốc.a,b  Tỷ lệ trung bình (khoảng tin cậy 90%) cho AUC, Cmax, Cmin	Khuyến cáo liên quan đến việc sử dụng đồng thời với Tenofovir Alafenamid
THUỐC CHỐNG CO GIẬT		

Carbamazepine (300 mg uống, ngày 2 lần) Tenofovir alafenamidec (25 mg uống, sd)	Tenofovir alafenamide Cmax 0,43 (0,36, 0,51) AUC 0,45 (0,40, 0,51) Tenofovir Cmax 0,70 (0,65, 0,74) AUC 0,77 (0,74, 0,81)	Đồng quản trị không được khuyến khích.
Oxcarbazepin Phenobarbital	Tương tác không được nghiên cứu. Dự kiến: Tenofovir alafenamide	Đồng quản trị không được khuyến khích.
phenytoin	Tương tác không được nghiên cứu. Dự kiến: Tenofovir alafenamide	Đồng quản trị không được khuyến khích.
Midazolamd (2,5 mg uống, sd) Tenofovir alafenamidec (25 mg uống, qd)	Midazolam Cmax 1,02 (0,92, 1,13) AUC 1,13 (1,04, 1,23)	Không cần điều chỉnh liều midazolam (uống hoặc tiêm tĩnh mạch).
Midazolamd (1 mg IV, sd) Tenofovir alafenamidec (25 mg uống, qd)	Midazolam Cmax 0,99 (0,89, 1,11) AUC 1,08 (1,04, 1,14)	
THUỐC GIẢM GIÁC		
Sertralin (50 mg uống, sd) Tenofovir alafenamidee (10 mg uống, qd)	Tenofovir alafenamide Cmax 1,00 (0,86, 1,16) AUC 0,96 (0,89, 1,03) Tenofovir Cmax 1.10 (1.00, 1.21) AUC 1.02 (1.00, 1.04) Cmin 1.01 (0.99, 1.03)	Không cần điều chỉnh liều Vemlidy hoặc sertraline.
Sertralin (50 mg uống, sd) Tenofovir alafenamidee (10 mg uống, qd)	Sertralin Cmax 1,14 (0,94, 1,38) AUC 0,93 (0,77, 1,13)	
THUỐC KHÁNG NUNG		
Itraconazol Ketoconazol	Tương tác không được nghiên cứu. Dự kiến: Tenofovir alafenamide	Đồng quản trị không được khuyến khích.

KHÁNG VI KHUẨN		
Rifampicin Rifapentine	Tương tác không được nghiên cứu. Dự kiến: Tenofovir alafenamide	Đồng quản trị không được khuyến khích.
Rifabutin	Tương tác không được nghiên cứu. Dự kiến: Tenofovir alafenamide	Đồng quản trị không được khuyến khích.
THUỐC KHÁNG HCV		
Sofosbuvir (400 mg uống, qd)	Tương tác không được nghiên cứu. Hy vọng: Sofosbuvir GS-331007	Không cần điều chỉnh liều Vemlidy hoặc sofosbuvir.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg uống, qd)  Tenofovir alafenamide (25 mg uống, qd)	Ledipasvir Cmax 1.01 (0.97, 1.05) AUC 1.02 (0.97, 1.06) Cmin 1.02 (0.98, 1.07) Sofosbuvir Cmax 0,96 (0,89, 1,04) AUC 1,05 (1,01, 1,09) GS-331007g Cmax 1.08 (1.05, 1.11) AUC 1.08 (1.06, 1.10) Cmin 1.10 (1.07, 1.12) Tenofovir alafenamide Cmax 1,03 (0,94, 1,14) AUC 1,32 (1,25, 1,40) Tenofovir Cmax 1.62 (1.56, 1.68) AUC 1.75 (1.69, 1.81) Cmin 1.85 (1.78, 1.92)	Không cần điều chỉnh liều Vemlidy hoặc ledipasvir/sofosbuvir.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg uống, qd)	Tương tác không được nghiên cứu. Hy vọng: Sofosbuvir GS-331007 Velpatasvir Tenofovir alafenamide	Không cần điều chỉnh liều Vemlidy hoặc sofosbuvir/velpatasvir.

