

# TAFSAFE®

Tenofovir Alafenamide Tablets 25 mg

**Để xa tầm tay trẻ em**

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng**

**Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc**

## THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

**Thành phần hoạt chất:** Tenofovir alafenamide (dưới dạng Tenofovir alafenamide fumarate) 25mg

**Thành phần tá dược:** lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, croscarmellose natri, magnesi stearat, opadry-II 85F120028 yellow.

## DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim **hình tròn, màu vàng, hai mặt lõm, nhẵn hai mặt.**

## CHỈ ĐỊNH

Tenofovir alafenamide 25 mg **được chỉ định** điều trị viêm gan siêu vi B mạn tính ở người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên có cân nặng ít nhất 35 kg).

## CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Điều trị nên được bắt đầu bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị viêm gan B mạn tính.

### Liều lượng

Người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên có cân nặng ít nhất 35 kg): một viên mỗi ngày.

### Ngừng điều trị

Ngừng điều trị có thể được xem xét dưới đây:

- Trong những bệnh nhân dương tính với HBsAg không có xơ gan, điều trị nên được tiến hành ít nhất 6-12 tháng sau khi chuyển đổi kết quả huyết thanh HBs (HBsAg và HBV DNA biến mất với sự phát hiện kháng - HBs) được xác nhận hoặc cho đến khi sự chuyển đổi kết quả huyết thanh HBs hoặc cho đến khi mất hiệu quả. Khuyến cáo đánh giá lại thường xuyên sau khi ngừng điều trị để phát hiện lại sự tái phát về virus.

- Trong những bệnh nhân âm tính với HBsAg không có xơ gan, điều trị nên được tiến hành ít nhất cho đến khi sự chuyển đổi kết quả huyết thanh HBs hoặc cho đến khi có dấu hiệu mất hiệu quả. Với điều trị kéo dài hơn 2 năm, khuyến cáo đánh giá lại thường xuyên để xác nhận rằng tiếp tục lựa chọn liệu pháp vẫn còn thích hợp cho bệnh nhân.

### Quên liều

Nếu quên liều và ít hơn 18 giờ trôi qua kể từ thời điểm dùng thuốc thông thường, bệnh nhân nên dùng tenofovir alafenamide sớm nhất có thể và sau đó tiếp tục lại dùng liều như kế hoạch bình thường. Nếu quá 18 giờ trôi qua kể từ khi dùng thuốc, bệnh nhân không nên sử dụng liều đã quên và chỉ cần đơn giản nói lại lịch trình dùng bình thường.

Nếu bệnh nhân nôn mửa trong vòng 1 giờ sau khi sử dụng tenofovir alafenamide, bệnh nhân nên dùng một viên thuốc khác. Nếu bệnh nhân nôn mửa sau 1 giờ sử dụng tenofovir alafenamide, bệnh nhân không cần phải uống thêm một viên thuốc nữa.

### Dân số đặc biệt

#### Người cao tuổi

Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide được yêu cầu trong các bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên.

#### Suy thận

Không yêu cầu điều chỉnh liều tenofovir alafenamide trong bệnh nhân người lớn hoặc thanh thiếu niên (12 tuổi trở lên và cân nặng ít nhất 35 kg) với độ thanh thải creatinine ước tính ( $\text{CrCl}$ )  $\geq 15$  mL/phút hoặc trong các bệnh nhân có  $\text{CrCl} < 15$  mL/phút mà đang chạy thận nhân tạo.

Vào những ngày chạy thận nhân tạo, tenofovir alafenamide nên được dùng sau khi hoàn tất chạy thận nhân tạo.

Không có khuyến cáo về liều lượng đối với những bệnh nhân có  $\text{CrCl} < 15$  mL/phút mà không được chạy thận nhân tạo.

#### Suy gan

Không điều chỉnh liều của tenofovir alafenamide được yêu cầu ở

bệnh nhân suy gan.

#### Trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của tenofovir alafenamide ở trẻ em dưới 12 tuổi, hoặc cân nặng  $< 35$  kg, chưa được thiết lập. Không có dữ liệu sẵn có.

#### Cách dùng

Dùng đường uống. Viên nén bao phim tenofovir alafenamide nên được sử dụng với thức ăn.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

### Truyền nhiễm HBV

Bệnh nhân phải được thông báo rằng viên nén tenofovir alafenamide không ngăn ngừa được nguy cơ lây truyền HBV sang người khác thông qua quan hệ tình dục hoặc đường máu. Phải tiếp tục sử dụng các biện pháp phòng ngừa thích hợp.

