HepBest
Tenofovir Alafenamide Tablets
25 mg
7500xxxx

HepBest
Tenofovir Alafenamide Tablets
25 mg
7500xxxx

HepBest

Tenofovir Alafenamide Tablets 25 mg

1. Name of the medicinal product
Tenofovir Alafenamide Tablets 25 mg

2. Qualitative and quantitative composition
Each tablet contains:
Tenofovir Alafenamide Fumarate equivalent to Tenofovir Alafenamide 25 mg

Excipient with known effect:
Each tablet contains 67.267 mg lactose (as monohydrate).
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form
Film-coated tablet.
A white to off-white, film-coated, round, biconvex tablet debossed with M on one side of the tablet and TFA on the other side.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications
Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg is indicated for the treatment of chronic hepatitis B in adults and adolescents (aged 12 years and older with body weight at least 35 kg) (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration
Therapy should be initiated by a physician experienced in the management of chronic hepatitis B.

Posology
Adults and adolescents (aged 12 years and older with body weight at least 35 kg): one tablet once daily.

Treatment discontinuation
Treatment discontinuation may be considered as follows (see section 4.4):
• In HBeAg positive patients without cirrhosis, treatment should be administered for at least 6\12 months after HBe seroconversion (HBeAg loss and HBV DNA loss with antiHBe detection) is confirmed or until HBs seroconversion or until there is loss of efficacy (see section 4.4). Regular reassessment is recommended after treatment discontinuation to detect virological rebound.
• In HBeAg negative patients without cirrhosis, treatment should be administered at least until HBs seroconversion or until there is evidence of loss of efficacy. With prolonged treatment for more than 2 years, regular reassessment is recommended to confirm that continuing the selected therapy remains appropriate for the patient.

Missed dose: If a dose is missed and less than 18 hours have passed from the time it is usually taken, the patient should take Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg as soon as possible and then resume their normal dosing schedule. If more than 18 hours have passed from the time it is usually taken, the patient should not take the missed dose and should simply resume the normal dosing schedule.

If the patient vomits within 1 hour of taking Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg, the patient should take another tablet. If the patient vomits more than 1 hour after taking Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg, the patient does not need to take another tablet.

Special populations
Elderly
No dose adjustment of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg is required in patients aged 65 years and older (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg is required in adults or adolescents (aged at least 12 years and of at least 35 kg body weight) with estimated creatinine clearance (CrCl) ≥ 15 mL/min or in patients with CrCl < 15 mL/min who are receiving haemodialysis.
On days of haemodialysis, Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg should be administered after completion of haemodialysis treatment (see section 5.2).
No dosing recommendations can be given for patients with CrCl < 15 mL/min who are not receiving haemodialysis (see section 4.4).

Hepatic Impairment
No dose adjustment of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg is required in patients with hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg in children younger than 12 years of age, or weighing < 35 kg, have not yet been established. No data are available.

Method of administration
Oral administration. Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg should be taken with food.

4.3 Contraindications
Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

HBV co-infection
Patients must be advised that Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg does not prevent the risk of transmission of HBV to others through sexual contact or contamination with blood. Appropriate precautions must continue to be used.

Patients with decompensated liver disease
There are no data on the safety and efficacy of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg in HBV-infected patients with decompensated liver disease and who have a Child-Pugh Turcotte (CPT) score > 9 (i.e. class C). These patients may be at higher risk of experiencing serious hepatic or renal adverse reactions. Therefore, hepatobiliary and renal parameters should be closely monitored in this patient population (see section 5.3).

Exacerbation of hepatitis
Flares on treatment
Spontaneous exacerbations in chronic hepatitis B are relatively common and are characterised by transient increases in serum alanine aminotransferase (ALT). After initiating antiviral therapy, serum ALT may increase in some patients. In patients with compensated liver disease, these increases in serum ALT are generally not accompanied by an increase in serum aminotransferase concentrations or hepatic decompensation. Patients with cirrhosis may be at a higher risk for hepatic decompensation following hepatitis exacerbation, and therefore should be monitored closely during therapy.

Flares after treatment discontinuation
Acute exacerbation of hepatitis has been reported in patients who have discontinued treatment for hepatitis B, usually in association with rising HBV DNA levels in plasma. The majority of cases are attributed but severe exacerbations, including fatal outcomes, may occur after discontinuation of treatment for hepatitis B. Hepatic function should be monitored at repeated intervals with both clinical and laboratory followup for at least 6 months after discontinuation of treatment for hepatitis B. If appropriate, resumption of hepatitis B therapy may be warranted.
In patients with advanced liver disease or cirrhosis, treatment discontinuation is not recommended since post treatment exacerbation of hepatitis may lead to hepatic decompensation. Liver flares are especially serious, and sometimes fatal in patients with decompensated liver disease.

Renal impairment
Patients with creatinine clearance < 30 mL/min
The use of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg once daily in patients with CrCl ≥ 15 mL/min but < 30 mL/min and in patients with CrCl < 15 mL/min who are receiving haemodialysis is based on very limited pharmacokinetic data and on modelling and simulation. There are no safety data on the use of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg in renal impairment patients with CrCl < 30 mL/min.
The use of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg is not recommended in patients with CrCl < 15 mL/min who are not receiving haemodialysis (see section 4.2).

Nephrotoxicity
A potential risk of nephrotoxicity resulting from chronic exposure to low levels of tenofovir due to dosing with tenofovir alafenamide cannot be excluded (see section 5.3).

Patients coinfected with HBV and hepatitis C or D virus
There are no data on the safety and efficacy of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg in patients coinfected with hepatitis C or D virus. Coadministration guidance for the treatment of hepatitis C coinfected is followed (see section 4.5).

Hepatitis B virus/HIV coinfection
HIV antibody testing should be offered to all HBV infected patients whose HIV infection status is unknown before initiating therapy with Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg. In patients who are coinfected with HBV and HIV, Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg should be considered with other antiretroviral agents to ensure that the patient receives an appropriate regimen for treatment of HIV (see section 4.5).

Coadministration with other medicinal products
Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg should not be coadministered with products containing tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate or adefovir dipivoxil.
Coadministration of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg with cortico mimetics (e.g. corticosteroids, oxcarbazepine, pentamidine and phenobarbital) and hepatotoxic drugs (e.g. flucloxacillin, rifampicin and rifapentine) or St. John's wort, all of which are inducers of P-glycoprotein (P-gp) and may decrease tenofovir alafenamide plasma concentrations, is not recommended.
Coadministration of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg with strong inhibitors of P-gp (e.g. ritonavir) and ketoconazole may increase tenofovir alafenamide plasma concentrations. Coadministration is not recommended.

Lactose intolerance
Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg contains lactose monohydrate. Consequently, patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency, or glucose galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
Interaction studies have only been performed in adults.
Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg should not be coadministered with medicinal products containing tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide or adefovir dipivoxil.

Medicinal products that may affect tenofovir alafenamide
Tenofovir alafenamide is transported by P-gp and breast cancer resistance protein (BCRP). Medicinal products that are P-gp inducers (e.g., rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's wort) are expected to decrease plasma concentrations of tenofovir alafenamide, which may lead to loss of therapeutic effect of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg. Coadministration of such medicinal products with Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg is not recommended.
Coadministration of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg with medicinal products that inhibit P-gp and/or BCRP may increase plasma concentration of tenofovir alafenamide. Coadministration of strong inhibitors of P-gp with Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg is not recommended.
Tenofovir alafenamide is a substrate of OATP1B1 and OATP1B3 in vitro. The distribution of tenofovir alafenamide in the body may be affected by the activity of OATP1B1 and/or OATP1B3.