<p>Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg) uống, qd)</p> <p>Tenofovir alafenamide (25 mg uống, qd)</p>	<p>Sofosbuvir Cmax 0,95 (0,86, 1,05) AUC 1,01 (0,97, 1,06)</p> <p>GS-331007g Cmax 1,02 (0,98, 1,06) AUC 1,04 (1,01, 1,06)</p> <p>Velpatasvir Cmax 1.05 (0.96, 1.16) AUC 1.01 (0.94, 1.07) Cmin 1.01 (0.95, 1.09)</p> <p>Voxilaprevir Cmax 0.96 (0.84, 1.11) AUC 0.94 (0.84, 1.05) Cmin 1.02 (0.92, 1.12)</p> <p>Tenofovir alafenamide Cmax 1,32 (1,17, 1,48) AUC 1,52 (1,43, 1,61)</p>	<p>Không cần điều chỉnh liều Vemlidy hoặc sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.</p>
<p>THUỐC KHÁNG HIV - THUỐC ỨC CHẾ PROTEASE</p>		
<p>Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg uống, qd)</p> <p>Tenofovir alafenamide (10 mg uống, qd)</p>	<p>Tenofovir alafenamide Cmax 1,80 (1,48, 2,18) AUC 1,75 (1,55, 1,98)</p> <p>Tenofovir Cmax 3.16 (3.00, 3.33) AUC 3.47 (3.29, 3.67) Cmin 3.73 (3.54, 3.93)</p> <p>Atazanavir Cmax 0.98 (0.94, 1.02) AUC 1.06 (1.01, 1.11) Cmin 1.18 (1.06, 1.31)</p> <p>Cobicistat Cmax 0.96 (0.92, 1.00) AUC 1.05 (1.00, 1.09) Cmin 1.35 (1.21, 1.51)</p>	<p>Đồng quản trị không được khuyến khích.</p>

<p>Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg uống, qd)</p> <p>Tenofovir alafenamide (10 mg uống, sd)</p>	<p>Tenofovir alafenamide Cmax 1,77 (1,28, 2,44) AUC 1,91 (1,55, 2,35)</p> <p>Tenofovir Cmax 2,12 (1,86, 2,43) AUC 2,62 (2,14, 3,20)</p> <p>Atazanavir Cmax 0.98 (0.89, 1.07) AUC 0.99 (0.96, 1.01) Cmin 1.00 (0.96, 1.04)</p>	<p>Đồng quản trị không được khuyến khích.</p>
<p>Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg uống, qd)</p> <p>Tenofovir alafenamide (25 mg uống, qd)</p>	<p>Tenofovir alafenamide Cmax 0,93 (0,72, 1,21) AUC 0,98 (0,80, 1,19)</p> <p>Tenofovir Cmax 3.16 (3.00, 3.33) AUC 3.24 (3.02, 3.47) Cmin 3.21 (2.90, 3.54)</p> <p>Darunavir Cmax 1.02 (0.96, 1.09) AUC 0.99 (0.92, 1.07) Cmin 0.97 (0.82, 1.15)</p> <p>Cobicistat Cmax 1.06 (1.00, 1.12) AUC 1.09 (1.03, 1.15) Cmin 1.11 (0.98, 1.25)</p>	<p>Đồng quản trị không được khuyến khích.</p>
<p>Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg uống, qd)</p> <p>Tenofovir alafenamide (10 mg uống, sd)</p>	<p>Tenofovir alafenamide Cmax 1,42 (0,96, 2,09) AUC 1,06 (0,84, 1,35)</p> <p>Tenofovir Cmax 2,42 (1,98, 2,95) AUC 2,05 (1,54, 2,72)</p> <p>Darunavir Cmax 0.99 (0.91, 1.08) AUC 1.01 (0.96, 1.06) Cmin 1.13 (0.95, 1.34)</p>	<p>Đồng quản trị không được khuyến khích.</p>



<p>Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg uống, qd)</p> <p>Tenofovir alafenamidedec (10 mg uống, sd)</p>	<p>Tenofovir alafenamide Cmax 2,19 (1,72, 2,79) AUC 1,47 (1,17, 1,85)</p> <p>Tenofovir Cmax 3,75 (3,19, 4,39) AUC 4,16 (3,50, 4,96)</p> <p>Lopinavir Cmax 1.00 (0.95, 1.06) AUC 1.00 (0.92, 1.09) Cmin 0.98 (0.85, 1.12)</p>	<p>Đồng quản trị không được khuyến khích.</p>
<p>Tipranavir/ritonavir</p>	<p>Tương tác không được nghiên cứu. Dự kiến: Tenofovir alafenamide</p>	<p>Đồng quản trị không được khuyến khích.</p>
<p>THUỐC KHÁNG HIV - THUỐC ỨC CHẾ TÍCH HỢP</p>		
<p>Dolutegravir (50 mg uống, qd)</p> <p>Tenofovir alafenamidedec (10 mg uống, sd)</p>	<p>Tenofovir alafenamide Cmax 1,24 (0,88, 1,74) AUC 1,19 (0,96, 1,48)</p> <p>Tenofovir Cmax 1,10 (0,96, 1,25) AUC 1,25 (1,06, 1,47)</p> <p>Dolutegravir Cmax 1.15 (1.04, 1.27) AUC 1.02 (0.97, 1.08) Cmin 1.05 (0.97, 1.13)</p>	<p>Không cần điều chỉnh liều Vemlidy hoặc dolutegravir.</p>
<p>Raltegravir</p>	<p>Tương tác không được nghiên cứu. Hy vọng: Tenofovir alafenamide Raltegravir</p>	<p>Không cần điều chỉnh liều Vemlidy hoặc raltegraver.</p>
<p>THUỐC KHÁNG HIV - BẢN SAO NGƯỢC NON-NUCLEOSIDE chất ức chế</p>		

