

TENO-ALFA 25 MG TABLET

(TENOFIVIR ALAFENAMIDE 25 MG)



RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COMPRIMÉS TENO-ALFA 25 MG

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Teno-Alfa 25 mg Comprimés

Chaque comprimé pelliculé contient :

Ténofovir alafénamide.....25 mg (équivalent à 28 mg de fumarate de ténofovir alafénamide)

3. FORMULAIRE PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

TENO-ALFA est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les adultes atteints d'une maladie hépatique compensée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Essais préalables à l'initiation de TENO-ALFA

Avant l'initiation de TENO-ALFA, les patients doivent subir un test de dépistage de l'infection par le VIH-1. TENO-ALFA seul ne doit pas être utilisé chez les patients infectés par le VIH.

Il est recommandé d'évaluer la créatinine sérique, le phosphore sérique, la clairance estimée de la créatinine, la glycémie et les protéines urinaires avant d'initier TENO-ALFA et pendant le traitement chez tous les patients, selon les besoins cliniques.

Posologie recommandée chez les adultes

La posologie recommandée de TENO-ALFA est de 25 mg (un comprimé) pris par voie orale une fois par jour avec de la nourriture.

Posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique de TENO-ALFA n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave. TENO-ALFA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (clairance estimée de la créatinine inférieure à 15 mL par minute) .

TENO-ALFA 25 MG TABLET

(TENOFIVIR ALAFENAMIDE 25 MG)



Posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de TENO-ALFA n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). TENO-ALFA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique décompensée (Child-Pugh B ou C).

4.3 Contre-indications

Aucun.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acidose lactique/hépatomégalie sévère avec stéatose

Une acidose lactique et une hépatomégalie sévère avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été rapportées avec l'utilisation d'analogues nucléosidiques, y compris le ténofovir fumarate de disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux. La majorité de ces cas concernaient des femmes. L'obésité et l'exposition prolongée aux nucléosides peuvent être des facteurs de risque. Une prudence particulière doit être exercée lors de l'administration d'analogues nucléosidiques à tout patient présentant des facteurs de risque connus de maladie hépatique ; cependant, des cas ont également été signalés chez des patients sans facteurs de risque connus. Le traitement par TENO-ALFA doit être suspendu chez tout patient qui développe des signes cliniques ou de laboratoire suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée (pouvant inclure une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées des transaminases).

Exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B après l'arrêt du traitement

L'arrêt du traitement anti-hépatite B, y compris TENO-ALFA, peut entraîner des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B. Les patients qui arrêtent TENO-ALFA doivent être étroitement surveillés avec un suivi clinique et biologique pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le cas échéant, la reprise du traitement anti-hépatite B peut être justifiée.

Risque de développement d'une résistance au VIH-1 chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH-1

En raison du risque de développement d'une résistance au VIH-1, TENO-ALFA seul n'est pas recommandé pour le traitement de l'infection par le VIH-1. L'innocuité et l'efficacité de TENO-ALFA n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH-1. Un test de dépistage des anticorps anti-VIH doit être proposé à tous les patients infectés par le VHB avant de commencer un traitement par

TENO-ALFA et, s'il est positif, un schéma thérapeutique d'association antirétrovirale approprié recommandé pour les patients co-infectés par le VIH-1 doivent être utilisés.

Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale

Une insuffisance rénale, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi

TENO-ALFA 25 MG TABLET

(TENOFIVIR ALAFENAMIDE 25 MG)



(lésion tubulaire rénale avec hypophosphatémie sévère), a été rapportée avec l'utilisation de promédicaments de ténofovir dans des études de toxicologie animale et des essais humains. Dans les essais cliniques de

TENO-ALFA, il n'y a eu aucun cas de syndrome de Fanconi ou de tubulopathie rénale proximale (PRT).

Les patients prenant des promédicaments de ténofovir qui ont une fonction rénale altérée et ceux qui prennent des agents néphrotoxiques, y compris des anti-inflammatoires non stéroïdiens, présentent un risque accru de développer des effets indésirables d'origine rénale.

