

TENOFRA

FRAPHARMA

Ténofovir alafénamide 25 mg

ANNEXE je

**RÉSUMÉ DE PRODUIT
CARACTÉRISTIQUES**

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

TENOFRA 25 mg pelliculé comprimés.

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

Chaque comprimé pelliculé contient du fumarate de ténofovir alafénamide équivalent à 25 mg de ténofovir.alafénamide.

Excipient avec connu. connu effet

Chaque comprimé contient 95 mg de

lactose (sous forme monohydratée).Pour

le complet liste de excipients, voir voir

article 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS**3.1 Thérapeutique les indications**

TENOFRA est indiqué pour le traitement de l'hépatite B chronique (CHB) chez les adultes et les patients pédiatriques.6 années années de âge.âge et plus vieux pesée. pesée au moins 25 kg (voir paragraphe 5.1).

3.2 Posologie et méthode. méthode de administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la

prise en charge du CHB. Posologie

Adultes et patients pédiatriques âgés d'au moins 6 ans et plus pesant au moins 25 kg : un comprimé une fois quotidiennement. quotidiennement.

Traitement cesser

Traitement cesser couture beige considéré comme suivre (voir section.section 4.4) :

- Imprimer AgHBe positif patients. patients sans cirrhose, traitement.traitement devrait. devrait beige administré pour à moins 6-12 mois après la séroconversion HBe (perte de l'AgHBe et perte de l'ADN du VHB avec détection des anti-HBe)est confirmée ou jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à perte d'efficacité (voir rubrique 4.4). Une réévaluation régulière est recommandée après l'arrêt du traitement pour détecter des effets virologiques. rechute.
- Chez les patients AgHBe négatifs sans cirrhose, le traitement doit être administré au moins jusqu'à Séroconversion HBs ou jusqu'à ce qu'il y ait des preuves de perte d'efficacité. Avec un traitement prolongé pour plus de 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée pour confirmer que la poursuite du programme sélectionnéthérapie restes approprié pour le patiente. patiente.

Manqué dose.dose

Si une dose est oubliée et que moins de 18 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de la prise, le patient doivent prendre ce médicament dès que possible, puis reprendre leur schéma posologique normal.Si plus de 18

heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise, le patient ne doit pas prendre le médicament. manqué dose.dose et devrait simplement reprendre le chose calendrier de dosage.

Si le patient vomit dans l'heure qui suit la prise du traitement, il devra prendre un autre comprimé. Si le patient vomit plus d'1 heure après la prise du traitement, le patient n'a pas besoin d'en prendre un autre tablette.

Spécial populations

Âgé

Aucune adaptation posologique de ce médicament n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.(voir paragraphe 5.2).

Rénal déficience

Non dose.dose ajustement de ce médicinal. médicinal produit est requis.obligatoire imprimer adultes ou adolescents (vieilli à moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) avec une clairance de la créatinine estimée (ClCr) \geq 15 mL/min ou imprimer patients. patients avec ClCr < 15 mL/min qui sont recevoir hémodialyse.

Les jours d'hémodialyse, ce médicament doit être administré après la fin du traitement.hémodialyse traitement (voir paragraphe 5.2).

Aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour les patients avec une ClCr < 15 mL/min qui ne reçoivent pas hémodialyse (voir paragraphe 4.4).

Aucune donnée n'est disponible pour formuler des recommandations posologiques chez les enfants âgés de moins de 12 ans et de moins charbon 35 kg poids avec une insuffisance rénale.

Hépatique déficience

Aucune adaptation posologique de ce médicament n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir sections 4.4 et 5.2).

Pédiatrique population.population

La sécurité et l'efficacité de TENOFRA chez les enfants de moins de 6 ans ou pesant moins de 25 kg ont été pas encore été établi. Non données. données sont disponible disponible.

Méthode de administration

Oral utiliser. TENOFRA pelliculé comprimés devrait. devrait beige pris avec nourriture.nourriture (voir section.section 5.2).

3.3 Contre-indications

Hypersensibilité grand le actif substance. substance ou grand n'importe quel. n'importe quel de le excipients répertorié imprimer section.section 6.1.

3.4 Spécial avertissements. avertissements et précautions pour utiliser

Hépatite B Virus (VHB) transmission.transmission

Les patients doivent être informés que ce médicament n'empêche pas le risque de transmission du VHB.à autrui par contact sexuel ou contamination par le sang. Les précautions appropriées doivent continuer grand beige utilisé.utilisé.

Les patients avec décompensé foie. foie maladie

Il existe des données limitées sur l'innocuité et l'efficacité du ténofovir

alafénamide chez les patients infectés par le VHB. atteints d'une maladie hépatique décompensée et qui ont un score Child Pugh Turcotte (CPT) > 9 (c'est-à-dire classe C). Ces patients. patients couture beige à plus haut risque de expérimenter. expérimenter sérieux.sérieux hépatique ou rénal. rénal négatif réactions.

Par conséquent, les paramètres hépatobiliaires et rénaux doivent être étroitement surveillés chez cette population de patients.(voir paragraphe 5.2).

Exacerbation de hépatite

Fusées éclairantes sur traitement.traitement

Les exacerbations spontanées du CHB sont relativement fréquentes et se caractérisent par des augmentations transitoires dans le sérum alanine aminotransférase (ALT). Après le début du traitement antiviral, l'ALAT sérique peut augmenter chez certains patients. Chez les patients présentant une maladie hépatique compensée, ces augmentations des taux sériques d'ALT sont généralement pas accompagné d'une augmentation des concentrations sériques de bilirubine ou hépatique décompensation. Les patients atteints de cirrhose peuvent présenter un risque plus élevé de décompensation hépatique suite à hépatite exacerbation, et donc devrait être surveillé de près. de près pendant la thérapie.

Fusées éclairantes après traitement.traitement cesser

Une exacerbation aiguë de l'hépatite a été rapportée chez des patients ayant arrêté le traitement pour CHB, généralement associé à une augmentation des taux plasmatiques d'ADN du VHB. La majorité des cas sont auto-limité mais sévère.sévère exacerbations, y compris mortel. fatal les résultats, couture se produire. se produire après cesser de traitement du CHB. La fonction hépatique doit être surveillée à intervalles

répétés avec des critères cliniques et suivi en laboratoire pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement du CHB. Le cas échéant, reprise de la thérapie CHB peut être garantie.

Chez les patients présentant une maladie hépatique avancée ou une cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé. Étant donné que l'exacerbation de l'hépatite après le traitement peut entraîner une décompensation hépatique. Les poussées hépatiques sont en particulier sérieuses, et parfois mortelles. fatal pour les patients. patients avec décompensé foie. foie maladie.

Rénal déficience

Les patients avec créatinine déchargement. déchargement < 30 mL/min

L'utilisation du ténofovir alafénamide une fois par jour chez les patients présentant une ClCr ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min est sur la base des données de la semaine 96 sur l'efficacité et la sécurité du passage d'un autre régime antiviral à ténofovir alafénamide dans une étude clinique ouverte chez des sujets infectés par le VHB virologiquement supprimés patients (voir rubriques 4.8 et 5.1). Il existe des données très limitées sur la sécurité et l'efficacité du ténofovir alafénamide chez les patients infectés par le VHB avec une ClCr < 15 mL/min sous hémodialyse chronique (voir sections 4.8, 5.1 et 5.2).

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients ayant une ClCr < 15 mL/min et qui ne sont pas receveurs d'hémodialyse (voir paragraphe 4.2).

Néphrotoxicité

Cas d'insuffisance rénale post-commercialisation, y compris insuffisance rénale aiguë et insuffisance rénale proximale une tubulopathie a été rapportée avec des produits contenant du ténofovir alafénamide. Un risque potentiel de

néphrotoxicité résultant d'une exposition chronique à de faibles niveaux de ténofovir due à l'administration de ténofovir alafénamide c'est pas possible exclu (voir paragraphe 5.3).

Il est recommandé que la fonction rénale soit évaluée chez tous les patients avant ou au début du traitement. avec ce traitement et qu'il soit également surveillé pendant le traitement chez tous les patients, de manière prudente. Chez les patients qui développent des signes significatifs d'altération de la fonction rénale ou des signes d'insuffisance rénale proximale. rénal. rénal tubulopathie, cesser de ce médicaments devrait. devrait beige considéré.

Les patients co-infecté avec VHB et hépatite C ou D virus

Il n'existe aucune donnée sur la sécurité et l'efficacité du ténofovir alafénamide chez les patients co-infectés par virus de l'hépatite C (VHC) ou D (HDV). Les directives en matière de co-administration pour le traitement du VHC doivent être suivi. suivi (voir section 4.5).

VHB et humain Immunodéficiency Virus (VIH) co-infection

Le dépistage des anticorps anti-VIH devrait être proposé à tous les patients infectés par le VHB dont le statut d'infection par le VIH-1 est inconnue avant d'instaurer un traitement par ce médicament. Chez les patients co-infectés par VHB et VIH, TENOFRA doit être co-administré avec d'autres médicaments antirétroviraux pour assurer que le patiente. patiente reçoit un approprié régime. régime pour traitement.traitement de VIH (voir section.section 4.5).

Co-administration avec autre médicinal. médicinal des produits

Ténofovir alafénamide 25 mg

Ce médicament ne doit pas être co-administré avec des médicaments contenant du ténofovir, l'alafénamide, ténofovir disoproxil ou adéfovir dipivoxil.

La co-administration de ce traitement avec certains anticonvulsivants (par exemple carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital et phénytoïne), antimycobactériens (par exemple la rifampicine, rifabutine et rifapentine) ou St. millepertuis, qui sont tous des inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) et peuvent diminuer le ténofovir plasma d'alafénamide concentration, est non recommandé.

Co-administration de ce traitement avec de puissants inhibiteurs de la P-gp (par exemple itraconazole et kétoconazole) peut augmenter le ténofovir alafénamide plasma. Co-administration est pas recommandé.

Pédiatrique population

Des réductions de la densité minérale osseuse (DMO ≥ 4 %) de la colonne lombaire et de l'ensemble du corps ont été rapportées chez certains patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus pesant au moins 25 kg et ayant reçu ténofovir alafénamide pendant 48 semaines (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les effets à long terme des changements de la DMO sur l'os en croissance, y compris le risque de fracture, est incertain. Une approche multidisciplinaire est recommandée de décider de la surveillance appropriée pendant le traitement.

Excipients avec effet connu

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares de l'intolérance au galactose, le déficit total en

Ténofovir alafénamide 25 mg

lactase ou la malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce produit.médicinal. médicinal produit.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, soit essentiellement « sans sodium ».

3.5 Interaction avec autre médicinal. médicinal des produits et autre formes de interaction.interaction

Interaction études avoir seulement.seulement a été effectué. effectué imprimer adultes.

Ce médicament ne doit pas être co-administré avec des médicaments contenant du ténofovir.disoproxil, ténofovir alafénamide ou adéfovir dipivoxil.

Médicinal des produits que couture affecter ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide est transporté par la P-gp et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). Médicinaldes produits que sont P-gp inducteurs (par exemple, la rifampicine, la rifabutine, la carbamazépine, phénobarbital ou

St. millepertuis) devraient diminuer les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide, ce qui peut conduire à la perte de l'effet thérapeutique de TENOFRA. La co-administration de ces médicaments avec ténofovir alafénamide est non recommandé.

La co-administration de ténofovir alafénamide avec des médicaments inhibant la P-gp et la BCRP peutaugmenter. augmenter plasma. concentré de ténofovir alafénamide. Co-administration de fort.fort inhibiteurs. de P-gp avec ténofovir alafénamide est pas recommandé.

Le ténofovir alafénamide est un substrat de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 *in*

in vitro. La distribution de ténofovir alafénamide imprimer le corps corps couture beige affecté par le activité.activité de OATP1B1 et/ou OATP1B3.

Effet de ténofovir alafénamide sur autre médicinal. médicinal des produits

Le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 ou du CYP2D6 *in vitro*. C'est pas un inhibiteur ou inducteur de CYP3A *dans vivo*.

Le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase humaine.(UGT) 1A1 *in vitro*. Il est pas connu. connu si ténofovir alafénamide est un inhibiteur de autre UGT enzymes.

Les informations sur les interactions médicamenteuses de TENOFRA avec des médicaments potentiels sont résumé dans le tableau 1 ci-dessous (l'augmentation est indiquée par « ↑ », la diminution par « ↓ », aucun changement par « ↔ » ; deux fois quotidiennement comme « bid », dose unique comme « sd », une fois par jour comme « qd »). Les interactions médicamenteuses décrites sont baséessur les études menées avec le ténofovir alafénamide, ou sur les interactions médicamenteuses potentielles pouvant survenir avec TENOFRA.

Tableau d'abord: Interactions Entre TENOFRA et Autre Médicinal Des produits

Médicament par thérapeutique. thérapeutique domaines	Effets sur les niveaux de médicaments. ^{un B} Signifier rapport. rapport (90 % confiance intervalle) pour	Recommandation concernant la co-administrationavec TENOFRA

Ténofovir alafénamide 25 mg

	AUC, Cmax , _ Cmin _	
ANTICONVULSIFS		
Carbamazépine (300 mg oralement, offre) Ténofovir alafénamide ^c (25 mg oralement, Dakota du Sud)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↓ Cmax _ 0,43 (0,36, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51) <i>Ténofovir</i> ↓ Cmax _ 0,70 (0,65, 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74, 0,81)	Co-administration est pas recommandé.
Oxcarbazépi ne Phénobarbit al	Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↓ Ténofovir alafénamide	Co-administration est pas recommandé.
Phénytoïne	Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↓ Ténofovir alafénamide	Co-administration est pas recommandé.
Midazolam ^d (2,5 mg oralement, Dakota du Sud) Ténofovir alafénamide ^c (25 mg oralement, qd)	<i>Midazolam</i> ↔ Cmax _ 1.02 (0,92, 1.13) ↔ AUC 1.13 (1.04, 1.23)	Aucun ajustement posologique du midazolam (administréoralement ou par voie intraveineuse) est requis.
Midazolam ^d (d'abord mg par voie intraveineuse, Dakota du Sud) Ténofovir alafénamide ^c (25 mg oralement, qd)	<i>Midazolam</i> ↔ Cmax _ 0,99 (0,89, 1.11) ↔ AUC 1.08 (1.04, 1.14)	
Médicament par thérapeutique. thérapeutique domaines	Effets sur les niveaux de médicaments. ^{un B} Signifier rapport. rapport (90 % confiance intervalle) pour AUC, Cmax , _ Cmin _	Recommandation concernant la co- administrationavec TENOFRA
ANTIDEPRESSEURS		

Ténofovir alafénamide 25 mg

Sertraline (50 mg oralement, Dakota du Sud)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↔ Cmax _ 1h00 (0,86, 1.16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1.03)	Aucun ajustement posologique de TENOFRA ou de sertraline n'est nécessaire.requis.
Ténofovir alafénamide ^e (dix mg oralement, qd)	<i>Ténofovir</i> ↔ Cmax _ 1.10 (1h00, 1.21) ↔ AUC 1.02 (1h00, 1.04) ↔ Cmin _ 1.01 (0,99, 1.03)	
Sertraline (50 mg oralement, Dakota du Sud)	<i>Sertraline</i> ↔ Cmax _ 1.14 (0,94, 1.38) ↔ AUC 0,93 (0,77, 1.13)	
Ténofovir alafénamide ^e (dix mg oralement, qd)		
ANTIFONGIQUES		
Itraconazol e Kétoconaz ole	Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↑ Ténofovir alafénamide	Co-administration est pas recommandé.
ANTIMYCOBACTERIENS		
Rifampici ne Rifapenti ne	Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↓ Ténofovir alafénamide	Co-administration est pas recommandé.
Rifabutine	Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↓ Ténofovir alafénamide	Co-administration est pas recommandé.
VHC ANTIVIRAL AGENTS		
Sofosbuvir (400 mg oralement, qd)	Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Non dose.dose ajustement de TENOFRA ou sofosbuvir est requis.
Lédipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg oralement, qd)	<i>Lédipasvir</i> ↔ Cmax _ 1.01 (0,97, 1.05) ↔ AUC 1.02 (0,97, 1.06) ↔ Cmin _ 1.02 (0,98, 1.07) <i>Sofosbuvir</i> ↔ Cmax _ 0,96 (0,89, 1.04)	Aucun ajustement posologique de TENOFRA oulédipasvir/sofosbuvir est requis.

