

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R_x Thuốc kê đơn

FUDBIFO

Viên nén bao phim

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.



THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa

Thành phần dược chất:

Tenofovir alafenamid fumarat tương đương Tenofovir alafenamid 25 mg

Thành phần tá dược:

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

DẠNG BÀO CHẾ:

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

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)

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Dùng đường uống. Viên nén bao phim FUDBIFO nên được dùng với thức ăn.

Liều dùng:

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.

Ngừng điều trị

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

Ở những bệnh nhân HBeAg dương tính không bị xơ gan, nên điều trị ít nhất 6-12 tháng sau khi chuyển đổi huyết thanh HBe (mất HBeAg và mất HBV DNA khi phát hiện anti-HBe) được xác nhận hoặc cho đến khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc cho đến khi mất hiệu quả. Nên đánh giá lại thường xuyên sau khi ngừng điều trị để phát hiện sự tái phát virus.

Ở những bệnh nhân HBeAg âm tính mà 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 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 vẫn phù hợp với bệnh nhân.

Liều bị bỏ lỡ

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

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

Đối tượng đặc biệt

Người già

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



Suy thận

Không cần điều chỉnh liều FUDBIFO ở người lớn hoặc thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên và trọng lượng cơ thể ít nhất 35 kg) với độ thanh thải creatinin ước tính (CrCl) ≥ 15 mL / phút hoặc ở những bệnh nhân có CrCl < 15 mL / phút đang chạy thận nhân tạo.

Vào những ngày chạy thận nhân tạo, nên dùng FUDBIFO sau khi hoàn thành điều trị chạy thận nhân tạo.

Không có khuyến cáo về liều dùng cho bệnh nhân có CrCl < 15 mL / phút không được thẩm tách máu.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều FUDBIFO ở bệnh nhân suy gan.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của FUDBIFO ở trẻ em dưới 12 tuổi hoặc cân nặng < 35 kg vẫn chưa được xác định. Không có sẵn dữ liệu.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc

CẢNH BÁO, THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Lây truyền HBV

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

Bệnh nhân bị bệnh gan mất bù

Có một số dữ liệu hạn chế về tính an toàn và hiệu quả của FUDBIFO ở những bệnh nhân nhiễm HBV bị bệnh gan mất bù và những người có điểm Child Pugh Turcotte (CPT) > 9 (tức là loại C). Những bệnh nhân này có thể có nguy cơ cao gặp các phản ứng phụ nghiêm trọng về gan hoặc thận. Do đó, các thông số gan mật và thận nên được theo dõi chặt chẽ ở nhóm bệnh nhân này.

Đợt cấp của bệnh viêm gan

Trong khi điều trị

Các đợt cấp tự phát trong viêm gan B mãn tính tương đối phổ biến và được đặc trưng bởi sự gia tăng thoáng qua 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, những tăng ALT huyết thanh này thường không kèm theo tăng nồng độ bilirubin huyết thanh hoặc mất bù ở gan. Bệnh nhân xơ gan có thể có nguy cơ cao bị mất bù ở gan sau đợt cấp của viêm gan, và do đó cần được theo dõi chặt chẽ trong khi điều trị.

Sau khi ngừng điều trị

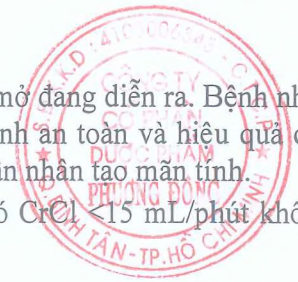
Đợt cấp của viêm gan siêu vi đã được báo cáo ở những bệnh nhân ngừng điều trị viêm gan B, thường liên quan đến việc tăng nồng độ HBV DNA trong huyết tương. Đa số các trường hợp tự giới hạn nhưng đợt cấp nặng, bao gồm cả kết quả tử vong, có thể xảy ra sau khi ngừng điều trị viêm gan B. Cần theo dõi chức năng gan trong khoảng thời gian lặp lại với cả 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 tiến triển hoặc xơ gan, không nên ngừng điều trị vì đợt cấp của 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 FUDBIFO một lần mỗi ngày ở bệnh nhân có CrCl ≥ 15 mL/phút và < 30 mL/phút dựa trên dữ liệu tạm thời của Tuần 24 về hiệu quả và độ an toàn của việc chuyển từ một chế độ kháng vi-