### Các bệnh nhân bị bệnh gan mất bù

Không có dữ liệu an toàn và hiệu quả của viên nén tenofovir alafenamide ở những bệnh nhân nhiễm HBV có bệnh gan mất bù và có điểm số Child Pugh Turcotte (CPT)  $> 9$  (nghĩa là cấp C). Những bệnh nhân này có nguy cơ cao bị tác dụng không mong muốn nghiêm trọng lên gan và thận. Vì vậy, các thông số về gan mật và thận nên được theo dõi chặt chẽ trong nhóm bệnh nhân này.

### Sự trầm trọng hơn của viêm gan

#### Bùng phát trong điều trị

Sự gia tăng tự phát trong viêm gan B mạn tính là tương đối phổ biến và được đặc trưng bởi sự gia tăng thoáng qua alanine aminotransferase (ALT) trong huyết thanh. Sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng virus, ALT huyết thanh có thể tăng trong một vài bệnh nhân. Trong các bệnh nhân có bệnh gan còn bù, sự gia tăng ALT huyết thanh nói chung không đi kèm với tăng nồng độ bilirubin huyết thanh hoặc sự mất bù gan. Các bệnh nhân xơ gan có nguy cơ cao hơn sự mất bù gan sau khi viêm gan trầm trọng hơn, và vì vậy nên được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị.

#### Bùng phát sau khi ngừng điều trị

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

Trong các bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, ngưng điều trị không được khuyến cáo vì sau đợt điều trị kịch phát của viêm gan có thể dẫn đến sự mất bù của gan. Sự bùng phát của gan đặc biệt nghiêm trọng, và đôi khi gây tử vong ở bệnh nhân bị bệnh gan mất bù.

### Suy thận

**Bệnh nhân với độ thanh thải creatinine  $< 30$  mL/phút.**

Việc sử dụng viên nén tenofovir alafenamide mỗi lần một ngày ở bệnh nhân có  $\text{CrCl} \geq 15$  mL/phút nhưng  $< 30$  mL/phút và bệnh nhân có  $\text{CrCl} < 15$  mL/phút đang chạy thận nhân tạo được dựa trên dữ liệu được động học giới hạn và trên mô hình hóa và mô phỏng. Không có dữ liệu an toàn trên việc sử dụng viên nén tenofovir alafenamide để điều trị nhiễm HBV ở bệnh nhân có  $\text{CrCl} < 30$  mL/phút.

Sử dụng viên nén tenofovir alafenamide không được khuyến cáo ở bệnh nhân có  $\text{CrCl} < 15$  mL/phút mà không chạy thận nhân tạo.

### Độc thân

Nguy cơ tiềm ẩn của độc thân do phơi nhiễm mãn tính ở mức thấp tenofovir do dùng tenofovir alafenamide không thể bị loại trừ.

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

Không có dữ liệu trên an toàn và hiệu quả của viên nén tenofovir alafenamide trong bệnh nhân nhiễm đồng thời với viêm gan virus C hoặc D. Nên theo dõi hướng dẫn sử dụng kết hợp cho điều trị viêm gan C.

#### Viêm gan B và nhiễm đồng thời HIV

Kiểm tra kháng thể HIV nên được đề nghị cho tất cả các bệnh nhân nhiễm HBV ở những người tình trạng nhiễm HIV-1 chưa được biết trước khi bắt đầu điều trị với viên nén tenofovir alafenamide. Trong những bệnh nhân bị nhiễm đồng thời HBV và HIV, viên nén tenofovir alafenamide nên được sử dụng đồng thời với các tác nhân khác kháng retrovirus để đảm bảo rằng bệnh nhân nhận được phác đồ thích hợp cho điều trị HIV.

#### Sử dụng đồng thời với các thuốc khác

Viên nén tenofovir alafenamide không nên sử dụng đồng thời với các thuốc có chứa tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate hoặc adefovir dipivoxil.

Sử dụng đồng thời tenofovir alafenamide với thuốc chống co giật (ví dụ carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital và phenytoin), thuốc kháng mycobacterium (ví dụ rifampicin, rifabutin và rifapentine) hoặc St. John's wort, tất cả chúng là các thuốc kích thích P-glycoprotein (P-gp) và có thể làm giảm nồng độ tenofovir alafenamide trong huyết tương, là không được khuyến cáo.