Il est recommandé d'évaluer la créatinine sérique, le phosphore sérique, la clairance estimée de la créatinine, la glycémie et les protéines urinaires avant d'initier TENO-ALFA et pendant le traitement chez tous les patients, selon les besoins cliniques. Arrêter TENO-ALFA chez les patients qui développent une diminution cliniquement significative de la fonction rénale ou des signes de syndrome de Fanconi .

4.5 Interaction médicamenteuse

Possibilité que d'autres médicaments affectent TENO-ALFA

TENO-ALFA est un substrat de la glycoprotéine P (P- gp) et de la BCRP. Les médicaments qui affectent fortement l'activité de la P- gp et de la BCRP peuvent entraîner des modifications du ténofovir absorption de l'alafénamide Les médicaments qui induisent l'activité de la P- gp devraient diminuer l'absorption du ténofovir alafénamide , entraînant une diminution des concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide , ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de TENO-ALFA. L'administration concomitante de TENO-ALFA avec d'autres médicaments qui inhibent la P- gp et la BCRP peut augmenter l'absorption et la concentration plasmatique du ténofovir alafénamide .

Médicaments affectant la fonction rénale

Étant donné que le ténofovir est principalement excrété par les reins par une combinaison de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire active, la co-administration de TENO-ALFA avec des médicaments qui réduisent la fonction rénale ou entrent en compétition pour la sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations de ténofovir et d'autres médicaments éliminés par les reins , ce qui peut augmenter le risque de réactions indésirables. Certains exemples de médicaments qui sont éliminés par sécrétion tubulaire active comprennent, mais sans s'y limiter, l'acyclovir, le cidofovir , le ganciclovir, le valganciclovir , le valganciclovir , les aminoglycosides (par exemple, la gentamicine) et les AINS à forte dose ou multiples.

Interactions établies et autres interactions potentiellement importantes

Le tableau 4 fournit une liste des interactions médicamenteuses établies ou potentiellement cliniquement significatives. Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études menées avec le ténofovir alafénamide ou sont des interactions médicamenteuses

TENO-ALFA 25 MG TABLET	
(TENOFIVIR ALAFENAMIDE 25 MG)	

prédites pouvant survenir avec TENO-ALFA.

Informations concernant les interactions médicamenteuses potentielles avec les antirétroviraux anti-VIH ne sont pas fournies (voir les informations de prescription de l'emtricitabine / ténofovir alafénamide pour les interactions avec les antirétroviraux du VIH). Le tableau comprend des interactions potentiellement significatives mais n'est pas exhaustif.

Tableau Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement importantesa

Médicament concomitant Classe : Nom du médicament	Effectuer sur Concentrationb –	Commentaire clinique
Anticonvulsivants : carbamazépine ^c * oxcarbazépine* phénobarbital* phénytoïne*	↓ ténofovir alafénamide	En cas d'administration concomitante avec la carbamazépine, le ténofovir la dose d'alafénamide doit être porté à deux comprimés une fois par jour. Co-administration de TENO-ALFA avec l'oxcarbazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne est non recommandé.
Antimycobactérien : Rifabutine * Rifampine* Rifapentine *	↓ ténofovir alafénamide	Co-administration de TENO-ALFA avec la rifabutine , la rifampicine ou la rifapentine n'est pas recommandée.
Produits à base de plantes : millepertuis* (<i>Hypericum perforé</i>)	↓ ténofovir alafénamide	Coadministration de TENO-ALFA avec St. John's le moût n'est pas recommandé.

- Ce tableau n'est pas exhaustif.
- ↓ = diminuer.
- Indique qu'une étude sur les interactions médicamenteuses a été menée. * Inducteur de la P- gp

TENO-ALFA 25 MG TABLET

(TENOFIVIR ALAFENAMIDE 25 MG)



Médicaments sans interactions cliniquement significatives avec TENO-ALFA

D'après les études d'interactions médicamenteuses menées avec TENO-ALFA, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée avec : l'éthinyloestradiol , l'itraconazole , le kétoconazole, le lédipasvir / sofosbuvir , le midazolam, le norgestimate , la sertraline, le sofosbuvir et le sofosbuvir / velpatasvir .

