

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

PHARCAVIR

- 1. Tên thuốc: PHARCAVIR
2. Các dấu hiệu lưu ý và hướng dẫn khi dùng thuốc:
Đã xa tâm tỳ trẻ em, đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Thông báo cho bác sỹ tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc.

3. Thành phần công thức thuốc (cho 1 viên nén bao phim):
Thành phần dược chất:
Tenofovir alafenamid (dùng dưới dạng Tenofovir alafenamid fumarat 28,05 mg) ..... 25 mg.
Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, microcrystallin cellulose 112, croscarmellose natri, tinh bột ngô, magnesi stearat, opadry AMB II, oxyd sắt vàng..... vừa đủ 1 viên.

4. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.
Dạng bào chế: Viên nén tròn, bao phim màu vàng nhạt, hai mặt trơn khum, thành và cạnh viên lảnh lảnh.
Mô tả: Viên nén tròn, bao phim màu vàng nhạt, hai mặt trơn khum, thành và cạnh viên lảnh lảnh.
5. Chỉ định:
- Điều trị viêm gan B mạn tính ở người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên với cân nặng >= 35 kg).

6. Cách dùng, liều dùng:
Liều pháp điều trị phải do bác sỹ có kinh nghiệm trong việc quản lý bệnh viêm gan B mạn tính chỉ định.
Cách dùng
- Nền uống thuốc cùng vào một thời điểm trong ngày.
- Dùng đường uống, nên dùng thuốc cùng với thức ăn.

Liều dùng
- Người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên với cân nặng >= 35 kg): 1 viên/lần x 1 lần/ngày.
Ngưng điều trị
- Ở những bệnh nhân HBeAg dương tính, không xơ gan: Điều trị nên được tiến hành ít nhất 6-12 tháng sau khi xác định có huyết thanh chuyển đổi HBe (HBeAg âm tính, không phát hiện được ADN của virus viêm gan B và có kháng thể HBe) hoặc tới khi có huyết thanh chuyển đổi HBe hoặc khi thấy thuốc mất tác dụng. Khuyến cáo đánh giá lại thường xuyên sau khi ngừng điều trị để phát hiện sự tái phát virus.

7. Chống chỉ định:
- Quá mẫn cảm với tenofovir alafenamid fumarat hoặc bất cứ các thành phần nào của thuốc.
8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:
Lấy truyền viêm gan B
Bệnh nhân phải được thông báo rằng Pharcavir không ngăn ngừa nguy cơ lây truyền viêm gan B từ người sang người qua đường máu hay đường tình dục. Phải tiếp tục sử dụng các biện pháp phòng ngừa thích hợp.

Bệnh nhân bị bệnh gan mất bù
Chưa có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của Pharcavir ở bệnh nhân bị bệnh gan mất bù và bệnh nhân có điểm số Child Pugh Turcotte (CPT) > 9 (nhóm C). Những bệnh nhân này có nguy cơ cao gặp các phản ứng phụ nghiêm trọng trên gan hoặc thận. Do đó, các thông số về gan và thận phải được theo dõi chặt chẽ trên các bệnh nhân này.

Kích phát bệnh gan
Trong quá trình điều trị
Bệnh viêm gan B mạn tính nặng thêm một cách tự nhiên là tăng độ hoạt động của alanin aminotransferase huyết tương (ALT). Sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng virus, ALT huyết tương có thể tăng ở một số bệnh nhân. Ở những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù, sự gia tăng ALT huyết tương thường không đi kèm với sự tăng nồng độ bilirubin huyết tương. Bệnh nhân xơ gan có nguy cơ cao bị xơ gan mất bù, do đó cần được theo dõi chặt chẽ trong suốt quá trình điều trị.

Sự nặng thêm của viêm gan đã được báo cáo ở những bệnh nhân sau khi ngừng điều trị viêm gan B, thường là kết hợp với sự tăng nồng độ ADN virus viêm gan B (HBV) trong huyết tương. Hầu hết các trường hợp đều tự khỏi, tuy nhiên các trường hợp đặc biệt nghiêm trọng, kể cả tử vong, có thể xảy ra sau khi ngừng điều trị viêm gan B. Cần nâng cao phải được theo dõi định kỳ cả về mặt lâm sàng và cận lâm sàng ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị viêm gan B. Nếu thích hợp, việc tiếp tục điều trị viêm gan B có thể được bảo đảm.

