

TAFNAT

Tenofovir Alafenamide tablets, 25 mg

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

TAFNAT

2. ปริมาณและคุณสมบัติตัวยาสำคัญ

ใน 1 เม็ดเคลือบฟิล์มประกอบด้วย Tenofovir Alafenamide fumarate 28.50 มิลลิกรัมซึ่งสมมูลกับ Tenofovir Alafenamide 25 มิลลิกรัม สารอื่นในตำรับ ดูหัวข้อ 6.1

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดชนิดเคลือบฟิล์ม

เม็ดรูปรี นูน เคลือบฟิล์มสีฟ้า ด้านหนึ่งมีอักษร “25” อีกด้านหนึ่งมีตัวอักษร “TA”

4. รูปแบบทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา AHFS Drug Information 2018 page 845, Vemlidy® SPC page 5/5

ยาเม็ด Tenofovir Alafenamide ใช้ในการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังในผู้ใหญ่ และวัยรุ่น (มีอายุ 12 ปีขึ้นไปและมีน้ำหนักอย่างน้อย 35 กิโลกรัม) (ดูหัวข้อ 5.1)^{1,1}

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา AHFS Drug Information 2018 page 845, Vemlidy® SPC page 5/5 - 5/6

การรักษาควรเริ่มด้วยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ขนาดยา

ผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุ 12 ปีขึ้นไปและมีน้ำหนักอย่างน้อย 35 กิโลกรัม: รับประทานวันละ 1 เม็ด^{1,2}

การหยุดใช้ยา^{2,1}

การหยุดใช้ยาอาจพิจารณา ดังนี้ (ดูหัวข้อ 4.4)

- ในผู้ป่วยที่ซีรัม HBeAg ให้ผลลบวกโดยไม่มีภาวะตับแข็ง การรักษาควรใช้เวลาอย่างน้อย 6-12 เดือนหลังจากตรวจยืนยันว่ามี HBe seroconversion (HBeAg หายไปและ HBV DNA หายไปพร้อมกับตรวจพบ anti-HBe) หรือจนกระทั่งมี HBs seroconversion หรือมีการสูญเสียประสิทธิภาพ ควรมีการประเมินเป็นระยะๆ หลังจากหยุดใช้ยาเพื่อตรวจว่ามี virological relapse หรือไม่

- ในผู้ป่วยที่ซีรัม HBeAg ให้ผลลบโดยไม่มีภาวะตับแข็ง การรักษาคควรใช้เวลาอย่างน้อยจนกระทั่งมี HBs seroconversion หรือมีหลักฐานว่ามีการสูญเสียประสิทธิผล ในการรักษา ระยะยาวเป็นเวลามากกว่า 2 ปี แนะนำให้มีการประเมินผลซ้ำเป็นระยะๆ เพื่อยืนยันว่าการรักษาที่เลือกให้ผู้ป่วยยังคงมีความเหมาะสมกับผู้ป่วยอยู่

กรณีลิ่มรับประทานยา^{2,1}

หากผู้ป่วยลิ่มรับประทานยาน้อยกว่า 18 ชั่วโมงนับจากเวลาปกติที่รับประทานยา ให้ผู้ป่วยรับประทานยาทันทีที่เป็นไปได้ และให้รับประทานยาเม็ดต่อไปตามเวลาปกติ หากผู้ป่วยลิ่มรับประทานยาเป็นเวลานานกว่า 18 ชั่วโมงนับจากเวลาปกติที่รับประทานยา ให้ผู้ป่วยรับประทานยาเม็ดต่อไปปกติ โดยไม่ต้องทานยาเม็ดที่ลิ่มรับประทาน

หากผู้ป่วยมีอาการอาเจียนภายใน 1 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ควรรับประทานยาอีกเม็ด แต่หากผู้ป่วยมีอาการอาเจียนหลังรับประทานยามากกว่า 1 ชั่วโมง ไม่ต้องรับประทานยาเม็ดต่อไป

ประชากรกลุ่มพิเศษ

ผู้สูงอายุ

ไม่ต้องปรับขนาดยา Tenofovir alafenamide ในผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป (ดูหัวข้อ 5.2)^{1,5}

ภาวะไตบกพร่อง

ไม่ต้องปรับขนาดยา Tenofovir alafenamide ในผู้ใหญ่หรือวัยรุ่น(ที่อายุ 12 ปีขึ้นไปและมีน้ำหนักอย่างน้อย 35 กิโลกรัม) ที่มีระดับ creatinine clearance มากกว่าหรือเท่ากับ 15 มิลลิลิตรต่อนาที หรือผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine clearance น้อยกว่า 15 มิลลิลิตรต่อนาทีที่ได้รับการฟอกไต^{1,4}

ในวันที่ฟอกไต ควรรับประทานยา Tenofovir alafenamide หลังจากฟอกไตเสร็จ (ดูหัวข้อ 5.2)

ไม่แนะนำให้ใช้ยา Tenofovir alafenamide ในผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine clearance น้อยกว่า 15 มิลลิลิตรต่อนาทีที่ไม่ได้รับการฟอกไต (ดูหัวข้อ 4.4)

ภาวะตับบกพร่อง

ไม่ต้องปรับขนาดยา Tenofovir alafenamide ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง (ดูหัวข้อ 4.4 และ 5.2)^{1,3}

ประชากรเด็ก

ไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการใช้ยานี้ในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 12 ปีหรือน้ำหนักน้อยกว่า 35 กิโลกรัม^{1,12}

วิธีการใช้ยา AHFS Drug Information 2018 page 845

ให้รับประทานยาเม็ดชนิดเคลือบฟิล์ม Tenofovir alafenamide พร้อมอาหาร^{1,6, 3,3}

4.3 ข้อห้ามใช้ AHFS Drug Information 2018 page 845, Vemlidy® SPC page 5/6

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ทราบว่ามีเชื้อต่อตัวยาสำคัญ หรือตัวยาใดๆ ที่เป็นส่วนประกอบในสูตรตำรับยา ตามที่ระบุในหัวข้อ 6.1 ^{1,7}

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา AHFS Drug Information 2018 page 845 - 846, Vemlidy® SPC page 5/6 5/8

การส่งผ่านเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำว่ายา Tenofovir alafenamide ไม่ได้ป้องกันความเสี่ยงต่อการส่งผ่านเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแก่ผู้อื่น ผ่านทางเพศสัมพันธ์หรือการสัมผัสเลือดผู้ป่วย จึงยังต้องใช้มาตรการป้องกันไว้ก่อนต่อไป

ผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง AHFS Drug Information 2018 page 846

ไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการใช้ยา Tenofovir alafenamide ในผู้ที่เปลี่ยนถ่ายตับที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและมี Child Pugh Turcotte (CPT) score มากกว่า 9 (class C) ผู้ป่วยเหล่านี้มีความเสี่ยงสูงในการเกิดอาการข้างเคียงต่อตับและไต ดังนั้นควรติดตามการทำงานของตับและไตอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (ดูหัวข้อ 5.2)