<p>Efavirenz (600 mg uống, qd) Tenofovir alafenamide (40 mg uống, qd)</p>	<p>Tenofovir alafenamide Cmax 0,78 (0,58, 1,05) AUC 0,86 (0,72, 1,02) Tenofovir Cmax 0.75 (0.67, 0.86) AUC 0.80 (0.73, 0.87) Cmin 0.82 (0.75, 0.89) Hy vọng: Efavirenz</p>	<p>Không cần điều chỉnh liều Vemlidy hoặc efavirenz.</p>
<p>Nevirapin</p>	<p>Tương tác không được nghiên cứu. Hy vọng: Tenofovir alafenamide Nevirapin</p>	<p>Không cần điều chỉnh liều Vemlidy hoặc nevirapine.</p>
<p>Rilpivirine (25 mg uống, qd) Tenofovir alafenamide (25 mg uống, qd)</p>	<p>Tenofovir alafenamide Cmax 1,01 (0,84, 1,22) AUC 1,01 (0,94, 1,09) Tenofovir Cmax 1.13 (1.02, 1.23) AUC 1.11 (1.07, 1.14) Cmin 1.18 (1.13, 1.23) Rilpivirine Cmax 0,93 (0,87, 0,99) AUC 1,01 (0,96, 1,06) Cmin 1,13 (1,04, 1,23)</p>	<p>Không cần điều chỉnh liều Vemlidy hoặc rilpivirine.</p>
<p>THUỐC KHÁNG HIV - THUỐC ĐỐI THỤ CCR5</p>		
<p>Maraviroc</p>	<p>Tương tác không được nghiên cứu. Hy vọng: Tenofovir alafenamide Maraviroc</p>	<p>Không cần điều chỉnh liều Vemlidy hoặc maraviroc.</p>
<p>BỔ SUNG THẢO DƯỢC</p>		
<p>John's wort (Hypericum perforatum)</p>	<p>Tương tác không được nghiên cứu. Dự kiến: Tenofovir alafenamide</p>	<p>Đồng quản trị không được khuyến khích.</p>
<p>Thuốc tránh thai đường uống</p>		

ước tính của Na Uy (0,180 mg/0,215 mg/ 0,250 mg uống, qd)	Norelgestromin Cmax 1,17 (1,07, 1,26) AUC 1,12 (1,07, 1,17) Cmin 1.16 (1.08, 1.24)	Không cần điều chỉnh liều Vemlidy hoặc norgestimate/ethinyl estradiol.
Ethinylestradiol (0,025 mg uống, qd)	Norgestrel Cmax 1,10 (1,02, 1,18) AUC 1,09 (1,01, 1,18) Cmin 1.11 (1.03, 1.20)	
Tenofovir alafenamide (25 mg uống, qd)	Ethinylestradiol Cmax 1,22 (1,15, 1,29) AUC 1,11 (1,07, 1,16) Cmin 1.02 (0.93, 1.12)	

- a. Các nghiên cứu về tương tác toàn diện được thực hiện ở những người tình nguyện khỏe mạnh.  
b. Tất cả các ranh giới không có hiệu ứng là 70% 143%  
c. Nghiên cứu được thực hiện với viên kết hợp liều cố định emtricitabine/tenofovir alafenamide  
d. Chất nền CYP3A4 nhạy cảm  
đ. Nghiên cứu được thực hiện với liều cố định elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide máy tính bằng kết hợp  
f. Nghiên cứu được thực hiện với viên kết hợp liều cố định emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide  
g. Chất chuyển hóa nucleoside lưu hành chủ yếu của sofosbuvir  
h. Nghiên cứu được thực hiện với tenofovir alafenamide 40 mg và emtricitabine 200 mg

#### 4.6 Khả năng sinh sản, mang thai và cho con bú

##### Thai kỳ

Không có hoặc có rất ít dữ liệu (ít hơn 300 trường hợp mang thai) về việc sử dụng tenofovir alafenamide 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 hoặc độc tính cho thai nhi/trẻ sơ sinh liên quan đến việc sử dụng tenofovir disoproxil fumarate.

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

(xem phần 5.3).

Việc sử dụng viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg có thể được cân nhắc trong thời kỳ mang thai nếu cần thiết.

##### Cho con bú

Người ta không biết liệu tenofovir alafenamide có được tiết qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên động vật cho thấy tenofovir được tiết vào sữa. Không có đủ thông tin về tác dụng của tenofovir ở trẻ sơ sinh/nhũ nhi.

Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú sữa mẹ; do đó, không nên sử dụng viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg trong thời gian cho con bú.

##### Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu trên người về tác dụng của viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg đối với khả năng sinh sản.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác dụng có hại của tenofovir alafenamide đối với khả năng sinh sản.

## 4.7 Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg 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 chóng mặt đã được báo cáo khi điều trị bằng viên Tenofovir Alafenamide 25 mg.

## 4.8 Tác dụng không mong muốn

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Đánh giá các phản ứng bất lợi dựa trên dữ liệu an toàn từ phân tích được thực hiện đến phân tích Tuần 72 (thời gian phơi nhiễm trung bình là 88 tuần), từ 2 nghiên cứu Giai đoạn 3 trong đó 866 bệnh nhân nhiễm HBV nhận tenofovir alafenamide 25 mg mỗi ngày một lần. Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất là đau đầu (11%), buồn nôn (6%) và mệt mỏi (6%).