Ténofovir alafénamide 25 mg

	<p>↔ AUC 1.05 (1.01, 1.09)</p> <p><i>GS- 331007g</i></p> <p>↔ Cmax _ 1.08 (1.05, 1.11)</p> <p>↔ AUC 1.08 (1.06, 1.10)</p> <p>↔ Cmin _ 1.10 (1.07, 1.12)</p> <p><i>Ténofovir alafénamide</i></p> <p>↔ Cmax _ 1.03 (0,94, 1.14)</p> <p>↔ AUC 1.32 (1,25, 1.40)</p> <p><i>Ténofovir</i></p> <p>↑ Cmax _ 1,62 (1,56, 1,68)</p> <p>↑ AUC 1,75 (1,69, 1,81)</p> <p>↑ Cmin _ 1,85 (1,78, 1,92)</p>	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg oralement, qd)	<p>Interaction pas étudié.</p> <p><i>Attendu:</i></p> <p>↔ Sofosbuvir</p> <p>↔ GS-331007</p> <p>↔ Velpatasvir</p> <p>↑ Ténofovir alafénamide</p>	Non dose.dose ajustement de TENOFRA ou sofosbuvir/velpatasvir est requis.

<p>Médicament par thérapeutique. thérapeutique domaines</p>	<p>Effets sur les niveaux de médicaments. ^{un B} Signifier rapport. rapport (90 % confiance intervalle) pour AUC, Cmax , _ Cmin _</p>	<p>Recommandation concernant la co-administration avec TENOFRA</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voixilaprèvir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg ^{par} voie orale, qd)</p> <p>Ténofovir alafénamide ^f (25 mg oralement, qd)</p>	<p><i>Sofosbuvir</i> ↔ Cmax _ 0,95 (0,86, 1.05) ↔ AUC 1.01 (0,97, 1.06)</p> <p><i>GS- 331007g</i> ↔ Cmax _ 1.02 (0,98, 1.06) ↔ AUC 1.04 (1.01, 1.06)</p> <p><i>Velpatasvir</i> ↔ Cmax _ 1.05 (0,96, 1.16) ↔ AUC 1.01 (0,94, 1.07) ↔ Cmin _ 1.01 (0,95, 1.09)</p> <p><i>Voxilaprèvir</i> ↔ Cmax _ 0,96 (0,84, 1.11) ↔ AUC 0,94 (0,84, 1.05) ↔ Cmin _ 1.02 (0,92, 1.12)</p> <p><i>Ténofovir alafénamide</i> ↑ Cmax _ 1.32 (1.17, 1.48) ↑ AUC 1,52 (1,43, 1.61)</p>	<p>Aucun ajustement posologique de TENOFRA ou sofosbuvir/velpatasvir/voixilaprèvir est requis.</p>
<p>VIH ANTIRETROVIRAL AGENTS – PROTEASE INHIBITEURS</p>		
<p>Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg par voie orale, qd)</p>	<p><i>Ténofovir alafénamide</i> ↑ Cmax _ 1,80 (1,48, 2.18) ↑ AUC 1,75 (1,55, 1,98)</p>	<p>Co-administration est pas recommandé.</p>

Ténofovir alafénamide 25 mg

<p>Ténofovir alafénamide ^c(dix mg oralement, qd)</p>	<p><i>Ténofovir</i> ↑ Cmax _ 3.16 (3h00, 3.33) ↑ AUC 3.47 (3.29, 3.67) ↑ Cmin _ 3,73 (3.54, 3.93)</p> <p><i>Atazanavir</i> ↔ Cmax _ 0,98 (0,94, 1.02) ↔ AUC 1.06 (1.01, 1.11) ↔ Cmin _ 1.18 (1.06, 1.31)</p> <p><i>Cobicistat</i> ↔ Cmax _ 0,96 (0,92, 1h00) ↔ AUC 1.05 (1h00, 1.09) ↑ Cmin _ 1,35 (1.21, 1.51)</p>	
<p>Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg par voie orale,qd)</p> <p>Ténofovir alafénamide ^c(dix mg oralement, Dakota du Sud)</p>	<p><i>Ténofovir alafénamide</i> ↑ Cmax _ 1,77 (1,28, 2.44) ↑ AUC 1,91 (1,55, 2.35)</p> <p><i>Ténofovir</i> ↑ Cmax _ 2.12 (1,86, 2.43) ↑ AUC 2,62 (2.14, 3.20)</p> <p><i>Atazanavir</i> ↔ Cmax _ 0,98 (0,89, 1.07) ↔ AUC 0,99 (0,96, 1.01) ↔ Cmin _ 1h00 (0,96, 1.04)</p>	<p>Co-administration est pas recommandé.</p>

Ténofovir alafénamide 25 mg

<p>Médicament par thérapeutique. thérapeutique domaines</p>	<p>Effets sur les niveaux de médicaments. ^{unB} Signifier rapport. rapport (90 % confiance intervalle) pour AUC, Cmax , _ Cmin _</p>	<p>Recommandation concernant la co-administration avec TENOFRA</p>
<p>Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg par voie orale, qd)</p> <p>Ténofovir alafénamide ^c(25 mg oralement, qd)</p>	<p><i>Ténofovir alafénamide</i> ↔ Cmax _ 0,93 (0,72, 1.21) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1.19)</p> <p><i>Ténofovir</i> ↑ Cmax _ 3.16 (3h00, 3.33) ↑ AUC 3.24 (3.02, 3.47) ↑ Cmin _ 3.21 (2,90, 3.54)</p> <p><i>Darunavir</i> ↔ Cmax _ 1.02 (0,96, 1.09) ↔ AUC 0,99 (0,92, 1.07) ↔ Cmin _ 0,97 (0,82, 1.15)</p> <p><i>Cobicistat</i> ↔ Cmax _ 1.06 (1h00, 1.12) ↔ AUC 1.09 (1.03, 1.15) ↔ Cmin _ 1.11 (0,98, 1.25)</p>	<p>Co-administration est pas recommandé.</p>
<p>Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg par voie orale, qd)</p> <p>Ténofovir alafénamide ^c(dix mg oralement, Dakota du Sud)</p>	<p><i>Ténofovir alafénamide</i> ↑ Cmax _ 1,42 (0,96, 2.09) ↔ AUC 1.06 (0,84, 1.35)</p> <p><i>Ténofovir</i> ↑ Cmax _ 2.42 (1,98, 2,95) ↑ AUC 2.05 (1,54, 2.72)</p>	<p>Co-administration est pas recommandé.</p>

Ténofovir alafénamide 25 mg

	<p><i>Darunavir</i></p> <p>↔ Cmax _ 0,99 (0,91, 1.08) ↔ AUC 1.01 (0,96, 1.06) ↔ Cmin _ 1.13 (0,95, 1.34)</p>	
<p>Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg par voie orale,qd)</p> <p>Ténofovir alafénamide ^c(dix mg oralement, Dakota du Sud)</p>	<p><i>Ténofovir alafénamide</i></p> <p>↑ Cmax _ 2.19 (1,72, 2.79) ↑ AUC 1,47 (1.17, 1,85)</p> <p><i>Ténofovir</i></p> <p>↑ Cmax _ 3,75 (3.19, 4.39) ↑ AUC 4.16 (3,50, 4.96)</p> <p><i>Lopinavir</i></p> <p>↔ Cmax _ 1h00 (0,95, 1.06) ↔ AUC 1h00 (0,92, 1.09) ↔ Cmin _ 0,98 (0,85, 1.12)</p>	Co-administration est pas recommandé.
Tipranavir/ritonavir	<p>Interaction pas étudié.</p> <p><i>Attendu:</i></p> <p>↓ Ténofovir alafénamide</p>	Co-administration est pas recommandé.
VIH ANTIRETROVIRAL AGENTS – INTEGRER INHIBITEURS		
<p>Dolutégravir (50 mg oralement, qd)</p> <p>Ténofovir alafénamide ^c(dix mg oralement, Dakota du Sud)</p>	<p><i>Ténofovir alafénamide</i></p> <p>↑ Cmax _ 1.24 (0,88, 1.74) ↑ AUC 1.19 (0,96, 1.48)</p> <p><i>Ténofovir</i></p> <p>↔ Cmax _ 1.10 (0,96, 1.25) ↑ AUC 1,25 (1.06, 1.47)</p> <p><i>Dolutégravir</i></p> <p>↔ Cmax _ 1.15 (1.04, 1.27) ↔ AUC 1.02 (0,97, 1.08) ↔ Cmin _ 1.05 (0,97, 1.13)</p>	Aucun ajustement posologique de TENOFRA ou du dolutégravir n'est requis.

Ténofovir alafénamide 25 mg

Médicament par thérapeutique. thérapeutique domaines	Effets sur les niveaux de médicaments. ^{unB} Signifier rapport. rapport (90 % confiance intervalle) pour AUC, Cmax , _ Cmin _	Recommandation concernant la co-administration avec TENOFRA
Raltégravir	Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↔ Ténofovir alafénamide ↔ Raltégravir	Aucun ajustement posologique de TENOFRA ou du raltégravir n'est requis.
VIH ANTIRETROVIRAL AGENTS – NON NUCLEOSIDE INVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITEURS		
Éfavirenz (600 mg oralement, qd) Ténofovir alafénamide ^h (40 mg oralement, qd)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↓ Cmax _ 0,78 (0,58, 1.05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1.02) <i>Ténofovir</i> ↓ Cmax _ 0,75 (0,67, 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ Cmin _ 0,82 (0,75, 0,89) <i>Attendu:</i> ↔ Éfavirenz	Aucun ajustement posologique de TENOFRA ou de l'éfavirenz n'est requis.
Névirapine	Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↔ Ténofovir alafénamide ↔ Névirapine	Aucun ajustement posologique de TENOFRA ou de la névirapine n'est requis.
Rilpivirine (25 mg oralement, qd) Ténofovir alafénamide(25 mg oralement, qd)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↔ Cmax _ 1.01 (0,84, 1.22) ↔ AUC 1.01 (0,94, 1.09) <i>Ténofovir</i> ↔ Cmax _ 1.13 (1.02, 1.23) ↔ AUC 1.11 (1.07, 1.14) ↔ Cmin _ 1.18 (1.13, 1.23)	Aucun ajustement posologique de TENOFRA ou de la rilpivirine n'est requis.

Ténofovir alafénamide 25 mg

	<p><i>Rilpivirine</i> ↔ Cmax _ 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1.01 (0,96, 1.06) ↔ Cmin _ 1.13 (1.04, 1.23)</p>	
VIH ANTIRETROVIRAL AGENTS – RCC5 RECEPTEUR ANTAGONISTE		
Maraviroc	<p>Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↔ Ténofovir alafénamide ↔ Maraviroc</p>	Aucun ajustement posologique de TENOFRA ou du maraviroc n'est requis.
A base de plantes SUPPLEMENTS		
St. millepertuis (<i>Hypericum perforant</i>)	<p>Interaction pas étudié. <i>Attendu:</i> ↓ Ténofovir alafénamide</p>	Co-administration est pas recommandé.
ORAL CONTRACEPTIFS		
<p>Norgestimate (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg oralement, qd)</p> <p>Éthinylestradiol (0,025 mg oralement, qd)</p> <p>Ténofovir alafénamide ^c(25 mg oralement, qd)</p>	<p><i>Norelgestromine</i> ↔ Cmax _ 1.17 (1.07, 1.26) ↔ AUC 1.12 (1.07, 1.17) ↔ Cmin _ 1.16 (1.08, 1.24)</p> <p><i>Norgestrel</i> ↔ Cmax _ 1.10 (1.02, 1.18) ↔ AUC 1.09 (1.01, 1.18) ↔ Cmin _ 1.11 (1.03, 1.20)</p> <p><i>Éthinylestradiol</i> ↔ Cmax _ 1.22 (1.15, 1.29) ↔ AUC 1.11 (1.07, 1.16) ↔ Cmin _ 1.02 (0,93, 1.12)</p>	Aucun ajustement posologique de TENOFRA ou norgestimate/éthinyl estradiol est requis.

a Tous interaction.interaction études sont mené imprimer en bonne santé bénévoles.

Ténofovir alafénamide 25 mg

- b Tous Non Effet Frontières sont 70%-143%.
- c Étude menée avec le comprimé combiné à dose fixe d'emtricitabine/ténofovir alafénamide.d UN sensible Substrat du CYP3A4.
- e Étude menée avec le comprimé associant elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide à dose fixe.f Étude mené avec emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide à dose fixe combinaison tablette.
- g Le prédominant circulé nucléoside métabolisme de sofosbuvir.
- h Étude mené avec ténofovir alafénamide 40 mg et emtricitabine 200 mg.
- i Étude menée avec 100 mg supplémentaires de voxilaprèvir pour atteindre les expositions au voxilaprèvir attendues chez les personnes infectées par le VHCpatients.

3.6 La fertilité, grossesse.grossesse et lactation

Grossesse

Un nombre modéré de données sur les femmes enceintes exposées au ténofovir alafénamide (entre 300 et 1 000grossesse.grossesse résultats) indique Non malformatif ou toxicité foeto/néonatale.

Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction.(voir paragraphe 5.3).

L'utilisation du ténofovir alafénamide peut être envisagée

pendant la grossesse, si nécessaire.Allaitement maternel

D'après les données publiées, le ténofovir alafénamide et le ténofovir sont excrétés en faibles concentrations dans le lait maternel.chez les femmes recevant du ténofovir alafénamide. Il n'y a pas suffisamment d'informations sur les effets de ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu ; Par conséquent, le ténofovir alafénamide devrait pas beige utilisé.utilisé pendant

allaitement maternel.

La fertilité

Aucune donnée humaine sur l'effet du ténofovir alafénamide sur la fertilité n'est disponible. Les études animales ne indiquent pas d'effets nuisibles de ténofovir alafénamide sur la fertilité.

3.7 Effets sur capacité. capacité grand conduire. conduire et utiliser machines. machines

TENOFRA peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients devraient être informés que des vertiges ont été signalés pendant le traitement avec ténofovir alafénamide.

3.8 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil.

L'évaluation des effets indésirables est basée sur les données des études cliniques et les données post-commercialisation. Impression mutualisée des données de sécurité provenant de 2 études contrôlées de phase 3 (GS-US-320-0108 et GS-US-320-0110 ; « *Étude 108* » et « *Étude 110* », respectivement), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés à la semaine 96, l'analyse étaient les maux de tête (12 %), les nausées (6 %) et la fatigue (6 %). Après la semaine 96, les patients restent sous leur d'origine. d'origine aveugle traité grand Semaine 144 ou reçu étiquette ouverte ténofovir alafénamide.

Le profil d'innocuité du ténofovir alafénamide était similaire lors du changement de patient virologiquement supprimé du ténofovir disoproxil au

Ténofovir alafénamide 25 mg

ténofovir alafénamide dans l'étude 108, l'étude 110 et une phase 3 contrôlée étude GS-US-320-4018 (« Étude 4018 »). Des changements dans les tests lipidiques en laboratoire ont été observés chez ces études suite à un passage de ténofovir disoproxil (voir section 5.1).

Tableau résumé. résumé de négatif réactions. réactions

Les effets indésirables suivants ont été identifiés avec le ténofovir alafénamide chez des patients atteints d'HCB. (Tableau 2). Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et de fréquence en fonction de la Semaine 96 analyse. Fréquences sont définies comme suit : très commun. commun ($\geq 1/10$), commun. commun ($\geq 1/100$ grand $< 1/10$) ou rare ($\geq 1/1\ 000$ grand $< 1/100$).

Tableau 2 : Négatif Réactions Identifié avec Ténofovir Alafénamide

Système organe classe. classe	
Fréquence	Négatif réaction. réaction
<i>Nerveux système. système troubles. troubles</i>	
Très commun. commun	Mal de tête
Commun	Vertiges
<i>Gastro-intestinal troubles. troubles</i>	
Commun	Diarrhée, vomissement, nausée abdominal douleur, abdominal distension, flatulence
<i>Hépatobiliaire troubles. troubles</i>	
Commun	Augmenté ALT
<i>Peau et sous-cutané tissu. tissu troubles. troubles</i>	
Commun	Eruption cutanée, prurit
Rare	Angio-œdème ¹ , urticaire ¹
<i>Appareil locomoteur et connecté tissu. tissu troubles. troubles</i>	
Commun	Arthralgie
<i>Général troubles. troubles et administration site conditions.</i>	
Commun	Fatigue

d'abord Négatif réaction. réaction identifié à travers post-commercialisation surveillance. surveillance pour ténofovir contenant de l'alafénamide des produits .

Dans l'étude ouverte de phase 2 (GS-US-320-4035 ; « Étude 4035 ») visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du passage d'un autre régime antiviral au ténofovir alafénamide pour supprimer virologiquement le VHB patients infectés, légères augmentations médianes du cholestérol total à jeun,

lipoprotéines de basse densité directes (LDL), les lipoprotéines de haute densité (HDL) et les triglycérides entre le départ et la semaine 96 ont été observés chez patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (partie A, cohorte 1) et patients présentant une insuffisance hépatique sévère (partie B), cohérente avec les changements observés dans *les études 108 et 110*. Petite diminution médiane du cholestérol total, du LDL et des triglycérides a été observée chez les patients atteints d'IRT sous hémodialyse dans la partie A de la cohorte 2, tandis que de légères augmentations médianes ont été observées dans les HDL par rapport au départ grand Semaine 96. Médian (T1, Q3) changer.changer depuis ligne de base. à Semaine 96 imprimer total. total cholestérol grand HDL rapport. rapport était 0,1 (-0,4, 0,4) dans le groupe insuffisance rénale modérée ou sévère, et -0,4 (-0,8, -0,1) chez les patients avec IRT sur hémodialyse et 0,1 (-0,2, 0,4) imprimer patients. patients avec modéré.modéré ou sévère.sévère hépatique déficience.

Métabolique paramètres.paramètres

Le poids corporel et les taux de lipides sanguins et de glucose

peuvent augmenter pendant le traitement.Spécial populations

Dans *l'étude 4035* menée chez des patients virologiquement supprimés présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (DFGe par Méthode Cockcroft-Gault 15 à 59 mL/min ; Partie A, cohorte 1, N = 78), insuffisance rénale terminale (IRT) (DFGe < 15 ml/min) sous hémodialyse (partie A, cohorte 2, N = 15) et/ou troubles hépatiques modérés à sévères. déficience physique (classe B ou C de Child-Pugh au moment du dépistage ou d'après les antécédents ; partie B, N = 31) qui est passé de un autre régime antiviral au ténofovir alafénamide, aucun effet indésirable supplémentaire au ténofovir l'alafénamide était identifié jusqu'à la semaine 96.

Pédiatrique population.population

L'innocuité du ténofovir alafénamide a été évaluée chez 88 patients infectés par le VHB, naïfs de traitement et infectés par le traitement.patients pédiatriques expérimentés âgés de 12 à < 18 ans pesant \geq 35 kg (ténofovir groupe alafénamide N = 47, groupe placebo N = 23) et âgés de 6 à < 12 ans pesant \geq 25 kg (ténofovir groupe alafénamide N = 12, groupe placebo N = 6) jusqu'à la semaine 24 dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlé par placebo clinique.clinique étudiant.étudier GS-US-320-1092 (" *Étude 1092* »). Après le double aveugle phase,les patients sont passés au ténofovir alafénamide en ouvert à la semaine 24. Le profil de sécurité du ténofovir alafénamide dans patients pédiatriques était comparable grand que imprimer adultes. Réductions imprimer os. os minéraux Une densité (DMO \geq 4 %) de la colonne lombaire et du corps entier a été rapportée chez certains enfants. patients âgés de 6 ans et plus pesant au moins 25 kg et ayant reçu du ténofovir alafénamide pendant une durée maximale 48 semaines semaines (voir sections 4.4 et 5.1).

Rapports de soupçonné négatif réactions.réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé Les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. répertorié à l'Annexe V .

4.9 Surdosage

Si surdose se produit. se produit le patiente. patiente doit beige surveillé pour

preuve.preuve de toxicité. (voir section.section 4.8).

Le traitement d'un surdosage en ténofovir alafénamide consiste en des mesures générales de soutien, notamment surveillance surveillance de vital. vital panneaux comme Bien comme observation.observation de le état clinique de le patiente. patiente.

Le ténofovir est éliminé efficacement par hémodialyse avec un coefficient d'extraction de environ 54%. Il est pas connu. connu si ténofovir peut. peut beige supprimé par péritonéal dialyse.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés. propriétés

Pharmacothérapie groupe: Antiviral pour systémique. systémique utiliser, nucléoside et nucléotides. nucléotides inverse des inhibiteurs de la transcriptase ;

Code ATC : J05AF13.Mécanisme

d'action

Ténofovir alafénamide est un phosphonamidate promédicament de ténofovir (2'-désoxyadénosine analogue du monophosphate). Le ténofovir alafénamide pénètre dans les hépatocytes primaires par diffusion passive et par les transporteurs d'absorption hépatique OATP1B1 et OATP1B3. Le ténofovir alafénamide est principalement hydrolysé pour former du ténofovir par la carboxylestérase 1 dans les hépatocytes primaires. Le ténofovir intracellulaire est par conséquent phosphorylé grand le pharmacologiquement actif

métabolisme ténofovir diphosphate.

Le ténofovir diphosphate inhibe la réplication du VHB grâce à son incorporation dans l'ADN viral par le VHB transcriptase inverse, lequel résultats. Impression ADN chaîne. chaîne Résiliation.

Le ténofovir a une activité spécifique au VHB et au VIH (VIH-1 et VIH-2). Le diphosphate de ténofovir est un faible inhibiteur des ADN polymérases de mammifères qui comprend l'ADN polymérase mitochondriale γ et il n'y a aucune preuve de toxicité mitochondriale *in vitro* sur la base de plusieurs tests, y compris les tests mitochondriaux ADN analyse.

Antiviral activité.activité

Le antiviral activité.activité de ténofovir alafénamide était évalué imprimer HépG2 cellules contre un panneau. de

Les isolats cliniques du VHB représentent les génotypes AH. Les valeurs EC_{50} (concentration efficace à 50%) pour la concentration du ténofovir alafénamide variait entre 34,7 et 134,4 nM, avec une CE_{50} moyenne globale de 86,6 nM. Le CC_{50} (50% concentration de cytotoxicité) dans les cellules HepG2 était > 44 400 nM.

Résistance

Chez les patients recevant du ténofovir alafénamide, une analyse de séquence a été réalisée sur des bases appariées et en traitement VHB isole pour patients. patients OMS soit soit expérimenté virologique vivacité (2 consécutif. visites avec un ADN du VHB ≥ 69 UI/mL après avoir été < 69 UI/mL, ou une augmentation de 1,0 \log_{10} ou plus ADN du VHB à partir du nadir) ou les patients avec un ADN du VHB ≥ 69 UI/mL à la semaine 48, à la semaine 96 ou au début cesser à ou après Semaine 24.

Ténofovir alafénamide 25 mg

Dans une analyse groupée de patients recevant du ténofovir alafénamide dans *les études 108 et 110* à Semaine 48 (N = 20) et semaine 96 (N = 72), aucune substitution d'acides aminés associée à la résistance à ténofovir alafénamide étaient identifiées (génomique et phénotypique analyse).

Chez les patients virologiquement supprimés recevant du ténofovir alafénamide après le passage du ténofovir traitement par le disoproxil dans *l'étude 4018*, pendant 96 semaines de traitement par ténofovir alafénamide, chez un patient dans le groupe ténofovir alafénamide-ténofovir alafénamide a présenté un incident virologique (une visite avec ADN du VHB ≥ 69 UI/mL) et un patient du groupe ténofovir disoproxil-ténofovir alafénamide connu une avancée virologique. Aucune substitution d'acides aminés du VHB associée à une résistance à ténofovir alafénamide ou ténofovir disoproxil étaient détectés à travers 96 semaines de traitement.

Dans *l'étude pédiatrique 1092*, 30 patients âgés de 12 à < 18 ans et 9 patients âgés de 6 à < 12 ans recevant du ténofovir alafénamide qualifié pour l'analyse de résistance à la semaine 24. Aucun acide aminé du VHB des substitutions associées à la résistance au ténofovir alafénamide ont été détectées au cours des 24 semaines de traitement. À la semaine 48, 31 patients âgés de 12 à < 18 ans et 12 patients âgés de 6 à < 12 ans qualifiés pour l'analyse de la résistance (le groupe ténofovir alafénamide et le groupe placebo sont passés au ténofovir groupe alafénamide à la semaine 24). Aucune substitution d'acides aminés du VHB associée à une résistance à ténofovir alafénamide ont été détectés grâce à 48 semaines de traitement.

Résistance croisée

L'activité antivirale du ténofovir alafénamide a été évaluée sur un panel d'isolats contenant Mutations des inhibiteurs de la transcriptase inverse

Ténofovir alafénamide 25 mg

nucléos(t)ide dans les cellules HepG2. Les isolats du VHB expriment le Les substitutions rtV173L, rtL180M et rtM204V/I associées à la résistance à la lamivudine sont restées sensible au ténofovir alafénamide (variation < 2 fois de la CE₅₀). Les isolats du VHB expriment le rtL180M, Substitutions rtM204V plus rtT184G, rtS202G ou rtM250V associées à une résistance à l'entécavir est resté sensible au ténofovir alafénamide. Les isolats du VHB expriment le rtA181T, le rtA181V ou Les substitutions simples du rtN236T associées à la résistance à l'adéfovir sont restées sensibles au ténofovir l'alafénamide; cependant, l'isolat du VHB exprime rtA181V plus rtN236T, ce qui a été démontré sensibilité au ténofovir alafénamide (changement de 3,7 fois la CE₅₀). La pertinence clinique de ces substitutions est pas connu.

Clinique données. données

L'efficacité et l'innocuité du ténofovir alafénamide chez les patients atteints d'HCB sont basées sur des études à 48 et 96 semaines. données de deux études randomisées, en double aveugle et contrôlées par actif, *l'étude 108* et *l'étude 110*. Le L'innocuité du ténofovir alafénamide est également étayée par les données regroupées des patients des *études 108* et *110*. qui sont restés sous traitement en aveugle de la semaine 96 à la semaine 144 et en plus des patients dans la phase ouverte des *études 108* et *110* de la semaine 96 à la semaine 144 (N = 360 sont restés sur le ténofovir alafénamide ; N = 180 sont passés du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide à Semaine 96).

Dans *l'étude 108*, des patients AgHBe négatifs, naïfs de traitement et pré-traités, présentant un fonction hépatique ont été randomisés dans un rapport de 2 : 1 pour recevoir du ténofovir alafénamide (25 mg ; N = 285) une fois quotidiennement ou ténofovir disoproxil (245 mg ; N = 140) une fois par jour. L'âge moyen était de 46 ans, 61% étaient de sexe masculin, 72 % étaient asiatiques, 25 % étaient blancs et 2 % (8 patients) étaient noirs. 24 %, 38 %

Ténofovir alafénamide 25 mg

et 31 % avaient Génotypes du VHB B, C et D, respectivement. 21 % avaient déjà été traités (précédemment traités avec antiviraux oraux, y compris l'entécavir (N = 41), la lamivudine (N = 42), le ténofovir disoproxil (N = 21) ou autre (N = 18)). À ligne de base significatif plasma. VHB ADN était 5.8 journal¹⁰ UI/mL, significatif sérum ALT était quatre-vingt-quatorze U/L, et 9% des malades avait un histoire.histoire de cirrhose.