Suy thận
Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CLcr < 30 ml/phút): Các dữ liệu được động học về việc sử dụng Pharcavir mỗi ngày một lần ở những bệnh nhân có CLcr >= 15 ml/phút và < 30 ml/phút và ở những bệnh nhân có CLcr < 15 ml/phút đang được thẩm tách máu rất hạn chế. Chưa có dữ liệu an toàn về việc sử dụng Pharcavir để điều trị bệnh nhân nhiễm HBV với CLcr < 30 ml/phút.

Độc tính trên thận
Không thể loại trừ nguy cơ độc tính tiềm tàng trên thận do sử dụng thời gian dài tenofovir liều thấp.
Bệnh nhân nhiễm đồng thời viêm gan B và viêm gan C hoặc D
Chưa có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của Pharcavir ở bệnh nhân nhiễm đồng thời viêm gan B và viêm gan C hoặc D. Nên tuân theo hướng dẫn để điều trị đồng thời viêm gan B và C.

Bệnh nhân nhiễm đồng thời viêm gan B và HIV
Cần thực hiện xét nghiệm kháng thể HIV cho tất cả những bệnh nhân nhiễm HBV mà chưa rõ tình trạng nhiễm HIV-1 trước khi bắt đầu điều trị với Pharcavir. Ở những bệnh nhân nhiễm đồng thời HBV và HIV, Pharcavir phải được phối hợp với các thuốc kháng virus khác để đảm bảo bệnh nhân có một phác đồ thích hợp để điều trị HIV.

Sử dụng đồng thời với các sản phẩm khác:
Không sử dụng đồng thời Pharcavir với các sản phẩm có chứa tenofovir alafenamid, tenofovir disoproxil fumarat hoặc adefovir dipivoxil.
Không khuyến nghị sử dụng đồng thời Pharcavir với một số thuốc chống động kinh (ví dụ như carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital và phenytoin), thuốc kháng khuẩn (ví dụ: rifampicin, rifabutin và rifapentin) hoặc thảo dược St. John's wort, tất cả các loại là chất gây cảm ứng P-glycoprotein (P-gp) và có thể làm giảm nồng độ tenofovir alafenamid trong huyết tương.

Sử dụng đồng thời Pharcavir với chất ức chế men chuyển của P-gp (ví dụ iraconazol và ketoconazol) có thể làm tăng nồng độ tenofovir alafenamid trong huyết tương, không được khuyến cáo sử dụng đồng thời.
- Sản phẩm có chứa lactose. Các bệnh nhân với các bệnh lý di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.
9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:
Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai
Không có hoặc có rất ít dữ liệu (dưới 300 trường hợp mang thai) sử dụng tenofovir alafenamid ở phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, một số lượng lớn dữ liệu trên phụ nữ có thai (hơn 1000 kết quả phơi nhiễm) cho thấy không có dị tật hoặc các độc tính trên thai nhi hoặc trẻ sơ sinh liên quan đến tenofovir disoproxil fumarat. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy các độc tính trực tiếp hay gián tiếp liên quan đến khả năng sinh sản.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú
Việc sử dụng tenofovir cho phụ nữ mang thai có thể xem xét nếu cần thiết.
Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú
Chưa biết chắc chắn tenofovir có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên động vật cho thấy tenofovir có bài tiết vào sữa. Chưa có thông tin đầy đủ về tác động của tenofovir lên trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Nguy cơ đối với trẻ bú mẹ là không thể loại trừ, do đó không sử dụng PHARCAVIR trong thời kỳ cho con bú.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:
Pharcavir không có ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng điều khiển và vận hành máy móc. Nên thông báo cho bệnh nhân biết rằng có tình trạng chóng mặt trong quá trình điều trị với Pharcavir.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:
Tương tác của thuốc
Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn
- Không phối hợp Pharcavir với các sản phẩm có chứa tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamid hoặc adefovir dipivoxil.
Các sản phẩm thuốc có thể ảnh hưởng đến tenofovir alafenamid
- Tenofovir alafenamid được vận chuyển bởi protein P-gp và protein kháng ung thư vú (BCRP). Các thuốc gây cảm ứng P-gp (ví dụ như rifampicin, rifapentin, rifabutin, carbamazepin, phenobarbital hoặc thảo dược St. John's wort (hypericum perforatum)) sẽ làm giảm nồng độ tenofovir alafenamid trong huyết tương, có thể dẫn đến mất tác dụng điều trị của Pharcavir. Không nên sử dụng đồng thời các thuốc này với Pharcavir.