Sử dụng đồng thời tenofovir alafenamide với chất ức chế mạnh P-gp (ví dụ itraconazole và ketoconazole) có thể tăng nồng độ tenofovir alafenamide. Sử dụng đồng thời không được khuyến cáo.

#### Không dung nạp lactose

Tenofovir alafenamide có chứa lactose monohydrate. Do đó, bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase, 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**

#### Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu hoặc dữ liệu giới hạn (ít hơn 300 phụ nữ có thai) từ việc sử dụng tenofovir alafenamide ở phụ nữ có thai. Tuy nhiên, một lượng lớn dữ liệu trên phụ nữ có thai (lớn hơn 1000 phơi nhiễm) cho thấy không có biểu hiện dị dạng cũng như độc tính ở trẻ sơ sinh có liên quan đến việc sử dụng tenofovir disoproxil fumarate.

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

Việc sử dụng tenofovir alafenamide có thể được xem xét trong quá trình mang thai nếu cần thiết.

#### Phụ nữ đang cho con bú

Vẫn chưa biết liệu tenofovir alafenamide được bài tiết trong sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu ở động vật cho thấy rằng tenofovir được bài tiết vào trong sữa mẹ. Không có đầy đủ thông tin lên ảnh hưởng của tenofovir ở trẻ sơ sinh.

Nguy cơ lên trẻ đang bú mẹ không thể được loại trừ; vì vậy, tenofovir alafenamide không nên được sử dụng trong khi đang cho con bú.

#### Khả năng sinh sản

Không có sẵn dữ liệu trên người về ảnh hưởng của tenofovir alafenamide lên khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra ảnh hưởng có hại của tenofovir alafenamide lên khả năng sinh sản.

### **ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Tenofovir alafenamide không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân nên được thông báo rằng chóng mặt đã được báo cáo trong quá trình điều trị với tenofovir alafenamide.

### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

#### Tóm tắt hồ sơ an toàn

Đánh giá các phản ứng bất lợi dựa trên dữ liệu an toàn gộp từ 2 nghiên cứu giai đoạn 3 có kiểm soát, trong đó 866 bệnh nhân nhiễm HBV sử dụng tenofovir alafenamide 25 mg mỗi ngày một lần trong mô hình mù đôi thông qua Tuần 96 (thời gian trung bình sử dụng thuốc của nghiên cứu được làm mù là 104 tuần). Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất là nhức đầu (12%), buồn nôn (6%) và mệt mỏi (6%). Sau Tuần 96, bệnh nhân vẫn được điều trị hoặc là làm mù như ban đầu hoặc dùng tenofovir alafenamide 25 mg mỗi ngày một lần.

phản ứng bất lợi bổ sung nào cho tenofovir alafenamide 25 mg được xác định từ Tuần 96 đến Tuần 120 trong giai đoạn mù đôi và trong tập hợp con của các đối tượng được điều trị tenofovir alafenamide 25 mg mỗi ngày một lần.

**Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc**

**Tương kỵ:** Chưa ghi nhận.

### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Nếu quá liều xảy ra thì bệnh nhân phải được theo dõi các bằng chứng về độc tính.

Điều trị quá liều với tenofovir alafenamide bao gồm các biện pháp hỗ trợ chung bao gồm theo dõi dấu hiệu sống còn cũng như quan sát tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Tenofovir được loại bỏ tác dụng bằng chạy thận nhân tạo với hệ số chiết xuất xấp xỉ 54%. Không biết liệu tenofovir có thể được loại bỏ bằng thẩm phân phúc mạc hay không.

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

**Nhóm điều trị:** Thuốc kháng virus dùng toàn thân, chất ức chế nucleoside và ức chế sao chép ngược nucleotide; mã ATC: J05AF13.

#### Cơ chế tác dụng

Tenofovir alafenamide là tiền chất phosphoramidate của tenofovir (tương tự 2'-deoxyadenosine monophosphate). Tenofovir alafenamide xâm nhập tế bào gan nguyên phát do sự khuếch tán thụ động và sự hấp thu ở gan bởi kênh vận chuyển OATP1B1 và OATP1B3. Tenofovir alafenamide chủ yếu được thủy phân tạo thành tenofovir bằng carboxylesterase 1 ở tế bào gan nguyên phát. Tenofovir nội bào sau đó được phosphoryl hoá thành chất chuyển hóa có hoạt tính được lý tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate ức chế sự nhân lên của HBV thông qua việc kết hợp vào DNA virus bằng cách sao chép ngược ngược HBV, dẫn đến kết thúc chuỗi DNA.