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi của thuốc sau đây đã được xác định với tenofovir alafenamide ở bệnh nhân viêm gan B mãn tính (Bảng 2). Các phản ứng bất lợi được liệt kê dưới đây theo loại cơ quan và tần suất của hệ thống cơ thể. Tần suất được xác định như sau: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), không phổ biến ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ) hoặc rất hiếm ( $< 1/10.000$ ).

Bảng 2: Các phản ứng có hại của thuốc được xác định với tenofovir alafenamide

Lớp cơ quan hệ thống	
Tính thường xuyên	Phản ứng bất lợi
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất phổ biến	Đau đầu
Chung	chóng mặt
Rối loạn tiêu hóa	
Chung	Tiêu chảy, nôn mửa, buồn nôn, đau bụng, chướng bụng, đầy hơi
Rối loạn gan mật	
Chung	ALT tăng
Rối loạn da và mô dưới da	
Chung	Phát ban, ngứa
không phổ biến	phù mạch <sup>1</sup> , mày đay <sup>1</sup>
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Chung	Đau khớp
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
Chung	Mệt mỏi

<sup>1</sup> Phản ứng bất lợi được xác định thông qua giám sát sau khi đưa ra thị trường đối với các sản phẩm có chứa tenofovir alafenamide.

<https://asia-genomics.vn/>

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi sản phẩm thuốc được cấp phép là rất quan trọng.

Nó cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng lợi ích/nguy cơ của sản phẩm thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo mọi phản ứng bất lợi nghi ngờ thông qua công cụ báo cáo TMDA ADR; trang web: <https://imis.tmda.go.tz/arrt> hoặc tìm kiếm Công cụ báo cáo phản ứng bất lợi của TMDA trong Cửa hàng Google Play'';

#### 4.9 Quá liều

Nếu xảy ra quá liều, bệnh nhân phải được theo dõi dấu hiệu ngộ độc (xem phần 4.8).

Điều trị quá liều bằng viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg bao gồm các biện pháp hỗ trợ chung

các biện pháp bao gồm theo dõi các dấu hiệu sinh tồn cũng như quan sát tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Tenofovir được loại bỏ hiệu quả bằng thẩm tách máu với hệ số chiết khoảng 54%. Người ta không biết liệu tenofovir có thể được loại bỏ bằng thẩm phân phúc mạc hay không.

#### 5. Tính chất dược lý

##### 5.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý điều trị: Thuốc kháng vi-rút dùng toàn thân, thuốc ức chế men sao chép ngược nucleoside và nucleotide; Mã ATC: J05AF13.

##### Cơ chế hoạt động

Tenofovir alafenamide là tiền chất phosphoramidate của tenofovir (chất tương tự 2'-deoxyadenosine monophosphate). Tenofovir alafenamide xâm nhập vào tế bào gan nguyên phát bằng cách khuếch tán thụ động và qua gan.

chất vận chuyển hấp thu OATP1B1 và OATP1B3. Tenofovir alafenamide chủ yếu bị thủy phân 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 tenofovir diphosphate.

Tenofovir diphosphate ức chế sự sao chép của HBV thông qua việc gắn vào DNA của virus nhờ men sao chép ngược của HBV, dẫn đến kết thúc chuỗi DNA.

Tenofovir có hoạt tính đặc hiệu đối với virus viêm gan B và virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV1 và HIV2).

Tenofovir diphosphate là chất ức chế yếu các DNA polymerase của động vật có vú bao gồm DNA polymerase  $\gamma$  của ty thể và không có bằng chứng về độc tính của ty thể trong ống nghiệm dựa trên một số xét nghiệm bao gồm phân tích DNA ty thể.

##### Hoạt động kháng virus

Hoạt tính kháng vi-rút của tenofovir alafenamide được đánh giá trong các tế bào HepG2 dựa trên một nhóm các phân lập lâm sàng HBV đại diện cho kiểu gen AH. Giá trị EC50 (nồng độ hiệu quả 50%) của tenofovir alafenamide dao động từ 34,7 đến 134,4 nM, với EC50 trung bình tổng thể là 86,6 nM. CC50 (nồng độ độc tế bào 50%) trong tế bào HepG2 là > 44400 nM.

##### Sức chống cự

Trong một phân tích tổng hợp ở những bệnh nhân dùng viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg, phân tích trình tự được thực hiện theo cặp đôi ban đầu và trên các phân lập HBV trong điều trị đối với những bệnh nhân đã trải qua đợt bùng phát virus (2 lần thăm khám liên tiếp với HBV DNA  $\geq$  69 IU/mL sau khi có < 69 IU). /mL, hoặc HBV DNA tăng 1,0 log10 hoặc cao hơn từ mức thấp nhất) đến Tuần 48, hoặc có HBV DNA  $\geq$  69 IU/mL khi ngừng thuốc sớm vào hoặc sau Tuần 24. Không có sự thay thế axit amin nào liên quan đến tình trạng kháng thuốc Tenofovir Alafenamide viên 25 mg đã được xác định trong 20 cặp phân lập.