- Sử dụng đồng thời Pharcavir với các thuốc ức chế P-gp và/hoặc BCRP có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của tenofovir alafenamid. Không nên dùng phối hợp các thuốc ức chế men chuyển P-gp với Pharcavir.

- Tenofovir alafenamid là một cơ chất của OATP1B1 và OATP1B3 in vitro. Sự phân bố tenofovir alafenamid trong cơ thể có thể bị ảnh hưởng bởi hoạt tính của OATP1B1 và/hoặc OATP1B3.
Tác dụng của tenofovir alafenamid trên các thuốc khác:
Tenofovir alafenamid không phải là chất ức chế CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 hoặc CYP2D6 in vitro. Nó không phải là chất ức chế hay cảm ứng CYP3A in vivo
Tenofovir alafenamid không phải là chất ức chế uridin diphosphat glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 in vitro. Vẫn chưa biết liệu tenofovir alafenamid có phải là chất ức chế các enzym UGT khác không.
Thông tin tương tác thuốc của Pharcavir đối với các thuốc dùng đồng thời được tóm tắt trong bảng bên dưới (mức tăng được biểu thị bằng cách sử dụng "↑", giảm là "↓", không thay đổi là "-"; hai lần mỗi ngày được ký hiệu "b.i.d.", liều duy nhất là "s.d.", một lần mỗi ngày là "q.d.", và tiêm tĩnh mạch với tần là "IV". Các tương tác được mô tả dựa trên các nghiên cứu được thực hiện với tenofovir alafenamid, hoặc là các tương tác thuốc tiềm tàng có thể xảy ra với Pharcavir.

Table with 3 columns: Thuốc theo từng khu vực, Ảnh hưởng đến nồng độ thuốc, and Khuyến nghị liên quan khi dùng Pharcavir. Rows include various drug classes like Thuốc chống co giật, Thuốc chống trầm cảm, Thuốc kháng nấm, Thuốc chống vi trùng, Thuốc chống virus viêm gan siêu vi C, and Thuốc kháng Retrovirus.

