

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vemlidy 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

Teadavalevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 95 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollased ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga 8 mm, tableti ühel küljel on pimetrukk „GSI“ ja teisel küljel „25“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vemlidy on näidustatud kroonilise B-hepatiidi (KHB) raviks täiskasvanutel ja 6-aastastel ja vanematel lastel kehakaaluga vähemalt 25 kg (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama KHB ravikogemusega arst.

Annustamine

Täiskasvanud ja 6-aastased ja vanemad lapsed kehakaaluga vähemalt 25 kg: üks tablett üks kord ööpäevas.

Ravi katkestamine

Ravi katkestamist võib kaaluda järgmistel juhtudel (vt lõik 4.4).

- HBeAg-positiivsetel tsirroosita patsientidel peab ravi kestma vähemalt 6...12 kuud pärast kinnitust leidnud HBe serokonversiooni (HBeAg kadumine ja HBV DNA kadumine koos anti-HBe leiuga) või HBs-i serokonversioonini või efektiivsuse kadumiseni (vt lõik 4.4). Viroloogilise retsidiivi avastamiseks on soovitatav patsienti pärast ravi katkestamist regulaarselt hinnata.
- HBeAg-negatiivsetel tsirroosita patsientidel peab ravi kestma vähemalt HBs-i serokonversioonini või kuni ilmneb efektiivsuse kadumine. Pikaajalise, üle 2 aasta kestva ravi korral on soovitatav patsienti regulaarselt hinnata, et veenduda valitud ravi jätkamise sobivuses patsiendile.

Vahele jäänud annus

Juhul kui patsiendil jääb üks annus vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud alla 18 tunni, peab ta manustama seda ravimit võimalikult kiiresti ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga. Kui plaanipärasest manustamisajast on möödunud üle 18 tunni, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

Juhul kui patsient oksendab 1 tunni jooksul pärast selle ravimi võtmist, peab ta võtma veel ühe tableti. Juhul kui patsient oksendab hiljem kui 1 tund pärast selle ravimi võtmist, ei pea ta uut tabletti võtma.

Patsientide erirühmad

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja selle ravimi annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Täiskasvanutel ja noorukitel (vanuses vähemalt 12 aastat ja kehakaaluga vähemalt 35 kg), kelle hinnanguline kreatiniini kliirens (CrCl) on ≥ 15 ml/min, või hemodialüüsi saavatel patsientidel, kelle CrCl on < 15 ml/min, ei ole vaja selle ravimi annust kohandada.

Hemodialüüsi päevadel tuleb seda ravimit manustada pärast hemodialüüsi protseduuri lõppu (vt lõik 5.2).

Annustamissoovitusi ei saa anda patsientidele, kelle CrCl on < 15 ml/min ja kes ei saa hemodialüüsi (vt lõik 4.4).

Annustamissoovituste andmiseks neerukahjustusega alla 12-aastastele lastele ja kehakaaluga alla 35 kg andmed puuduvad.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja selle ravimi annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Vemlidy ohutus ja efektiivsus alla 6 aasta vanustel või < 25 kg kaaluvatel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne. Vemlidy õhukese polümeerikattega tablette tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

B-hepatiidi viiruse (HBV) ülekandumine

Patsiente tuleb teavitada, et see ravim ei takista B-hepatiidi viiruse (HBV) teistele ülekandumist sugulisel teel või nakatunud vere kaudu. Selle vältimiseks peab jätkuvalt kasutama kohaseid ettevaatusabinõusid.

Dekompenseeritud maksahaigusega patsiendid

Tenofoviiralafenamiidi ohutuse ja efektiivsuse kohta HBV-infektsiooniga patsientidel, kellel on dekompeenseeritud maksahaigus ja Child Pugh Turcotte'i (CPT) skoor > 9 (st C klass), on vähe andmeid. Neil patsientidel võib olla maksa või neerudega seotud tõsiste kõrvaltoimete esinemise risk

suurem. Seetõttu tuleb sellel patsiendirühmal hoolikalt jälgida maksa ja sapiteede ning neerudega seotud parameetreid (vt lõik 5.2).

Hepatiidi ägenemine

Ägenemine ravi ajal

KHB spontaansed ägenemised on suhteliselt sagedad ja neile on iseloomulik seerumialaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse lühiajaline suurenemine. Pärast viirusvastase ravi alustamist võib seerumi ALAT aktiivsus mõnel patsiendil suureneda. Kompenseeritud maksahaigusega patsientidel ei kaasne nende seerumi ALAT aktiivsuse suurenemistega üldjuhul bilirubiini kontsentratsiooni suurenemist seerumis ega maksa dekompensatsiooni. Tsiirrosiga patsientidel võib olla pärast hepatiidi ägenemist maksa dekompensatsiooni risk suurem ja seetõttu tuleb neid ravi ajal hoolikalt jälgida.