Tenofovir có hoạt tính cụ thể đối với viêm gan virus B và virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV-1 và HIV-2). Tenofovir diphosphate là một chất ức chế yếu của DNA polymerases động vật có vú nó bao gồm DNA polymerase  $\gamma$  ty thể và không có bằng chứng của độc tính ty thể *in vitro* dựa trên một số xét nghiệm bao gồm phân tích DNA ty thể.

#### Hoạt động kháng virus

Hoạt động kháng virus của tenofovir alafenamide được đánh giá trong tế bào HepG2 chống lại một bảng phân lập chủng virus HBV đại diện cho các kiểu gen A-H. Giá trị  $EC_{50}$  (nồng độ hiệu quả 50%) của tenofovir alafenamide nằm trong khoảng từ 34,7 đến 134,4 nM, với trung bình tổng thể  $EC_{50}$  là 86,6 nM.  $CC_{50}$  (nồng độ gây độc tế bào 50%) trong tế bào HepG2 là > 44400 nM.

#### Đề kháng

Trong một tập hợp các phân tích của bệnh nhân đang sử dụng tenofovir alafenamide, phân tích trình tự được thực hiện trên cơ sở kết hợp và điều trị phân lập HBV cho bệnh nhân hoặc có kinh nghiệm đột phá virus học (2 lần tiếp xúc liên tiếp với HBV DNA  $\geq 69$  IU/mL sau khi đã < 69 IU/mL, hoặc 1,0 log<sub>10</sub> hoặc tăng cao hơn trong HBV DNA từ điểm thấp nhất) hoặc bệnh nhân HBV DNA  $\geq 69$  IU/mL ở Tuần 96 hoặc lúc ngừng sớm hoặc sau Tuần 24. Trong các phân tích tại Tuần 48 (N = 20) và Tuần 96 (N = 72), không có sự thay thế amino acid liên quan đến kháng thuốc đối với viên tenofovir alafenamide đã được xác định trong các chủng phân lập này (phân tích kiểu gen và kiểu hình).

#### Kháng chéo

Hoạt tính kháng virus của tenofovir alafenamide đã được đánh giá chống lại một bảng phân lập có chứa đột biến ức chế sao chép ngược nucleos(t)ide trong tế bào HepG2. Các phân lập HBV thể hiện sự thay thế rtV173L, rtL180M, và rtM204V/I liên quan đến khả năng đề kháng với lamivudine vẫn còn nhạy cảm với tenofovir alafenamide (< 2 lần thay đổi trong  $EC_{50}$ ). Các phân lập HBV thể hiện sự thay thế rtL180M, rtM204V kết hợp rtT184G, rtS202G, hoặc rtM250V liên quan đến khả năng đề kháng với entecavir vẫn còn nhạy cảm với tenofovir alafenamide. Các phân lập HBV thể hiện các thay thế duy nhất của rtA181T, rtA181V, hoặc rtN236T liên quan đến khả năng đề kháng với adefovir vẫn còn nhạy cảm với tenofovir alafenamide; tuy nhiên, phân lập HBV thể hiện rtA181V kết hợp với rtN236T có giảm

tính nhạy cảm với tenofovir alafenamide (3,7 lần thay đổi  $EC_{50}$ ). Liên quan lâm sàng của những thay thế này thì không được biết.

#### Dữ liệu lâm sàng

Tính an toàn và hiệu quả của tenofovir alafenamide ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính được dựa trên dữ liệu 48 tuần và 96 tuần từ các nghiên cứu hai nhóm ngẫu nhiên, mù đôi, kiểm soát hoạt chất, GS-US-320-0108 ("Nghiên cứu 108") và GS-US-320-0110 ("Nghiên cứu 110"). Tính an toàn của tenofovir alafenamide 25 mg cũng được hỗ trợ bởi dữ liệu gộp từ bệnh nhân trong nghiên cứu 108 và 110 vẫn tiếp tục điều trị được làm mù từ Tuần 96 đến Tuần 120 và bổ sung từ bệnh nhân trong giai đoạn mở nhãn của nghiên cứu 108 và 110 từ Tuần 96 đến Tuần 120 (N = 361 vẫn còn sử dụng tenofovir alafenamide 25mg, N = 180 chuyển từ tenofovir disoproxil fumarate sang tenofovir alafenamide 25 mg ở Tuần 96).