rút khác sang tenofovir alafenamid trong một nghiên cứu lâm sàng nhãn mở đang diễn ra. Bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính bị ức chế về mặt virus học. Có rất ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của FUDBIFO ở bệnh nhân nhiễm HBV với CrCl <15 mL/phút đang chạy thận nhân tạo mạn tính. Việc sử dụng FUDBIFO 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 mãn tính với lượng tenofovir thấp do dùng tenofovir alafenamid.

Khuyến cáo rằng chức năng thận được đánh giá ở tất cả các bệnh nhân trước hoặc khi bắt đầu điều trị bằng FUDBIFO và nó cũng được theo dõi trong suốt quá trình điều trị ở tất cả các bệnh nhân nếu phù hợp về mặt lâm sàng. Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận đáng kể về mặt lâm sàng, hoặc có bằng chứng về bệnh ống thận đoạn gần, nên xem xét việc ngừng sử dụng FUDBIFO.

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

Không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của FUDBIFO 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.

Đồng nhiễm viêm gan B và HIV

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

Dùng chung với các sản phẩm thuốc khác

FUDBIFO không nên dùng đồng thời với các sản phẩm thuốc có chứa tenofovir alafenamid, tenofovir disoproxil hoặc adefovir dipivoxil.

Dùng đồng thời FUDBIFO với một số thuốc chống co giật (ví dụ như carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital và phenytoin), thuốc chống vi khuẩn (ví dụ như rifampicin, rifabutin và rifapentine) hoặc St. John's wort, tất cả đều là chất cảm ứng P-glycoprotein (P-gp) và có thể không khuyến cáo giảm nồng độ tenofovir alafenamid trong huyết tương.

Dùng đồng thời FUDBIFO với các chất ức chế mạnh P-gp (ví dụ như itraconazole và ketoconazole) có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của tenofovir alafenamid. Không nên dùng đồng quản trị.

Không dung nạp lactose

FUDBIFO 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 sản phẩm thuốc này.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không có hoặc có số lượng dữ liệu hạn chế (ít hơn 300 kết quả mang thai) về việc sử dụng tenofovir alafenamid ở phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, một lượng lớn dữ liệu về phụ nữ mang thai (hơn 1.000 kết cục bị 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.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Người ta không biết liệu 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.

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



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.

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

FUDBIFO 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 trong khi điều trị với tenofovir alafenamid

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

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

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

Các sản phẩm thuốc có thể ảnh hưởng đến tenofovir alafenamid

Tenofovir alafenamid được vận chuyển bởi P-gp và protein kháng ung thư vú (BCRP). Các sản phẩm 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 trong huyết tương của tenofovir alafenamid, có thể làm mất tác dụng điều trị của FUDBIFO. Không nên dùng đồng thời các sản phẩm thuốc như vậy với FUDBIFO.

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 trong ống nghiệm. Sự phân bố của tenofovir alafenamid trong cơ thể có thể bị ảnh hưởng bởi hoạt động của OATP1B1 và / hoặc OATP1B3.

Ảnh hưởng của tenofovir alafenamid trên các sản phẩm 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 uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 ở người trong ống nghiệm. Người ta không biết liệu tenofovir alafenamid có phải là chất ức chế các enzym UGT khác hay không.

Thông tin tương tác thuốc của FUDBIFO với các sản phẩm thuốc đồng thời tiềm năng được tóm tắt trong Bảng 1 dưới đây (tăng được biểu thị là “↑”, giảm là “↓”, không thay đổi là “↔”; hai lần mỗi ngày dưới dạng “b.i.d”, liều duy nhất là “s.d”, Một lần mỗi ngày dưới dạng “q.d”; và tiềm mạch dưới dạng “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 FUDBIFO.