Effect of medicinal products on other medicinal products
Tenofovir alafenamide is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or CYP3A4 in vitro. It is not an inhibitor of CYP3A4 in vivo.
Tenofovir alafenamide is not an inhibitor of human uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 in vitro. It is not known whether tenofovir alafenamide is a substrate of other UGT enzymes.
Drug interaction information for Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg with potential concomitant medicinal products is summarised in Table 1 below. Reference is indicated as "↑" decrease as "↓" no change, as "↔", twice daily as "B.d.", single dose as "S.d.", once daily as "O.d.", and intravenously as "IV". The drug interactions described are based on studies conducted with tenofovir alafenamide, or are potential drug interactions that may occur with Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg.

Table 1: Interactions between Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg and other medicinal products

Medicinal product by therapeutic areas	Effects on drug levels[a] Mean ratio (90% confidence interval) for AUC, C_{max}, C_{min}	Recommendations Concerning Coadministration with Tenofovir Alafenamide Tablets 25 mg
ANTICONVULSANTS		
Carbamazepine (300 mg orally, b.d.) Tenofovir alafenamide[c] (25 mg orally, o.d.)	Tenofovir alafenamide ↓ C_{max} 0.43 (0.26, 0.61) ↓ AUC 0.65 (0.50, 0.81) ↓ C_{min} 0.79 (0.66, 0.94) Tenofovir ↑ C_{max} 1.29 (0.95, 1.74) ↑ AUC 1.77 (1.43, 2.19)	Coadministration is not recommended.
Oxcarbazepine Phenobarbital	Interaction not studied. Expected: ↓ Tenofovir alafenamide	Coadministration is not recommended.
Phenytoin	Interaction not studied. Expected: ↓ Tenofovir alafenamide	Coadministration is not recommended.
Midazolam[d] (2.5 mg orally, o.d.) Tenofovir alafenamide[c] (25 mg orally, o.d.)	Midazolam ↔ C_{max} 1.20 (0.92, 1.13) ↔ AUC 1.13 (1.04, 1.23)	No dose adjustment of midazolam (administered orally or IV) is required.
Midazolam[d] (1 mg IV, s.d.) Tenofovir alafenamide[c] (25 mg orally, o.d.)	Midazolam ↔ C_{max} 0.99 (0.88, 1.11) ↔ AUC 1.08 (1.04, 1.14)	
ANTIDEPRESSANTS		
Sertraline (50 mg orally, s.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg orally, o.d.)	Tenofovir alafenamide ↔ C_{max} 1.20 (0.88, 1.13) ↔ AUC 0.96 (0.93, 1.00) Tenofovir ↔ C_{max} 1.10 (1.00, 1.21) ↔ AUC 1.02 (0.99, 1.04) ↔ C_{min} 1.01 (0.96, 1.03)	No dose adjustment of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg or sertraline is required.
Sertraline (50 mg orally, s.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg orally, o.d.)	Sertraline ↔ C_{max} 1.14 (0.94, 1.28) ↔ AUC 0.99 (0.77, 1.13)	
ANTIFUNGALS		
Itraconazole Ketoconazole	Interaction not studied. Expected: ↑ Tenofovir alafenamide	Coadministration is not recommended.
ANTIMYCOBACTERIALS		
Rifampicin Rifapentine	Interaction not studied. Expected: ↓ Tenofovir alafenamide	Coadministration is not recommended.
Rifabutin	Interaction not studied. Expected: ↓ Tenofovir alafenamide	Coadministration is not recommended.
NEW ANTIVIRAL AGENTS		
Sofosbuvir (400 mg orally, q.d.)	Interaction not studied. Expected: ↔ Sofosbuvir ↔ GS331007	No dose adjustment of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg or sofosbuvir is required.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg orally, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (25 mg orally, o.d.)	Ledipasvir ↔ C_{max} 1.21 (0.97, 1.26) ↔ AUC 1.02 (0.97, 1.06) ↔ C_{min} 1.07 (0.89, 1.07) Sofosbuvir ↔ C_{max} 2.06 (0.89, 1.24) ↔ AUC 1.26 (1.21, 1.09) GS331007 ↔ C_{max} 1.26 (1.09, 1.31) ↔ AUC 1.26 (1.21, 1.19) ↔ C_{min} 1.10 (1.07, 1.12) Tenofovir alafenamide ↔ C_{max} 1.20 (0.94, 1.14) ↔ AUC 1.27 (1.21, 1.49) Tenofovir ↑ C_{max} 1.62 (1.36, 1.98) ↑ AUC 1.75 (1.65, 1.91) ↑ C_{min} 1.65 (1.28, 1.92)	Coadministration is not recommended.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg orally, q.d.)	Interaction not studied. Expected: ↔ Sofosbuvir ↔ GS331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamide	No dose adjustment of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg or sofosbuvir/velpatasvir is required.
HIV ANTIRETROVIRAL AGENTS – PROTEASE INHIBITORS		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg orally, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg orally, o.d.)	Tenofovir alafenamide ↑ C_{max} 1.60 (1.46, 2.58) ↑ AUC 1.75 (1.25, 1.98) Tenofovir ↑ C_{max} 3.18 (3.00, 3.53) ↑ AUC 3.47 (3.29, 3.97) ↑ C_{min} 3.73 (3.51, 3.88) Atazanavir ↓ C_{max} 0.89 (0.84, 1.02) ↓ AUC 1.06 (1.01, 1.11) ↓ C_{min} 1.19 (1.06, 1.31) Cobicistat ↔ C_{max} 0.96 (0.92, 1.00) ↔ AUC 1.05 (1.03, 1.09) ↑ C_{min} 1.38 (1.21, 1.81)	Coadministration is not recommended.
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg orally, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (25 mg orally, o.d.)	Tenofovir alafenamide ↔ C_{max} 0.93 (0.72, 1.21) ↔ AUC 0.90 (0.80, 1.10) Tenofovir ↑ C_{max} 1.16 (0.93, 1.33) ↑ AUC 1.24 (0.92, 1.47) ↑ C_{min} 1.21 (0.90, 1.34) Darunavir ↔ C_{max} 1.02 (0.96, 1.20) ↔ AUC 0.90 (0.82, 1.07) ↔ C_{min} 0.97 (0.82, 1.15) Cobicistat ↔ C_{max} 1.06 (1.00, 1.17) ↔ AUC 1.05 (1.03, 1.13) ↔ C_{min} 1.11 (0.98, 1.29)	Coadministration is not recommended.
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg orally, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (25 mg orally, o.d.)	Tenofovir alafenamide ↔ C_{max} 0.83 (0.72, 1.21) ↔ AUC 0.90 (0.80, 1.10) Tenofovir ↑ C_{max} 1.16 (1.00, 1.33) ↑ AUC 1.24 (1.02, 1.47) ↑ C_{min} 1.21 (1.00, 1.34) Darunavir ↔ C_{max} 1.02 (0.96, 1.20) ↔ AUC 0.90 (0.82, 1.07) ↔ C_{min} 0.97 (0.82, 1.15) Cobicistat ↔ C_{max} 1.06 (1.00, 1.17) ↔ AUC 1.05 (1.03, 1.13) ↔ C_{min} 1.11 (0.98, 1.29)	Coadministration is not recommended.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg orally, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg orally, o.d.)	Tenofovir alafenamide ↑ C_{max} 1.47 (0.96, 2.20) ↔ AUC 1.26 (0.94, 1.26) Tenofovir ↑ C_{max} 2.42 (1.98, 2.95) ↑ AUC 2.28 (1.94, 2.72) Darunavir ↔ C_{max} 0.99 (0.91, 1.09) ↔ AUC 1.21 (1.08, 1.26) ↔ C_{min} 1.13 (0.95, 1.31)	Coadministration is not recommended.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg orally, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg orally, o.d.)	Tenofovir alafenamide ↑ C_{max} 2.19 (1.72, 2.23) ↑ AUC 1.47 (1.11, 1.83) Tenofovir ↑ C_{max} 3.75 (3.19, 4.28) ↑ AUC 4.16 (3.50, 4.90) Lopinavir ↔ C_{max} 1.00 (0.95, 1.06) ↔ AUC 1.01 (0.92, 1.09) ↔ C_{min} 0.88 (0.85, 1.12)	Coadministration is not recommended.
Tipranavir/ritonavir	Interaction not studied. Expected: ↓ Tenofovir alafenamide	Coadministration is not recommended.
HIV ANTIRETROVIRAL AGENTS – INTEGRASE INHIBITORS		
Dolutegravir (50 mg orally, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg orally, o.d.)	Tenofovir alafenamide ↑ C_{max} 1.24 (0.88, 1.21) ↑ AUC 1.13 (0.96, 1.18) Tenofovir ↔ C_{max} 1.10 (0.96, 1.25) ↑ AUC 1.21 (1.06, 1.47) Dolutegravir ↔ C_{max} 1.01 (0.94, 1.27) ↔ AUC 1.07 (0.97, 1.28) ↔ C_{min} 1.08 (0.97, 1.33)	No dose adjustment of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg or dolutegravir is required.
Raltegravir	Interaction not studied. Expected: ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Raltegravir	No dose adjustment of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg or raltegravir is required.
HIV ANTIRETROVIRAL AGENTS – NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS		
Efavirenz (600 mg orally, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg orally, o.d.)	Tenofovir alafenamide ↓ C_{max} 0.78 (0.58, 1.25) ↔ AUC 0.89 (0.72, 1.21) Tenofovir ↔ C_{max} 0.79 (0.67, 0.98) ↔ AUC 0.90 (0.73, 0.97) ↔ C_{min} 0.87 (0.75, 0.96) Expected ↔ Efavirenz	No dose adjustment of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg or efavirenz is required.
Nevirapine	Interaction not studied. Expected: ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Nevirapine	No dose adjustment of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg or nevirapine is required.
Rilpivirine (25 mg orally, o.d.) Tenofovir alafenamide[c] (25 mg orally, o.d.)	Tenofovir alafenamide ↔ C_{max} 1.01 (0.94, 1.22) ↔ AUC 1.07 (1.03, 1.09) Tenofovir ↔ C_{max} 1.13 (1.02, 1.23) ↔ AUC 1.11 (1.07, 1.14) ↔ C_{min} 1.16 (1.13, 1.23) Rilpivirine ↔ C_{max} 0.93 (0.87, 0.99) ↔ AUC 1.01 (0.96, 1.02) ↔ C_{min} 1.13 (1.04, 1.23)	No dose adjustment of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg or rilpivirine is required.
HIV ANTIRETROVIRAL AGENTS – CCR5 RECEPTOR ANTAGONIST		
Maraviroc	Interaction not studied. Expected: ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Maraviroc	No dose adjustment of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg or maraviroc is required.
HERBAL SUPPLEMENTS		
St. John's wort (Hypericum perforatum)	Interaction not studied. Expected: ↓ Tenofovir alafenamide	Coadministration is not recommended.
ORAL CONTRACEPTIVES		
Norgestimate (0.360 mg/0.215 mg/ 0.250 mg orally, o.d.) Ethinyl estradiol (0.035 mg orally, o.d.) Tenofovir alafenamide[c] (25 mg orally, o.d.)	Norgestrone ↔ C_{max} 1.17 (1.07, 1.26) ↔ AUC 1.12 (1.07, 1.17) ↔ C_{min} 1.16 (1.08, 1.24) Norgestrol ↔ C_{max} 1.10 (1.02, 1.19) ↔ AUC 1.09 (1.01, 1.18) ↔ C_{min} 1.11 (1.03, 1.20) Ethinyl estradiol ↔ C_{max} 1.22 (1.15, 1.29) ↔ AUC 1.11 (1.07, 1.16) ↔ C_{min} 1.06 (0.99, 1.12)	No dose adjustment of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg or norgestimate/ethinyl estradiol is required.