Điểm cuối cùng của hiệu quả ban đầu ở cả hai thử nghiệm là tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ HBV DNA trong huyết tương dưới 29 IU / mL ở tuần 48. Viên nén tenofovir alafenamide đáp ứng các tiêu chí không kém hơn khi đạt được HBV DNA dưới 29 IU / mL khi so sánh với tenofovir disoproxil fumarate.

#### Những thay đổi trong đo mật độ khoáng xương

Trong cả hai nghiên cứu tenofovir alafenamide có liên quan đến giảm tỷ lệ phần trăm nhỏ hơn trong mật độ khoáng xương (BMD; Được đo bằng sự hấp thụ Xray hấp thụ năng lượng kép và phân tích [DXA]) so sánh với tenofovir disoproxil fumarate sau 96 tuần điều trị.

Ở những bệnh nhân điều trị làm mù sau tuần 96, tỷ lệ phần trăm trung bình thay đổi ở BMD, trong mỗi nhóm ở tuần 120 tương tự như ở tuần 96. Trong giai đoạn mở nhãn của cả hai nghiên cứu, tỷ lệ phần trăm trung bình thay đổi trong BMD từ tuần 96 đến Tuần 120 ở những bệnh nhân vẫn điều trị bằng tenofovir alafenamide là 0,6% ở cột sống thắt lưng và 0% ở hông, so với 1,7% ở cột sống thắt lưng và 0,6% ở hông ở những người chuyển từ tenofovir disoproxil fumarate sang tenofovir alafenamide ở Tuần 96.

#### Những thay đổi trong đo chức năng thận

Trong cả hai nghiên cứu tenofovir alafenamide có liên quan đến thay đổi nhỏ hơn trong các thông số an toàn chức năng thận (giảm trung bình nhỏ hơn trong CrCl được ước tính bởi Cockcroft-Gault và tăng tỷ lệ phần trăm trung bình nhỏ hơn trong retinol nước tiểu liên kết protein với tỷ lệ creatinin và beta-2-microglobulin nước tiểu với tỷ lệ creatinin) so với tenofovir disoproxil fumarate sau 96 tuần điều trị.

Ở những bệnh nhân vẫn còn điều trị bị làm mù sau tuần 96 trong nghiên cứu 108 và 110, thay đổi từ mức ban đầu trong các giá trị thông số phòng thí nghiệm của thận ở mỗi nhóm ở tuần 120 tương tự như ở tuần 96. Trong giai đoạn mở nhãn của nghiên cứu 108 và 110, thay đổi trung bình ( $\pm$  SD) trong creatinine huyết thanh từ tuần 96 đến tuần 120 là -0,002 (0,10) mg/dL ở những người vẫn còn sử dụng tenofovir alafenamide, so với -0,008 (0,09) mg/dL ở những người chuyển từ tenofovir disoproxil fumarate sang tenofovir alafenamide ở Tuần 96. Trong giai đoạn mở nhãn, sự thay đổi trung bình trong eGFR từ Tuần 96 đến Tuần 120 là -0,6 mL/phút ở bệnh nhân vẫn sử dụng tenofovir alafenamide, so với +1,8 mL/phút bệnh nhân chuyển từ disoproxil fumarate sang tenofovir alafenamide ở Tuần 96.

#### Trẻ em

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã trì hoãn nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu với viên nén tenofovir alafenamide trong một hoặc nhiều tập hợp con của trẻ em trong điều trị viêm gan B mạn tính.

### **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

#### Hấp thụ

Sau khi uống tenofovir alafenamide dưới điều kiện nhịn ăn ở bệnh nhân người lớn bị viêm gan B mạn tính, nồng độ đỉnh trong huyết tương của tenofovir alafenamide được quan sát xấp xỉ 0,48 giờ sau liều. Dựa trên phân tích dược động học dân số Pha 3 trong các đối tượng với CHB, trạng thái ổn định trung bình  $AUC_{0-24}$  cho tenofovir alafenamide (N = 698) và tenofovir (N = 856) là 0,22  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  và 0,32  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ , tương ứng. Trạng thái ổn định  $C_{\text{max}}$  cho tenofovir alafenamide và tenofovir là 0,18 and 0,02  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ , tương ứng. Liên quan đến điều kiện nhịn ăn, sử dụng đơn liều của tenofovir alafenamide với bữa ăn có chất béo cao dẫn đến tăng 65% trong tiếp xúc tenofovir alafenamide.