Bảng 1: Tương tác giữa FUDBIFO và các sản phẩm thuốc khác

Sản phẩm thuốc theo khu vực 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 hợp tác quản lý với FUDBIFO.
THUỐC CHỐNG CO GIẬT		
Carbamazepine (300 mg uống, giá thầu) Tenofovir alafenamid ^c (25 mg uống, s.d)	Tenofovir alafenamid ↓ C _{max} 0,43 (0,36, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51) Tenofovir ↓ C _{max} 0,70 (0,65, 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74, 0,81)	Không nên dùng đồng thời.



Oxcarbazepine Phenobarbital	Tương tác chưa được nghiên cứu. Kỳ vọng: ↓ Tenofovir alafenamid	Không nên dùng đồng thời.
Phenytoin	Tương tác chưa được nghiên cứu. Kỳ vọng: ↓ Tenofovir alafenamid	Không nên dùng đồng thời.
Midazolam ^d (2,5 mg uống, s.d) Tenofovir alafenamid ^c (25 mg uống, q.d)	Midazolam ↔ 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)	Midazolam ↔ C _{max} 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	
THUỐC CHỐNG LÃO HÓA		
Sertraline (50 mg uống, s.d) Tenofovir alafenamid ^e (10 mg uống, q.d)	Tenofovir alafenamid ↔ C _{max} 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03) Tenofovir ↔ C _{max} 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C _{min} 1,01 (0,99, 1,03)	Không cần điều chỉnh liều FUDBIFO hoặc sertraline.
Sertraline (50 mg uống, s.d) Tenofovir alafenamid ^e (10 mg uống, q.d)	Sertraline ↔ C _{max} 1,14 (0,94, 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77, 1,13)	
THUỐC KHÁNG NẤM		
Itraconazole Ketoconazole	Tương tác chưa được nghiên cứu. Kỳ vọng: ↑ Tenofovir alafenamid	Không nên dùng đồng thời.
THUỐC KHÁNG MYCOBACTERIA		
Rifampicin Rifapentine	Tương tác chưa được nghiên cứu. Kỳ vọng: ↓ Tenofovir alafenamid	Không nên dùng đồng thời.
Rifabutin	Tương tác chưa được nghiên cứu. Kỳ vọng:	Không nên dùng đồng thời.



↓ Tenofovir alafenamid		
HCV THUỐC KHÁNG VI RÚT		
Sofosbuvir (400 mg uống, q.d)	Tương tác chưa được nghiên cứu. Kỳ vọng: ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Không cần điều chỉnh liều FUDBIFO hoặc sofosbuvir.
Ledipasvir / sofosbuvir (90 mg / 400 mg uống, q.d) Tenofovir alafenamid ^f (25 mg uống, q.d)	Ledipasvir ↔ C _{max} 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C _{min} 1,02 (0,98, 1,07) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09) GS-331007 g ↔ C _{max} 1,08 (1,05, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C _{min} 1,10 (1,07, 1,12) Tenofovir alafenamid ↔ C _{max} 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40) Tenofovir ↑ 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 FUDBIFO hoặc ledipasvir / sofosbuvir.
Sofosbuvir / velpatasvir (400 mg / 100 mg uống, q.d)	Tương tác chưa được nghiên cứu. Kỳ vọng: ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamid	Không cần điều chỉnh liều FUDBIFO hoặc sofosbuvir / velpatasvir.
Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (400 mg / 100 mg / 100 mg + 100 mg tối uống, q.d) Tenofovir alafenamid ^f (25 mg uống, q.d)	Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,95 (0,86, 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,06) GS-331007 g ↔ C _{max} 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01, 1,06) Velpatasvir ↔ C _{max} 1,05 (0,96, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,07) ↔ C _{min} 1,01 (0,95, 1,09) voxilaprevir	Không cần điều chỉnh liều FUDBIFO hoặc sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir.