##### Kháng chéo

Hoạt tính kháng virus của tenofovir alafenamide được đánh giá dựa trên một nhóm các chủng phân lập có chứa

<https://asia-genomics.vn/>

đột biến chất ức chế men sao chép ngược nucleos(t)ide trong tế bào HepG2. Các chủng HBV phân lập biểu hiện các dạng thay thế rtV173L, rtL180M và rtM204V/I liên quan đến khả năng kháng lamivudine vẫn nhạy cảm với tenofovir alafenamide (thay đổi < 2 lần ở EC50). Các chủng HBV phân lập biểu hiện các thay thế rtL180M, rtM204V cộng với rtT184G, rtS202G hoặc rtM250V liên quan đến khả năng kháng entecavir vẫn nhạy cảm với tenofovir alafenamide. Các phân lập HBV biểu hiện các đột biến thay thế đơn rtA181T, rtA181V hoặc rtN236T liên quan đến khả năng kháng adefovir vẫn nhạy cảm với tenofovir alafenamide; tuy nhiên, chủng HBV phân lập biểu hiện rtA181V cộng với rtN236T cho thấy độ nhạy cảm giảm với tenofovir alafenamide (thay đổi gấp 3,7 lần ở EC50). Sự liên quan về mặt lâm sàng của những sự thay thế này chưa được biết đến.

#### Dữ liệu lâm sàng

Hiệu quả và độ an toàn của viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg ở bệnh nhân viêm gan B mãn tính dựa trên dữ liệu 48 tuần từ hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng tích cực, GSUS3200108 ("Nghiên cứu 108") và GSUS3200110 ("Nghiên cứu 110").

Trong nghiên cứu 108, những bệnh nhân chưa từng điều trị HBeAg âm tính và những bệnh nhân đã từng điều trị có chức năng gan còn bù được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 để nhận viên Tenofovir Alafenamide 25 mg (25 mg; N = 285) một lần mỗi ngày hoặc tenofovir disoproxil fumarate (300 mg; N) = 140) một lần mỗi ngày. Độ tuổi trung bình là 46 tuổi, 61% là nam giới, 72% là người châu Á, 25% là người da trắng và 2% (8 đối tượng) là người da đen; 24%, 38% và 31% có kiểu gen HBV B, C và D tương ứng. 21% đã từng điều trị (điều trị trước đó bằng thuốc kháng virus đường uống, bao gồm entecavir (N = 41), lamivudine (N = 42), tenofovir disoproxil fumarate (N = 21) hoặc loại khác (N = 18)). Lúc ban đầu, HBV DNA huyết tương trung bình là 5,8 log<sub>10</sub> 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 chưa từng điều trị HBeAg dương tính và những bệnh nhân đã từng điều trị có chức năng gan còn bù được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 để nhận viên Tenofovir Alafenamide 25 mg (25 mg; N = 581) một lần mỗi ngày hoặc tenofovir disoproxil fumarate (300 mg; N) = 292) một lần mỗi ngày. Độ tuổi trung bình là 38 tuổi, 64% là nam giới, 82% là người châu Á, 17% là người da trắng và < 1% (5 đối tượng) là người da đen. 17%, 52% và 23% có kiểu gen HBV B, C và D tương ứng. 26% đã từng điều trị (điều trị trước đó bằng thuốc kháng virus đường uống, bao gồm adefovir (N = 42), entecavir (N = 117), lamivudine (N = 84), telbivudine (N = 25), tenofovir disoproxil fumarate (N = 70), hoặc loại khác (n = 17)). Lúc ban đầu, HBV DNA huyết tương trung bình là 7,6 log<sub>10</sub> 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 thử nghiệm là tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ HBV DNA trong huyết tương dưới 29 IU/mL. Viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg đáp ứng tiêu chí không thua kém về việc đạt được DNA HBV dưới 29 IU/mL khi so sánh với tenofovir disoproxil fumarate.

Kết quả điều trị của Nghiên cứu 108 và Nghiên cứu 110 đến Tuần 48 được trình bày trong Bảng 3 và Bảng 4.

Các kết quả bổ sung qua Tuần 72 được trình bày trong Bảng 5.

Bảng 3: Các thông số về hiệu quả của HBV DNA ở Tuần 48a

	Nghiên cứu 108 (HBeAg-Âm tính)		Nghiên cứu 110 (HBeAg-Tích cực)	
	BẠN BIẾT (N = 285)	TDF (N = 140)	BẠN BIẾT (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA < 29 IU/mL	94%	93%	64%	67%
Sự khác biệt trong điều trị	1,8% (KTC 95% = -3,6% đến 7,2%)		-3,6% (KTC 95% = -9,8% đến 2,6%)	