a. All interaction studies are conducted in healthy volunteers
b. All the Fixed Dose Combinations are 25 mg TAF
c. Study conducted with emtricitabine/tenofovir alafenamide fixed dose combination tablet
d. A sensitive CYP3A substrate, administered with other CYP3A substrates
e. Study conducted with elbasvir/grazoprevir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fixed dose combination tablet
f. Study conducted with sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir fixed dose combination tablet
g. The predominant circulating nucleoside metabolite of sofosbuvir
h. Study conducted with tenofovir alafenamide 40 mg and emtricitabine 200 mg

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no or limited amount of data from 300 pregnancy outcomes) from the use of tenofovir alafenamide in pregnant women. However, a large amount of data on pregnant women (more than 1000 exposed outcomes) indicates no malformative and no foetal/neonatal toxicity associated with the use of tenofovir disoproxil fumarate.
Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).
The use of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg by the pregnant during pregnancy if needed.

Breastfeeding
It is not known whether tenofovir alafenamide is excreted in human milk. However, in animal studies it has been shown that tenofovir is excreted into milk. There is insufficient information on the effects of tenofovir in newborns/infants.
A risk to the breastfed child cannot be excluded; therefore, Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg should not be used during breastfeeding.

Fertility
No human data on the effect of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects of tenofovir alafenamide on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines
Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. Patients should be informed that dizziness has been reported during treatment with Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
Assessment of adverse reactions is based on safety data from the analysis performed through to the Week 72 analysis (median duration of exposure of 60 weeks), from 2 Phase 3 studies in which 866 HBV infected patients received treatment with tafenamide 25 mg once daily. The most frequently reported adverse reactions were headache (11%), nausea (6%), and fatigue (5%).

Tabulated summary of adverse reactions
The following adverse drug reactions have been identified with tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B (Table 2). The adverse reactions are listed below by body system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) or very rare (< 1/10,000).

Table 2: Adverse drug reactions identified with tenofovir alafenamide

System organ class	
Frequency	**Adverse reaction**
Gastrointestinal disorders	
Common	Diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain, abdominal discomfort, flatulence
General disorders and administration site conditions	
Common	Fatigue
Nervous system disorders	
Very common	Headache
Common	Dizziness
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common	Rash, pruritus
Hepatobiliary disorders	
Common	Increased ALT
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Common	Arthralgia

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system.