	<p>↔ C_{max} 0,96 (0,84, 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84, 1,05) ↔ C_{min} 1,02 (0,92, 1,12) Tenofovir alafenamid ↑ C_{max} 1,32 (1,17, 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43, 1,61)</p>	
THUỐC ỨC CHẾ MEN PROTEASE		
<p>Atazanavir / cobicistat (300 mg / 150 mg uống, q.d) Tenofovir alafenamid^c (10 mg uống, q.d)</p>	<p>Tenofovir alafenamid ↑ C_{max} 1,80 (1,48, 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55, 1,98) Tenofovir ↑ C_{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29, 3,67) ↑ C_{min} 3,73 (3,54, 3,93) Atazanavir ↔ C_{max} 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C_{min} 1,18 (1,06, 1,31) Cobicistat ↔ C_{max} 0,96 (0,92, 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00, 1,09) ↑ C_{min} 1,35 (1,21, 1,51)</p>	<p>Không nên dùng đồng thời.</p>
<p>Atazanavir / ritonavir (300 mg / 100 mg uống, q.d) Tenofovir alafenamid^c (10 mg uống, s.d)</p>	<p>Tenofovir alafenamid ↑ C_{max} 1,77 (1,28, 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55, 2,35) Tenofovir ↑ C_{max} 2,12 (1,86, 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14, 3,20) Atazanavir ↔ C_{max} 0,98 (0,89, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96, 1,01) ↔ C_{min} 1,00 (0,96, 1,04)</p>	<p>Không nên dùng đồng thời.</p>
<p>Darunavir / cobicistat (800 mg / 150 mg uống, q.d) Tenofovir alafenamid^c (25 mg uống, q.d)</p>	<p>Tenofovir alafenamid ↔ C_{max} 0,93 (0,72, 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,19) Tenofovir ↑ C_{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C_{min} 3,21 (2,90, 3,54) Darunavir ↔ C_{max} 1,02 (0,96, 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C_{min} 0,97 (0,82, 1,15)</p>	<p>Không nên dùng đồng thời.</p>



	<p>Cobicistat</p> <p>↔ C_{max} 1,06 (1,00, 1,12)</p> <p>↔ AUC 1,09 (1,03, 1,15)</p> <p>↔ C_{min} 1,11 (0,98, 1,25)</p>	
<p>Darunavir / ritonavir (800 mg / 100 mg uống, q.d)</p> <p>Tenofovir alafenamid^c (10 mg uống, s.d)</p>	<p>Tenofovir alafenamid</p> <p>↑ C_{max} 1,42 (0,96, 2,09)</p> <p>↔ AUC 1,06 (0,84, 1,35)</p> <p>Tenofovir</p> <p>↑ C_{max} 2,42 (1,98, 2,95)</p> <p>↑ AUC 2,05 (1,54, 2,72)</p> <p>Darunavir</p> <p>↔ C_{max} 0,99 (0,91, 1,08)</p> <p>↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06)</p> <p>↔ C_{min} 1,13 (0,95, 1,34)</p>	<p>Không nên dùng đồng thời.</p>
<p>Lopinavir / ritonavir (800 mg / 200 mg uống, q.d)</p> <p>Tenofovir alafenamid^c (10 mg uống, s.d)</p>	<p>Tenofovir alafenamid</p> <p>↑ C_{max} 2,19 (1,72, 2,79)</p> <p>↑ AUC 1,47 (1,17, 1,85)</p> <p>Tenofovir</p> <p>↑ C_{max} 3,75 (3,19, 4,39)</p> <p>↑ AUC 4,16 (3,50, 4,96)</p> <p>Lopinavir</p> <p>↔ C_{max} 1,00 (0,95, 1,06)</p> <p>↔ AUC 1,00 (0,92, 1,09)</p> <p>↔ C_{min} 0,98 (0,85, 1,12)</p>	<p>Không nên dùng đồng thời.</p>
<p>Tipranavir / ritonavir</p>	<p>Tương tác chưa được nghiên cứu.</p> <p>Kỳ vọng:</p> <p>↓ Tenofovir alafenamid</p>	<p>Không nên dùng đồng thời.</p>
<p>THUỐC ỨC CHẾ MEN TÍCH HỢP INTEGRASE</p>		
<p>Dolutegravir (50 mg uống, q.d)</p> <p>Tenofovir alafenamid^c (10 mg uống, s.d)</p>	<p>Tenofovir alafenamid</p> <p>↑ C_{max} 1,24 (0,88, 1,74)</p> <p>↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48)</p> <p>Tenofovir</p> <p>↔ C_{max} 1,10 (0,96, 1,25)</p> <p>↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47)</p> <p>Dolutegravir</p> <p>↔ C_{max} 1,15 (1,04, 1,27)</p> <p>↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08)</p> <p>↔ C_{min} 1,05 (0,97, 1,13)</p>	<p>Không cần điều chỉnh liều FUDBIFO hoặc dolutegravir.</p>
<p>Raltegravir</p>	<p>Tương tác chưa được nghiên cứu.</p> <p>Kỳ vọng:</p> <p>↔ Tenofovir alafenamid</p>	<p>Không cần điều chỉnh liều FUDBIFO hoặc raltegravir.</p>