4.6 Utilisation dans une population spécifique

Grossesse

Registre d'exposition pendant la grossesse

Il existe un registre d'exposition pendant la grossesse qui surveille l'issue de la grossesse chez les femmes exposées à TENO-ALFA pendant la grossesse.

Résumé des risques

Il n'y a pas de données humaines sur l'utilisation de TENO-ALFA chez les femmes enceintes pour informer les risques associés au médicament d'issue défavorable du développement fœtal. Dans les études animales, aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé lorsque le ténofovir l'alafénamide a été administré pendant la période d'organogenèse à une exposition égale ou 51 fois (rats et lapins, respectivement) au ténofovir exposition à l'alafénamide à la dose quotidienne recommandée de TENO-ALFA . Aucun effet indésirable n'a été observé chez la progéniture lorsque le TDF (ténofovir fumarate de disoproxil) a été administré pendant l'allaitement à des expositions au ténofovir d'environ 12 fois l'exposition à la dose quotidienne recommandée de TENO-ALFA.

Lactation

Résumé des risques

On ne sait pas si TENO-ALFA et ses métabolites sont présents dans le lait maternel humain, affectent la production de lait maternel ou ont des effets sur le nourrisson allaité. Il a été démontré que le ténofovir est présent dans le lait de rattes et de singes rhésus en lactation après administration de TDF. On ne sait pas si le ténofovir l'alafénamide peut être présent dans le lait animal. Les avantages de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être pris en compte, ainsi que le besoin clinique de TENO-ALFA de la mère et tout effet indésirable potentiel de TENO-ALFA ou de l'affection maternelle sous-jacente sur le nourrisson allaité.

Utilisation pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de TENO-ALFA chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

TENO-ALFA 25 MG TABLET

(TENOFIVIR ALAFENAMIDE 25 MG)



Utilisation gériatrique

Les essais cliniques de TENO-ALFA n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique de TENO-ALFA n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave. TENO-ALFA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (clairance estimée de la créatinine inférieure à 15 mL par minute).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de TENO-ALFA n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). L'innocuité et l'efficacité de TENO-ALFA chez les patients atteints de cirrhose décompensée (Child-Pugh B ou C) n'ont pas été établies; par conséquent, TENO-ALFA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique décompensée (Child-Pugh B ou C).

4.7 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont discutés dans d'autres sections de l'étiquetage :

- Acidose lactique/hépatomégalie sévère avec stéatose
- Exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B
- Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale

4.8 Surdosage

En cas de surdosage, surveiller le patient pour tout signe de toxicité. Le traitement d'un surdosage avec TENO-ALFA consiste en des mesures générales de soutien comprenant la surveillance des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique du patient. Le ténofovir est éliminé efficacement par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

Le ténofovir alafénamide est un médicament antiviral contre le virus de l'hépatite B.

TENO-ALFA 25 MG TABLET	
(TENOFIVIR ALAFENAMIDE 25 MG)	

Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude approfondie sur l'intervalle QT/ QTc chez 48 sujets sains, le ténofovir l'alafénamide à la dose recommandée ou à une dose 5 fois la dose recommandée n'a pas affecté la

QT/ QTc et n'a pas prolongé l'intervalle PR.

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de TENO-ALFA sont présentées dans le tableau 5. Les paramètres pharmacocinétiques à doses multiples du ténofovir l'alafénamide et son métabolite ténofovir sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 5 Propriétés pharmacocinétiques de TENO-ALFA

	Ténofovir Alafénamide
Absorption	
T _{max} (h)	0,48
un repas riche en graisses ^a (par rapport à jeun) : ASC _{dernier rapport}	1,65 (1,51, 1,81)
Distribution	
% lié aux protéines plasmatiques humaines	80%
Source des données de liaison aux protéines	Ex vivo
Rapport sang/plasma	1.0
Métabolisme	
^b Métabolisme	CES1 (hépatocytes) Cathepsine A (PBMC) CYP3A (minime)
Élimination	
Principale voie d'élimination	Métabolisme (>80 % de dose)
t _{1/2} (h) ^c	0,51
% de la dose excrétée dans l'urine ^d	<1
% de la dose excrétée dans les fèces ^d	31,7