4.9 Overdose
If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity (see section 4.8).
Treatment of overdose with Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the patient.
Tenofovir is efficiently removed by haemodialysis with an extraction coefficient of approximately 54%. It is not known whether tenofovir can be removed by peritoneal dialysis.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties
Pharmacotherapeutic group: Antiviral for systemic use, nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors, ATC code: J05AF07.
Nomina Pharmacologica (Classification: 35L2.4= Antiviralents)

Mechanism of action
Tenofovir alafenamide is a phosphonamidate prodrug of tenofovir (2'deoxyadenosine monophosphate analogue). Tenofovir alafenamide enters primary hepatocytes by passive diffusion and by the hepatic uptake transporters OATP1B1 and OATP1B3. Tenofovir alafenamide is primarily hydrolyzed to form tenofovir by cathepsin/serine 1 in primary hepatocytes. Intracellular tenofovir is subsequently phosphorylated to the pharmacologically active metabolite tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate inhibits HBV replication through incorporation into viral DNA by the HBV RNA-dependent DNA polymerase, which results in DNA chain termination.
Tenofovir has activity that is specific to hepadnaviruses and human immunodeficiency virus (HIV) and HBV. Tenofovir diphosphate is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases that include mitochondrial DNA polymerase γ and there is no evidence of mitochondrial toxicity in vitro based on several assays including mitochondrial DNA analysis.

Antiviral activity
The antiviral activity of tenofovir alafenamide was assessed in HepG2 cells against a panel of HBV clinical isolates representing genotypes A-H. The EC_{50} (50% effective concentration) values for tenofovir alafenamide ranged from 34.7 to 1344.4 nM, with an overall mean EC_{50} of 152.8 nM. The CC_{50} (50% cytotoxicity concentration) in HepG2 cells was > 44600 nM.

Resistance
In a pooled analysis of patients receiving tenofovir Alafenamide tablets 25 mg, sequence analysis was performed on paired baseline and on treatment HBV isolates for patients who either experienced virologic breakthrough (2 consecutive visits with HBV DNA ≥ 60 IU/mL after having been < 60 IU/mL, or ≥1 log10 increase in HBV DNA from nadir) through Week 48, or had HBV DNA ≥ 69 IU/mL at study discontinuation or at or after Week 24. No amino acid substitutions associated with resistance to tenofovir Alafenamide tablets 25 mg were identified in 20 paired isolates.

Cross-resistance
The antiviral activity of tenofovir alafenamide was evaluated against a panel of lamivudine-containing rt-substitution-reverse transcriptase inhibitor mutations in HepG2 cells. HBV isolates expressing the rtM173L, rtL180M, and rtM204V/I substitutions associated with resistance to lamivudine remained susceptible to tenofovir alafenamide (< 2fold change in EC_{50}). HBV isolates expressing the rtL180M, rtM204V (plus rtT184G, rtS202G, or rtM250V) substitutions associated with resistance to entecavir remained susceptible to tenofovir alafenamide. HBV isolates expressing the rtA181T, rtA181V or rtN236T single substitutions associated with resistance to adefovir remained susceptible to tenofovir alafenamide; however, the HBV isolates expressing rtA181V plus rtN236T exhibited reduced susceptibility to tenofovir alafenamide (5.7 fold change in EC_{50}). The clinical relevance of these substitutions is not known.

Clinical data
The efficacy and safety of Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg in patients with chronic hepatitis B are based on 48 week data from two randomised, double blind, active controlled studies, GSL5200108 ('Study 108') and GSL5200110 ('Study 110').
In Study 108, HBeAg negative treatment naive and treatment experienced patients with compensated liver function were randomized in a 2:1 ratio to receive Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg (N = 299) once daily or tenofovir disoproxil fumarate (300 mg N = 146) once daily. The mean age was 46 years, 67% were male, 78% were Asian, 20% were White and 2% (6 subjects) were Black; 24%, 38%, and 31% had HBV genotype B, C, and D, respectively; 31% were treatment experienced (previous treatment with oral antivirals, including entecavir: N = 41), lamivudine (N = 42), tenofovir disoproxil fumarate (N = 25), or other (N = 181). At baseline, mean plasma HBV DNA was 5.2 log10 IU/mL, mean serum ALT was 94 U/L, and 0% of patients had a history of cirrhosis.
In Study 110, HBeAg positive treatment naive and treatment experienced patients with compensated liver function were randomized in a 2:1 ratio to receive Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg (N = 381) once daily or tenofovir disoproxil fumarate (300 mg N = 192) once daily. The mean age was 39 years, 67% were male, 87% were Asian, 17% were White and < 1% (6 subjects) were Black; 17%, 52%, and 23% had HBV genotype B, C, and D, respectively; 36% were treatment experienced (previous treatment with oral antivirals, including entecavir (N = 42), entecavir (N = 117), lamivudine (N = 84), telbivudine (N = 25), tenofovir disoproxil fumarate (N = 72), or other (N = 171)). At baseline, mean plasma HBV DNA was 7.2 log10 IU/mL, mean serum ALT was 120 U/L, and 7% of patients had a history of cirrhosis.
The primary efficacy endpoint in both trials was the proportion of patients with plasma HBV DNA fewer than 29 IU/mL. Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg met the noninferiority criteria in achieving HBV DNA less than 29 IU/mL when compared to tenofovir disoproxil fumarate.
Treatment outcomes of Study 108 and Study 110 through Week 48 are presented in Table 3 and Table 4. Additional outcomes through Week 72 are presented in Table 5.

Table 3: HBV DNA efficacy parameters at Week 48[a]

	Study 108 (HBeAg-Negative)		Study 110 (HBeAg-Positive)	
	Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg (N = 285)	TDF (N = 146)	Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg (N = 381)	TDF (N = 192)
HBV DNA < 29 IU/mL	94%	93%	64%	67%
Treatment difference[b]	1.4% (95% CI = -3.4% to 7.2%)		-3.6% (95% CI = -9.8% to 2.6%)	
HBV DNA ≥ 29 IU/mL	2%	3%	31%	30%
Baseline HBV DNA < 7 log10 IU/mL	96% (231/235)	95% (102/118)	N/A	N/A
Baseline HBV DNA ≥ 7 log10 IU/mL	85% (47/55)	86% (39/34)		
Baseline HBV DNA < 8 log10 IU/mL	N/A	N/A	82% (254/309)	82% (132/159)
Baseline HBV DNA ≥ 8 log10 IU/mL			42% (11/072)	38% (17/113)
Nucleoside naive/ Nucleoside experienced	94% (212/225) 92% (34/60)	93% (102/119) 92% (39/39)	68% (262/444) 33% (69/131)	70% (150/223) 37% (69/55)
No Virologic data at Week 48	4%	4%	5%	3%
Discontinued study drug due to lack of efficacy	0%	0	<1%	0
Discontinued study drug due to AE or death	1%	1%	1%	1%
Discontinued study drug due to other reasons[c]	2%	3%	3%	2%
Missing data during window but on-study drug	<1%	1%	<1%	0

N/A = not applicable
TDF = tenofovir disoproxil fumarate
a. Missing = failure analysis.
b. Adjusted by baseline HBV DNA categories and well antiviral treatment status strata.
c. Treatment naive subjects received < 12 weeks of oral antiviral treatment with any nucleoside or nucleotide analog including tenofovir disoproxil fumarate or tenofovir alafenamide.
d. Includes patients who discontinued for reason other than an AE, death or lack or loss of efficacy, e.g. withdrew consent, loss to followup, etc.