ภาวะตับอักเสบก้ำเรื้อรัง ^{3,2}

อาการกำเริบระหว่างการรักษา

เป็นเรื่องธรรมดาของการเกิดอาการกำเริบขึ้นเองของภาวะตับอักเสบบีเรื้อรัง และแสดงออกโดยการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัม ALT ชั่วคราว ภายหลังเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ระดับซีรัม ALT อาจเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยบางคน ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับยังไม่มาก (compensated liver disease) การเพิ่มขึ้นของระดับซีรัม ALT มักจะไม่เกิดร่วมกับการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมบิลิรูบินหรือภาวะ hepatic decompensation ผู้ป่วยโรคตับแข็งอาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดภาวะ hepatic decompensation หลังจากภาวะตับอักเสบก้ำเรื้อรัง ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดระหว่างการรักษา

อาการกำเริบหลังจากหยุดการรักษา

มีรายงานภาวะตับอักเสบบีเรื้อรังกำเริบเฉียบพลันในผู้ป่วยที่หยุดการรักษา อาการกำเริบหลังจากหยุดการรักษา มักจะสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับ HBV DNA และส่วนใหญ่ปรากฏว่าหายได้เอง อย่างไรก็ตามมีรายงานอาการกำเริบอย่างรุนแรงรวมถึงการเสียชีวิต จึงควรติดตามการทำงานของตับเป็นระยะๆ พร้อมทั้งติดตามอาการทางคลินิกและผลทางห้องปฏิบัติการเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือนหลังจากหยุดการรักษา หากจำเป็นอาจให้การรักษาภาวะตับอักเสบบีต่อไป ^{1,8}

ในผู้ป่วยโรคตับระยะก้าวหน้าหรือตับแข็ง ไม่แนะนำให้หยุดการรักษาเนื่องจากอาการกำเริบหลังจากหยุดการรักษาอาจนำไปสู่ภาวะ hepatic decompensation

ภาวะไตบกพร่อง AHFS Drug Information 2018 page 846

ผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที

การใช้ยา Tenofovir alafenamide วันละครั้งในผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine clearance มากกว่าหรือเท่ากับ 15 แต่ไม่น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที และในผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine clearance น้อยกว่า 15 มิลลิลิตรต่อนาทีที่อยู่ระหว่างการฟอกไต นั้นมีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างจำกัด ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยในการใช้ยา Tenofovir alafenamide ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่มีระดับ creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที

ไม่แนะนำให้ใช้ยา Tenofovir alafenamide ในผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine clearance น้อยกว่า 15 มิลลิลิตรต่อนาทีที่ไม่ได้รับการฟอกไต^{1,13}

ความเป็นพิษต่อไต AHFS Drug Information 2018 page 846

ความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตจากการได้รับ tenofovir ขนาดต่ำๆเป็นเวลานาน จากการใช้ยา tenofovir alafenamide ไม่สามารถตัดออกไปได้ (ดูหัวข้อ 5.3)

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือดี

ไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลของการใช้ยา tenofovir alafenamide ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือดี ควรใช้ยาตามแนวทางการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (ดูหัวข้อ 4.5)

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับติดเชื้อ HIV AHFS Drug Information 2018 page 845

ก่อนเริ่มใช้ยา tenofovir alafenamide ควรตรวจ HIV antibody ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่ทราบว่าเป็น HIV-1 หรือไม่ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับติดเชื้อ HIV ควรให้ยา tenofovir alafenamide ร่วมกับ ยาต้านรีโทรไวรัสอื่นๆที่เหมาะสมกับการรักษาการติดเชื้อ HIV^{1,9}

การใช้ร่วมกับยาอื่น

ไม่ควรใช้ยา tenofovir alafenamide ร่วมกับยาที่มี tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate หรือ adefovir dipivoxil

การใช้ยา tenofovir alafenamide ร่วมกับยาด้านอาการชัก (carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital และ phenytoin) กลุ่มยาด้านเชื้อ mycobacteria (ได้แก่ rifampicin, rifabutin และ rifapentine) หรือ St. John's wort ยาเหล่านี้มีฤทธิ์กระตุ้น P-glycoprotein ทำให้ระดับยา tenofovir alafenamide ในเลือดลดลง จึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน ^{AHFS Drug Information 2018 page 846}

การใช้ยา tenofovir alafenamide ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง P-glycoprotein (ได้แก่ itraconazole และ ketoconazole) ทำให้ระดับยา tenofovir alafenamide ในเลือดเพิ่มขึ้น จึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน ^{AHFS Drug Information 2018 page 846}

ผู้ที่แพ้แลคโตส

เนื่องจากยาเม็ด tenofovir alafenamide ประกอบด้วย lactose monohydrate จึงไม่ควรใช้ในผู้ที่แพ้ galactose, ชาดเอนไซม์แลคเตส หรือมีปัญหาในการดูดซึม glucose-galactose

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นๆหรืออันตรกิริยาอื่นๆ ^{AHFS Drug Information 2018 page 846, Vemlidy® SPC page 5/8 5/13}

การศึกษาอันตรกิริยาต่อกันทำในผู้ใหญ่เท่านั้น

ไม่ควรให้ยา tenofovir alafenamide ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาอื่นที่มีส่วนประกอบของ tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide หรือ adefovir dipivoxil

ผลิตภัณฑ์ยาที่มีผลต่อ tenofovir alafenamide

เนื่องจาก tenofovir alafenamide ถูกขนส่งผ่าน P-glycoprotein และ breast cancer resistance protein (BCRP) ดังนั้นยาที่ออกฤทธิ์เหนี่ยวนำ P-glycoprotein (ได้แก่ rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's wort) อาจมีผลทำให้ระดับยา tenofovir alafenamide ในเลือดลดลง จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับยา tenofovir alafenamide ^{1,15}

การใช้ยา tenofovir alafenamide ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง P-glycoprotein และ/หรือ BCRP อาจมีผลทำให้ระดับยา tenofovir alafenamide ในเลือดเพิ่มขึ้น จึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน ^{1,15}

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า tenofovir alafenamide เป็นสารตั้งต้นของ OATP1B1 และ OATP1B3 ดังนั้นการกระจายยา tenofovir alafenamide อาจส่งผลต่อการทำงานของ OATP1B1 และ OATP1B3

ผลของยา tenofovir alafenamide ต่อผลิตภัณฑ์ยาอื่น

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า tenofovir alafenamide ไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 หรือ CYP2C6 และไม่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ในการศึกษาในร่างกาย^{1,14}

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า tenofovir alafenamide ไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ human uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า tenofovir alafenamide มีผลยับยั้งเอนไซม์ UGT อื่นหรือไม่

ข้อมูลอันตรกิริยาของ tenofovir alafenamide กับยาอื่นๆสรุปในตาราง 1 (“↑” หมายถึง เพิ่ม, “↓” หมายถึง ลดลง, “↔” หมายถึง ไม่เปลี่ยนแปลง) อันตรกิริยาระหว่างยาเป็นข้อมูลจากการศึกษา tenofovir alafenamide หรือศึกษาจากผลิตภัณฑ์ยาอื่นๆที่อาจมีผลต่อยา tenofovir alafenamide