https://vnras.com/dru

Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg uống, q.d.)	Tenofovir alafenamid ↑ C <sub>max</sub> 1.77 (1.28, 2.44) ↑ AUC 1.91 (1.56, 2.35)	Không nên dùng
Tenofovir alafenamid <sup>d</sup> (10 mg uống, s.d.)	Tenofovir ↑ C <sub>max</sub> 2.12 (1.86, 2.43) ↑ AUC 2.62 (2.14, 3.20)	
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg uống, q.d.)	Atazanavir → C <sub>max</sub> 0.98 (0.89, 1.07) → AUC 0.99 (0.96, 1.01) → C <sub>min</sub> 1.00 (0.96, 1.04)	
Tenofovir alafenamid <sup>d</sup> (25 mg uống, q.d.)	Tenofovir alafenamid ↑ C <sub>max</sub> 0.93 (0.72, 1.21) → AUC 0.98 (0.80, 1.19)	
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg uống, q.d.)	Tenofovir ↑ C <sub>max</sub> 3.16 (3.00, 3.33) ↑ AUC 3.24 (3.02, 3.47) ↑ C <sub>min</sub> 3.21 (2.90, 3.54)	Không nên dùng
Tenofovir alafenamid <sup>d</sup> (10 mg uống, s.d.)	Darunavir → C <sub>max</sub> 1.02 (0.96, 1.09) → AUC 0.99 (0.92, 1.07) → C <sub>min</sub> 0.97 (0.82, 1.15)	
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg uống, q.d.)	Cobicistat → C <sub>max</sub> 1.06 (1.00, 1.12) → AUC 1.09 (1.03, 1.15) → C <sub>min</sub> 1.11 (0.98, 1.25)	
Tenofovir alafenamid <sup>d</sup> (10 mg uống, s.d.)	Tenofovir alafenamid ↑ C <sub>max</sub> 1.42 (0.96, 2.09) → AUC 1.06 (0.84, 1.35)	
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg uống, q.d.)	Tenofovir ↑ C <sub>max</sub> 2.42 (1.98, 2.95) ↑ AUC 2.05 (1.54, 2.72)	Không nên dùng
Tenofovir alafenamid <sup>d</sup> (10 mg uống, s.d.)	Darunavir → C <sub>max</sub> 0.99 (0.91, 1.08) → AUC 1.01 (0.96, 1.06) → C <sub>min</sub> 1.13 (0.95, 1.34)	
Tipranavir/ritonavir	Tenofovir alafenamid ↑ C <sub>max</sub> 2.19 (1.72, 2.79) ↑ AUC 1.47 (1.17, 1.85)	Không nên dùng
Tenofovir alafenamid <sup>d</sup> (10 mg uống, s.d.)	Tenofovir ↑ C <sub>max</sub> 3.75 (3.19, 4.39) ↑ AUC 4.16 (3.50, 4.96)	
Lopinavir	Lopinavir → C <sub>max</sub> 1.00 (0.95, 1.06) → AUC 1.00 (0.92, 1.09) → C <sub>min</sub> 0.98 (0.85, 1.12)	
Tipranavir/ritonavir	Không nghiên cứu. Dự kiến: ↓ Tenofovir alafenamid	Không nên dùng
<b>Thuốc kháng Retrovirus điều trị nhiễm HIV - Thuốc ức chế men integrase</b>		
Dolutegravir (50 mg uống, q.d.)	Tenofovir alafenamid ↑ C <sub>max</sub> 1.24 (0.88, 1.74) ↑ AUC 1.19 (0.96, 1.48)	Không cần điều chỉnh liều
Tenofovir alafenamid <sup>d</sup> (10 mg uống, s.d.)	Tenofovir → C <sub>max</sub> 1.10 (0.96, 1.25) ↑ AUC 1.25 (1.06, 1.47)	Pharmacavir hoặc dolutegravir
Dolutegravir	Dolutegravir → C <sub>max</sub> 1.15 (1.04, 1.27) → AUC 1.02 (0.87, 1.08) → C <sub>min</sub> 1.05 (0.97, 1.13)	
Raltegravir	Không nghiên cứu. Dự kiến: → Tenofovir alafenamid → Raltegravir	Không cần điều chỉnh liều Pharmacavir hoặc raltegravir
<b>Thuốc kháng Retrovirus điều trị nhiễm HIV - Thuốc ức chế men (enzym) sao chép ngược không phải nucleosid</b>		
Efavirenz (600 mg uống, q.d.)	Tenofovir alafenamid ↓ C <sub>max</sub> 0.78 (0.58, 1.05) → AUC 0.86 (0.72, 1.02)	Không cần điều chỉnh liều
Tenofovir alafenamid <sup>d</sup> (40 mg uống, q.d.)	Tenofovir ↓ C <sub>max</sub> 0.75 (0.67, 0.86) → AUC 0.80 (0.73, 0.87) → C <sub>min</sub> 0.82 (0.75, 0.89)	Pharmacavir hoặc efavirenz
Dự kiến:	→ Efavirenz	
Nevirapin	Không nghiên cứu. Dự kiến: → Tenofovir alafenamid → Nevirapin	Không cần điều chỉnh liều Pharmacavir hoặc nevirapin
Rilpivirin (25 mg uống, q.d.)	Tenofovir alafenamid → C <sub>max</sub> 1.01 (0.84, 1.22) → AUC 1.01 (0.94, 1.09)	Không cần điều chỉnh liều
Tenofovir alafenamid (25 mg uống, q.d.)	Tenofovir → C <sub>max</sub> 1.13 (1.02, 1.23) → AUC 1.11 (1.07, 1.14) → C <sub>min</sub> 1.18 (1.13, 1.23)	Pharmacavir hoặc rilpivirin
Rilpivirin	Rilpivirin → C <sub>max</sub> 0.93 (0.87, 0.99) → AUC 1.01 (0.96, 1.06) → C <sub>min</sub> 1.13 (1.04, 1.23)	
<b>Thuốc kháng Retrovirus điều trị nhiễm HIV - Chất kháng thụ thể CCR5</b>		
Maraviroc	Không nghiên cứu. Dự kiến: → Tenofovir alafenamid → Maraviroc	Không cần điều chỉnh liều Pharmacavir hoặc maraviroc.
<b>Thảo dược</b>		
St. John's wort (Hypericum perforatum)	Không nghiên cứu. Dự kiến: ↓ Tenofovir alafenamid	Không nên dùng
<b>Thuốc tránh thai</b>		
Norgestim (0.180 mg/0.215 mg/0.250 mg uống, q.d.)	Norelgestromin → C <sub>max</sub> 1.17 (1.07, 1.26) → AUC 1.12 (1.07, 1.17) → C <sub>min</sub> 1.16 (1.08, 1.24)	Không cần điều chỉnh liều Pharmacavir hoặc norgestim/ethinyl estradiol
Ethinylestradiol (0.025 mg uống, q.d.)	Norgestrel → C <sub>max</sub> 1.10 (1.02, 1.18) → AUC 1.09 (1.01, 1.18) → C <sub>min</sub> 1.11 (1.03, 1.20)	
Tenofovir alafenamid <sup>d</sup> (25 mg uống, q.d.)	Ethinylestradiol → C <sub>max</sub> 1.22 (1.15, 1.29) → AUC 1.11 (1.07, 1.16) → C <sub>min</sub> 1.02 (0.93, 1.12)	