#### Phân bố

Liên kết của tenofovir alafenamide với protein huyết tương trong các mẫu thu thập được trong quá trình thử nghiệm lâm sàng là xấp xỉ 80%. Sự liên kết của tenofovir với protein huyết tương là ít hơn 0,7% và độc lập với nồng độ trong khoảng 0,01–25  $\mu\text{g/mL}$ .

#### Chuyển hóa

Chuyển hóa là một con đường thải trừ chính của tenofovir alafenamide trong cơ thể người, chiếm > 80% của liều đường uống. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng tenofovir alafenamide được chuyển hóa thành tenofovir (chuyển hóa chính) bởi carboxylesterase-1 trong tế bào gan; và bởi cathepsin A trong PBMCs và đại thực bào. *In vivo*, tenofovir alafenamide bị thủy phân trong tế bào để tạo thành tenofovir (chuyển hóa chính), nó được phosphoryl hóa thành chất chuyển hóa hoạt tính, tenofovir diphosphate.

*In vitro*, tenofovir alafenamide không bị chuyển hóa bởi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, hoặc CYP2D6. Tenofovir alafenamide bị chuyển hóa tối thiểu bởi CYP3A4.

#### Thải trừ

Sự bài tiết ở thận của tenofovir alafenamide còn nguyên vẹn là con đường nhỏ với < 1% của liều được thải trừ bằng nước tiểu. Tenofovir alafenamide được thải trừ chính sau khi chuyển hóa thành tenofovir. Tenofovir alafenamide và tenofovir có thời gian bán thải trung bình trong huyết tương là 0,51 và 32,37 giờ, tương ứng. Tenofovir được thận thải ra khỏi cơ thể qua thận bằng cả lọc cầu thận và hoạt động bài tiết ống thận.

#### Tuyến tính/không tuyến tính

Nồng độ tenofovir alafenamide tỷ lệ với liều trong khoảng liều từ 8 đến 125 mg.

#### Được đồng học trong dân số đặc biệt

##### Tuổi, giới tính và chủng tộc

Không có sự khác nhau có liên quan đến lâm sàng trong dược động học theo tuổi hoặc chủng tộc đã được xác định. Sự khác biệt trong dược động học theo giới tính không được coi là có liên quan lâm sàng.

##### Suy gan

Ở bệnh nhân suy gan nặng, tổng nồng độ của tenofovir alafenamide và tenofovir trong huyết tương là thấp hơn những người có chức năng gan bình thường. Khi được liên kết chính xác với protein, nồng độ trong huyết tương của tenofovir alafenamide dạng tự do ở bệnh nhân suy gan nặng và chức năng gan bình thường là tương tự nhau.

##### Suy thận

Không có sự khác nhau liên quan đến lâm sàng trong dược động học của tenofovir alafenamide hoặc tenofovir được quan sát giữa đối tượng khỏe mạnh và bệnh nhân suy thận nặng (CrCl được ước tính > 15 nhưng < 30 mL/min) trong các nghiên cứu của tenofovir alafenamide.

##### Trẻ em

Dược động học của tenofovir alafenamide và tenofovir được đánh giá trong nhiễm HIV-1, thanh thiếu niên chưa từng được điều trị những người đã sử dụng tenofovir alafenamide (10 mg) với elvitegravir, cobicistat và emtricitabine dưới dạng viên phối hợp liều cố định (E/C/F/TAF; Genvoya). Không có sự khác nhau liên quan đến lâm sàng trong dược động học của tenofovir alafenamide và tenofovir được quan sát giữa thanh thiếu niên và người lớn nhiễm HIV-1. dài hạn ở chuột nhất cho thấy rằng tỷ lệ thấp của khối u tá tràng, được xem là có liên quan đến nồng độ cao tại chỗ ở đường tiêu hóa ở liều cao 600 mg/kg/ngày. Cơ chế của hình thành khối u ở chuột nhất và tiềm năng liên quan đến người là không chắc chắn.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 1 chai 30 viên nén bao phim.

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:** Bảo quản nơi khô mát dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** Nhà sản xuất.

Sản xuất bởi:

**RV LIFESCIENCES LIMITED**

Plot No. H19, MIDC Area, Waluj, Aurangabad 431133, Maharashtra State, Ấn Độ.