ตาราง 1: อันตรกิริยาระหว่าง tenofovir alafenamide และยาอื่นๆ

ผลิตภัณฑ์ยาแบ่งตามข้อบ่งใช้	ผลต่อระดับยา ^{a,b} สัดส่วนค่าเฉลี่ยของ AUC, C _{max} , C _{min} (ระดับความเชื่อมั่น 90%)	คำแนะนำในการใช้ร่วมกับ tenofovir alafenamide
กลุ่มยากันชัก		
Carbamazepine ^{1,16} (ขนาด 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) Tenofovir alafenamide ^c (ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↓ C _{max} 0.43 (0.36, 0.51) ↓ AUC 0.45 (0.40, 0.51) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0.70 (0.65, 0.74) ↔ AUC 0.77 (0.74, 0.81)	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
Oxcarbazepine ^{1,17} Phenobarbital	ไม่มีการศึกษา คาดว่า ↓ Tenofovir alafenamide	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
Phenytoin ^{1,17}	ไม่มีการศึกษา คาดว่า ↓ Tenofovir alafenamide	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
Midazolam ^{d, 1,23} (ขนาด 2.5 มิลลิกรัม วันละครั้ง) Tenofovir alafenamide ^c (ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 1.02 (0.92, 1.13) ↔ AUC 1.13 (1.04, 1.23)	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา midazolam (โดยรับประทานและฉีดเข้าเส้น)
Midazolam ^d (ขนาด 1 มิลลิกรัม ฉีดเข้าเส้น วันละครั้ง)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 0.99 (0.89, 1.11)	

Tenofovir alafenamide ^c (ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง)	↔ AUC 1.08 (1.04, 1.14)	
กลุ่มยารักษาอาการซึมเศร้า		
Sertraline ^{1,24} (ขนาด 50 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↔ C _{max} 1.00 (0.86, 1.16)	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา tenofovir alafenamide หรือ sertraline
Tenofovir alafenamide ^c (ขนาด 10 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง)	↔ AUC 0.96 (0.89, 1.03) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1.10 (1.00, 1.21) ↔ AUC 1.02 (1.00, 1.04) ↔ C _{min} 1.01 (0.99, 1.03)	
Sertraline (ขนาด 50 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง)	<i>Sertraline</i> ↔ C _{max} 1.14 (0.94, 1.38)	
Tenofovir alafenamide ^c (ขนาด 10 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง)	↔ AUC 0.93 (0.77, 1.13)	
กลุ่มยาต้านเชื้อรา ^{1,18}		
Itraconazole	ไม่มีการศึกษา	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
Ketoconazole	คาดว่า↑ Tenofovir alafenamide	
กลุ่มยาต้าน mycobacteria ^{1,19}		
Rifampicin	ไม่มีการศึกษา	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
Rifapentine	คาดว่า↓ Tenofovir alafenamide	
Rifabutin	ไม่มีการศึกษา คาดว่า↓ Tenofovir alafenamide	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
กลุ่มยาต้านเชื้อไวรัสตับอักเสบบี		
Sofosbuvir (ขนาด 400 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง) ^{1,22}	ไม่มีการศึกษา คาดว่า ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา tenofovir alafenamide และ/หรือ sofosbuvir
Ledipasvir/sofosbuvir ^{1,23} (ขนาด 90 มิลลิกรัม/400 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง)	Ledipasvir ↔ C _{max} 1.01 (0.97, 1.05) ↔ AUC 1.02 (0.97, 1.06)	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา tenofovir alafenamide และ/หรือ Ledipasvir/sofosbuvir

<p>Tenofovir alafenamide ^f (ขนาด 25 มิลลิกรัม รับประทาน วันละ ครั้ง)</p>	<p>↔ C_{min} 1.02 (0.98, 1.07)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C_{max} 1.01 (0.97, 1.05)</p> <p>↔ AUC 1.02 (0.97, 1.06)</p> <p>GS-331007^b</p> <p>↔ C_{max} 1.08 (1.05, 1.11)</p> <p>↔ AUC 1.08 (1.06, 1.10)</p> <p>↔ C_{min} 1.10 (1.07, 1.12)</p>	
<p>ผลิตภัณฑ์ยาแบ่งตามข้อบ่งใช้</p>	<p>ผลต่อระดับยา^{a,b}</p> <p>สัดส่วนค่าเฉลี่ยของ AUC, C_{max}, C_{min} (ระดับความเชื่อมั่น 90%)</p>	<p>คำแนะนำในการใช้ร่วมกับ tenofovir alafenamide</p>
	<p>Tenofovir alafenamide</p> <p>↔ C_{max} 1.03 (0.94, 1.14)</p> <p>↔ AUC 1.32 (1.25, 1.40)</p> <p>Tenofovir</p> <p>↑ C_{max} 1.62 (1.56, 1.68)</p> <p>↑ AUC 1.75 (1.69, 1.81)</p> <p>↑ C_{min} 1.85 (1.78, 1.92)</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (ขนาด 400 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง)</p>	<p>ไม่มีการศึกษา คาดว่า</p> <p>↔ Sofosbuvir</p> <p>↔ GS-331007</p> <p>↔ Velpatasvir</p> <p>↑ Tenofovir alafenamide</p>	<p>ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา tenofovir alafenamide และ/หรือ sofosbuvir/velpatasvir</p>
<p>HIV Antiretroviral agents – Protease inhibitor</p>		
<p>Atazanavir/cobicistat ^{1,20} (ขนาด 300 มิลลิกรัม/150 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง)</p> <p>Tenofovir alafenamide (ขนาด 10 มิลลิกรัม รับประทาน วันละ ครั้ง)</p>	<p>Tenofovir alafenamide</p> <p>↑ C_{max} 1.80 (1.48, 2.18)</p> <p>↑ AUC 1.75 (1.55, 1.98)</p> <p>Tenofovir</p> <p>↑ C_{max} 3.16 (3.00, 3.33)</p> <p>↑ AUC 3.47 (3.29, 3.67)</p> <p>↑ C_{min} 3.73 (3.54, 3.93)</p>	<p>ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน</p>

	<p>Atazanavir</p> <p>↔ C_{max} 0.98 (0.94, 1.02)</p> <p>↔ AUC 1.06 (1.01, 1.11)</p> <p>↔ C_{min} 1.18 (1.06, 1.31)</p> <p>Cobisistat</p> <p>↔ C_{max} 0.96 (0.92, 1.00)</p> <p>↔ AUC 1.05 (1.00, 1.09)</p> <p>↑ C_{min} 1.35 (1.21, 1.51)</p>	
ผลิตภัณฑ์ยาแบ่งตามข้อบ่งใช้	<p>ผลต่อระดับยา^{a,b}</p> <p>สัดส่วนค่าเฉลี่ยของ AUC, C_{max}, C_{min} (ระดับความเชื่อมั่น 90%)</p>	<p>คำแนะนำในการใช้ร่วมกับ tenofovir alafenamide</p>
<p>Atazanavir/ritonavir (ขนาด 300 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง)</p> <p>Tenofovir alafenamide (ขนาด 10 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง)</p>	<p>Tenofovir alafenamide</p> <p>↑ C_{max} 1.77 (1.28, 2.44)</p> <p>↑ AUC 1.91 (1.55, 2.35)</p> <p>Tenofovir</p> <p>↑ C_{max} 2.12 (1.86, 2.43)</p> <p>↑ AUC 2.62 (2.14, 3.20)</p> <p>Atazanavir</p> <p>↔ C_{max} 0.98 (0.89, 1.07)</p> <p>↔ AUC 0.99 (0.96, 1.01)</p> <p>↔ C_{min} 1.00 (0.96, 1.04)</p>	<p>ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน</p>
<p>Darunavir/cobisistat (ขนาด 800 มิลลิกรัม/150 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง)</p> <p>Tenofovir alafenamide (ขนาด 25 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง)</p>	<p>Tenofovir alafenamide</p> <p>↔ C_{max} 0.93 (0.72, 1.21)</p> <p>↔ AUC 0.98 (0.80, 1.19)</p> <p>Tenofovir</p> <p>↑ C_{max} 3.16 (3.00, 3.33)</p> <p>↑ AUC 3.24 (3.02, 3.47)</p> <p>↑ C_{min} 3.21 (2.90, 3.54)</p> <p>Darunavir</p> <p>↔ C_{max} 1.02 (0.96, 1.09)</p> <p>↔ AUC 0.99 (0.92, 1.07)</p> <p>↔ C_{min} 0.97 (0.82, 1.15)</p>	<p>ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน</p>