HBV DNA $\geq$ 29 IU/mL	2%	3%	31%	30%
DNA HBV cơ bản				
< 7 log <sub>10</sub> IU/mL	96% (221/230)	92% (107/116)	không áp dụng	không áp dụng
$\geq$ 7 log <sub>10</sub> IU/mL	85% (47/55)	96% (23/24)		
DNA HBV cơ bản				
< 8 log <sub>10</sub> IU/mL	không áp dụng	không áp dụng	82% (254/309)	82% (123/150)
$\geq$ 8 log <sub>10</sub> IU/mL			43% (117/272)	51% (72/142)
Nucleoside ngay thơ				70% (156/223)
Nucleoside có kinh nghiệm	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	57% (39/69)
	93% (56/60)	93% (28/30)	50% (69/137)	
Không có dữ liệu virus học ở Tuần 48	4%	4%	5%	3%
Thuốc nghiên cứu bị ngừng do thiếu hiệu quả	0	0	< 1%	0
Thuốc nghiên cứu bị ngừng do AE hoặc tử vong	1%	1%	1%	1%
Ngừng thuốc nghiên cứu vì lý do khác	2%	3%	3%	2%
Thiếu dữ liệu trong thời gian cửa sổ nhưng có trên thuốc nghiên cứu	< 1%	1%	< 1%	0

Không áp dụng = không áp dụng

TDF = tenofovir disoproxil fumarate

TAF = tenofovir alafenamide

Một. Thiếu = phân tích lỗi.

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

c. Các đối tượng chưa từng điều trị đã được điều trị bằng thuốc kháng vi-rút đường uống với bất kỳ chất tương tự nucleoside hoặc nucleotide nào bao gồm tenofovir disoproxil fumarate hoặc tenofovir alafenamide trong thời gian dưới 12 tuần.

d. Bao gồm những bệnh nhân đã ngừng sử dụng vì lý do không phải là AE, tử vong hoặc thiếu hoặc mất hiệu quả, ví dụ như rút lại sự đồng ý, mất theo dõi, v.v.

Bảng 4: Các thông số hiệu quả bổ sung ở Tuần 48a

	Nghiên cứu 108 (HBeAg-Âm tính)		Nghiên cứu 110 (HBeAg-Tích cực)	
	BẠN BIẾT (N = 285)	TDF (N = 140)	BẠN BIẾT (N = 581)	TDF (N = 292)
MỌI THỨ				
ALT bình thường hóa (Phòng thí nghiệm trung tâm) <sup>b</sup>	83%	75%	72%	67%

ALT bình thường hóa (AASLD)c 50%		32%	45%	36%
Huyết thanh học HB e A chuyển đổi huyết thanh bóng	/ không áp dụng	không áp dụng	14% / 10%	12% / 8%
Mất HBsAg/chuyển đổi huyết thanh	0/0	0 / 0	1% / 1%	< 1% / 0

Không áp dụng = không áp dụng

TDF = tenofovir disoproxil fumarate

TAF = tenofovir alafenamide

Một. Thiếu = phân tích lỗi.

b. Dân số 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 xét nghiệm trung tâm lúc ban đầu. ULN của phòng xét nghiệm trung tâm đối với 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. Dân số 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 ban đầu của Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh Gan Hoa Kỳ (AASLD). AASLD ULN cho tiêu chí ALT như sau: ≤ 30 U/L đối với nam và ≤ 19 U/L đối với nữ.

d. Quần thể được sử dụng để phân tích huyết thanh chỉ bao gồm những bệnh nhân có kháng nguyên dương tính và có kháng thể

tiêu cực hoặc thiếu ở mức cơ bản

Kinh nghiệm trên 48 tuần ở Nghiên cứu 108 và Nghiên cứu 110

Ở Tuần 96, sự ức chế virus cũng như các phản ứng sinh hóa và huyết thanh học vẫn được duy trì khi tiếp tục điều trị bằng tenofovir alafenamide (xem Bảng 5).

Bảng 5: HBV DNA và các thông số hiệu quả bổ sung ở Tuần 96a

	Nghiên cứu 108 (HBeAg-Âm tính)		Nghiên cứu 110 (HBeAg-Tích cực)	
	BẠN BIẾT (N = 285)	TDF (N = 140)	BẠN BIẾT (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA < 29 IU/mL	90%	91%	73%	75%
DNA HBV cơ bản			không áp dụng	không áp dụng
< 7 log <sub>10</sub> IU/mL	90% (207/230)	91% (105/116)		
≥ 7 log <sub>10</sub> IU/mL	91% (50/55)	92% (24/22)		
DNA HBV cơ bản				
< 8 log <sub>10</sub> IU/mL	không áp dụng	không áp dụng	84% (260/309)	81% (121/150)
≥ 8 log <sub>10</sub> IU/mL			60% (163/272)	68% (97/142)



Nucleoside-ngây thơ	90% (203/225)	92% (101/110)	75% (331/444)	75%
Có kinh nghiệm về nucleoside	90% (54/60)	87% (26/30)	67% (92/137)	(168/223) 72% (50/69)
MỌI THỨ				
ALT bình thường hóa (Phòng thí nghiệm trung tâm)c	81%	71%	75%	68%
ALT chuẩn hóa (AASLD)d	50%	40%	52%	42%
Huyết thanh học				
Mất HBeAg/chuyển đổi huyết thanh	không áp dụng	không áp dụng	22% / 18%	18% / 12%
Mất HBsAg/chuyển đổi huyết thanh	< 1% / < 1%	0 / 0	1% / 1%	1% / 0