Dans *l'étude 110*, des patients AgHBe positifs, naïfs de traitement et pré-traités, présentant des fonction hépatique ont été randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir du ténofovir alafénamide (25 mg ; N = 581) une fois quotidiennement. quotidiennement ou ténofovir disoproxil (245 mg ; N = 292) une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement. Le significatif âge.âge était 38 années, soixante-quatre% étaient de sexe masculin, 82 % étaient asiatiques, 17 % étaient blancs et < 1 % (5 patients) étaient noirs. 17 %, 52 % et 23 % avaient Génotypes du VHB B, C et D, respectivement. 26 % avaient déjà été traités (précédemment traités avec oral les antiviraux, y compris adéfovir (N = 42), entécavir (N = 117), lamivudine (N = 84), telbivudine (N = 25), ténofovir disoproxil (N = 70), ou autre (N = 17)). À ligne de base significatif plasma. VHB ADN était 7.6 journal¹⁰ UI/mL, significatif sérum ALT était 120 U/L, et 7% de patients. patients avait un histoire.histoire de cirrhose.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les deux études était la proportion de patients présentant un ADN plasmatique du VHB. les niveaux ci-dessous 29 UI/mL à Semaine 48. Ténofovir alafénamide rencontré le non-infériorité critères.critères imprimer atteignant un taux d'ADN du VHB inférieur à 29 UI/mL par rapport au ténofovir disoproxil. Résultats du traitement de *Étude 108* et *Étude 110* passes Semaine 48 sont Présenté dans Tableau 3 et Tableau 4.

Tableau 3 : VHB ADN Efficacité Paramètres à Semaine 48^{une}

Ténofovir alafénamide 25 mg

	<i>Étude 108 (AgHBe-négatif)</i>		<i>Étude 110 (AgHBe-positif)</i>	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
VHB ADN < 29 UI/mL	quatre-vingt-quatorze %	93%	soixante-quatre%	soixante-sept%
Traitement différence ^b	1,8% (95 % CI = -3,6% grand 7,2%)		-3,6% (95 % CI = -9,8% grand 2,6%)	
VHB ADN ≥ 29 UI/mL	2%	3%	trente et un%	30%
Référence VHB ADN < 7 journal ₁₀ UI/mL ≥ 7 journal ₁₀ UI/mL	96% (221/230) 85% (47/55)	92% (107/116) 96% (23/24)	N / A	N / A
Référence VHB ADN < 8 journal ₁₀ UI/mL ≥ 8 journal ₁₀ UI/mL	N / A	N / A	82% (254/309) 43% (117/272)	82% (123/150) 51% (72/142)
Naïf de nucléosides ^c Nucléosides expérimenté	quatre-vingt-quatorze% (212/225) 93% (56/60)	93% (102/110) 93% (28/30)	68% (302/444) 50% (69/137)	70% (156/223) 57% (39/69)
Aucune donnée virologique à Semaine 48	4%	4%	5%	3%
Médicament à l'étude abandonné exigible grand manque de efficacité	0	0	< 1 %	0
Médicament à l'étude abandonné exigible grand AE ou la mort. la mort	d'abord%	d'abord %	d'abord %	d'abord%
Médicament à l'étude abandonné exigible grand autre raisons ^d	2%	3%	3%	2%
Données manquantes pendant fenêtre mais sur étudier.étudier drogues. drogues	< 1 %	d'abord %	< 1 %	0

N / A = non en vigueur

TDF = ténofovir

disoproxil TAF =

ténofovir alafénamide

un disparu = échec

Ténofovir alafénamide 25 mg

analyse.

- b Ajusté par ligne de base. plasma. VHB ADN catégories et oral antiviral traitement. traitement statut. statut couches.
- c Naïf de traitement patients. patients reçu < douzième semaines semaines de oral antiviral traitement. traitement avec n'importe quel. n'importe quel nucléoside ou nucléotides. nucléotides analogique. analogique compris ténofovir disoproxil ou ténofovir alafénamide.
- d Comprend les patients qui ont arrêté pour des raisons autres qu'un événement indésirable (EI), le décès ou le manque ou la perte d'efficacité, par ex. retirer consentement, perte de suivi, etc.

Tableau 4 : Supplémentaire Efficacité Paramètres à Semaine 48 ^{une}

	<i>Etude 108 (AgHBe-négatif)</i>		<i>Etude 110 (AgHBe-positif)</i>	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
ALT				
Normalisé ALT (Central laboratoire) ^b	83%	75%	72%	soixante-sept%
Normalisé ALT (AASLD) ^c	50%	32%	45%	36%
Sérologie				
AgHBe perte. perte / séroconversion ^d	N / A	N / A	14% / dix%	douzième % / 8%
AgHBs perte. perte / séroconversion	0 / 0	0 / 0	d'abord % / d'abord %	< 1 % / 0

N / A = non en vigueur

TDF = ténofovir

disoproxil TAF =

ténofovir alafénamide

un disparu = échec

analyse.

- b Le population. population utilisé. utilisé pour analyse analyse de ALT normalisation inclus seulement. seulement patients. patients avec ALT au-dessus de supérieur. supérieur limite. limite de normale (LSN) de la plage du laboratoire central au départ. Les LSN du laboratoire central pour l'ALT sont les suivantes : ≤ 43 U/L pour hommes âgés de 18 à < 69 ans et ≤ 35 U/L pour les hommes ≥ 69 ans ; ≤ 34 U/L pour les femmes de 18 à < 69 ans et ≤ 32 U/L pour les femmes ≥ 69 années. années.
- c La population utilisée pour l'analyse de la normalisation de l'ALT comprenait uniquement les patients avec un ALT supérieur à la LSN de l'année 2016. Critères de l'American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) (> 30 U/L chez les hommes et > 19 U/L chez les femmes) à ligne de base.
- d La population utilisée pour l'analyse sérologique comprenait uniquement les patients avec un antigène (AgHBe) positif et un anticorps (HBeAb) négatif ou manquant au départ.

Expérience au-delà 48 semaines semaines imprimer Étude 108 et Étude 110
 À la semaine 96, la suppression virale ainsi que les réponses biochimiques et sérologiques ont été maintenues aveca continué ténofovir alafénamide traitement.traitement (voir Tableau 5).

Tableau 5 : VHB ADN et Supplémentaire Efficacité Paramètres à Semaine 96

une

	<i>Etude 108 (AgHBe-négatif)</i>		<i>Etude 110 (AgHBe-positif)</i>	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
VHB ADN < 29 UI/mL	90%	91%	soixante-treize%	75%
Référence VHB ADN				
< 7 journaux ₁₀ UI/mL	90% (207/230)	91% (105/116)	N / A	N / A
≥ 7 journaux ₁₀ UI/mL	91% (50/55)	92% (22/24)		
Référence VHB ADN				
< 8 bûches ₁₀ UI/mL	N / A	N / A	84% (260/309)	81% (121/150)
≥ 8 bûches ₁₀ UI/mL			60% (163/272)	68% (97/142)
Naïf de nucléosides ^b	90% (203/225)	92% (101/110)	75% (331/444)	75% (168/223)
Expérimenté en nucléosides	90% (54/60)	quatre-vingt-sept% (26/30)	soixante-sept% (92/137)	72% (50/69)
ALT				
Normalisé ALT (Central laboratoire) ^c	81%	71%	75%	68%
Normalisé ALT (AASLD) ^d	50%	40%	52%	42%
Sérologie				
AgHBe perte. perte / séroconversion ^e	N / A	N / A	22% / 18%	18% / douzième%
AgHBs perte. perte / séroconversion	< 1 % / < 1 %	0 / 0	d'abord% / d'abord%	d'abord% / 0

N / A = non en vigueur

TDF = ténofovir

disoproxil TAF =

ténofovir alafénamide

un disparu = échec

analyse analyse

b Les patients naïfs de traitement ont reçu < 12 semaines de traitement antiviral oral avec n'importe quel nucléoside ou analogue de nucléotidey compris ténofovir disoproxil ou ténofovir alafénamide.

c La population utilisée pour l'analyse de la normalisation de l'ALT comprenait uniquement les

Ténofovir alafénamide 25 mg

patients avec une ALT supérieure à la LSN du système central. plage de laboratoire au départ. Les LSN du laboratoire central pour l'ALT sont les suivantes : ≤ 43 U/L pour les hommes âgés de 18 à < 69 ans. et ≤ 35 U/L pour hommes ≥ 69 années; années; ≤ 34 U/L pour les femmes 18 grand < 69 années années et ≤ 32 U/L pour les femmes ≥ 69 ans.

- d La population utilisée pour l'analyse de la normalisation de l'ALT comprenait uniquement les patients avec une ALT supérieure à la LSN de l'AASLD 2016. critères. critères (> 30 U/L mâles et > 19 Femelles U/L) au départ.
- e La population utilisée pour l'analyse sérologique comprenait uniquement les patients avec un antigène (AgHBe) positif et un anticorps (HBeAb) négatif ou manquant au départ.

Changements imprimer mesures de os. os minéraux densité imprimer Étude 108 et Étude 110

Dans les deux études, le ténofovir alafénamide était associé à un pourcentage moyen de réduction de la DMO plus faible. (tel que mesuré par analyse par absorptiométrie à rayons X à double énergie [DXA] de la hanche et de la colonne lombaire) par rapport à ténofovir disoproxil après 96 semaines de traitement.

Chez les patients qui sont restés sous traitement en aveugle au-delà de la semaine 96, le pourcentage moyen de variation de la DMO enchaque groupe à la semaine 144 était similaire à celui de la semaine 96. Dans la phase ouverte des deux études, la moyenne pourcentage de variation de la DMO entre la semaine 96 et la semaine 144 chez les patients restés sous ténofovir l'alafénamide était de +0,4 % au niveau du rachis lombaire et de -0,3 % au niveau de la hanche totale, contre +2,0 % au niveau de la hanche. colonne lombaire et +0,9 % au niveau de la hanche totale chez ceux qui sont passés du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide à la semaine 96.

Changements imprimer mesures de rénal. rénal fonction imprimer Étude 108 et Étude 110

Dans les deux études, le ténofovir alafénamide a été associé à des modifications moins importantes des paramètres de sécurité rénale. (réductions médianes plus faibles de la ClCr estimée par Cockcroft-Gault et pourcentage médian plus faible augmentation du rapport protéine de liaison du rétinol/créatinine dans l'urine et de la bêta-2-microglobuline urinaire/

créatinine rapport) par rapport grand ténofovir disoproxil après 96 semaines de traitement. traitement (voir aussi section. section 4.4).

Chez les patients qui sont restés sous traitement en aveugle au-delà de la semaine 96 dans *les études 108 et 110*, les changements par rapport ligne de base. imprimer rénal. rénal laboratoire paramètre. paramètre valeurs. valeurs imprimer chacun. chacun groupe. groupe à Semaine 144 étaient similaire. similaire grand ceux à Semaine 96. Dans la phase ouverte des *études 108 et 110*, la variation moyenne (ET) de la créatinine sérique de la semaine 96 à la semaine 144 était de +0,002 (0,0924) mg/dL chez ceux qui sont restés sous ténofovir alafénamide, comparativement à -0,018 (0,0691) mg/dL chez ceux qui sont passés du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide à la semaine 96. Dans la phase ouverte, la variation médiane du DFGe par rapport à la semaine 96 grand Semaine 144 était -1,2 mL/min imprimer patients. patients OMS est resté sur ténofovir l'alafénamide, par rapport grand +4,2 mL/min imprimer patients. patients OMS commuté depuis ténofovir disoproxil grand ténofovir alafénamide à Semaine 96.

Changements imprimer lipides laboratoire des tests. des tests imprimer Étude 108 et Étude 110

Dans une analyse groupée des *études 108 et 110*, les changements médians des paramètres lipidiques à jeun par rapport à la ligne de base à la semaine 96 ont été observés dans les deux groupes de traitement. Pour les patients qui sont passés au ténofovir en ouvert alafénamide à la semaine 96, changements par rapport à l'inclusion en double aveugle pour les patients randomisés initialement à ténofovir alafénamide et ténofovir disoproxil à Semaine 96 et Semaine 144 imprimer total. total cholestérol,

Le cholestérol HDL, le cholestérol LDL, les triglycérides et le rapport cholestérol total/HDL sont présentés dans Tableau 6. À la semaine 96, fin de la phase en double aveugle, diminution du cholestérol total médian à jeun et des

HDL, et des augmentations des LDL et des triglycérides directs médians à jeun ont été observées dans le groupe ténofovir.groupe alafénamide, tandis que le groupe ténofovir disoproxil a démontré des réductions médianes dans tous les cas. paramètres.

Dans la phase ouverte des *études 108 et 110*, au cours de laquelle les patients sont passés au ténofovir en ouvert alafénamide à la semaine 96, paramètres lipidiques à la semaine 144 chez les patients restés sous ténofovir l'alafénamide étaient similaires à ceux de la semaine 96, alors que les augmentations médianes du cholestérol total à jeun, Des LDL, HDL et triglycérides directs ont été observés chez les patients qui ont abandonné le ténofovir disoproxil.au ténofovir alafénamide à la semaine 96. Dans la phase ouverte, la médiane (Q1, Q3) a changé par rapport à la semaine 96 à la semaine 144, le rapport cholestérol total/HDL était de 0,0 (-0,2, 0,4) chez les patients qui sont restés sous ténofovir alafénamide et 0,2 (-0,2, 0,6) chez les patients qui sont passés du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide à la semaine 96.

Tableau 6 : Médian Changements depuis En double aveugle Référence

imprimer Lipides Laboratoire Essais à

Semaines 96 et 144 pour Les patients OMS Commuté grand Étiquette ouverte

Ténofovir Alafénamide à Semaine 96

	TAF- TAF (N=360)		
	Stores doubles ligne de base.	Semaine 96	Semaine 144
	Médiane (T1, Q3) (mg/dL)	Variation médiane (T1, T3) (mg/dL)	Variation médiane (T1, T3) (mg/dL)
Total Cholestérol (à jeun)	185 (166, 210)	0 (-18, 17)	0 (-16, 18)
HDL-cholestérol (à jeun)	59 (49, 72)	-5 (-douzième, 1) ^{un}	-5 (-12,2) ^b

Ténofovir alafénamide 25 mg

Cholestérol LDL (à jeun)	113 (95, 137)	6 (-8, 21) ^{un}	8 (-6, 24) ^b
Triglycérides (à jeun)	quatre-vingt sept (soixante-sept, 122)	8 (-douzième, 28) ^{un}	11 (-11, 40) ^b
Total Cholestérol grand HDL rapport. rapport	3.1 (2.6, 3.9)	0,2 (0,0, 0,6) ^{un}	0,3 (0,0, 0,7) ^b
	TDF-TAF (N=180)		
	Double aveugle ligne de base.	Semaine 96	Semaine 144
	Médian (T1, Q3) (mg/dL)	Médian changer.changer (T1, Q3) (mg/dL)	Médian changer.changer (T1, Q3) (mg/dL)
Total Cholestérol (à jeun)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1) ^{un}	d'abord (-17, 20)
HDL-cholestérol (à jeun)	soixante-et-un (49, 72)	-douzième (-19, -3) ^{un}	-8 (-15, -1) ^b
Cholestérol LDL (à jeun)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8) ^{un}	9 (-5, 26) ^b
Triglycérides (à jeun)	89 (69, 114)	-11 (-trente et un, 11) ^{un}	14 (-dix, 43) ^b
Total Cholestérol grand HDL rapport. rapport	3.1 (2,5, 3,7)	0,2 (-0,1, 0,7) ^{un}	0,4 (0,0, 1,0) ^b

TAF = ténofovir

alafénamide TDF =

ténofovir disoproxil

- La valeur P a été calculée pour le changement par rapport à la ligne de base en double aveugle à la semaine 96, à partir du test Wilcoxon Signed Rank et a été soudainement significatif ($p < 0,001$).
- La valeur P a été calculée pour le changement par rapport à la ligne de base en double aveugle à la semaine 144, à partir du test Wilcoxon Signed Rank et a été soudainement significatif ($p < 0,001$).