	<p>Cobisistat</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 (ขนาด 800 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง</p> <p>Tenofovir alafenamide (ขนาด 10 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง)</p>	<p>Tenofovir alafenamide</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>	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
<p>lopinavir/ritonavir (ขนาด 800 มิลลิกรัม/200 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง</p> <p>Tenofovir alafenamide (ขนาด 10 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง)</p>	<p>Tenofovir alafenamide</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>	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
Tipranavir/ritonavir	<p>ไม่มีการศึกษา</p> <p>คาดว่า ↓ Tenofovir alafenamide</p>	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
HIV Antiretroviral agents – Integrase inhibitors		
<p>Dolutegravir (ขนาด 50 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง</p> <p>Tenofovir alafenamide (ขนาด 10 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง)</p>	<p>Tenofovir alafenamide</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>ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา</p> <p>tenofovir alafenamide และ/หรือ Dolutegravir</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>	
Raltegravir	<p>↑ ไม่มีการศึกษา คาดว่า</p> <p>↔ Tenofovir alafenamide</p> <p>↔ Raltegravir</p>	<p>↑ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา</p> <p>tenofovir alafenamide และ/หรือ Raltegravir</p>
ผลิตภัณฑ์ยาแบ่งตามข้อบ่งใช้	<p>ผลต่อระดับยา^{a,b}</p> <p>สัดส่วนค่าเฉลี่ยของ AUC, C_{max}, C_{min} (ระดับความเชื่อมั่น 90%)</p>	<p>↑ คำแนะนำเกี่ยวกับการให้ยา</p> <p>ร่วมกับ tenofovir alafenamide</p>
HIV Antiretroviral agents – Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors		
<p>Efavirenz (ขนาด 600 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง)</p> <p>Tenofovir alafenamide (ขนาด 40 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง)</p>	<p>Tenofovir alafenamide</p> <p>↓ C_{max} 0.78 (0.58, 1.05)</p> <p>↔ AUC 0.86 (0.72, 1.02)</p> <p>Tenofovir</p> <p>↓ C_{max} 0.75 (0.67, 0.86)</p> <p>↔ AUC 0.80 (0.73, 0.87)</p> <p>↔ C_{min} 0.82 (0.75, 0.89)</p> <p>↑ คาดว่า</p> <p>↔ Efavirenz</p>	<p>↑ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา</p> <p>tenofovir alafenamide และ/หรือ Efavirenz</p>
Nevirapine	<p>↑ ไม่มีการศึกษา คาดว่า</p> <p>↔ Tenofovir alafenamide</p> <p>↔ Nevirapine</p>	<p>↑ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา</p> <p>tenofovir alafenamide และ/หรือ Nevirapine</p>
<p>Rilpivirine (ขนาด 25 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง)</p> <p>Tenofovir alafenamide (ขนาด 25 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง)</p>	<p>Tenofovir alafenamide</p> <p>↔ C_{max} 1.01 (0.84, 1.22)</p> <p>↔ AUC 1.01 (0.94, 1.09)</p> <p>Tenofovir</p> <p>↔ C_{max} 1.13 (1.02, 1.23)</p> <p>↔ AUC 1.11 (1.07, 1.14)</p> <p>↔ C_{min} 1.18 (1.13, 1.23)</p> <p>Rilpivirine</p>	<p>↑ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา</p> <p>tenofovir alafenamide และ/หรือ Rilpivirine</p>

	↔ C_{max} 0.93 (0.87, 0.99) ↔ AUC 1.01 (0.96, 1.06) ↔ C_{min} 1.13 (1.04, 1.23)	
HIV Antiretroviral agents – CCR5 receptor antagonist		
Maraviroc	ไม่มีการศึกษา คาดว่า ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Maraviroc	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา tenofovir alafenamide และ/หรือ Maraviroc
สมุนไพร		
ผลิตภัณฑ์ยา	ผลต่อระดับยา สัดส่วนค่าเฉลี่ย ของ AUC, C_{max} , C_{min} (ระดับ ความเชื่อมั่น 90%)	คำแนะนำเกี่ยวกับการให้ยา ร่วมกับ tenofovir alafenamide
St. John's wort (<i>hypericum perforatum</i>)	ไม่มีการศึกษา คาดว่า ↓ Tenofovir alafenamide	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน		
Norgestimate (ขนาด 0.180 mg, 0.215 mg, 0.250 mg รับประทาน วันละครั้ง) Ethinyl estradiol (ขนาด 0.025 มิลลิกรัม รับประทาน วันละครั้ง) Tenofovir alafenamide (ขนาด 25 มิลลิกรัม รับประทาน วันละ ครั้ง)	Norgestromin ↔ C_{max} 1.17 (1.07, 1.26) ↔ AUC 1.12 (1.07, 1.17) ↔ C_{min} 1.16 (1.08, 1.24) Norgestrel ↔ C_{max} 1.10 (1.02, 1.18) ↔ AUC 1.09 (1.01, 1.18) ↔ C_{min} 1.11 (1.03, 1.20) Ethinyl estradiol ↔ C_{max} 1.22 (1.15, 1.29) ↔ AUC 1.11 (1.07, 1.16) ↔ C_{min} 1.02 (0.93, 1.12)	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา tenofovir alafenamide และ/หรือ Norgestimate/ethinyl estradiol

a. เป็นการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี

b. ระดับที่ไม่มีผลคือ 70% - 143%

c. การศึกษาใช้ emtricitabine/tenofovir alafenamide fixed-dose combination tablet

d. เป็นสารตั้งต้น CYP3A4 ที่ไว

e. การศึกษาใช้ elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fixed dose combination tablet

f. การศึกษาใช้ emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide fixed dose combination tablet

g. เป็นเมตาโบไลต์หลักของ sofosbuvir

h. การศึกษาใช้ tenofovir alafenamide 40 มิลลิกรัมและ emtricitabine 200 มิลลิกรัม

4.6 การใช้ในวัยเจริญพันธุ์, สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร AHIS Drug Information 2018 page 846, Vemlidy® SPC page

5/13 5/14

สตรีมีครรภ์

ไม่มีข้อมูลที่เพียงพอ (น้อยกว่า 300 รายในสตรีมีครรภ์) จากการใช้ยา tenofovir alafenamide ในสตรีมีครรภ์^{1,10} อย่างไรก็ตามมีข้อมูลขนาดใหญ่ที่แสดงว่ายา tenofovir alafenamide ไม่มีผลต่อตัวอ่อนหรือทารกในครรภ์ (มากกว่า 1000 ราย)

การศึกษาในสัตว์ทดลองไม่แสดงผลเสียทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อระบบสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ 5.3)