Table 4: Additional efficacy parameters at Week 48[a]

	Study 108 (HBeAg-Negative)		Study 110 (HBeAg-Positive)	
	Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg (N = 285)	TDF (N = 146)	Tenofovir Alafenamide tablets 25 mg (N = 381)	TDF (N = 192)
ALT Normalized ALT (Controlled)[b]	83%	79%	72%	67%
Normalized ALT (IVAS)[b]	52%	37%	45%	36%
Serology: HBeAg loss / seroconversion	N/A	N/A	14% / 10%	12% / 0%
HBsAg loss / seroconversion	0 / 0	0 / 0	1% / 1%	< 1% / 0

N/A = not applicable
TDF = tenofovir disoproxil fumarate
a. Missing = failure analysis.
b. Treatment naive subjects received < 12 weeks of oral antiviral treatment with any nucleoside or nucleotide analogue including tenofovir disoproxil fumarate or tenofovir alafenamide.
c. The population used for analysis of ALT normalization included only patients with ALT above upper limit of normal (ULN) of the central laboratory range at baseline. Central laboratory ULN for ALT are as follows: < 43 U/L for males aged 18 to < 68 years and < 30 U/L for males ≥ 68 years; < 34 U/L for females 18 to < 68 years and < 32 U/L for females ≥ 68 years.
d. The population used for analysis of ALT normalization included only patients with ALT above ULN of the American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) criteria (> 30 U/L for males and > 19 U/L for females).
e. The population used for serology analysis included only patients with antigen positive and antibody negative or missing at baseline.

Extension beyond 48 weeks in Study 108 and Study 110
At Week 72, virologic suppression as well as biochemical and serological responses were maintained with continued tenofovir alafenamide treatment (see Table

HepBest

Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient
Fumarate de Ténofovir Alafénamide équivalent à 25 mg de Ténofovir Alafénamide.

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé contient 67,167 mg lactose (monohydraté).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, portant l'inscription « M » gravée sur une face et « TFA » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg est indiqué pour le traitement de l'Hépatite B chronique chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'Hépatite B chronique.

Posologie
Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg): un comprimé une fois par jour.

Arrêt du traitement
Arrêt du traitement peut être envisagé comme suit (voir rubrique 4.4):
- Chez les patients AgHBe positifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré pendant au moins 6 à 12 mois après confirmation de la séroconversion (ère négativation AgHBe et indétectabilité de l'ADN du VHB avec détection d'un anti-AgHBs) ou jusqu'à séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité (voir rubrique 4.4). Une réévaluation régulière est recommandée après l'arrêt du traitement pour détecter une éventuelle rechute virologique.
- Chez les patients AgHBe négatifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité. Chez des patients présentant d'une durée supérieure à 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée afin de confirmer que la poursuite du traitement reste toute adaptée au patient.

Dose oubliée
Si une dose a été oubliée et que moins de 18 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise du traitement, le patient doit prendre Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg dès que possible, et poursuivre le traitement normalement. Si plus de 18 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise du traitement, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.
Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg, le patient doit prendre un autre comprimé. Il doit patient vomit dans de l'heure après la prise de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg, il est inutile qu'il prenne une autre dose.

Populations particulières
Personnes âgées
Aucun ajustement de la dose de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg n'est nécessaire chez les patients de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Aucun ajustement de la dose de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg n'est nécessaire chez les adultes ou les adolescents d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) présentant une clairance de la créatinine estimée (CEC) ≥ 15 ml/min et chez les patients présentant une CEC < 15 ml/min sous hémodialyse.
Les jours d'hémodialyse, Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg doit être administré à la fin du traitement d'hémodialyse (voir rubrique 5.2).
Aucune recommandation posologique ne peut être établie pour les patients non hémodialysés avec une CEC < 15 ml/min (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique
Aucun ajustement de la dose de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg chez les enfants âgés de moins de 12 ans, ou pesant < 35 kg, n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration
Voie orale. Les comprimés pelliculés de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg doivent être pris avec des aliments.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés au rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Transmission du VHB
Les patients devront être informés que Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg ne supprime pas le risque de transmission du VHB à d'autres personnes par contact sexuel ou contamination par le sang. Des précautions appropriées doivent continuer à être prises.

Patients avec maladies hépatiques décompensées
Aucune donnée n'est disponible concernant la sécurité et l'efficacité de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg chez les patients infectés par le VHB et présentant une maladie hépatique décompensée et un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) ≥ 10 (classe C). Ces patients peuvent être exposés à un risque plus élevé d'effets indésirables hépatiques ou rénaux graves. Il convient donc de surveiller étroitement les paramètres hépatiques et rénaux chez cette population de patients (voir rubrique 5.2).

Exacerbation de l'Hépatite
Exacerbations de la maladie au cours du traitement
Des exacerbations spontanées de l'Hépatite B chronique sont généralement fréquentes et se manifestent par des élévations transitoires des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), chez leurs les patients infectés par le VHB. Le taux sérique d'ALAT peut augmenter chez certains patients. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, une élévation du taux sérique d'ALAT ne s'accompagne pas généralement par d'une augmentation du score de décompensation hépatique. Les patients atteints de cirrhose peuvent présenter un risque plus important de décompensation hépatique suite à une exacerbation de l'Hépatite et doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement.

Exacerbations de la maladie après l'arrêt du traitement
Des exacerbations graves de l'Hépatite ont été rapportées chez des patients ayant arrêté le traitement contre l'Hépatite B. Généralement non associées avec une élévation d'ADN du VHB dans le sérum, les hépatites dues aux arrêts spontanément résolutifs, mais des exacerbations sévères, parfois fatales, peuvent survenir après l'arrêt du traitement de l'Hépatite B. La fonction hépatique doit être surveillée régulièrement tant sur les plans clinique que biologique pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement contre l'Hépatite B. Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'Hépatite B peut s'imposer.
Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou d'une cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car une exacerbation de l'Hépatite présentant potentiellement une décompensation hépatique. Les exacerbations de la maladie hépatique sont généralement graves et peuvent mériter s'avérer fatales chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée.

Insuffisance rénale
Clairance de la créatinine < 30 ml/min
Utilisation de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg uniquement chez les patients présentant une CEC ≥ 15 ml/min mais < 30 ml/min sans chez les patients présentant une CEC < 15 ml/min sous hémodialyse ne fournit aucune donnée pharmacocinétique nécessaire pour un ajustement de la posologie. Aucune donnée de sécurité n'est disponible concernant l'utilisation de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg pour le traitement de patients infectés par le VHB présentant une CEC < 30 ml/min.
Utilisation de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg n'est pas recommandée chez les patients présentant une CEC < 15 ml/min et qui ne sont pas sous hémodialyse (voir rubrique 4.2).

Ostéonécrose
Un risque potentiel de nécrosévasculaire résultant d'une exposition chronique à de faibles doses de ténofovir dans le cadre du traitement par le ténofovir alafénamide ne peut être exclu (voir rubrique 5.3).

Patients co-infectés par le VHB et le virus de l'Hépatite C (HCV)
Aucune donnée ne n'est disponible concernant la sécurité et l'efficacité de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg chez les patients co-infectés par le virus de l'Hépatite C ou de. Les recommandations relatives aux co-administrations pour le ténofovir et l'hépatite C devrait être suivies (voir rubrique 4.5).

Co-infection par le virus de l'Hépatite B et par le VIH
La sécurité des antirétroviraux chez des patients co-infectés par le VIH dont la charge virale n'est inconnue avant l'initiation du traitement par Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg ; Chez les patients qui sont confirmés par le VIHR et qui, Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg, doit être associé à d'autres agents antirétroviraux pour assurer que le patient reçoive un traitement approprié contre le VIH (voir rubrique 4.5).