Không áp dụng = không áp dụng

TDF = tenofovir disoproxil fumarate

TAF = tenofovir alafenamide

Một. Thiếu = phân tích lỗi

b. Các đối tượng chưa từng điều trị đã được điều trị bằng thuốc kháng vi-rút đường uống dưới 12 tuần với bất kỳ chất tương tự nucleoside hoặc nucleotide nào bao gồm tenofovir disoproxil fumarate hoặc tenofovir alafenamide.

c. Dân số được sử dụng để phân tích mức bình thường hóa ALT chỉ bao gồm những bệnh nhân có ALT trên mức trên.

giới hạn bình thường (ULN) của phạm vi phòng thí nghiệm trung tâm ở mức cơ bản. ULN của phòng xét nghiệm trung tâm đối với 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. Dân số 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 ban đầu của Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh Gan Hoa Kỳ (AASLD) (> 30 U/L nam và > 19 U/L nữ).

Thay đổi số đo mật độ khoáng xương

Trong cả hai nghiên cứu, tenofovir alafenamide có liên quan đến tỷ lệ giảm xương nhỏ hơn.

mật độ khoáng chất (BMD; được đo bằng phép phân tích hấp thụ tia X năng lượng kép ở hông và cột sống thắt lưng [DXA]) so với tenofovir disoproxil fumarate sau 72 tuần điều trị.

Thay đổi các thông số đo chức năng thận

Trong cả hai nghiên cứu, tenofovir alafenamide có liên quan đến những thay đổi nhỏ hơn về các thông số an toàn ở thận (giảm CrCl ước tính theo CockcroftGault ít hơn và phần trăm tăng tỷ lệ protein trong nước tiểu trên creatinine và tỷ lệ albumin trên creatinine trong nước tiểu) nhỏ hơn so với tenofovir disoproxil fumarate sau 72 tuần điều trị ( xem thêm phần 4.4).

Dân số trẻ em

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã trì hoãn nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu với

Viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg dùng cho một hoặc nhiều nhóm trẻ em ở điều trị viêm gan B mãn tính (xem phần 4.2 và 5.2 để biết thông tin về sử dụng cho trẻ em).

5.2 Đặc tính dược động học

Hấp thụ

Sau khi uống viên nén Tenofovir Alafenamide 25 mg lúc đói ở bệnh nhân người lớn bị viêm gan B mạn tính, nồng độ đỉnh trong huyết tương của tenofovir alafenamide được quan sát thấy khoảng 0,48 giờ sau khi dùng thuốc. Dựa trên phân tích dược động học dân số Giai đoạn 3 ở những đối tượng mắc CHB, AUC<sub>0-24</sub> ở trạng thái ổn định trung bình của tenofovir alafenamide (N = 698) và tenofovir (N = 856) lần lượt là 0,22 µg·hr/mL và 0,32 µg·hr/mL. C<sub>max</sub> ở trạng thái ổn định của tenofovir alafenamide và tenofovir lần lượt là 0,18 và 0,02 µg·hr/mL. Liên quan đến điều kiện nhịn ăn, việc dùng một liều duy nhất viên Tenofovir Alafenamide 25 mg với bữa ăn nhiều chất béo dẫn đến tăng 65% mức phơi nhiễm tenofovir alafenamide.

#### Phân phối

Sự gắn kết của tenofovir alafenamide với protein huyết tương người trong các mẫu được thu thập trong các thử nghiệm lâm sàng là khoảng 80%. Sự gắn kết của tenofovir với protein huyết tương người nhỏ hơn 0,7% và không phụ thuộc vào nồng độ trong khoảng 0,01-25 µg/mL.

#### Chuyển hóa sinh học

Chuyển hóa là con đường thải trừ chính của tenofovir alafenamide ở người, chiếm > 80% liều uống. Các nghiên cứu in vitro đã chỉ ra rằng tenofovir alafenamide được chuyển hóa thành tenofovir (chất chuyển hóa chính) bởi carboxylesterase1 trong tế bào gan; và bởi cathepsin A trong PBMC và đại thực bào. In vivo, tenofovir alafenamide được thủy phân trong tế bào để tạo thành tenofovir (chính

chất chuyển hóa), được phosphoryl hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính, tenofovir diphosphate. In vitro, tenofovir alafenamide không được chuyển hóa bởi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 hoặc CYP2D6. Tenofovir alafenamide được chuyển hóa tối thiểu bởi CYP3A4.

#### Loại bỏ

Sự bài tiết qua thận của tenofovir alafenamide nguyên vẹn là một con đường nhỏ với < 1% liều được thải trừ qua nước tiểu. Tenofovir alafenamide chủ yếu được thải trừ sau khi chuyển hóa thành tenofovir. Tenofovir alafenamide và tenofovir có thời gian bán hủy trung bình trong huyết tương lần lượt là 0,51 và 32,37 giờ.