	↔ Raltegravir	
THUỐC ỨC CHẾ ENZYM SAO CHÉP NGƯỢC KHÔNG PHẢI NUCLEOTIDE		
Efavirenz (600 mg uống, q.d) Tenofovir alafenamid ^h (40 mg uống, q.d)	Tenofovir alafenamid ↓ C _{max} 0,78 (0,58, 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1,02) Tenofovir ↓ C _{max} 0,75 (0,67, 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C _{min} 0,82 (0,75, 0,89) Kỳ vọng: ↔ Efavirenz	Không cần điều chỉnh liều FUDBIFO hoặc efavirenz.
Nevirapine	Tương tác chưa được nghiên cứu. Kỳ vọng: ↔ Tenofovir alafenamid ↔ Nevirapine	Không cần điều chỉnh liều FUDBIFO hoặc nevirapine.
Rilpivirine (25 mg uống, q.d) Tenofovir alafenamid (25 mg uống, q.d)	Tenofovir alafenamid ↔ C _{max} 1,01 (0,84, 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,09) Tenofovir ↔ C _{max} 1,13 (1,02, 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C _{min} 1,18 (1,13, 1,23) Rilpivirine ↔ C _{max} 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (1,04, 1,23)	Không cần điều chỉnh liều FUDBIFO hoặc rilpivirine.
THUỐC ĐỐI KHÁNG THỤ THỂ CCR5		
Maraviroc	Tương tác chưa được nghiên cứu. Kỳ vọng: ↔ Tenofovir alafenamid ↔ Maraviroc	Không cần điều chỉnh liều FUDBIFO hoặc maraviroc.
CHẤT BỔ SUNG THẢO DƯỢC		
St. John's wort (Hypericum perforatum)	Tương tác chưa được nghiên cứu. Kỳ vọng: ↓ Tenofovir alafenamid	Không nên dùng đồng thời.
THUỐC TRÁNH THAI ĐƯỜNG UỐNG		
Norgestimate (0,180 mg / 0,215 mg / 0,250)	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,17 (1,07, 1,26)	Không cần điều chỉnh liều FUDBIFO hoặc norgestimate / ethinyl estradiol.



mg uống, q.d)	↔ AUC 1,12 (1,07, 1,17)	
Ethinylestradiol	↔ C _{min} 1,16 (1,08, 1,24)	
(0,025 mg uống, q.d)	Norgestrel	
Tenofovir alafenamid ^c	↔ C _{max} 1,10 (1,02, 1,18)	
(25 mg uống, q.d)	↔ AUC 1,09 (1,01, 1,18)	
	↔ C _{min} 1,11 (1,03, 1,20)	
	Ethinylestradiol	
	↔ C _{max} 1,22 (1,15, 1,29)	
	↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16)	
	↔ C _{min} 1,02 (0,93, 1,12)	

a Tất cả các nghiên cứu tương tác 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 emtricitabine/tenofovir alafenamide.

d Chất nền CYP3A4 nhạy cảm.