Co-administrations avec d'autres médicaments
Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg ne doit pas être co-administré avec des médicaments contenant du ténofovir alafénamide, du ténofovir disoproxil ou de l'adéfovir dipoxil.
La co-administration de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg avec des antivirales anticoagulants, ou, certaines antibiotiques, ou, certaines antimycosiques, ou, certaines antiepileptiques, ou, certaines antivirales, ou, du rifampicine, ou, du millepertuis, n'est pas recommandée car ces substances sont toutes des inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) qui peuvent réduire les concentrations pharmacologiques du ténofovir alafénamide.
La co-administration de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg avec des antiviraux puissants de la P-gp (e.g., ex., ritonavir) n'est recommandé pour augmenter les concentrations pharmacologiques de ténofovir alafénamide et n'est donc pas recommandée.

Intolérance au lactose
Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg contient du lactose monohydraté. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.
Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil ou ténofovir alafénamide ou adéfovir dipoxil.

Médicaments associés au ténofovir alafénamide
Le ténofovir Alafénamide est transporté par le P-gp et le protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Les médicaments inducteurs de la P-gp (e.g., ex., rifampicine, rifabutine, carbamazepine, pentobarbital ou antiepileptiques) peuvent réduire les concentrations pharmacologiques de ténofovir alafénamide, ce qui peut entraîner une perte de l'efficacité thérapeutique de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg. La co-administration de ce type de médicaments avec Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg n'est pas recommandée.
La co-administration de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg avec des médicaments inhibitrices de la P-gp et/ou BCRP peut accroître la concentration pharmacique de ténofovir alafénamide. La co-administration d'antibiotiques puissants de la P-gp avec Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg n'est pas recommandée.
Le ténofovir alafénamide est un substrat du BCRP in vitro et du BCRP/P-gp in vivo. La distribution du ténofovir alafénamide dans l'organisme peut être affectée par l'activité des inhibiteurs du BCRP/P-gp.

Effet du ténofovir alafénamide sur les autres médicaments
In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur du CYP3A4, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 ou du CYP2D6. In vivo, ce n'est pas un inhibiteur du CYP3A4.
In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 humaine. On ne sait si le ténofovir alafénamide est un inhibiteur d'autres enzymes UGT.
Les informations relatives aux interactions medicamenteuses entre Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg et des médicaments susceptibles d'être prescrits simultanément sont résumées dans le tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » : Référence de changement, « ↑↑ » signifie deux fois par jour, « ↓↓ » : deux uniquement, « ↓↓↓ » une fois par jour et « IV » : en intraveineuse). Les interactions medicamenteuses décrites représentent des études menées avec le ténofovir alafénamide ou constituent des interactions medicamenteuses potentielles pouvant se produire avec Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg.