Tenofovir được đào thải qua thận khỏi cơ thể bằng cách lọc ở cầu thận và hoạt động

bài tiết ở ống thận.

#### Tuyến tính/phi tuyến tính

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

#### Dược động học ở các nhóm dân số đặc biệt

##### Tuổi, giới tính và dân tộc

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

#### Suy gan

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

#### Suy thận

Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học của tenofovir alafenamide 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 alafenamide.

#### Dân số trẻ em

Dược động học của tenofovir alafenamide và tenofovir được đánh giá ở người nhiễm HIV1, điều trị cho thanh thiếu niên chưa từng được điều trị đã nhận được tenofovir alafenamide (10 mg) kết hợp với elvitegravir, cobicistat và emtricitabine dưới dạng viên kết hợp liều cố định (E/C/F/TAF; Genvoya). Không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học của tenofovir alafenamide hoặc tenofovir giữa đối tượng nhiễm HIV1 là thanh thiếu niên và người trưởng thành.

#### 5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các nghiên cứu phi lâm sàng ở chuột và chó cho thấy xương và thận là cơ quan bị nhiễm độc chính. Độc tính trên xương được quan sát thấy là BMD giảm ở chuột và chó ở mức phơi nhiễm tenofovir lớn hơn ít nhất bốn lần so với mức dự kiến sau khi dùng tenofovir alafenamide. Sự xâm nhập tối thiểu của các tế bào mô đã xuất hiện trong mắt ở chó ở mức phơi nhiễm tenofovir alafenamide và tenofovir lần lượt lớn hơn khoảng 4 và 17 lần so với mức phơi nhiễm dự kiến sau khi dùng normalofovir alafenamide. Tenofovir alafenamide không gây đột biến gen hoặc gây nhiễm sắc thể trong các thử nghiệm gây độc gen thông thường. Do nồng độ tenofovir ở chuột cống và chuột nhắt thấp hơn sau khi dùng tenofovir alafenamide so với tenofovir disoproxil fumarate, các nghiên cứu về khả năng gây ung thư và nghiên cứu chu sinh ở chuột chỉ được thực hiện với tenofovir disoproxil fumarate. Không có nguy cơ đặc biệt nào đối với con người được phát hiện trong các nghiên cứu thông thường về khả năng gây ung thư với tenofovir disoproxil (dưới dạng fumarate) và sự sinh sản và phát triển với tenofovir disoproxil (dưới dạng fumarate) hoặc tenofovir alafenamide. Các nghiên cứu về độc tính sinh sản ở chuột và thỏ cho thấy không có ảnh hưởng gì đến việc giao phối, khả năng sinh sản,

thông số mang thai hoặc thai nhi. Tuy nhiên, tenofovir disoproxil fumarate làm giảm chỉ số khả năng sống sót và cân nặng của chuột con trong một nghiên cứu về độc tính chu sinh ở liều gây độc cho chuột mẹ. Truyền miệng lâu dài

Nghiên cứu về khả năng gây ung thư ở chuột cho thấy tỷ lệ mắc khối u tá tràng thấp, được coi là có khả năng liên quan đến nồng độ cục bộ cao trong đường tiêu hóa ở liều cao 600 mg/kg/ngày. Cơ chế hình thành khối u ở chuột và khả năng liên quan đến con người là không chắc chắn.

## 6. Thông tin dược phẩm

### 6.1 Danh mục tá dược

Máy tính bảng lõi

Lactose Monohydrat, Cellulose vi tinh thể, Natri Croscarmellose, Magiê Stearate

Áo phim

Rượu Polyvinyl, Polyethylene Glycol, Titanium Dioxide & Talc.

### 6.2 Sự không tương thích

Không áp dụng được.

### 6.3 Thời hạn sử dụng

24 tháng

### 6.4 Biện pháp phòng ngừa đặc biệt khi bảo quản

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc.

### 6.5 Bản chất và nội dung của thùng chứa

\*Chai HDPE 30's, 90's & 180's\*

Không phải tất cả các gói đều có thể được bán trên thị trường.

### 6.6 Biện pháp phòng ngừa đặc biệt khi thải bỏ

Không có những đòi hỏi đặc biệt.

<https://asia-genomics.vn/>

Bất kỳ sản phẩm thuốc hoặc chất thải nào không được sử dụng phải được xử lý theo yêu cầu của địa phương.

7. NGƯỜI GIẤY PHÉP TIẾP THỊ Mylan Laboratories

Limited, Ấn Độ Lô số 564/A/22, Đường  
số 92, Jubilee Hills Hyderabad - 500096,  
Telangana, Ấn Độ.

ĐT: 040-39258106

Fax:040-39258105

Email: [kulbhushan.Ganotra@mylan.in](mailto:kulbhushan.Ganotra@mylan.in)

8. (Các) SỐ CẤP PHÉP TIẾP THỊ

TAN 21 HM 0452 9. NGÀY

ỦY QUYỀN LẦN ĐẦU/ GIA HẠN GIẤY PHÉP

26-11-2021

10. NGÀY SỬA ĐỔI VĂN BẢN