Virologiquement supprimé. supprimé adulte patients. patients imprimer Étude 4018

L'efficacité et l'innocuité du ténofovir alafénamide chez les adultes virologiquement supprimés et chroniques l'hépatite B est basée sur des données de 48 semaines provenant d'une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par actif, *Study 4018* (N = 243 sous ténofovir alafénamide ; N = 245 sous ténofovir disoproxil), y compris les données des patients qui ont participé à la phase ouverte de l'étude 4018 de la semaine 48 à la semaine 96 (N = 235 est resté sous ténofovir alafénamide [TAF-TAF] ; N=237 sont passés du ténofovir disoproxil à ténofovir alafénamide à la semaine 48 [TDF-TAF]).

Dans l'étude 4018, des adultes virologiquement supprimés atteints d'hépatite B chronique (N = 488) ont été recrutés. Ils ont été précédemment maintenus sous 245 mg de ténofovir disoproxil une fois par jour pendant au moins 12 mois, avec ADN du VHB < limite inférieure de quantification (LLOQ) selon l'évaluation d'un laboratoire local pendant au moins 12 semaines avant le dépistage et ADN du VHB < 20 UI/mL au moment du dépistage. Les patients ont été stratifiés par HBeAg statut (AgHBe positif ou AgHBe négatif) et âge (≥ 50 ou < 50 ans) et randomisés à un rapport de 1:1 entre le groupe 25 mg ténofovir alafénamide (N=243) ou rester sur 245 mg ténofovir disoproxil une fois par jour (N = 245). L'âge moyen était de 51 ans (22 % avaient ≥ 60 ans), 71 % étaient des hommes, 82 % étaient asiatiques, 14 % étaient blancs et 68 % étaient négatifs pour l'AgHBe. Au départ, la durée médiane du traitement antérieur par le ténofovir ou le disoproxil était de 220 et 224 semaines dans le groupe ténofovir alafénamide et ténofovir disoproxil, respectivement. Un traitement antiviral antérieur comprenait également de l'interféron (N = 63), de la lamivudine (N = 191), de l'adéfovir dipivoxil (N = 185), de l'entécavir (N = 99), de la telbivudine (N = 48) ou autre (N = 23). Au départ, l'ALT sérique moyenne était de 27 U/L, le DFG médian selon Cockcroft-Gault était de 90,5 mL/min ; 16% de patients avaient une histoire de cirrhose.

Le point de terminaison primaire était la proportion de patients avec des niveaux d'ADN du VHB ≥ 20 UI/mL à la semaine 48 (tels que déterminés par l'algorithme modifié US FDA Snapshot). Les critères d'efficacité supplémentaires incluaient la proportion de patients présentant des taux d'ADN du VHB < 20 UI/mL, la normalisation de l'ALT et la perte de l'AgHBs, et la séroconversion de l'AgHBs. Ténofovir alafénamide était non inférieur au ténofovir disoproxil en ce qui concerne la proportion de patients avec des niveaux d'ADN du VHB ≥ 20 UI/mL à la semaine 48 par rapport au ténofovir disoproxil tel qu'évalué.

Ténofovir alafénamide 25 mg

par la FDA américaine modifiée Algorithmes d'instantanés. Résultats du traitement (ADN du VHB < 20 UI/mL par absence = échec) à la semaine 48 entre les groupes de traitement étaient similaires dans tous les sous-groupes selon l'âge, le sexe, la race, le statut AgHBe de base et ALTER.

Traitement résultats de *Étude 4018* à Semaine 48 et Semaine 96 sont présentés en Tableau 7 et Tableau 8.

Tableau 7 : VHB ADN Efficacité Paramètres par semaine 48^{a, b} et semaine 96^{b, c}

	TAF (N=243)	TDF (N=245)	TAF- TAF (N=243)	TDF- TAF (N=245)
	Semaine 48		Semaine 96	
VHB ADN ≥ 20 UI/mL ^{b, d}	d'abord (0,4%)	d'abord (0,4%)	d'abord (0,4%)	d'abord (0,4%)
Traitement Différence ^e	0,0% (95 % CI = -1,9% grand 2,0 %)		0,0% (95 % CI = -1,9% grand 1,9%)	
VHB ADN < 20 UI/mL	234 (96,3%)	236 (96,3%)	230 (94,7%)	230 (93,9%)
Traitement Différence ^e	0,0% (95 % CI = -3,7% grand 3,7%)		0,9% (95 % CI = -3,5% grand 5,2%)	
Non Virologique Données	8 (3,3%)	8 (3,3%)	douzième (4,9%)	14 (5,7%)
Étude abandonnée Médicament dû à un EI ou Mort et dernier Disponible VHB ADN < 20 UI/mL	2 (0,8%)	0	3 (1,2%)	d'abord (0,4%)
Étude abandonnée Drogue due aux autres Raisons ^f et dernière Disponible VHB ADN < 20 UI/mL	6 (2,5%)	8 (3,3%)	7 (2,9%)	11 (4,5%)

Ténofovir alafénamide 25 mg

Données manquantes pendant Fenêtre mais sur étude Médicament	0	0	2 (0,8%)	2 (0,8%)
--	---	---	----------	----------

TDF = ténofovir

disoproxil TAF =

ténofovir alafénamide

- a. Semaine 48 fenêtre était entre.entre Jour 295 et 378 (compris).
- b. Comme déterminé. déterminé par le modifié. modifié NOUS Défini par la FDA instantané algorithme.
- c. Étiquette ouverte phase, Semaine 96 fenêtre est entre.entre Jour 589 et 840 (compris).
- d. Non patiente. patiente cesser traitement.traitement exigible grand manque de efficacité.
- e. Ajusté par âge de base groupes.groupe (< 50, ≥ 50 années) et ligne de base. AgHBe statut.statut couches.
- f. Comprend les patients qui ont arrêté leur traitement pour des raisons autres que des EI liés à la sécurité, le décès ou un manque d'efficacité, par exemple pour des raisons de retrait de consentement, de perte desuivi, etc.

Tableau 8 : Supplémentaire Efficacité Paramètres à Semaine 48 et Semaine 96

une

	TAF (N=243)	TDF (N=245)	TAF-TAF (N=243)	TDF-TAF (N=245)
	Semaine 48		Semaine 96	
ALT				
chose ALT (Central Laboratoire)	89%	85%	88%	91%
chose ALT (AASLD)	79%	75%	81%	quatre-vingt-sept%
Normalisé ALT (Central Laboratoire) ^{b,c,d}	50%	37%	56%	79%
Normalisé ALT (AASLD) ^{e,f,g}	50%	26%	56%	74%
Sérologie				
Perte AgHBe / Séroconversion ^h	8% / 3%	6% / 0	18% / 5%	9% / 3%
Perte AgHBs / Séroconversion	0 / 0	2% / 0	2% / d'abord%	2% / < d'abord%

TDF = ténofovir

Ténofovir alafénamide 25 mg

disoproxil TAF =

ténofovir alafénamide

- a. Manquant = échec analyse analyse
- b. La population utilisée pour l'analyse de la normalisation de l'ALT comprenait uniquement les patients dont l'ALT était supérieure à la limite supérieure de la normale. (LSN) de la fourchette du laboratoire central (> 43 U/L hommes de 18 à < 69 ans et > 35 U/L hommes ≥ 69 ans ; > 34 U/L femmes < 69 ans et > 32 femmes U/L ≥ 69 ans) à ligne de base.
- c. Proportion de patients. patients à Semaine 48 : TAF, 16/32 ; TDF, 19/07.
- d. Proportion de patients. patients à Semaine 96 : TAF, 18/32 ; TDF, 15/19.
- e. La population utilisée pour l'analyse de la normalisation de l'ALT comprenait uniquement les patients avec une ALT supérieure à la LSN de 2018. Américain Association de le Étude de Foie Maladies (AASLD) critères (35 U/L mâles et 25 U/L femelles) à ligne de base.
- f. Proportion de patients. patients à Semaine 48 : TAF, 26/52 ; TDF, 14/53.
- g. Proportion de patients. patients à Semaine 96 : TAF, 29/52 ; TDF, 39/53
- h. La population utilisée pour l'analyse sérologique comprenait uniquement les patients avec antigène (AgHBe) positif et anticorps (HBeAb) négatif ou manquant au départ.

Changements imprimés os. os minéraux densité imprimés Étude 4018

La variation moyenne en pourcentage de la DMO entre le départ et la semaine 48, évaluée par DXA, était de +1,7 % avec ténofovir alafénamide contre -0,1 % avec le ténofovir disoproxil au niveau du rachis lombaire et +0,7 % contre -0,5 % au niveau de la hanche totale. Des baisses de DMO supérieures à 3 % au niveau de la colonne lombaire ont été expérimenté par 4% de ténofovir alafénamide patients. patients et 17% de ténofovir disoproxil patients. patients à Semaine 48. Des baisses de DMO supérieures à 3 % au niveau de la hanche totale ont été observées chez 2 % des patients traités par ténofovir alafénamide. patients. patients et 12% de ténofovir disoproxil patients. patients à la semaine 48.

Au cours de la phase ouverte, pourcentage de variation moyenne de la DMO entre l'inclusion et la semaine 96 chez les patients qui resté sous ténofovir alafénamide était de +2,3% au niveau du rachis lombaire et de +1,2% au niveau de la hanche totale, contre +1,7% au rachis lombaire et +0,2% au niveau de la hanche totale chez ceux qui sont passés du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide à la semaine 48.

Changements imprimés rénal. rénal laboratoire des tests. des tests imprimés Étude

4018

La variation médiane du DFGe par la méthode Cockcroft-Gault entre le départ et la semaine 48 était de +2,2 mL par minute dans le groupe ténofovir alafénamide et -1,7 ml par minute chez ceux recevant du ténofovir disoproxil. À la semaine 48, il y a eu une augmentation médiane de la créatinine sérique par rapport aux valeurs initiales chez les patients randomisés pour poursuivre le traitement par ténofovir disoproxil (0,01 mg/dL), par rapport à une médiane diminuer depuis ligne de base. parmi ceux OMS étaient commuté grand ténofovir alafénamide (-0,01 mg/dL).

Au cours de la phase ouverte, la variation médiane du DFGe entre l'inclusion et la semaine 96 était de 1,6 mL/min chez patients qui sont restés sous ténofovir alafénamide, contre +0,5 mL/min chez les patients qui ont changé du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide à la semaine 48. La variation médiane des taux sériques la créatinine entre le départ et la semaine 96 était de -0,02 mg/dL chez ceux qui sont restés sous ténofovir alafénamide, comparativement à -0,01 mg/dL chez ceux qui sont passés du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide à la semaine 48.

Changements imprimer lipides laboratoire des tests. des tests imprimer Étude 4018

Modifications entre les valeurs initiales en double aveugle et les semaines 48 et 96 du cholestérol total, du cholestérol HDL, Cholestérol LDL, les triglycérides, et total. total cholestérol grand HDL rapport. rapport sont présenté imprimer Tableau 9.

Tableau 9 : Médian Changements imprimer Lipides Laboratoire Essais à Semaine 48 et Semaine 96

	TAF (N=236)	TAF (N=226)	TAF-TAF (N=220)	TDF (N=230)	TDF (N=222)	TDF-TAF (N=219)
	Référence	Semaine 48	Semaine 96	Référence	Semaine 48	Semaine 96
	(T1, Q3) (mg/dL)	Médian changer ^{un} (Q1, Q3) (mg/dL)	Médian changeme nt (T1, Q3) (mg/dL)	(T1, Q3) (mg/dL)	Médian changer ^{un} (Q1, Q3) (mg/dL)	Médian changeme nt (T1, Q3) (mg/dL)
Total Cholestérol (à jeun)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (d'abord , 28)
HDL-cholestérol (à jeun)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, dix)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
Cholestérol LDL (à jeun)	102 (87 123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (quatre -vingt sept, 120)	d'abord (-8, douzième)	14 (3, 27)
Triglycérides (à jeun) ^b	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Total Cholestérol grand HDL rapport. rapport	3.4 (2.9, 4.2)	0,2 (-0,1, 0,5)	0,0 (-0,3, 0,3)	3.4 (2.9, 4.2)	0,0 (-0,3, 0,3)	0,0 (-0,3, 0,3)

TDF = ténofovir

disoproxil TAF =

ténofovir alafénamide

- a. La valeur P a été calculée pour la différence entre les groupes TAF et TDF à la semaine 48, à partir du test Wilcoxon Rank Sum. et était soudainement significatif. significatif ($p < 0,001$) pour la médiane changements. changements (T1, Q3) de ligne de base. imprimer total. total cholestérol, HDL-cholestérol, Cholestérol LDL, triglycérides et total. total cholestérol grand HDL rapport.
- b. Le nombre de patients traités par les triglycérides (à jeun) pour le groupe TAF était N = 235 au départ, N = 225 à la semaine 48 et N = 218 pour TAF-TAF groupe à Semaine 96.

Rénal et/ou hépatique déficience Étude 4035

L'étude 4035 était une étude clinique ouverte visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du passage d'un autre régime antiviral au ténofovir alafénamide chez les patients infectés par le VHB virologiquement supprimés. La partie A de l'étude incluait des patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (DFGe de Cockcroft- Méthode Gault entre 15 et 59 mL/min ; Cohorte 1, N = 78) ou ESRD (eGFR par Cockcroft-Gault méthode. méthode < 15 ml/min) sur hémodialyse (Cohorte 2, N = 15). Partie B de le étudier.étudier inclus patients. patients (N = 31) présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh au moment du dépistage ou à un histoire.histoire du CPT score. score ≥ 7 avec n'importe quel CPT score. score \leq douzième lors de la projection).