Tableau 1 : Interactions entre Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations des médicaments[a] Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, Cmax, Ccmin	Recommandation concernant la Co-administration avec Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg
ANTICOAGULANTS		
Dabigatranexe (300 mg/100 mg par voie orale, q.d.) Ténofovir alafénamide[b] (25 mg par voie orale, q.d.)	Ténofovir alafénamide ↓ Cmax 0,43 (0,36, 0,51) ↓ ASC 0,41 (0,40, 0,51) Ténofovir ↓ Cmax 0,76 (0,65, 0,74) ↔ ASC 0,77 (0,71, 0,81)	La co-administration n'est pas recommandée.
Oxacetacylase Pivmecillinal	Interaction non étudiée. Prévisible ↑ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
Phenylzine	Interaction non étudiée. Prévisible ↑ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
Mitoxantrone (2,5 mg par voie orale, q.d.) Ténofovir alafénamide[b] (25 mg par voie orale, q.d.)	Mitoxantrone ↔ Cmax 1,02 (0,92, 1,13) ↔ ASC 1,13 (1,04, 1,23)	Aucun ajustement de la dose de mitoxantrone nécessaire. Ténofovir alafénamide n'est pas nécessaire.
Mitoxantrone (12 mg/m², i.v.) Ténofovir alafénamide[b] (25 mg par voie orale, q.d.)	Mitoxantrone ↔ Cmax 0,89 (0,89, 1,11) ↔ ASC 1,08 (1,04, 1,14)	La co-administration n'est pas recommandée.
ANTIREPRESSEURS		
Sertraline (50 mg par voie orale, q.d.) Ténofovir alafénamide[b] (10 mg par voie orale, q.d.)	Ténofovir alafénamide ↔ Cmax 1,00 (0,89, 1,10) ↔ ASC 0,96 (0,90, 1,03) Ténofovir ↔ Cmax 1,10 (1,03, 1,21) ↔ ASC 1,02 (0,96, 1,08) ↔ Cmax 0,71 (0,99, 1,03)	La co-administration n'est pas recommandée.
Sertraline (50 mg par voie orale, q.d.) Ténofovir alafénamide[b] (25 mg par voie orale, q.d.)	Sertraline ↔ Cmax 1,14 (0,94, 1,38) ↔ ASC 0,93 (0,77, 1,13)	La co-administration n'est pas recommandée.
ANTIDOPAGES		
Methadone Methadonate	Interaction non étudiée. Prévisible ↑ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
ANTIMYCOSANTÉRIENS		
Ritonavirine Ritonavirine	Interaction non étudiée. Prévisible ↑ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
Ritonavirine Ritonavirine	Interaction non étudiée. Prévisible ↑ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
AGENTS ANTIVIRAUX CONTRE LE VHC		
Sofosbuvir (400 mg par voie orale, q.d.)	Interaction non étudiée. Prévisible ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Aucun ajustement de la dose de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg ou de sofosbuvir n'est nécessaire.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg par voie orale, q.d.)	Ledipasvir ↔ Cmax 1,01 (0,91, 1,15) ↔ ASC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ Cmin 1,07 (0,98, 1,17) Sofosbuvir ↔ Cmax 0,96 (0,89, 1,04) ↔ ASC 1,05 (1,01, 1,09) GS-331007 ↔ Cmax 1,08 (1,05, 1,11) ↔ ASC 1,06 (1,04, 1,08) ↔ Cmin 1,10 (1,07, 1,12) Ténofovir alafénamide ↔ Cmax 1,03 (0,94, 1,14) ↔ ASC 1,32 (1,26, 1,39) Ténofovir ↑ Cmax 1,67 (1,56, 1,58) ↑ ASC 1,25 (1,21, 1,31) ↑ Cmin 1,35 (1,24, 1,62)	Aucun ajustement de la dose de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg ou de sofosbuvir/velpatasvir n'est nécessaire.
ANTIRÉTROVIRAUX CONTRE LE VIH – INHIBITEURS DE LA PROTÉASE		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg par voie orale, q.d.) Ténofovir alafénamide[b] (10 mg par voie orale, q.d.)	Ténofovir alafénamide ↑ Cmax 1,90 (1,48, 2,18) ↑ ASC 1,75 (1,55, 1,98) Ténofovir ↑ Cmax 3,16 (3,00, 3,33) ↑ ASC 3,47 (3,20, 3,67) ↑ Cmin 3,73 (3,54, 3,98) Atazanavir ↓ Cmax 0,86 (0,94, 1,02) ↓ ASC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ Cmin 1,18 (1,09, 1,33) Cobicistat ↑ Cmax 0,96 (0,90, 1,02) ↑ ASC 1,05 (1,00, 1,09) ↑ Cmin 1,35 (1,21, 1,54)	La co-administration n'est pas recommandée.
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg par voie orale, q.d.) Ténofovir alafénamide[b] (25 mg par voie orale, q.d.)	Ténofovir alafénamide ↑ Cmax 1,77 (1,28, 2,44) ↑ ASC 1,91 (1,33, 2,33) Ténofovir ↑ Cmax 2,72 (1,86, 2,93) ↑ ASC 2,92 (2,14, 3,29) Atazanavir ↔ Cmax 0,98 (0,90, 1,07) ↔ ASC 0,99 (0,96, 1,01) ↔ Cmin 1,00 (0,98, 1,04)	La co-administration n'est pas recommandée.
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg par voie orale, q.d.) Ténofovir alafénamide[b] (25 mg par voie orale, q.d.)	Ténofovir alafénamide ↔ Cmax 0,93 (0,72, 1,21) ↔ ASC 0,99 (0,80, 1,19) Ténofovir ↑ Cmax 3,16 (2,06, 3,33) ↑ ASC 3,24 (3,03, 3,47) ↑ Cmin 3,21 (2,90, 3,54) Darunavir ↔ Cmax 0,99 (0,91, 1,08) ↔ ASC 1,01 (0,96, 1,05) ↔ Cmin 1,13 (0,95, 1,34)	La co-administration n'est pas recommandée.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg par voie orale, q.d.) Ténofovir alafénamide[b] (10 mg par voie orale, q.d.)	Ténofovir alafénamide ↑ Cmax 2,19 (1,72, 2,79) ↑ ASC 1,47 (1,17, 1,85) Ténofovir ↑ Cmax 3,75 (3,16, 4,39) ↑ ASC 4,16 (3,59, 4,96) Lopinavir ↔ Cmax 1,00 (0,93, 1,06) ↔ ASC 1,02 (0,92, 1,09) ↔ Cmin 1,09 (0,97, 1,23)	La co-administration n'est pas recommandée.
Tipranavir/ritonavir	Interaction non étudiée. Prévisible ↓ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
ANTIRÉTROVIRAUX CONTRE LE VIH – INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE		
Cabotegravir (30 mg par voie orale, q.d.) Ténofovir alafénamide[b] (10 mg par voie orale, q.d.)	Ténofovir alafénamide ↑ Cmax 1,24 (0,88, 1,74) ↑ ASC 1,10 (0,96, 1,46) Ténofovir ↔ Cmax 1,10 (0,96, 1,25) ↑ ASC 1,25 (1,08, 1,46) Cabotegravir ↔ Cmax 1,15 (1,04, 1,27) ↔ ASC 1,12 (0,97, 1,08) ↔ Cmin 1,05 (0,97, 1,13)	Aucun ajustement de la dose de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg ou de cabotegravir n'est nécessaire.
Raltegravir	Interaction non étudiée. Prévisible ↔ Ténofovir alafénamide ↔ Raltegravir	Aucun ajustement de la dose de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg ou de raltegravir n'est nécessaire.
ANTIRÉTROVIRAUX CONTRE LE VIH – INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE		
Efavirenz (600 mg par voie orale, q.d.) Ténofovir alafénamide[b] (10 mg par voie orale, q.d.)	Ténofovir alafénamide ↓ Cmax 0,76 (0,58, 1,05) ↓ ASC 0,80 (0,72, 1,02) Ténofovir ↓ Cmax 0,79 (0,67, 0,88) ↓ ASC 0,90 (0,81, 0,97) ↓ Cmin 0,87 (0,73, 0,89) Efavirenz ↔ Cmax ↔ Cmin	Aucun ajustement de la dose de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg ou d'efavirenz n'est nécessaire.
Rilpivirine	Interaction non étudiée. Prévisible ↔ Ténofovir alafénamide ↔ Rilpivirine	Aucun ajustement de la dose de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg ou de rilpivirine n'est nécessaire.
Rilpivirine (25 mg par voie orale, q.d.) Ténofovir alafénamide[b] (25 mg par voie orale, q.d.)	Ténofovir alafénamide ↔ Cmax 1,11 (0,97, 1,27) ↔ ASC 1,21 (0,94, 1,00) Ténofovir ↔ Cmax 1,13 (1,02, 1,33) ↔ ASC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ Cmin 1,18 (1,11, 1,23) Rilpivirine ↔ Cmax 0,93 (0,87, 0,99) ↔ ASC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ Cmin 1,13 (1,04, 1,23)	Aucun ajustement de la dose de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg ou de rilpivirine n'est nécessaire.
ANTIRÉTROVIRAUX CONTRE LE VIH – ANTAGONISTES DU CCR5		
Maraviroc	Interaction non étudiée. Prévisible ↔ Ténofovir alafénamide ↔ Maraviroc	Aucun ajustement de la dose de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg ou de maraviroc n'est nécessaire.
SUPPLÉMENTS À BASE DE PLANTES		
Millepertuis (Hypericum perforatum)	Interaction non étudiée. Prévisible ↓ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Norgestimate (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg par voie orale, q.d.) Ethinylestradiol (0,025 mg par voie orale, q.d.) Ténofovir alafénamide[b] (25 mg par voie orale, q.d.)	Norgestimate ↔ Cmax 1,17 (1,07, 1,28) ↔ ASC 1,10 (1,01, 1,17) ↔ Cmin 1,16 (1,08, 1,24) Norgestrel ↔ Cmax 1,18 (1,02, 1,18) ↔ ASC 1,18 (1,01, 1,18) ↔ Cmin 1,11 (0,93, 1,20) Ethinylestradiol ↔ Cmax 1,22 (1,15, 1,29) ↔ ASC 1,11 (1,07, 1,15) ↔ Cmin 1,02 (0,93, 1,12)	Aucun ajustement de la dose de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg ou de norgestimate/ethinylestradiol n'est nécessaire.

a. Toutes les études d'interaction sont menées sur des volontaires sains
b. Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg
c. Dans marine avec le comprimé à dose fixe associant emtricitabine/ténofovir alafénamide
d. Substance active
e. Étude marine avec le comprimé à dose fixe associant dolutegravir/rilpivirine/ténofovir alafénamide
f. Étude marine avec le comprimé à dose fixe associant emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide
g. Principal métabolite radioactif circulant du sotalanol
h. Clairance orale et volume de distribution apparent ne tenant pas compte de la fraction absorbée

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données, ou à moins des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation du ténofovir alafénamide chez la femme enceinte. Cependant, un grand nombre de grossesses (plus dans le 1 000 issues de grossesses exposées) n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. Les études de toxicité de la fonction de reproduction ne montrent pas d'effets délétères du ténofovir alafénamide sur la fertilité.
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).
La prescription de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement
La sécrétion du ténofovir alafénamide dans le lait maternel n'avait pas connue. Cependant, il est de manière dans des études effectuées chez l'animal que le ténofovir est excrété dans le lait. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'effet du ténofovir chez le nouveau-né/nourrisson.
Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. Par conséquent, Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité
Il n'existe pas de données quant à l'effet de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg sur la fertilité chez l'homme. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du ténofovir alafénamide sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg n'a aucun ou un très négligeable effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que des vertiges peuvent survenir chez certains patients lors du traitement par Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
L'évaluation des effets indésirables repose sur les données de sécurité issues de l'analyse réalisée à la semaine 72 (année) chez des patients infectés par le VHB ayant reçu Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg (n = 662) et ayant reçu 25 mg de ténofovir alafénamide une fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (et dont le risque de DM 011 %) étaient nausées (5 %) et douleur lombaire (4 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables
Les effets indésirables suivants ont été identifiés avec Ténofovir Alafénamide chez les patients atteints d'une hépatite B chronique (tableau 2). Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ou très rare (< 1/10 000).