หากจำเป็นอาจพิจารณาใช้ยา tenofovir alafenamide ระหว่างตั้งครรภ์ได้

สตรีระหว่างให้นมบุตร^{1,11}

ยังไม่มีข้อมูลว่ายา tenofovir alafenamide ถูกขับออกทางน้ำนมคนหรือไม่ อย่างไรก็ตามการศึกษาในสัตว์พบยา tenofovir alafenamide ถูกขับออกทางน้ำนม ยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอต่อผลของยา tenofovir ต่อเด็กแรกเกิดหรือทารก

ความเสี่ยงต่อทารกที่ได้รับนมยังไม่สามารถตัดออกได้ จึงห้ามใช้ยา tenofovir alafenamide ในสตรีระหว่างการเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมตนเอง

การเจริญพันธุ์

ยังไม่มีข้อมูลผลของยา tenofovir alafenamide ต่อการเจริญพันธุ์ในคน การศึกษาในสัตว์ไม่ได้บ่งชี้ผลที่เป็นอันตรายของยา tenofovir alafenamide ต่อการเจริญพันธุ์

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร Vemlidy® SPC page 5/14

ยา tenofovir alafenamide ไม่มีผลหรือมีผลเล็กน้อยต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร ผู้ป่วยควรได้รับการแจ้งว่ามีรายงานพบอาการวิงเวียนศีรษะจากการใช้ยา tenofovir alafenamide

4.8 อาการไม่พึงประสงค์ ¹AHIS Drug Information 2018 page 846, Vemlidy® SPC page 5/14 5/15

สรุป safety profile

การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากข้อมูลความปลอดภัยจากการทำ week 72 analysis (ค่ากลางระยะเวลาการได้รับยา คือ 88 สัปดาห์) การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับยา tenofovir alafenamide 866 ราย พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานส่วนใหญ่ คือ ปวดศีรษะ (11%), คลื่นไส้ (6%) และ อ่อนเพลีย (6%)

ตารางสรุปอาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ถูกพบในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง (ตาราง 2) อาการไม่พึงประสงค์ถูกจัดเรียงตามระบบอวัยวะในร่างกายและความถี่ โดยความถี่ที่มีความหมายดังนี้: บ่อยมาก ($\geq 1/10$), บ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$), ไม่บ่อย ($\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$), น้อย ($\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$) และ น้อยมาก ($< 1/10,000$)

ตาราง 2 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา tenofovir alafenamide

ระบบอวัยวะ	
ความถี่	อาการไม่พึงประสงค์
ความผิดปกติทางระบบทางเดินอาหาร	
บ่อย	ท้องเสีย, อาเจียน ^{1,27, 3,4} , คลื่นไส้ ^{3,4} , ปวดท้อง ^{1,27} , abdominal distension, flatulence
ความผิดปกติทั่วไปและที่บริเวณให้ยา	
บ่อย	อ่อนเพลีย ^{1,27, 3,4}
ความผิดปกติทางระบบประสาท	
บ่อยมาก	ปวดศีรษะ ^{1,27, 3,4}
บ่อย	วิงเวียนศีรษะ ^{3,4}
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อชั้นใต้ผิวหนัง	
บ่อย	ผื่น ^{3,4} , คัน
ไม่บ่อย	เนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนังบวม (Angioedema) ¹ , ผื่นลมพิษ ¹
ความผิดปกติของตับและระบบน้ำดี	
บ่อย	ระดับ ALT เพิ่มขึ้น ^{3,4}
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ กระดูกและเนื้อเยื่ออ่อน	

บ่อย	ปวดข้อ
------	--------

1 เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบนหลังออกสู่ตลาดของผลิตภัณฑ์ยาที่มีตัวยา tenofovir alafenamide

4.9 การได้รับยาเกินขนาด Vemlidy® SPC page 5/15

ผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาดต้องได้รับการเฝ้าระวังอาการเป็นพิษ (ดูหัวข้อ 4.8)

การรักษาเมื่อได้รับยา tenofovir alafenamide เกินขนาด ประกอบด้วย การรักษาแบบประคับประคอง รวมถึงการติดตามสัญญาณชีพและสภาวะของคนไข้

Tenofovir สามารถขจัดออกได้ด้วยการฟอกไตด้วยเครื่อง ค่าการขจัดประมาณ 54% ยังไม่ทราบว่าการล้างไตทางช่องท้องสามารถกำจัด tenofovir ได้ด้วยหรือไม่

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ AHFS Drug Information 2018 page 846 - 847, Vemlidy® SPC page 5/15 5/19

กลุ่มยารักษา: ยาด้านไวรัสสำหรับใช้ภายใน, nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors

ATC code: J05AF13

กลไกการออกฤทธิ์^{1,26, 3,5}

Tenofovir alafenamide เป็น phosphoramidate prodrug ของ tenofovir (2'-deoxyadenosinemonophosphate analogue) tenofovir alafenamide เข้าสู่เซลล์ตับ โดยการลำเลียงผ่านเยื่อหุ้มเซลล์และผ่าน hepatic uptake transporter OATP1B1 และ OATP1B3 จากนั้น tenofovir alafenamide จะถูกย่อยเป็น tenofovir ด้วยเอนไซม์ carboxylaseterase 1 ในเซลล์ตับ หลังจากนั้น tenofovir ถูกเปลี่ยนเป็นสารเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ (tenofovir diphosphate) ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัสตับอักเสบบี โดยเข้าไปใน DNA ของไวรัสผ่านเอนไซม์ HBV reverse transcriptase ซึ่งมีผลทำให้การสร้างสายดีเอ็นเอหยุดชะงัก

Tenofovir ออกฤทธิ์เจาะจงต่อไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสเอชไอวี (HIV-1 และ HIV-2) tenofovir diphosphate มีฤทธิ์ยับยั้งอย่างอ่อนต่อเอนไซม์ DNA polymerase ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม รวมถึง mitochondrial DNA polymerase γ จึงไม่พบพิษต่อ mitochondria เมื่อศึกษาในร่างกาย

การต้านเชื้อไวรัส^{1,26}

การต้านเชื้อไวรัสของ tenofovir alafenamide ถูกประเมินใน HepG2 cell ต่อเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่แยกเป็น genotype A-H ค่า EC₅₀ (ความเข้มข้นที่ให้ผล 50%) ของ tenofovir alafenamide เท่ากับ 34.7 – 134.4 nM

โดยค่าเฉลี่ย EC_{50} เท่ากับ 86.6 nM ค่า CC_{50} (ความเข้มข้นที่เป็นพิษต่อเซลล์ 50%) ใน HepG2 cell มากกว่า 44400 nM

การดื้อยา^{1,26}

การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับ tenofovir alafenamide ในการรักษาไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ที่เกิด virologic breakthrough (พบ HBV DNA \geq 69 IU/ml ใน 2 ครั้ง หลังจากที่มี $<$ 69 IU/ml) ระหว่าง 48 สัปดาห์ หรือ พบ HBV DNA \geq 69 IU/ml ในช่วงแรกที่หยุดใช้ยา หรือ สัปดาห์ที่ 24 ไม่พบการแทนที่กรดอะมิโน ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา tenofovir alafenamide