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients avec un ADN du VHB < 20 UI/mL à la semaine 24. Secondaire efficacité points de terminaison à Semaines 24 et 96 inclus le proportion. proportion de patients. patients avec VHB ADN

< 20 UI/mL et cible détectée/non détectée (c'est-à-dire < LLOD), la proportion de patients présentant une chimieréponse (ALT normale et ALT normalisée), la proportion de patients présentant une réponse sérologique (perte de l'AgHBs et séroconversion en anti-HBs et perte de l'AgHBe et séroconversion en anti-HBe chez Patients AgHBe positifs) et changement par rapport aux valeurs initiales du CPT et du modèle pour la maladie hépatique terminale (MELD) scores. scores pour le foie patients handicapés en partie B.

Rénal affaibli adulte patients. patients imprimer Étude 4035, Partie UN

Au départ, 98 % (91/93) des patients de la partie A avaient un ADN du VHB < 20 UI/mL et 66 % (61/93) avaient un niveau d'ADN du VHB indétectable. L'âge médian était de 65 ans, 74 % étaient des hommes, 77 % étaient

Ténofovir alafénamide 25 mg

asiatiques, 16 % étaient Blancs et 83 % étaient négatifs pour l'AgHBe. Les antiviraux oraux les plus couramment utilisés contre le VHB incluait le ténofovir disoproxil (N = 58), la lamivudine (N = 46), l'adéfovir dipivoxil (N = 46) et entécavir (N = 43). Au départ, 97 % et 95 % des patients avaient un taux d'ALT \leq LSN d'après les résultats du laboratoire central. critères et critères AASLD 2018, respectivement ; le DFGe médian selon Cockcroft-Gault était de 43,7 mL/min (45,7 mL/min dans la cohorte 1 et 7,32 mL/min dans la cohorte 2) ; et 34 % des patients avaient des antécédents de cirrhose.

Traitement résultats de *Étude 4035* Partie UN à Semaines 24 et 96 sont présentés dans le Tableau dix.

Tableau dix: Efficacité Paramètres pour Rénal Avec facultés affaiblies Les patients à Semaines 24 et 96

	Cohorte 1a - (N=78)		Cohorte 2b - (N=15)		Total (N=93)	
	Semaine 24	Semaine 96	Semaine 24	Semaine 96	Semaine 24	Semaine 96 jours
VHB ADN ^c						
VHB ADN < 20 UI/mL	76/7 8 (97,4 %)	65/7 8 (83,3 %)	15/1 5 (100,0 %)	13/1 5 (86,7 %)	91/9 3 (97,8 %)	78/9 3 (83,9 %)
ALT^c -						
normale (centrale Laboratoire)	72/7 8 (92,3 %)	64/7 8 (82,1 %)	14/1 5 (93,3 %)	13/1 5 (86,7 %)	86/9 3 (92,5 %)	77/9 3 (82,8 %)
ALT normale (AASLD) ^e	68/7 8 (87,2 %)	58/7 8 (74,4 %)	14/1 5 (93,3 %)	13/1 5 (86,7 %)	82/9 3 (88,2 %)	71/9 3 (76,3 %)

a. Partie UN Cohorte d'abord comprend patients. patients avec modéré/modéré ou rénale grave déficience

Ténofovir alafénamide 25 mg

- b. Partie UN Cohorte 2 inclut les patients avec IRT sur hémodialyse
- c. Manquant = Échec analyse analyse
- d. Le dénominateur comprend douzième patients. patients (11 pour Cohorte d'abord et d'abord pour Cohorte 2) OMS prématurément cesser étudier.étudier drogues.
- e. 2018 Américain Association de le Étude de Foie Maladies (AASLD) critères.critères

Hépatique affaibli adulte patients. patients imprimer Étude 4035, Partie B

Au départ, 100 % (31/31) des patients de la partie B avaient un ADN du VHB < 20 UI/mL et 65 % (20/31) avait un niveau d'ADN du VHB indétectable.

L'âge médian était de 57 ans (19 % ≥ 65 ans), 68 % étaient des hommes, 81 % étaient asiatiques, 13 % étaient blancs et 90 % étaient négatifs pour l'AgHBe. Le VHB le plus couramment utilisé Les médicaments antiviraux oraux comprenaient le ténofovir disoproxil (N = 21), la lamivudine (N = 14), l'entécavir (N = 14) et l'adéfovir dipivoxil (N = 10). Au départ, 87 % et 68 % des patients avaient un taux d'ALT ≤ LSN, d'après critères du laboratoire central et critères AASLD 2018, respectivement ; DFGe médian par Cockcroft-Gault était de 98,5 ml/min ; 97 % des patients avaient des antécédents de cirrhose, le score CPT médian (intervalle) était de 6 (5-10), et médiane (plage) MELD le score était 10 (6-17).

Traitement résultats de *Étude 4035* Partie B à Semaines 24 et 96 sont présenté imprimer Tableau 11.

Tableau 11 : Efficacité Paramètres pour Hépatique Avec facultés affaiblies Les patients à Semaines 24 et 96

	Partie B (N=31)	
	Semaine 24	Semaine 96b -
VHB ADN^{un}		
VHB ADN < 20 UI/mL	31/31 (100,0%)	24/31 (77,4%)
ALT^{une} -		
chose ALT (Central Laboratoire)	26/31 (83,9%)	22/31 (71,0%)
chose ALT (AASLD) ^c	25/31 (80,6%)	18/31 (58,1%)
CPT et FUSION Score		
Signifier changer.changer depuis Référence imprimer CPT Score (DAKOTA DU SUD)	0 (1.1)	0 (1.2)
Signifier changer.changer depuis Référence imprimer FUSION Score (DAKOTA DU SUD)	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Enfant-Pugh Turcotte;

Ténofovir alafénamide 25 mg

FUSION = Modèle pour Étape finale Foie Maladie

- a. Manquant = Échec analyse analyse
- b. Le dénominateur comprend 6 patients. patients OMS prématurément cesser étudier.étudier drogues. drogues
- c. 2018 Américain Association de le Étude de Foie Maladies (AASLD) critères.critères

Changements imprimer lipides laboratoire des tests. des tests imprimer Étude 4035

Légères augmentations médianes entre le départ et la semaine 24 et la semaine 96 du cholestérol total, du cholestérol HDL, Cholestérol LDL, triglycérides et rapport cholestérol total/HDL chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques.les déficiences sont cohérentes par rapport aux résultats observés dans d'autres études impliquant le passage à ténofovir alafénamide (voir rubrique 5.1 pour *les études 108, 110 et 4018*), alors qu'exempté de Les valeurs de base du cholestérol total, du cholestérol LDL, des triglycérides et du rapport cholestérol total/HDL étaient observé. observé imprimer patients. patients avec IRT sur hémodialyse à Semaine 24 et Semaine 96.

Pédiatrique population.population

Dans *l'étude 1092*, l'efficacité et l'innocuité du ténofovir alafénamide ont été évaluées dans une étude randomisée,étude clinique en double aveugle, contrôlée par placebo, menée auprès de personnes naïves et ayant déjà reçu un traitement Infecté par le VHB patients. patients entre.entre le âges. âges de douzième grand < 18 années années pesée. pesée \geq 35 kg (Cohorte d'abord; N=47

ténofovir alafénamide, N = 23 placebo) et 6 à < 12 ans pesant \geq 25 kg (cohorte 2, groupe 1 ; N = 12ténofovir alafénamide, N = 6 placebo). Les patients ont été randomisés pour recevoir du ténofovir alafénamide ou placebo grand correspondre. une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement. Référence données démographiques et VHB maladie caractéristiques. étaient comparable entre les deux bras de traitement ; 58 % étaient des hommes, 66 % étaient asiatiques et 25 % étaient blancs ; 7 %, 23 %, 24 % et 44 % avaient

Ténofovir alafénamide 25 mg

respectivement les génotypes A, B, C et D du VHB. Dans l'ensemble, 99 % étaient des personnes AgHBe. positif. Au départ, l'ADN médian du VHB était de 8,1 log₁₀ UI/mL, l'ALT moyenne était de 107 U/L, la valeur médiane L'AgHBs était de 4,5 log₁₀ UI/mL. Le traitement antérieur comprenait des antiviraux oraux (23 %), dont l'entécavir. (N = 10), lamivudine (N = 12) et ténofovir disoproxil (N = 3) et/ou interférons (15 %). Après avoir reçu traitement en double aveugle pendant 24 semaines (soit ténofovir alafénamide, soit placebo), patients renouvelés avec aucune interruption en traitement en ouvert ténofovir alafénamide.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients présentant un ADN plasmatique du VHB < 20 UI/mL à Semaine 24. Les critères d'efficacité supplémentaires comprenaient la modification par rapport à la valeur initiale de l'ADN du VHB et de l'ALT, ALT normalisation, AgHBe perte et séroconversion, et AgHBs perte. perte et séroconversion.

Traitement résultats de *Étude 1092* à Semaine 24 et Semaine 48 sont présenté imprimer Tableau douzième et Tableau 13.

Tableau douzième: Efficacité Paramètres pour Pédiatrique Les patients à Semaine 24

	TAF			Placebo		
	Cohorte 1 (N=47)	Cohorte 2 Groupe 1 (N=12)	Total (N=59)	Cohorte 1 (N=23)	Cohorte 2 Groupe 1 (N=6)	Total (N=29)
VHB ADN						
VHB ADN < 20 UI/mL ^a	10/47 (21%)	1/12 (8%)	11/59 (19%)	0/23 (0%)	0/6 (0%)	0/29 (0%)
Signifier (DAKOTA DU SUD) changer.changer depuis ligne de base. imprimer VHB ADN (journal ¹⁰ UI/mL)	-5.04 (1544)	-4,76 (1466)	-4,98 (1 520)	-0,13 (0,689)	0,00 (0,346)	-0,10 (0,636)
ALT						
Médian (T1, Q3) changer.changer depuis ligne de base. imprimer ALT (U/L)	-32,0 (-63,0, -13.0)	-29,0 (-81,0, -5.5)	-32,0 (-65,0, -7.0)	1.0 (-10,0, 25,0)	-12,0 (-22,0, -2.0)	-2,5 (-15,0, 22.0)
Normalisé ALT (Central Laboratoire) ^{a,b}	28/42 (soixante-sept%)	7/10 (70%)	35/52 (soixante-sept%)	1/21 (5%)	0/6	1/27 (4%)
Normalisé ALT (AASLD) ^{a,c,d}	20/46 (44%)	5/10 (50%)	25/56 (45%)	0/22	0/6	0/28 (0%)
Sérologie ^e						
AgHBe Perte et Séroconversion ^{a,f}	3/46 (7%)	1/12 (8%)	4/58 (7%)	1/23 (4%)	0/6 (0%)	1/29 (3%)

TAF = ténofovir alafénamide

a. Manquant = Échec analyse analyse

b. La population utilisée pour l'analyse de la normalisation de l'ALT comprenait uniquement les patients avec une ALT supérieure à la LSN du système central. plage de laboratoire au départ. Les LSN du laboratoire central pour l'ALT sont les suivantes : 34 U/L pour les femmes âgées de 2 ans ou plus ou les hommes.vieilli 1-9 ans et 43 U/L pour les hommes vieilli plus de 9 ans années.

c. La population utilisée pour l'analyse de la normalisation de l'ALT comprenait uniquement les patients dont l'ALT était supérieure à la LSN de l'AASLD.critères.critères (30 U/L pour mâles et basé sur les femmes sur la gamme pour pédiatrique participants) à ligne de base.

d. Américain Association de le Étude de Foie Maladies (AASLD) critères.

Ténofovir alafénamide 25 mg

- e. Non patiente. patiente imprimer soit. soit groupe. groupe avait AgHBs perte. perte ou séroconversion à Semaine 24.
- f. La population utilisée pour l'analyse sérologique comprenait uniquement les patients avec un antigène (AgHBe) positif et un anticorps (HBeAb) négatif ou manquant au départ.

Tableau 13 : Efficacité Paramètres pour Pédiatrique Les patients à Semaine 48

	TAF			Placebo rouler. rouler sur grand TAF		
	Cohorte 1 (N=47)	Cohorte 2 Groupe 1 (N=12)	Total (N=59)	Cohorte 1 (N=23)	Cohorte 2 Groupe 1 (N=6)	Total (N=29)
VHB ADN						
VHB ADN < 20 UI/mL ^a	19/47 (40%)	3 décembre (25%)	22/59 (37%)	5/23 (22%)	1/6 (17%)	29/06 (21%)
Signifier (DAKOTA DU SUD) changer.changer depuis ligne de base. imprimer VHB ADN (journal ¹⁰ UI/mL)	-5,65 (1779)	-5,88 (0,861)	-5,70 (1626)	-5,06 (1703)	-4,16 (2445)	-4,88 (1867)
ALT						
Médian (T1, Q3) changer.changer depuis ligne de base. imprimer ALT (U/L)	-38,0 (-70,0, -12,0)	-30,0 (-82,0, -2,5)	-37,0 (-70,0, -8,0)	-26,0 (-55,0, -9,0)	-30,5 (-53,0, -12,0)	-26 (-54,0, -12,0)
Normalisé ALT (Central Laboratoire) ^{a,b}	33/42 (79%)	7/10 (70%)	40/52 (77%)	13/21 (62%)	4/6 (soixante-sept%)	17/27 (63%)
Normalisé ALT (AASLD) ^{a,c,d}	25/46 (54%)	5/10 (50%)	30/56 (54%)	22/09 (41%)	2/6 (33%)	28/11 (39%)
Sérologie ^e						
AgHBe Perte et Séroconversion ^{a,f}	7/46 (15%)	3 décembre (25%)	10/58 (17%)	2/23 (9%)	0/6 (0%)	2/29 (7%)

TAF = ténofovir alafénamide

a. Manquant = Échec analyse analyse

Ténofovir alafénamide 25 mg

- b. La population utilisée pour l'analyse de la normalisation de l'ALT comprenait uniquement les patients avec une ALT supérieure à la LSN du système central. plage de laboratoire au départ. Les LSN du laboratoire central pour l'ALT sont les suivantes : 34 U/L pour les femmes âgées de 2 ans ou plus ou les hommes. vieilli 1-9 ans et 43 U/L pour les hommes vieilli plus de 9 ans années.
- c. La population utilisée pour l'analyse de la normalisation de l'ALT comprenait uniquement les patients dont l'ALT était supérieure à la LSN de l'AASLD. critères. critères (30 U/L pour mâles et basé sur les femmes sur la gamme pour pédiatrique participants) à ligne de base.
- d. Américain Association de le Étude de Foie Maladies (AASLD) critères.
- e. Non patiente. patiente imprimer soit. soit groupe. groupe avait AgHBs perte. perte ou séroconversion à Semaine 48.
- f. La population utilisée pour l'analyse sérologique comprenait uniquement les patients avec un antigène (AgHBe) positif et un anticorps (HBeAb) négatif ou manquant au départ.