Tableau 2 : Effets indésirables identifiés avec le ténofovir alafénamide

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	**Effet indésirable**
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs, vomissements, nausées, ballonnements abdominaux, distension abdominale, diarrhées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Maux de tête
Fréquent	Étourdissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruptions, prurit
Affections musculosquelettiques et osseuses	
Fréquent	Arthralgie

Description des effets indésirables sélectifs
La définition des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé utilisent tout effet indésirable suspecté via le système nationale de déclaration.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, le patient devra être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations toxiques (voir rubrique 4.8).
Le traitement d'un surdosage de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg repose sur une prise en charge générale symptomatique et/ou de soutien du patient. Il est clinique du patient.
Le ténofovir est élimine efficacement par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. On ignore si le ténofovir peut être éliminé par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à usage systémique, inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, code ATC : J05AF10.

Identification de la substance pharmacologique non Nombre : 29.L22 – Antiviraux

Mécanisme d'action
Le ténofovir alafénamide est un précurseur phosphoramidate du ténofovir analogue de la 2'-désoxyadénosine monophosphate, ayant activité antivirale présente dans les hépatocytes. Après pénétration dans les hépatocytes, le ténofovir alafénamide est transformé par hydrolyse enzymatique en ténofovir diphosphate, le métabolite pharmacologiquement actif. Le ténofovir diphosphate, un analogue du nucléotide phosphate de guanosine, inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VHB de quelques-unes des enzymes nécessaires à la réplication du virus de l'ADN.

Le ténofovir exerce une activité antivirale contre le virus de l'hépatite B et contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2), le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des ADN polymérases de mammifères, incluant l'ADN polymérase γ mitochondriale. Aucune toxicité induite des analogues de l'ADN mitochondrial n'est pas mis en évidence de toxicité mitochondriale in vitro.

Activité antivirale
L'activité antivirale du ténofovir alafénamide a été évaluée dans des cellules HepG2 contre un panel d'isolats et clones du VHB représentant plusieurs génotypes (A–E). La CE50 (concentration efficace à 50 %) du ténofovir alafénamide a été comprise entre 0,47 et 1,34 nM, avec une CE90 (dénotant moyenne de 90,6 nM). La CC50 (concentration cytotoxique à 50 %) dans les cellules HepG2 a été > 44 100 nM.

Résistance
Dans une analyse groupée de patients recevant Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg , une analyse de séquence a été réalisée sur des isolats du VHB apparaissant avant initiation du traitement et sous traitement pour des patients ayant présenté un échec virologique (2 visites consécutives avec ADN du VHB ≥ 69 UI/ml après au moins 48 semaines de traitement, augmentation de 1 log10 du plus bas d'ADN du VHB consécutivement au nadir) à la semaine 48 ou avec ADN du VHB ≥ 69 UI/ml lors de l'arrêt prématuré à la semaine 24 ou plus tard. Aucune substitution d'acides aminés associée à la résistance à Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg n'a été identifiée sur 20 patients apparés.

Résistance croisée
L'activité antivirale du ténofovir alafénamide contre un panel d'isolats contenant des mutations de résistance aux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse du VHB a été évaluée dans des cellules HepG2. Les isolats du VHB exprimant les substitutions rtA181T/V, rtA194T/V, rtN236T et rtM204I/V associées à la résistance à la lamivudine, la telbivudine, l'entécavir et le ténofovir disoproxil ont montré des sensibilités comparables au ténofovir alafénamide (modification du CE50 < 2 x), les isolats du VHB exprimant les substitutions rtL180M, rtM204V plus rtT184G, rtS202G ou rtM250V, associées à la résistance à l'entécavir sont restés sensibles au ténofovir alafénamide, les isolats du VHB exprimant les substitutions rtA200V plus rtV207I ou rtN236T associées à la résistance à la telbivudine sont restés sensibles au ténofovir alafénamide; cependant, l'isolat du VHB exprimant rtA181V plus rtN236T a été moins sensible au ténofovir alafénamide (modification de la CE50 = 5,7 fois). La pertinence clinique de ces substitutions n'est pas connue.

Données cliniques
L'efficacité et la sécurité de Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg chez les patients présentant une hépatite B chronique s'appuient sur des données 48 semaines issues de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées par comparateur actif, études GS-US-320-0108 (étude 108) et GS-US-320-0110 (étude 110) - Ou.

Dans l'étude 108, des patients naïfs aux traitements ou ayant déjà reçu traités, avec fonction hépatique compensée, ont été randomisés selon un ratio de 2/1 pour recevoir Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg (25 mg) (N = 392) une fois par jour ou le fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg) (N = 142) une fois par jour. Les deux patients étaient de 45 ans, 61 % étaient des hommes, 72 % étaient asiatiques, 25 % étaient blancs et 2 % (6 patients) étaient noirs. 24 %, 38 % et 31 % étaient infectés par le VHB de génotype B, C et D, respectivement, 27 % avaient déjà été traités (traitement antérieur par antiviraux par voie orale, incluant lamivudine [N = 47], lamivudine [N = 45], la lamivudine et ténofovir disoproxil [N = 21] ou autre [N = 16]). A l'inclusion, le niveau d'antigène moyen d'ADN du VHB était de 5,8 log10 UI/ml, le taux sérique moyen d'ALAT était de 94 UI/l. 9 % des patients avaient un cirrhose de cirrhose.

Dans l'étude 110, des patients ayant reçu Ally naïfs aux traitements ayant déjà reçu traités, avec fonction hépatique compensée, ont été randomisés selon un ratio de 3/1 pour recevoir Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg (25 mg) (N = 501) une fois par jour ou le fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg) (N = 252) une fois par jour. Ceux patients avait de 36 ans ; 64 % étaient des hommes, 69 % étaient asiatiques, 17 % étaient blancs et < 1 % (6 patients) étaient noirs, 57 %, 32 % et 23 % étaient infectés par le VHB de génotype B, C et D, respectivement, 25 % avaient déjà été traités (traitement antérieur par antiviraux par voie orale, incluant lamivudine [N = 42], ténofovir [N = 112], lamivudine [N = 44], lamivudine [N = 29], le ténofovir et ténofovir disoproxil [N = 70] ou autre [N = 17]). A l'inclusion, le niveau d'antigène moyen d'ADN du VHB était de 7,8 log10 UI/ml, le taux sérique moyen d'ALAT était de 120 UI/l. 7 % des patients avaient un antécédent de cirrhose.

Le critère d'évaluation principal d'efficacité, dans les deux essais, était la proportion de patients avec un niveau d'antigène d'ADN du VHB inférieur à 29 UI/ml. Ténofovir Alafénamide comprimés 25 mg a atteint les critères de non-infériorité par rapport au fumarate de ténofovir disoproxil pour l'intervention d'un niveau d'ADN du VHB inférieur à 29 UI/ml.

Les résultats d'efficacité de l'étude 108 et de l'étude 110 à la semaine 48 sont présentés dans les tableaux 3 et 4. Les tableaux présentent les résultats sensibilisantes obtenus à la semaine 72.

**Tableau 3 : Paramètres d'efficacité sur l'ADN du VHB à la semaine