i. Nghiên cứu được tiến hành với voxilaprevir bổ sung 100 mg để đạt được phơi nhiễm voxilaprevir ở bệnh nhân nhiễm HC.V.

**Tương kỵ của thuốc**

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

**12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:**

**Tóm tắt hồ sơ an toàn**

Đánh giá các phản ứng có hại dựa trên dữ liệu an toàn gộp từ 2 nghiên cứu pha 3 được kiểm soát, trong đó 866 bệnh nhân nhiễm HBV đã nhận được tenofovir alafenamid 25 mg mỗi ngày một lần trong suốt tuần 96 (thời gian trung bình phơi nhiễm thuốc nghiên cứu mà đối là 104 tuần) và trên thị trường. Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất là đau đầu (12%), buồn nôn (9%) và mệt mỏi (6%). Sau tuần 96, bệnh nhân vẫn được điều trị mà bắt đầu hoặc được điều trị bằng thuốc thử nghiệm. Không có phản ứng bất lợi bổ sung nào đối với thuốc được xác định từ tuần 96 đến tuần 120 trong giai đoạn mở rộng và trong tập hợp các dữ liệu được điều trị bằng thuốc thử nghiệm. Tóm tắt tổng hợp các phản ứng bất lợi

Tần suất	Phản ứng không mong muốn
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất phổ biến	Nhức đầu
Phổ biến	Chóng mặt
Rối loạn tiêu hóa	
Phổ biến	Tiêu chảy, nôn mửa, buồn nôn, đau bụng, trướng bụng, đầy hơi
Rối loạn gan mật	
Phổ biến	Tăng ALT
Đa và các biểu bì dưới da	
Phổ biến	Phát ban, ngứa
Không phổ biến	Phù mạch, nổi mề đay
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Phổ biến	Đau khớp
Rối loạn chung	
Phổ biến	Mệt mỏi

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

**13. Quá liều và cách xử trí:**

**Triệu chứng:**

Chưa có dữ liệu đầy đủ.

**Xử trí:**

Khi dùng quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi để phát hiện độc tính. Điều trị quá liều gồm các biện pháp hỗ trợ chung như theo dõi các dấu hiệu sinh tồn và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Tenofovir được loại bỏ hiệu quả bằng cách thẩm tách máu với hiệu suất tách khoảng 54%. Chưa rõ liệu tenofovir có được loại bỏ bằng thẩm phân phúc mạc hay không.