การดื้อข้าม^{1,26}

ฤทธิ์ต้านไวรัสของ tenofovir alafenamide จาก HepG2 cell ที่มีเอนไซม์ nucleos(t)ide reverse transcriptase ที่กลายพันธุ์ ไวรัสตับอักเสบบีที่แยกได้ซึ่งแสดงถึงการแทนที่ของ rtV173L, rtL180M และ rtM204V/I ซึ่งเกี่ยวข้องกับการดื้อยา lamivudine แต่ยังคงไวต่อยา tenofovir alafenamide (EC_{50} เปลี่ยนแปลงน้อยกว่า 2 เท่า) ส่วนไวรัสตับอักเสบบีที่แยกได้ซึ่งแสดงถึงการแทนที่ของ rtL180M, rtM204V plus rtT184G, rtS202G หรือ rtM250V ซึ่งสัมพันธ์กับการดื้อยา entecavir แต่ยังคงไวต่อยา tenofovir alafenamide อย่างไรก็ตามไวรัสตับอักเสบบีที่แยกที่แสดงถึงการแทนที่ของ rtA181V plus rtN236T แสดงความไวต่อยา tenofovir alafenamide ลดลง (EC_{50} เปลี่ยนแปลง 3-7 เท่า) ยังไม่ทราบความเกี่ยวข้องทางคลินิกของการแทนที่เหล่านี้

ข้อมูลทางคลินิก

จากข้อมูลการศึกษาของ Vemlidy® (tenofovir alafenamide)

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเม็ด tenofovir alafenamide ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ได้จากการศึกษาแบบ two randomized, double-blind, active-controlled studies, GS-US-320-0108 (“Study 108”) และ GS-US-320-0110 (“Study 110”) ข้อมูล 48 สัปดาห์

ใน Study 108, ศึกษาในผู้ป่วย HBeAg-negative treatment-naïve และ treatment-experienced patients ร่วมกับภาวะ compensated liver function แบบสุ่มในอัตราส่วน 2:1 ได้รับยาเม็ด tenofovir alafenamide (25 มก.; จำนวน 285 ราย) วันละครั้ง หรือได้รับยา tenofovir disoproxil fumarate (300 มก.; จำนวน 140 ราย) วันละครั้ง พบอายุเฉลี่ยเท่ากับ 46 ปี โดย 61% เป็นเพศชาย, 72% มีเชื้อชาติเอเชีย, 25% เป็นคนผิวขาว และ 2% (8 ราย) เป็นคนผิวดำ โดยมี HBV genotype B, C, และ D เท่ากับ 24%, 38% และ 31% ตามลำดับ ซึ่ง 21% เป็นกลุ่มที่เคยได้รับยาด้านไวรัสแบบรับประทาน (โดยได้รับยา entecavir (จำนวน 41 ราย), lamivudine (จำนวน 42 ราย), tenofovir disoproxil fumarate (จำนวน 21 ราย) หรืออื่น(จำนวน 18 ราย)) ที่

ระดับคงที่พบค่าเฉลี่ยปริมาณ HBV DNA ในพลาสมา เท่ากับ $5.8 \log_{10}$ IU/มล., ค่าเฉลี่ยปริมาณเอนไซม์ ALT ในเลือด เท่ากับ 94 U/ล. และ 9% ของผู้ป่วยพบภาวะตับแข็ง (cirrhosis)

ใน Study 110, ศึกษาในผู้ป่วย HBeAg-negative treatment-naïve และ treatment-experienced patients ร่วมกับภาวะ compensated liver function แบบสุ่มในอัตราส่วน 2:1 รับประทานเม็ด tenofovir alafenamide (25 มก.; จำนวน 581 ราย) วันละครั้ง หรือ รับประทาน tenofovir disoproxil fumarate (300 มก.; จำนวน 292 ราย) วันละครั้ง พบอายุเฉลี่ย เท่ากับ 38 ปี โดย 64% เป็นเพศชาย, 82% มีเชื้อชาติเอเชีย, 17% เป็นคนผิวขาว และ <1% (5 ราย) เป็นคนผิวดำ โดยมี HBV genotype B, C, และ D เท่ากับ 17%, 52% และ 23% ตามลำดับ ซึ่ง 26% เป็นกลุ่มที่เคยได้รับยาต้านไวรัสแบบรับประทาน (โดยได้รับยา adefovir (จำนวน 42 ราย), entecavir (จำนวน 117 ราย), lamivudine (จำนวน 84 ราย), telbivudine (จำนวน 25 ราย), tenofovir disoproxil fumarate (จำนวน 70 ราย) หรืออื่น (จำนวน 17 ราย)) ที่ระดับคงที่พบค่าเฉลี่ยปริมาณ HBV DNA ในพลาสมา เท่ากับ $7.6 \log_{10}$ IU/มล., ค่าเฉลี่ยปริมาณเอนไซม์ ALT ในเลือด เท่ากับ 120 U/ล. และ 7% ของผู้ป่วยพบภาวะตับแข็ง (cirrhosis)

จุดสิ้นสุดของประสิทธิภาพเบื้องต้นในทั้ง 2 การศึกษา คือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่ระดับ HBV DNA ในพลาสมาต่ำกว่า 29 IU/มล. ที่ได้รับยา Tenofovir alafenamide tablets ถึงเกณฑ์ความไม่ด้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มได้รับยา tenofovir disoproxil fumarate แล้ว HBV DNA น้อยกว่า 29 IU/มล.

ผลการศึกษาของ Study 108 และ Study 110 เป็นเวลา 48 สัปดาห์แสดงในตาราง 3 และ 4 ผลที่สัปดาห์ 72 แสดงในตาราง 5

ตาราง 3: HBV DNA efficacy parameters ที่สัปดาห์ 48^a

	Study 108 (HBe-Ag-Negative)		Study 110 (HBeAg-Positive)	
	Tenofovir alafenamide tablets (จำนวน 285 ราย)	TDF (จำนวน 140 ราย)	Tenofovir alafenamide tablets (จำนวน 581 ราย)	TDF (จำนวน 292 ราย)
HBV DNA < 29 IU/mL	94%	93%	64%	67%
Treatment difference ^b	1.8% (95% CI = -3.6% to 7.2%)		-3.6% (95% CI = -9.8% to 2.6%)	
HBV DNA ≥ 29 IU/mL	2%	3%	31%	30%

Baseline HBV DNA				
< 7 log ₁₀ IU/mL	96% (221/230)	92% (107/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ IU/mL	85% (47/55)	96% (23/24)		
Baseline HBV DNA				
< 8 log ₁₀ IU/mL	N/A	N/A	82% (254/309)	82% (123/150)
≥ 8 log ₁₀ IU/mL			43% (117/272)	51% (72/142)
Nucleoside naive ^c	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	70% (156/223)
Nucleoside experienced	93% (56/60)	93% (28/30)	50% (69/137)	57% (39/69)
No Virologic data ที่ สัปดาห์ 48	4%	4%	5%	3%
หยุดให้ยาเนื่องจากไม่พบประสิทธิภาพ	0	0	< 1%	0
หยุดให้ยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือเสียชีวิต	1%	1%	1%	1%
หยุดให้ยาเนื่องจากเหตุผลอื่นๆ ^d	2%	3%	3%	2%
ข้อมูลหายแต่ยังใช้อยู่	< 1%	1%	< 1%	0