Changements imprimer os. os minéraux densité imprimer Étude 1092

Parmi les patients traités par ténofovir alafénamide et placebo, l'augmentation moyenne en pourcentage La DMO entre le départ et la semaine 24 était de +1,6 % (N=48) et de +1,9 % (N=23) pour la colonne lombaire, et de +1,9 % (N=50) et +2,0 % (N=23) pour tout le corps, respectivement. À la semaine 24, changements moyens par rapport à la valeur initiale Les scores Z de DMO étaient de +0,01 et -0,07 pour la colonne lombaire, et de -0,04 et -0,04 pour l'ensemble du corps, pour le ténofovir alafénamide et placebo groupes, respectivement.

Dans la phase ouverte, pourcentage moyen d'augmentation de la DMO entre l'inclusion et la semaine 48 pour la colonne lombaire et corps entier était de +3,8 % (N=52) et de +3,0 % (N=54) chez les patients restés sous ténofovir. alafénamide, contre +2,8 % (N=27) et +3,7 % (N=27) chez ceux qui sont passés du placebo au ténofovir alafénamide à Semaine 24, respectivement. À Semaine 48, signifier changements. changements depuis ligne de base. Les scores DMO-Z pour la colonne lombaire et le corps entier étaient de -0,05 et de -0,15 pour les patients restés sous traitement. ténofovir alafénamide, contre -0,12 et -0,07 pour ceux qui sont passés au ténofovir alafénamide,

Ténofovir alafénamide 25 mg

respectivement.

Des baisses de DMO de 4 % ou plus au niveau de la colonne lombaire et dans tout le corps à la semaine 24 et à la semaine 48 sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Diminution de la densité minérale osseuse de 4 % ou plus chez les patients pédiatriques à la 24e semaine et 48 (Entier Corps/colonne lombaire DXA Analyse Ensemble)

	TAF			Placebo rouler. rouler sur grand TAF à Semaine 24		
	Cohorte 1 (N=44 une)	Cohorte 2 Group e 1 (N=1 2)	Tota l (N=5 6)	Cohorte 1 (N=21)	Cohorte 2 Group e 1 (N=6)	Tota l (N=2 7)
Semaine 24						
Entier corps à moins 4% diminuer ^b	0/39	1er novembre (9,1%)	1/50 (2,0 %)	0/18	0/5	0/23
Lombaire colonne vertébrale à moins 4% diminuer ^c	0/37	3 novembre (27,3%)	3/48 (6,3 %)	0/18	0/5	0/23
Semaine 48						
Entier corps à moins 4% diminuer ^b	1/42 (2,4 %)	0/12	1/54 (1,9 %)	1/21 (4,8 %)	0/6	1/27 (3,7 %)
Lombaire colonne vertébrale à moins 4% diminuer ^c	0/40	2 décembre (16,7%)	2/52 (3,8 %)	0/21	1/6 (16,7%)	1/27 (3,7 %)

TAF = ténofovir alafénamide

Dénominateur est le numéro de patients. patients avec non manquant post-baseline valeurs.

- N=42 pour Lombaire Colonne vertébrale DXA Analyse Ensemble imprimer Cohorte d'abord TAF
- Seuls les patients présentant une densité minérale osseuse du corps entier non manquante au départ ont été inclus dans l'étude DXA du corps entier. Analyse Ensemble.
- Seuls les patients présentant une densité minérale osseuse de la colonne lombaire non manquante au départ ont été inclus dans l'étude DXA de la colonne lombaire. Analyse Ensemble.

5.2 Pharmacocinétique propriétés. propriétés

Absorption

Après administration orale de ténofovir alafénamide à jeun chez des patients adultes présentant chronique hépatite B. pic.pic plasma. concentré de ténofovir alafénamide étaient observé. observé environ 0,48 heure après l'administration. Basé sur une analyse pharmacocinétique de population de phase 3 chez les patients avec chronique hépatite B. signifier stable. stable état. état ASC₀₋₂₄ pour ténofovir alafénamide (N = 698) et ténofovir (N = 856) étaient respectivement de 0,22 µg·h/mL et 0,32 µg·h/mL. C_{max} à l'état d'équilibre pour le ténofovir l'alafénamide et le ténofovir étaient respectivement de 0,18 et 0,02 µg/mL. Par rapport aux conditions de jeûne, le administration de un célibataire dose. dose de ténofovir alafénamide avec un haut gras. gras repas. repas résulte en un

Augmentation de 65 % de

l'exposition au ténofovir alafénamide.

Distribution

La liaison du ténofovir alafénamide aux protéines plasmatiques humaines dans les échantillons prélevés au cours des études cliniques études était d'environ 80 %. La liaison du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7 % et est indépendant de concentration sur le plage. de 0,01-25 µg/mL.

Biotransformation

Métabolisme est un majeur. majeur éliminer voie. voie pour ténofovir alafénamide imprimer les humains, les humains comptabilité pour > 80 % d'une dose orale. Des études *in vitro* ont montré que le ténofovir alafénamide est métabolisé en ténofovir (métabolite majeur) par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes ; et par la cathepsine A en périphérie cellules mononucléées du sang (PBMC) et macrophages. *In vivo*, le ténofovir alafénamide est hydrolysé dans les cellules pour former du ténofovir (métabolite majeur), qui est phosphorylé en métabolite actif, ténofovir diphosphate.

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas métabolisé par le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 ou CYP2D6. Ténofovir alafénamide est au minimum métabolisé par CYP3A4.

Élimination

L'excrétion rénale du ténofovir alafénamide intact est une voie mineure avec < 1 % de la dose éliminée. dans les urines. Le ténofovir alafénamide est principalement éliminé après métabolisme en ténofovir. Ténofovir alafénamide et ténofovir avoir un médiane. médiane plasma. demi-vie de 0,51 et 32.37 heures, respectivement.

Le ténofovir est éliminé de l'organisme par les reins, à la fois par filtration glomérulaire et par voie active. tubulaire sécrétion.

Linéarité/non-linéarité

Les expositions au ténofovir alafénamide sont proportionnelles à la

dose sur la plage de doses allant de 8 à 125 mg. Pharmacocinétique

dans des populations particulières*Âge, genre et éthiopien*

Aucune différence significative de pharmacocinétique en fonction de l'âge ou de l'origine ethnique n'a été observée. identifié. Les différences de pharmacocinétique selon le sexe n'ont pas été considérées comme ayant été examinées.pertinent.

Hépatique déficience

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, les concentrations plasmatiques totales de ténofovir alafénamide et ténofovir sont inférieurs à ceux observés chez les patients ayant une fonction hépatique normale. Une fois corrigé pour liaison aux protéines, concentrations plasmatiques non liées (libres) de ténofovir alafénamide dans les cas déficience et hépatique normale fonction sont similaire.

Rénal déficience

Aucune différence significative dans la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou du ténofovir n'a été observée. observé. observé entre.entre en bonne santé patients. patients et patients. patients avec sévère.sévère rénal. rénal déficience (estimé ClCr > 15 mais < 30 ml/min) imprimer études de ténofovir alafénamide (Tableau 15).

Expositions au ténofovir chez les patients atteints d'IRT (clairance de la créatinine estimée < 15 ml/min) sur hémodialysés chroniques qui ont reçu du ténofovir alafénamide (N = 5) étaient significativement plus élevés que chez les patients. patients avec chose rénal. rénal fonction (Tableau 15). Non concernant pertinent différences imprimer ténofovir

Ténofovir alafénamide 25 mg

La pharmacocinétique de l'alafénamide a été observée chez des patients atteints d'IRT sous hémodialyse chronique, comme par rapport à ceux avec des normales fonction rénale.

Tableau 15 : Pharmacocinétique du ténofovir alafénamide et de son métabolite ténofovir chez les patients avec Rénal Impact comme Par rapport grand Les patients avec Rénal normal Fonction

	AUC (mcg · heure par ml) Signifier (CV%)		
Créatinine estimée Déchargement ^{un}	chose rénal. rénal fonction ≥ 90 ml par minute (N = 13) ^b	Insuffisance rénale sévère 15-29 ml par minute minute (N = 14) ^b	IRT sur hémodialyse < 15 ml par minute (N = 5) ^c
Ténofovir alafénamide	0,27 (49.2) ^d	0,51 (47.3) ^d	0,30 (26.7) ^e
Ténofovir	0,34 (27.2) ^d	2.07 (47.1) ^d	18,8 (30.4) ^f

CV = coefficient de variation. variation

a. Par Cockcroft-Gault méthode.

b. Pharmacocinétique évaluée avec une dose unique de ténofovir alafénamide 25 mg chez des patients ayant une fonction rénale normale et chez des patients présentant sévère. sévère rénal. rénal déficience en étude GS-US-120-0108.

c. La pharmacocinétique a été évaluée avant l'hémodialyse après l'administration de doses multiples de ténofovir alafénamide à 25 mg dans 5 groupes VHB-infecté. infecté patients. patients imprimer Étude GS-US-320-4035. Ces patients avait un médiane. médiane ligne de base. DFGe par Cockcroft-Gault de 7.2 mL/min (plage, 4,8 grand 12.0).

d. AUC_{inf}.

e. AUC_{dernière}.

f. ASC_{tau}.

Pédiatrique population. population

La pharmacocinétique à l'état d'équilibre du ténofovir alafénamide et de son métabolite ténofovir a été évaluée chez Patients pédiatriques infectés par le VHB

Ténofovir alafénamide 25 mg

âgés de 12 à < 18 ans pesant ≥ 35 kg et de 6 à < 12 ans pesant ≥ 25 kg (Tableau 16).

Tableau 16 : Pharmacocinétique du ténofovir alafénamide et de son métabolite ténofovir dans Pédiatrique Les patients Âgé de 6 à < 18 Années et Adultes

Paramètres Signifier (CV%)	6 grand < douzième ans pesée. pesée ≥ 25 kg ^{par}		douzième gros < 18 années années vieux vieux pesée. pesée ≥ 35 kg ^{par}		Adultes ^b	
	TAF	Ténofovir	TAF	Ténofovir	TAF	Ténofovir
C_{max} (µg/mL)	0,185 (77,7)	0,017 (19 juillet)	0,169 (80,9)	0,015 (27.4)	0,178 (53.4)	0,017 (35.2)
ASC_{tau} (µg·h/mL)	0,206 (61,3)	0,298 (23.1)	0,215 (91,3)	0,251 (23.6)	0,216 (66,6)	0,322 (31,5)
C_{creux} (µg/mL)	N / A	0,010 (29,5)	N / A	0,009 (25.6)	N / A	0,011 (33,0)

CV = coefficient de variation; variation; TAF= ténofovir l'alafénamide; N / A = pas en vigueur

- a. Population Dérivé PK paramètres.paramètres depuis *Etude 1092* (6 grand < douzième années années vieux vieux pesée. pesée ≥ 25 kg, N = 12 ; douzième grand < 18 années années vieux vieux pesée. pesée ≥ 35 kg, N=47).
- b. Population Dérivé PK paramètres.paramètres depuis *Études 108 et 110* (TAF : N=698, Ténofovir : N = 856).

5.3 Préclinique sécurité données. données

Des études non cliniques chez le rat et le chien ont révélé que les os et les reins étaient les principaux organes cibles de la toxicité. Une toxicité osseuse a été observée sous la forme d'une réduction de la DMO chez les rats et les chiens exposés au ténofovir au moins quatre fois supérieurs à ceux attendus après l'administration de ténofovir alafénamide. Une infiltration minime de des histiocytes étaient présents dans l'œil de chiens exposés au ténofovir alafénamide et au ténofovir environ 4 et 17 fois supérieures, respectivement, à celles attendues après l'administration de ténofovir alafénamide.

Ténofovir alafénamide était pas mutagène ou clastogène imprimer conventionnel génotoxique essais.

Parce que l'exposition au ténofovir est plus faible chez les rats et les souris après le ténofovir alafénamide administration par rapport au ténofovir disoproxil, études de cancérogénicité et étude péri-postnatale chez le rat étaient mené seulement.seulement avec ténofovir disoproxil. Non spécial danger pour les humains. était révélé. révélé imprimer études conventionnelles du potentiel cancérogène du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) et de sa toxicité pour la reproduction et développement. avec ténofovir disoproxil (comme fumarate) ou ténofovir alafénamide.

Les études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur l'accouplement, la fertilité, la grossesse ou paramètres fœtaux. Cependant, le ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des rats dans un étude de toxicité péri-postnatale à des doses toxiques pour la mère. Une étude de cancérogénicité orale à long terme chez la souris a montré une faible incidence de tumeurs duodénales, considérée comme probablement liée à des concentrations locales élevées dans le tractus gastro-intestinal à la dose élevée de 600 mg/kg/jour. Le mécanisme de formation des tumeurs chez souris et pertinence potentielle pour les humains est incertain.

6. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS**6.1 Liste de excipients**Comprimés noyau.noyau

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
(E460(i))Croscarmellose
sodique (E468) Magnésium
stéarate (E470b)

Pelliculage

Alcool polyvinylique
(E1203)Dioxyde de
titane (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)
Fer oxyde jaune.jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

6.3 Étagère la vie.la vie

4 années. années.

6.4 Spécial précautions pour stockage

Magasin imprimer le d'origine.d'origine paquet. paquet imprimer commande.
commande grand protéger. protéger depuis l'humidité. Garder le bouteille.
bouteille fermement fermé.fermé.

6.5 Nature et contenu. contenu de récipient

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD), fermés par un fil continu en polypropylène, capuchon à l'épreuve des enfants, doublé d'une doublure en aluminium activée par induction. Chaque bouteille contient silice Gel déshydratant et bobine de polyester.

Les présentations suivantes sont disponibles : emballages extérieurs contenant 1 flacon de 30 comprimés pelliculés et extérieur. extérieur cartons contenant 90 (3 bouteilles de 30) comprimés pelliculés.

Pas tous pack. pack tailles.tailles couture beige commercialisé.

6.6 Spécial précautions pour élimination

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.exigences.

ANNEXE II

- A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS
CONCERNANT LA FOURNITURE ET UTILISER**

- B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DU
COMMERCIALISATION AUTORISATION**

- C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS
CONCERNANT L'UTILISATION SÛRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT PRODUIT**

A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé du produit). Caractéristiques, paragraphe 4.2).