CES1 = carboxylestérase 1 ; PBMC = cellules mononucléaires du sang périphérique.

a. Les valeurs se réfèrent au rapport moyen géométrique de l'ASC_{dernière} [nourri/à jeun] et (intervalle de confiance à 90 %). Repas riche en graisses = ~800 kcal, 50% de matières grasses.

b. *In vivo* , le TAF est hydrolysé dans les cellules pour former le ténofovir (métabolite principal), qui est phosphorylé en substance active métabolite, ténofovir diphosphate. Des études *in vitro* ont montré que le TAF est métabolisé

TENO-ALFA 25 MG TABLET

(TENOFIVIR ALAFENAMIDE 25 MG)



en ténofovir par CES1 dans

hépatocytes , et par la cathepsine A dans les PBMC et les macrophages.

c. t_{1/2} font référence à la demi-vie plasmatique terminale médiane.

d. Posologie dans l'étude du bilan massique : TAF 25 mg (administration d'une dose unique de [¹⁴C] TAF).

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques à doses multiples de ténofovir alafénamide et de son métabolite ténofovir après administration orale chez des adultes atteints d'hépatite B chronique

Paramètre Moyenne (CV%)	Ténofovir Alafénamide ^a	Ténofovir ^a
C _{max} (microgramme mL)	0,27 (63,3)	0,03 (24,6)
(microgramme•heure par millilitre)		
C _{creux} (microgramme par millilitre)	N / A	0,01 (39,6)

CV = coefficient de variation ; NA = non applicable
un . D'après les analyses pharmacocinétiques intensives de l'étude 108 et de l'étude 110 ; N = 8.

Populations spécifiques

Patients gériatriques, race et sexe

Aucune différence cliniquement pertinente dans le ténofovir la pharmacocinétique de l'alafénamide ou du ténofovir due à la race ou au sexe a été identifiée. Des données limitées chez les sujets âgés de 65 ans et plus suggèrent un manque de différences cliniquement pertinentes dans le ténofovir pharmacocinétique de l'alafénamide ou du ténofovir .

Par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine estimée $\geq$ 90 mL/min), le ténofovir les expositions systémiques à l'alafénamide et au ténofovir chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère étaient respectivement 1,9 fois et 5,7 fois plus élevées. La pharmacocinétique du ténofovir l'alafénamide n'ont pas été évalués chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml par minute.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, le ténofovir les expositions

TENO-ALFA 25 MG TABLET

(TENOFОВIR ALAFENAMIDE 25 MG)



systémiques à l'alafénamide et au ténofovir étaient respectivement inférieures de 7,5 % et 11 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère.

Co-infection par le VIH et/ou le virus de l'hépatite C

La pharmacocinétique du ténofovir l'alafénamide n'ont pas été pleinement évalués chez les sujets co-infectés par le VIH et/ou le virus de l'hépatite C.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline 102, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, HPMC 6CPS, PEG 6000, dioxyde de titane, poudre de talc, oxyde de fer jaune, eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de conservation

3 années

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30°C.

Protéger du soleil et de l'humidité

Tenir hors de portée des enfants.

À vendre uniquement sur ordonnance d'un médecin agréé.

6.5 Nature et contenu du récipient

Blister Alu-Alu

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Pas d'exigences particulières.

7. Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Scilife Pharma Private Limited

Parcelle n° FD-57/58-A2

Parc industriel de Korangi Creek (KCIP),

Karachi, au Pakistan.

8 Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

Comprimés Teno-Alfa 25 mg **Ord. N° : 006352-EX**

9 Date de la première autorisation

29-05-2017

TENO-ALFA 25 MG TABLET	
(TENOFIVIR ALAFENAMIDE 25 MG)	

MODULE	DESCRIPTION
Module - 1	<i>Administrative information and Product Information</i>
1.3	PRODUCT INFORMATION
1.3.2	Patient Information Leaflet
1.3.3	Packaging labels
1.3.4	Foreign labeling
1.3.5	Labeling of reference products