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

f Nghiên cứu được tiến hành với viên kết hợp liều cố định emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamid.

g Chất chuyển hóa nucleoside lưu hành chủ yếu 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 bổ sung để đạt được phơi nhiễm voxilaprevir mong đợi ở bệnh nhân nhiễm HCV.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại

Các phản ứng có hại của thuốc sau đây đã được xác định với tenofovir alafenamid ở bệnh nhân viêm gan B mãn tính (Bảng 2). Các phản ứng bất lợi được liệt kê dưới đây theo lớp cơ quan hệ thống 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 ($\geq 1 / 1.000$ đến $<1/100$).

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

<i>Lớp cơ quan hệ thống</i>	
Tính thường xuyên	Phản ứng bất lợi
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	
Rất phổ biến	Đau đầu
Phổ biến	Chóng mặt
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>	
Phổ biến	Tiêu chảy, nôn, buồn nôn, đau bụng, chướng bụng, đầy hơi
<i>Rối loạn gan mật</i>	
Phổ biến	Tăng ALT
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>	
Phổ biến	Phát ban, ngứa
Không phổ biến	Phù mạch ¹ , mày đay ¹



<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i>	
Phổ biến	Đau khớp
<i>Các rối loạn chung và tình trạng của cơ sở quản lý</i>	
Phổ biến	Mệt mỏi

(1) Phản ứng có hại được xác định thông qua giám sát sau tiếp thị đối với các sản phẩm chứa tenofovir alafenamid.

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 quần thể 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 virus (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 phụ nào khác với tenofovir alafenamid được xác định qua Tuần 24.

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

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng vi rút dùng toàn thân, thuốc ức chế men sao chép ngược nucleoside và nucleotide

Mã ATC: J05AF13.

Cơ chế hoạt động

Tenofovir alafenamid là tiền chất phosphoramidate của tenofovir (chất tương tự 2'-deoxyadenosine monophosphate). 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 DNA của virus bởi men sao chép ngược của HBV, dẫn đến kết thúc chuỗi DNA.

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 polymerase DNA của động vật có vú bao gồm DNA polymerase γ 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 cả phân tích DNA ty thể.

Hoạt động chống vi rút

Hoạt tính kháng vi-rút của tenofovir alafenamid được đánh giá trong tế bào HepG2 dựa trên bảng phân lập lâm sàng HBV đại diện cho kiểu gen AH. Giá trị EC₅₀ (nồng độ hiệu quả 50%) đối với tenofovir alafenamid nằm trong khoảng từ 34,7 đến 134,4 nM, với EC₅₀ trung bình tổng thể là 86,6 nM. CC₅₀ (nồng độ 50% độc tính tế bào) trong tế bào HepG2 là > 44.400 nM.

Đề kháng

Ở những bệnh nhân dùng tenofovir alafenamid, phân tích trình tự được thực hiện trên các phân lập HBV ban đầu và đang điều trị được ghép đôi cho những bệnh nhân đã trải qua sự đột phá về virus (2 lần khám liên tiếp với HBV DNA ≥ 69 IU / mL sau khi <69 IU / mL, hoặc Tăng 1,0 hoặc 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 vào 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 virus học dùng tenofovir alafenamid sau khi chuyển từ điều trị tenofovir disoproxil trong Nghiên cứu 4018, qua 96 tuần điều trị tenofovir alafenamid, một bệnh nhân trong nhóm TAF-TAF đã trải qua một nốt sần virus 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 virus 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.