N/A = ไม่มีข้อมูล

TDF = tenofovir disoproxil fumarate

a. Missing = การวิเคราะห์ที่ล้มเหลว

b. ถูกปรับจากค่าพื้นฐานระดับ HBV DNA ในพลาสมาและการรักษาด้วยยาต้านไวรัสแบบรับประทาน

c. ผู้ที่ได้รับยาต้านไวรัสแบบรับประทานกลุ่ม nucleoside หรือ nucleotide analog รวมถึง tenofovir disoproxil fumarate หรือ tenofovir alafenamide < 12 สัปดาห์

d. รวมผู้ป่วยที่หยุดให้ยาคด้วยเหตุผลอื่นนอกเหนือจาก อาการไม่พึงประสงค์, เสียชีวิต หรือ ไม่พบประสิทธิภาพ เช่น ไม่ยินยอม, สูญเสียการติดตาม เป็นต้น

ตาราง 4: พารามิเตอร์แสดงประสิทธิภาพที่สัปดาห์ 48^a

	Study 108 (HBe-Ag-Negative)	Study 110 (HBeAg-Positive)
--	-----------------------------	----------------------------

	Tenofovir alafenamide tablets (จำนวน 285 ราย)	TDF (จำนวน 140 ราย)	Tenofovir alafenamide tablets (จำนวน 581 ราย)	TDF (จำนวน 292 ราย)
ALT Normalized ALT (Central lab) ^b	83%	75%	72%	67%
Normalized ALT (AASLD) ^c	50%	32%	45%	36%
Serology HBeAg loss/ seroconversion ^d	N/A	N/A	14% / 10%	12% / 8%
HBeAg loss/ seroconversion	0 / 0	0 / 0	1% / 1%	< 1% / 0

N/A = ไม่มีข้อมูล

TDF = tenofovir disoproxil fumarate

a. Missing = การวิเคราะห์ล้มเหลว

b. ประชากรที่ใช้สำหรับวิเคราะห์ ALT normalization ใช้เฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับ ALT เกิน ULN ของ central laboratory ซึ่งเท่ากับ ≤ 43 U/l. ในผู้ชายอายุ 18 ถึงไม่เกิน 69 ปีและ ≤ 35 U/l. ในผู้ชายอายุ 69 ปีขึ้นไป; 34 U/l. สำหรับผู้หญิงอายุ 18 ถึงไม่เกิน 69 ปี และ ≤ 32 U/l. สำหรับผู้หญิงอายุ 69 ปี

c. ประชากรที่ใช้สำหรับวิเคราะห์ ALT normalization ใช้เฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับ ALT เกิน ULN ของ American Association ซึ่งเท่ากับ ≤ 30 U/l. ในผู้ชายอายุ และ ≤ 19 U/l. สำหรับผู้หญิง

d. ประชากรที่ใช้ในการวิเคราะห์ serology คือ ผู้ป่วยที่ antigen positive และ antibody negative หรือ missing at baseline

การศึกษามากกว่า 48 สัปดาห์ใน Study 108 และ Study 110

ที่ 72 สัปดาห์ ที่ยังคงรักษาด้วย tenofovir alafenamide (ดูตาราง 5) ไม่มีการเก็บข้อมูลด้าน Serology ที่ 72 สัปดาห์

ตาราง 5: HBV DNA และพารามิเตอร์แสดงประสิทธิภาพเพิ่มเติมที่ 72 สัปดาห์^a

	Study 108 (HBe-Ag-Negative)		Study 110 (HBeAg-Positive)	
	Tenofovir alafenamide tablets (N = 285)	TDF (N = 140)	Tenofovir alafenamide tablets (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA < 29 IU/ มล.	93%	92%	72%	72%
Baseline HBV DNA				
< 7 log ₁₀ IU/mL	93% (215/230)	91% (106/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ IU/mL	89% (49/55)	96% (23/24)		
Baseline HBV DNA				
< 8 log ₁₀ IU/mL	N/A	N/A	86% (265/309)	83% (124/150)
≥ 8 log ₁₀ IU/mL			56% (151/272)	61% (86/142)
Nucleoside naive ^b	93% (210/225)	93% (102/110)	75% (332/444)	73% (163/223)
Nucleoside experienced	90% (54/60)	90% (27/30)	61% (84/137)	68% (47/69)
ALT				
Normalized ALT (Central lab) ^b	83%	77%	73%	65%
Normalized ALT (AASLD) ^c	50%	40%	49%	39%

N/A = ไม่มีข้อมูล

TDF = tenofovir disoproxil fumarate

a. Missing = การวิเคราะห์ล้มเหลว

b. ผู้ที่ได้รับยาต้านไวรัสแบบรับประทานกลุ่ม nucleoside หรือ nucleotide analog รวมถึง tenofovir disoproxil fumarate หรือ tenofovir alafenamide < 12 สัปดาห์

c. ประชากรที่ใช้สำหรับวิเคราะห์ ALT normalization ใช้เฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับ ALT เกิน ULN ของ central laboratory ซึ่งเท่ากับ ≤ 43 U/ล. ในผู้ชายอายุ 18 ถึงไม่เกิน 69 ปีและ ≤ 35 U/ล. ในผู้ชายอายุ 69 ปีขึ้นไป; 34 U/ล. สำหรับผู้หญิงอายุ 18 ถึงไม่เกิน 69 ปี และ ≤ 32 U/ล. สำหรับผู้หญิงอายุ 69 ปี

d. ประชากรที่ใช้สำหรับวิเคราะห์ ALT normalization ใช้เฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับ ALT เกิน ULN ของ American Association ซึ่งเท่ากับ ≤ 30 U/l. ในผู้ชายอายุ และ ≤ 19 U/l. สำหรับผู้หญิง

การเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นของมวลกระดูก

จากทั้ง 2 การศึกษา tenofovir alafenamide สัมพันธ์กับ % ความหนาแน่นของมวลกระดูกที่ลดลง (BMD; วัดด้วยเครื่อง dual energy X ray absorptiometry [DXA] ที่กระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังส่วนเอว (lumbar spine) เปรียบเทียบกับ tenofovir disoproxil fumarate หลังจากได้รับการรักษา 72 สัปดาห์

การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไต

ทั้ง 2 การศึกษาแสดงว่า tenofovir alafenamide สัมพันธ์พารามิเตอร์แสดงความปลอดภัยของไต (ลดค่า CrCl โดย Cockcroft-Gault และเพิ่มอัตราส่วนระหว่างปริมาณโปรตีนในปัสสาวะกับ creatinine และ ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะกับ creatinine) เปรียบเทียบกับ tenofovir disoproxil fumarate หลังจากได้รับการรักษา 72 สัปดาห์ (ดูหัวข้อ 4.4)

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ AHFS Drug Information 2018 page 847, Vemlidy® SPC page 5/19 5/20

การดูดซึม ^{1,2,8, 3,6}

จากการให้ยา tenofovir alafenamide ที่ภาวะอดอาหารในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง พบความเข้มข้นของ tenofovir alafenamide ในพลาสมาสูงสุดที่ 0.48 ชั่วโมงหลังได้รับยา จากการศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ค่าเฉลี่ย AUC₀₋₂₄ ของ tenofovir alafenamide (N=698) และ tenofovir (N=856) ที่สภาวะคงที่ เท่ากับ 0.22 และ 0.32 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ตามลำดับ ค่า C_{max} ที่สภาวะคงที่ ของ tenofovir alafenamide และ tenofovir เท่ากับ 0.18 และ 0.02 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ตามลำดับ จากภาวะอดอาหาร หากรับประทานยา tenofovir alafenamide พร้อมอาหารที่มีไขมันสูง จะเพิ่มปริมาณ tenofovir alafenamide ในร่างกาย 65%