B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATIONAUTORISATION

- **Périodique sécurité mettre à jour. mettre à jour rapports. rapports (PSUR)**

Les conditions de soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence (liste EURD) prévues à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et tout subséquent mises à jour. mises à jour publié le le européen médicaments portail Web.

C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ETEFFICACE UTILISATION DE LE MÉDICAL PRODUIT

- **Risque gestion plan. plan (PMR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAM) doit effectuer les activités de pharmacovigilance requises et interventions détaillées dans le PGR convenu présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché et tout accord ultérieur convenu mises à jour. mises à jour de la RMP.

Un mis à jour. mis à jour PGR devrait. devrait beige soumis :

- À le demande.demande de le européen Médicaments Agence;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment à la suite de nouvelles informations reçus pouvant entraîner une modification significative du profil bénéfice/risque ou résultant de un important. important (pharmacovigilance ou risque minimisation) jalon être.être atteint.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET EMBALLER

BROCHURE

A. ÉTIQUETAGE

Ténofovir alafénamide 25 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE AND CARTON LABELLING

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TENOFRA 25 mg
comprimés pelliculés
ténofovir alafénamide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient du fumarate de ténofovir alafénamide équivalent à 25 mg de ténofovir.alafénamide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Conteneurs lactose monohydraté. Voir brochure pour plus loin. plus loin informations.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 pelliculé comprimés.

90 (3 bouteilles de 30) pelliculé comprimés.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Ténofovir alafénamide 25 mg

Lisez la notice avant

utilisation.Oral utiliser.

Exigible pas avaler.avalé déshydratant.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Garder dehors de la vue. vue et atteindre.atteindre de les enfants.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP.

Ténofovir alafénamide 25 mg

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Magasin imprimer le d'origine.d'origine paquet. paquet imprimer commande.
commande grand protéger. protéger depuis l'humidité. Garder le bouteille.
bouteille fermement fermé.fermé.

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS
OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF
APPROPRIATE**

B. EMBALLER BROCHURE

**Emballer dépliants : Information pour le
patiente. patiente**

TENOFRA 25 mg pelliculé comprimés
ténofovir alafénamide

**Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer
à prendre ce médicament car il contient important. important**

Information pour Toi.

- Garder ce brochure. Toi couture besoin. besoin grand lire il encore.
- Si Toi avoir n'importe quel. n'importe quel plus loin. plus loin des questions, des questions demander. demander ton médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit uniquement. Ne pas le transmettre à d'autres. Cela pourrait leur nuire, même si leurs signes de maladie sont le Pareil pareil comme le vôtre.
- Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut tout possible côté effets non listé dans ce brochure. Voir Section 4.

Quoi est imprimer ce brochure

1. Quoi TENOFRA est et quoi il est utilisé. utilisé pour
2. Quoi Toi besoin. besoin grand savoir avant Toi prendre TENOFRA
3. Comment grand prendre TENOFRA
4. Possible côté effets
5. Comment grand magasin. magasin TENOFRA
6. Contenu de le pack. pack et autre informations. informations

**Si TENOFRA a a été prescrit pour ton enfant, s'il te plaît remarque.
remarque que tous le informations. informations imprimer ce brochure est
adressée à ton enfant. enfant (imprimer ce cas. cas s'il te plaît lire "ton
enfant" plutôt de toi").**

1. Quoi TENOFRA est et quoi il est utilisé.utilisé pour

TENOFRA contient le principe actif *ténofovir alafénamide*. Il s'agit d'un *médicament antiviral*, connu sous le nom de *nucléotides. nucléotides inverse transcriptase inhibiteur* (NtRTI).

TENOFRA est utilisé pour **traiter l'hépatite B chronique (à long terme)** chez les adultes et les enfants de 6 ans et plus.plus vieux OMS peser à moins 25 kg. Hépatite B est un infection affectant le foie causé. causé par le Virus de l'hépatite B. Chez les patients atteints d'hépatite B, ce médicament contrôle l'infection en arrêtant le virus depuis se multipliant.

2. Quelles sont les informations à**connaître avant de prendre TENOFRA ?****Exigible ne prends pas TENOFRA**

- **si vous êtes allergique** au ténofovir alafénamide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (répertorié à la rubrique 6).

☐ Si cela vous concerne, **ne prenez pas TENOFRA et informez-**

en immédiatement votre médecin.Avertissements et**précautions**

- **Faites attention à ne pas transmettre votre hépatite B à d'autres**

personnes. Vous pouvez toujours infecter les autres quand prendre ce médicament. Ce médicament ne réduit pas le risque de transmission de l'hépatite B à d'autres personnes, par contact sexuel ou par contamination sanguine. Vous devez continuer à prendre des précautions pour éviter ce. Discuter avec ton médecin les précautions nécessaires. nécessaire grand éviter. éviter infection autres.

- **Informez votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie.** Les patients atteints d'une maladie du foie, qui sont traités pour l'hépatite B avec des médicaments antiviraux, présentent un risque plus élevé de complications graves et potentiellement mortelles, complications hépatiques. Votre médecin devra peut-être effectuer des analyses de sang pour surveiller votre foie, fonction.
- **Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez souffert d'une maladie rénale ou si des tests ont montré des problèmes rénaux, avant ou pendant le traitement.** Avant de commencer le traitement et pendant le traitement par TENOFRA, votre médecin pourra vous prescrire des analyses de sang ou d'urine pour surveiller votre état de santé. reins Travail, travail.
- **Adressez-vous à votre médecin si vous souffrez également d'hépatite C ou D.** Ce médicament n'a pas été testé sur des patients atteints d'hépatite C ou D. Ce médicament n'a pas été testé sur des patients atteints d'hépatite C ou D. Ce médicament n'a pas été testé sur des patients atteints d'hépatite C ou D. Ce médicament n'a pas été testé sur des patients atteints d'hépatite C ou D.
- **Parlez à votre médecin si vous êtes également séropositif.** Si vous n'êtes pas sûr d'être séropositif, votre médecin devrait. devrait offrir. offre Toi VIH test. test avant Toi commencer prise ce médecine. médecine pour hépatite B.

□ Si n'importe quel. n'importe quel de ces appliquer grand Toi, **parle parle grand**

ton médecin avant prise TENOFRA.

Il est possible que vous ayez des problèmes rénaux si vous prenez TENOFRA sur une longue période.période.période de temps (voir *Avertissements et précautions*).

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants de moins de 6 ans ou pesant moins de 25 kg. Il a pas a été testé. testé imprimer les enfants.les enfants vieillissent moins.moins charbon 6 années années vieux vieux ou pesée. pesée moins.moins charbon 25 kg.

Problèmes osseux. Une perte de masse osseuse a été rapportée chez certains enfants ayant reçu TENOFRA. Les effets sur la santé osseuse à long terme et le risque futur de fracture chez les enfants sont incertains. Votre médecin va monitorer ce possible risque. Dites le vôtre médecin si n'importe quel. n'importe quel os. os douleur ou fractures se produire.

Autre médicaments et TENOFRA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médecine.médecine. TENOFRA peut interagir avec d'autres médicaments. En conséquence, les quantités de TENOFRA ou d'autres médicaments présents dans votre sang peuvent changer. Cela peut empêcher vos médicaments d'agir correctement ou peut faire n'importe quel côté effets pire.

Médicaments utilisé.utilisé imprimer traiter hépatite B infection

Toi devrait. devrait pas prendre ce médecine.médecine avec autre médicaments

Ténofovir alafénamide 25 mg

contenant :

- **ténofovir alafénamide**
- **ténofovir disoproxil**
- **adéfovir dipivoxil**

Autre types. types de médicaments

Parler grand ton médecin si Toi sont prise:

- **antibiotiques** utilisé.utilisé grand traiter. traiter bactérien. bactérien infections.infections y compris tuberculose, contenant :
 - la rifabutine, rifampicine ou rifapentine
- **antiviral médicaments utilisé.utilisé grand traiter. traiter VIH**, tel comme:
 - ritonavir ou cobicistat boosté le darunavir, lopinavir ou atazanavir
- **anticonvulsivants** utilisé.utilisé grand traiter. traiter épilepsie, tel comme:
 - la carbamazépine, l'oxcarbazépine, phénobarbital ou phénytoïne
- **à base de plantes remèdes** utilisé.utilisé grand traiter. traiter dépression. dépression et anxiété contenant :
 - St. Jean moût (*Hypericum perforant*)
- **antifongique médicaments** utilisé.utilisé grand traiter. traiter fongique infections, contenant :
 - kétoconazole ou itraconazole

☐ Dire ton médecin si Toi sont prise ces ou n'importe quel. n'importe quel autre médicaments.

Grossesse et allaitement maternel

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un bébé, demandez ton médecin ou pharmacien pour conseil avant prise ce médecine.médecine.

- Dire ton médecin immédiatement si Toi devenir enceinte. enceinte.
- **N'allaites pas pendant le traitement par TENOFRA.** Il est recommandé de ne pas allaiter grand éviter. éviter qui passe ténofovir alafénamide ou ténofovir grand le bébé à travers sein. du lait. du lait.

Conduite et en utilisant machines. machines

TENOFRA peut provoquer des étourdissements. Si vous ressentez des étourdissements lorsque vous prenez TENOFRA, ne conduisez pas et n'utilisez aucun médicament, outils ou des machines.

TENOFRA contient. contient lactose

Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant prise de cette médecine.

TENOFRA contient. contient sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, soit essentiellement « sans sodium ».

3. Comment grand prendre TENOFRA

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien si tu es pas certain.

La dose recommandée est **d'un comprimé une fois par jour avec de la nourriture.** Il est préférable de prendre TENOFRA avec de la nourriture pour obtenir les bons niveaux de substance active dans votre corps. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que votre médecin raconte. Habituellement ceci est pour au moins 6 gros douzième mois et continuez pour beaucoup années.

Si Toi prendre plus TENOFRA charbon Toi devrait. devrait

Si vous prenez accidentellement plus que la dose recommandée de TENOFRA, vous pourriez courir un risque accru de développer des effets secondaires possibles avec cette médecine (voir section 4, *Possible effets*).

Contactez immédiatement votre médecin ou le service d'urgence le plus proche pour obtenir des conseils. Conservez le flacon de comprimés avec vous et décrivez facilement ce que vous avez pris.

Si Toi oublier grand prendre TENOFRA

Il est important de ne pas oublier une dose. Si vous oubliez une dose, calculez depuis combien de temps vous auriez dû la prendre.

- **Si moins de 18 heures s'écoulent** après avoir pris habituellement TENOFRA, prenez-le dès que possible, puis prenez votre prochaine dose à son régulier.
- **Si plus de 18 heures s'écoulent** après la prise habituelle de TENOFRA, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. **Ne prenez pas une double dose** pour en compenser une oubliée.

Si vous êtes malade (vomissez) moins d'une heure après avoir pris TENOFRA, prenez un autre comprimé. Tu n'en as pas besoin grand prendre un autre un autre comprimé si Toi sont malade (vomir) plus charbon d'abord heure après avoir pris TENOFRA.

Si Toi stop STOP prise TENOFRA

Exigible pas stop STOP prise TENOFRA sans ton médecins conseil. Arrêt traitement. traitement avec TENOFRA peut aggraver votre hépatite B. Chez certains patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou d'une cirrhose, cela pourrait mettre la vie en danger. Si vous arrêtez de prendre ce médicament, vous devrez subir des contrôles de santé réguliers et du sang. du sang des tests. des tests pour plusieurs mois grand vérifie ton hépatite Infection B.

- **Parlez à votre médecin** avant d'arrêter de prendre ce médicament pour quelque raison que ce soit, surtout si vous êtes expérimenté. expérimenté n'importe quel côté effets ou toi avoir une autre maladie.
- **Informez immédiatement votre médecin** de tout symptôme nouveau ou inhabituel après l'arrêt du traitement, particulièrement symptômes symptômes Toi associé. associé avec hépatite B infection.
- **Parler grand ton médecin** avant Toi redémarrer.restart prise TENOFRA comprimés.

Si Toi avoir n'importe quel. n'importe quel plus loin. plus loin des questions. des questions sur le utiliser de ce médecine, demander. demander ton médecin ou pharmacien.

4. Possible côté effets

Comme tous médicaments, ce médecine. médecine peut. peut cause. cause côté

effets, bien que pas tout le monde obtient. obtient eux.

Très commun. commun

(*peut affecter plus charbon d'abord imprimer dix personnes*)

- Mal de tête

Commun

(*peut affecter en haut grand d'abord imprimer 10 personnes*)

- Diarrhée
- Être malade (*vomissements*)
- Sentiment malade (*nausée*)
- Vertiges
- Estomac douleur. douleur
- Articulation douleur. douleur (*arthralgie*)
- Éruption cutanée
- Démangeaisons
- Sentiment gonflé
- Vent (*flatulences*)
- Sentiment fatigué fatigué

Rare

(*peut affecter en haut grand d'abord imprimer 100 personnes*)

- Gonflement de le affronter, lèvres, lèvres langue. langue ou la gorge. la gorge (*angio-œdème*)
- Urticaire (*urticaire*)

Essais couture aussi montrer:

- Augmenté niveau de un foie. foie enzyme (ALT) imprimer le du sang. du sang

□ Si n'importe quel. n'importe quel de ces côté effets obtenir sérieux.sérieux dire. dire ton médecin.

Pendant le traitement contre le VHB, il peut y avoir une augmentation du poids, des taux de lipides sanguins et/ou de glucose à jeun. Ton médecin je vais tester pour ceux-ci des changements.

Rapports de côté effets

Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmière. Cela inclut tout possible effets secondaires non répertoriés dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets secondaires directement via [le reporting national](#), système répertorié à l'annexe **V**. En signalant les effets secondaires, vous pouvez contribuer à fournir plus d'informations sur le sécurité de cela médecine.médecine.

5. Comment grand magasin. magasin TENOFRA

Garder ce médecine.médecine dehors de le vue. vue et atteindre.atteindre de les enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après {EXP}.Le date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Magasin imprimer le d'origine.d'origine paquet. paquet imprimer commande. commande grand protéger. protéger depuis l'humidité. Garder le bouteille. bouteille fermement fermé.fermé.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter. jeter loin. loin médicaments
Toi Non plus longtemps. plus longtemps utiliser. Ces mesures sera sera à l'aide protéger. protéger le environnement.

6. Contenu du pack et autres**informations** **Quoi TENOFRA contient**

Le principe actif est *le ténofovir alafénamide*. Chaque comprimé pelliculé TENOFRA contient du ténofovir alafénamide fumarate, équivalent grand 25 mg de ténofovir alafénamide.

Le autre ingrédients ingrédients sont

Comprimés cœur:

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460(i)), croscarmellose sodique (E468), magnésium stéarate (E470b).

Pelliculage :

Alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), fer oxyde jaune (E172).