Đề 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)ide trong tế bào HepG2. Các chủng HBV phân lập thể hiện sự thay thế rtV173L, rtL180M và rtM204V / I liên quan đến kháng lamivudine vẫn nhạy cảm với tenofovir alafenamid (thay đổi <2 lần ở EC₅₀). Các chủng HBV phân lập biểu hiện sự thay thế rtL180M, rtM204V cộng với rtT184G, rtS202G, hoặc rtM250V liên quan đến việc đề kháng với 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, phân lập HBV biểu hiện rtA181V cộng với rtN236T biểu hiện giảm tính nhạy cảm với tenofovir alafenamid (thay đổi 3,7 lần ở EC₅₀). Sự liên quan lâm sàng của những thay thế này không được biết.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sự hấp thu

Sau khi uống tenofovir alafenamid trong điều kiện nhịn ăn ở bệnh nhân người lớn mắc bệnh 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 Pha 3 ở những đối tượng bị viêm gan B mãn tính, AUC trung bình ở trạng thái ổn định 0-24 đối với tenofovir alafenamid (N = 698) và tenofovir (N = 856) là 0,22 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ và 0,32 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$, tương ứng. Trạng thái ổn định C_{max} đối với tenofovir alafenamid và tenofovir tương ứng là 0,18 và 0,02 $\mu\text{g} / \text{mL}$. 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 các nghiên cứu lâm sàng là khoảng 80%. Liên kết của tenofovir với protein huyết tương của con người là dưới 0,7% và không phụ thuộc vào nồng độ trong khoảng 0,01-25 $\mu\text{g} / \text{mL}$.

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.

Trong ống nghiệm, tenofovir alafenamid không được chuyển hóa bởi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 hoặc CYP2D6. Tenofovir alafenamid được chuyển hóa tối thiểu bởi CYP3A4.

Thải trừ

Bài tiết tenofovir alafenamid 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 tỷ lệ với liều lượng trong phạm vi liều từ 8 đến 125 mg.

Dược động học ở những quần thể đặc biệt

Tuổi, giới tính và dân tộc

Không có sự khác biệt có liên quan lâm sàng về dược động học theo tuổi hoặc dân tộc đã được xác định. 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 sự khác biệt có liên quan về mặt lâm sàng về dược 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 (Bảng 10).

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 được dùng tenofovir alafenamid (N = 5) cao hơn đáng kể so với những đối tượng có chức năng thận bình thường (Bảng 10). Không có sự khác biệt nào có liên quan về mặt lâm sàng về dược 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.

Bảng 10: Dược động học của tenofovir alafenamid và chất chuyển hóa của nó tenofovir ở người suy thận so với người có chức năng thận bình thường

	AUC (mcg • giờ trên mL) Trung bình (CV%)		
Độ thanh thải Creatinin ước tính ^a	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. Bằng phương pháp Cockcroft-Gault.

b. PK 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. PK 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 eGFR cơ sở trung bình theo Cockcroft-Gault là 7,2 mL / phút (phạm vi, 4,8 đến 12,0).

d. AUC_{inf}

e. AUC_{last}

f. AUC_{tau}

Trẻ em

Dược động học của tenofovir alafenamid và tenofovir đã được đánh giá ở thanh thiếu niên nhiễm HIV-1, chưa từng điều trị đã dùng tenofovir alafenamid (10 mg) dùng chung 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 liên quan về mặt lâm sàng về dược động học của tenofovir alafenamid hoặc tenofovir giữa các đối tượng nhiễm HIV-1 vị thành niên và người lớn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Vi 10 viên, hộp 3 vi, hộp 6 vi và hộp 10 vi.

Chai 30 viên, chai 60 viên và chai 100 viên.

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

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

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT



Sản xuất tại

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHƯƠNG ĐÔNG

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHƯƠNG ĐÔNG

Tổng Giám Đốc



NGUYỄN VĂN VINH