การกระจายตัว ^{3,6}

การจับกับโปรตีนในพลาสมาของ tenofovir alafenamide ในตัวอย่างที่เก็บระหว่างการศึกษาดังกล่าวพบ 80% การจับกับโปรตีนของ tenofovir น้อยกว่า 0.7% และ ไม่ขึ้นกับความเข้มข้นเมื่อความเข้มข้นเกินช่วง 0.01 – 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Biotransformation ^{1,2,8}

เมทาบอลิซึมเป็นวิถีหลักในการขจัดยา tenofovir alafenamide โดยเกิดมากกว่า 80% ของขนาดยาที่รับประทาน การศึกษานอกร่างกายพบว่า tenofovir alafenamide ถูกเมทาบอลิซึมเป็น tenofovir (เป็น

metabolite หลัก) ผ่านเอนไซม์ carboxyesterase-1 ในเซลล์ตับ และ โดย cathepsin A ใน peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) และ macrophage ในร่างกายพบ tenofovir alafenamide ถูกไฮโดรไลซ์ในเซลล์ เป็น tenofovir (metabolite หลัก) ซึ่งจะถูกลำเลียง phosphorylate กลายเป็น tenofovir diphosphate ซึ่งเป็น active metabolite

การศึกษาภายนอกร่างกายพบว่า tenofovir alafenamide ไม่ถูกเมแทบอลิซึมโดย CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 หรือ CYP2D6 แต่ถูกเมแทบอลิซึมโดย CYP3A4 เป็นส่วนน้อย

การกำจัดยา^{1,28}

Tenofovir alafenamide ถูกกำจัดทางไตเป็นส่วนน้อย น้อยกว่า 1% ส่วนใหญ่ถูกกำจัดในรูป tenofovir tenofovir alafenamide และ tenofovir มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาเท่ากับ 0.51 และ 32.37 ชั่วโมง ตามลำดับ tenofovir ถูกขับออกจากร่างกายผ่านไตโดยกระบวนการ glomerular filtration และ active tubular secretion

Linearity/non-linearity

Tenofovir alafenamide มี dose proportional ที่ช่วงความเข้มข้น 8 – 125 mg

เภสัชจลนศาสตร์ในประชากรพิเศษ

อายุ เพศ และเชื้อชาติ

ไม่พบความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์เมื่ออายุ เพศหรือเชื้อชาติต่างกัน

ภาวะตับบกพร่อง

ในผู้ที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง พบความเข้มข้นในพลาสมาของ tenofovir alafenamide และ tenofovir น้อยกว่าในผู้ที่มีภาวะตับปกติ เมื่อความเข้มข้นของการจับกับโปรตีนและไม่จับกับโปรตีนไม่แตกต่างกัน

ภาวะไตบกพร่อง

ไม่พบความแตกต่างทางคลินิกของเภสัชจลนศาสตร์ tenofovir alafenamide หรือ tenofovir เมื่อตรวจสอบระหว่างอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ที่มีภาวะไตบกพร่องรุนแรง (มีค่า CrCl ประมาณ มากกว่า 15 แต่ไม่น้อยกว่า 30 mL/min)

ประชากรเด็ก

เภสัชจลนศาสตร์ของ tenofovir alafenamide และ tenofovir ถูกประเมินในผู้ติดเชื้อ HIV-1, วัยรุ่นที่ได้รับยา tenofovir alafenamide 10 mg ร่วมกับยา elvitegravir, cobicistat และ emtricitabine แบบ fixed dose (E/C/F/TAF; Genvoya) ซึ่งไม่พบความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tenofovir alafenamide และ tenofovir ระหว่างอาสาสมัครวัยรุ่นและผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ HIV-1

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยทางพรีคลินิก AHFS Drug Information 2018 page 846, Vencinlyd® SPC page 5/20

การศึกษาทางเภสัชวิทยาทั่วไป (non-clinical) ในหนูและสุนัข พบว่ากระดูกและไตเป็นอวัยวะแรกที่เกิดความเป็นพิษ ความเป็นพิษต่อกระดูกจาก BMD ลดลงในหนูและสุนัขที่ได้รับ tenofovir เข้าร่างกายในปริมาณมากกว่า tenofovir alafenamide ที่คาดว่าร่างกายจะได้รับ 4 เท่า พบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด histiocytes ในตาของสุนัขที่ได้รับ tenofovir alafenamide และ tenofovir ปริมาณ 4 และ 17 เท่าจากขนาดยาปกติ

Tenofovir ไม่ใช่สารก่อการกลายพันธุ์ เนื่องด้วยปริมาณ tenofovir ที่พบในหนู rats และ mice ที่ได้รับยา tenofovir alafenamide น้อยกว่า tenofovir disoproxil fumarate การศึกษาการก่อมะเร็งและการศึกษาในหนูแรทหลังคลอด ศึกษาในตัวยาน tenofovir disoproxil fumarate เท่านั้น ไม่พบอันตรายต่อมนุษย์เมื่อศึกษาการก่อมะเร็งและพิษต่อระบบสืบพันธุ์และการพัฒนาจากยา tenofovir disoproxil (ในรูปของ fumarate) หรือ tenofovir alafenamide การศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในหนูและกระต่าย พบว่าไม่มีผลต่อการจับคู่, การปฏิสนธิ, การตั้งครรภ์ หรือปัจจัยเกี่ยวกับตัวอ่อน อย่างไรก็ตาม tenofovir disoproxil fumarate ทำให้ลดความหลากหลายของน้ำหนักรูกลูกสัตว์ในการศึกษาพิษต่อตัวอ่อนเมื่อให้ขนาดที่เป็นพิษผ่านทางแม่ การศึกษาการก่อมะเร็งเมื่อให้ทางปากเป็นเวลานานแสดงถึงการเกิดตัวของ duodenal tumours เมื่อให้ขนาดสูง 600 mg/kg/day กลไกการเกิด tumour ที่อาจเกิดได้ในมนุษย์ยังไม่ทราบแน่ชัด

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

ส่วนประกอบในเม็ดยา

Lactose Monohydrate, Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose sodium, Magnesium stearate, Opadry II Blue

Opadry II Blue contains polyvinyl alcohol, Titanium dioxide, Polyethylene glycol, Talc and Brilliant Blue FCF Aluminum Lake.

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มีข้อมูล

6.3 อายุของยา

24 เดือน

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30°C.

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

บรรจุในขวดพลาสติกชนิด HDPE จำนวน 30 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษ กล่องละ 1 ขวด

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แอตแลนต้า เมดดิคแคร์ จำกัด

9 ซอยรามอินทรา 19 แยก 1 แขวงอนุสาวรีย์ เขตบางเขน กรุงเทพฯ 10220

ชื่อผู้ผลิตในต่างประเทศ

Natco Pharma Limited.

Pharma Division, Unit IV and V, Rangareddy district, Kothur, Telangana, India 509228

8. เลขทะเบียนตำรับยา: IC 53/62 (NG)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา: 11 ต.ค. 2562

10. วันที่มีการปรับปรุงเอกสาร: พฤศจิกายน 2562