**14. Đặc tính dược lực học:**

**Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus.**

**MÁ ATC: J05AF13.**

- Tenofovir alafenamid là một tiền chất phosphonamid của tenofovir. Tenofovir alafenamid xâm nhập tế bào gan nguyên phát nhờ sự khuếch tán thụ động và nhờ sự vận chuyển qua các kênh hấp thụ ở gan là OATP1B1 và OATP1B3. Tenofovir alafenamid chủ yếu được thủy phân thành tenofovir nhờ enzym 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 nhân lên của virus viêm gan B (HBV) bằng cách gắn vào ADN của virus bằng enzym sao chép ngược của HBV dẫn đến kết thúc chuỗi ADN.

- Tenofovir alafenamid và tenofovir gây suy giảm miễn dịch mức độ ở người (HIV-1 H1N). Tenofovir diphosphat là một chất ức chế chủ yếu của ADN polymerase động vật có vú nên ADN polymerase  $\gamma$  ty thể và không có dấu hiệu độc tính ty thể trong các thử nghiệm invitro dựa trên một số xét nghiệm bao gồm các xét nghiệm ADN ty thể.

- Hoạt tính kháng virus của tenofovir alafenamid được đánh giá trong các tế bào HepG2 dựa trên nhóm các phản ứng lâm sàng HBV đại diện cho kiểu gen A-H. Các giá trị EC50 (nồng độ hiệu quả 50%) đối với tenofovir alafenamid 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 các tế bào HepG2 là 44400 nM.

- Cơ chế đề kháng: Trong một phân tích tổng hợp các bệnh nhân sử dụng Tenofovir alafenamid, phân tích trình tự đã được thực hiện trên các dòng phân lập HBV cơ bản và không điều trị cho những bệnh nhân trải qua đợt điều trị kháng virus (2 lần khám liên tiếp với HBV DNA  $\geq$  69 IU/ml sau khi đã < 59 IU/ml, hoặc 1.0 log<sub>10</sub> hoặc tăng nhiều hơn HBV DNA từ negat/ hoặc bệnh nhân có HBV DNA  $\geq$  69 IU/ml ở Tuần 96 hoặc khi ngừng thuốc sớm và hoặc sau Tuần 24. Trong các phân tích ở Tuần 48 (N=20) và Tuần 96 (N=72), không có sự thay thế axit amin nào liên quan đến tính kháng với Tenofovir alafenamid được xác định trong các phân lập này (phân tích kiểu gen và kiểu hình).

- Kháng chéo : Hoạt tính kháng virus của tenofovir alafenamid được đánh giá dựa trên nhóm các chủng phân lập có chứa đột biến ức chế men sao chép ngược nucleosid(ty) trong các tế bào HepG2. HBV phân lập biểu hiện thay thế rtY173L, rtL180M và rtM204V/ liên quan đến kháng với lamivudin vẫn nhạy cảm với tenofovir alafenamid (< 2 lần thay đổi trong EC50). HBV phân lập biểu hiện rtL180M, rtM204V kháng với rIT184G, rtS202G hoặc rIT250V liên quan đến kháng với entecavir vẫn nhạy cảm với tenofovir alafenamid. Các chủng HBV biểu hiện các thay thế đột biến rtA181T, rtA181V hoặc rtN236T liên quan đến kháng với adefovir vẫn nhạy cảm với tenofovir alafenamid; tuy nhiên, HBV phân lập biểu hiện rtA181V cũng với rtN236T biểu hiện giảm tính nhạy cảm với tenofovir alafenamid (thay đổi 3,7 lần trong EC50). Sự liên quan lâm sàng của những thay thế này không được biết.

**15. Đặc tính dược động học:**

**Hấp thu**

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của tenofovir alafenamid đã được quan sát thấy khoảng 0,48 giờ sau khi dùng thuốc vào lúc đói. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của tenofovir alafenamid và tenofovir ở trạng thái ổn định lâm sàng là 0,18 và 0,02 µg/ml. Dùng một liều đơn Pharmacavir cùng với một bữa ăn giàu chất béo làm tăng nồng độ tenofovir alafenamid 65% so với khi uống lúc đói.

**Phân bố**

Tỷ lệ gắn protein huyết tương của tenofovir alafenamid là khoảng 80%.

**Chuyển hóa**

Chuyển hóa là con đường thải trừ chính đối với tenofovir alafenamid ở người, chiếm trên 80% liều dùng. Các nghiên cứu invitro cho thấy tenofovir alafenamid được chuyển hóa thành tenofovir (chất chuyển hóa chủ yếu) nhờ enzym carboxylesterase-1 ở tế bào gan và bởi cathepsin A trong bạch cầu đơn nhân và đại thực bào. Trong cơ thể, tenofovir alafenamid được thủy phân trong tế bào tạo thành tenofovir (chất chuyển hóa chủ yếu), sau đó được phosphoryl hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính, tenofovir diphosphat. Trong các nghiên cứu invitro, tenofovir alafenamid không được chuyển hóa bởi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, hoặc CYP2D6, được chuyển hóa rất ít bởi CYP3A4.

**Thải trừ**

Ít hơn 1% tenofovir alafenamid được thải trừ qua thận dưới dạng chưa được chuyển hóa. Tenofovir alafenamid được thải trừ chủ yếu sau khi chuyển hóa thành tenofovir. Tenofovir alafenamid và tenofovir có thời gian bán thải trung bình là 0,51 và 32,37 giờ. Tenofovir được đào thải qua thận rất ít (chỉ có 2,2% liều dùng) qua thận và bài tiết ở ống thận.

**Tuần, giới tính và dân tộc**

Không có sự khác biệt lâm sàng về dược động học theo tuổi hoặc dân tộc đã được chứng tỏ. Các khác biệt về dược động học theo giới tính không được xem là có ý nghĩa lâm sàng.

**Suy gan**

Ở những bệnh nhân suy gan nặng, nồng độ huyết tương của tenofovir alafenamid và tenofovir thấp hơn so với những người có chức năng gan bình thường. Khi điều chỉnh sự liên kết với protein, nồng độ trong huyết tương của tenofovir alafenamid giữa người suy gan nặng và người có chức năng gan bình thường là tương tự nhau.

**Suy thận**

Không có sự khác biệt lâm sàng về dược động học của tenofovir alafenamid và tenofovir giữa những người khỏe mạnh và bệnh nhân suy thận nặng (ước tính 15 ml/phút < Cr<sub>cl</sub> < 30 ml/phút).

**Thở em**

Không có sự khác biệt lâm sàng về dược động học của tenofovir alafenamid và tenofovir giữa thanh thiếu niên và người lớn nhiễm HIV-1.

**16. Quy cách đóng gói:**

Hộp 03 vỉ x 10 viên nén bao phim, ví Alu – Alu, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.  
Hộp 06 vỉ x 10 viên nén bao phim, ví Alu – Alu, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

**17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:**

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.  
Bảo quản: nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C.  
Thuần chuẩn chất lượng: TOCS.

**18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:**

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG LƯƠNG I – PHARBAÇO  
160 TÒN ĐỨC THẮNG – ĐÔNG ĐÀ – HÀ NỘI  
ĐT: 024-38454561; 024-38454562 Fax: 024-38237450  
SẢN XUẤT TẠI: THANH XUÂN – SÓC SON – HÀ NỘI

- a. Tất cả các nghiên cứu tương tác được thực hiện ở những tình nguyện viên khỏe mạnh.
- b. Tất cả các ranh giới không có hiệu lực là 70% -143%.
- c. Nghiên cứu được thực hiện với viên nén kết hợp liều có định emtricitabin/ tenofovir alafenamid.
- d. Một chất nền CYP3A4 nhạy cảm.
- e. Nghiên cứu được thực hiện với viên nén kết hợp liều có định elvitegravir / cobicistat / emtricitabin / tenofovir alafenamid.
- f. Nghiên cứu được thực hiện với viên nén kết hợp liều có định emtricitabin / rilpivirin / tenofovir alafenamid.
- g. Các chất chuyển hóa nucleosid lưu hành chiếm ưu thế của sofosbuvir.
- h. Nghiên cứu được thực hiện với tenofovir alafenamid 40 mg và emtricitabin 200 mg.



PHARBAÇO