Ägenemine pärast ravi katkestamist

Hepatiidi rasket ägenemist on esinenud ka patsientidel, kes on katkestanud KHB ravi, tavaliselt seoses HBV DNA-sisalduse suurenemisega plasmas. Enamik juhte mööduvad iseenesest, kuid pärast KHB ravi katkestamist on esinenud ka raskekujulisi, sealhulgas surmaga lõppenud ägenemisi. Nii kliinilisi kui ka laboratoorseid maksafunktsiooni näitajaid tuleb jälgida korduva aja tagant vähemalt 6 kuu jooksul pärast KHB ravi katkestamist. Vajaduse korral võib olla õigustatud KHB ravi uuesti alustamine.

Kaugelearenenud maksahaiguse või tsiirrosiga patsientidel ei ole soovitatav ravi katkestada, sest hepatiidi ravijärgne ägenemine võib põhjustada maksa dekompensatsiooni. Dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel on maksaga seotud ägenemised eriti rasked ja mõnikord surmaga lõppevad.

Neerufunktsiooni kahjustus

Patsiendid kreatiini kliirensiga < 30 ml/min

Tenofoviiralafenamiidi kasutamine üks kord ööpäevas patsientidel, kelle CrCl on ≥ 15 ml/min ja < 30 ml/min, põhineb 96. nädala andmetel teiselt viirusvastaselt raviskeemilt tenofoviiralafenamiidile ülemineku efektiivsuse ja ohutuse kohta avatud kliinilises uuringus virooloogilise supressiooniga HBV-infektsiooniga patsientidel (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Tenofoviiralafenamiidi kasutamise kohta HBV-infektsiooniga patsientidel, kelle CrCl on kroonilise hemodialüüsiga < 15 ml/min, on väga piiratud hulgal ohutuse ja efektiivsuse andmeid (vt lõigud 4.8, 5.1 ja 5.2).

Seda ravimit ei soovitata kasutada patsientidel, kelle CrCl < 15 ml/min ja kes ei saa hemodialüüsi (vt lõik 4.2).

Nefrotoksilisus

Turuletulekujärgselt on tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimite kasutamisel teatatud neerukahjustuse, sealhulgas ägeda neerupuudulikkuse ja neerude proksimaalse tubulopaatia juhtudest. Ei saa välistada potentsiaalset nefrotoksilisuse riski, mis on tingitud tenofoviiri krooniliselt madalatest kontsentratsioonidest tenofoviiralafenamiidi manustamise tõttu (vt lõik 5.3).

Enne selle ravimiga ravi alustamist või ravi alustades on soovitatav hinnata kõikidel patsientidel neerufunktsiooni ning ka ravi jooksul seda kõikidel patsientidel kliiniliselt adekvaatselt jälgida. Patsientidel, kellel neerufunktsioon oluliselt väheneb või ilmnevad proksimaalse renaalse tubulopaatia sümptomid, tuleb kaaluda selle ravimiga ravi katkestamist.

Samaaegse HBV- ja C- või D-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsiendid

Tenofoviiralafenamiidi ohutuse ja efektiivsuse kohta samaaegse C- (HCV) või D- (HDV) hepatiidi viirusinfektsiooniga patsientidel andmed puuduvad. Järgida tuleb HCV ravi koosmanustamise juhiseid (vt lõik 4.5).

Samaaegne HBV ja inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioon

Enne selle ravimiga ravi alustamist tuleb pakkuda HIV-antikehade analüüsi kõigile HBV-infektsiooniga patsientidele, kellel on HIV-1-infektsiooni olemasolu või puudumine teadmata. Samaaegse HBV- ja HIV-infektsiooniga patsientidel tuleb ravimit koosmanustada muude retroviirusvastaste ainetega, et tagada, et patsient saab HIV-le sobivat ravi (vt lõik 4.5).

Koosmanustamine teiste ravimitega

Seda ravimit ei tohi koosmanustada ravimitega, mis sisaldavad tenofoviiralafenamiidi, tenofoviirdisoproksiili või adefoviirdipivoksiili.

Seda ravimit ei soovitata koosmanustada teatud krambivastaste ravimite (nt karbamasepiin, okskarbamepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin), mükobakterite vastaste ravimite (nt rifampitsiin, rifabutiin ja rifapentiin) ega naistepunaga, mis kõik on P-glükoproteiini (P-gp) indutseerijad ja võivad vähendada tenofoviiralafenamiidi kontsentratsiooni plasmas.

Selle ravimi koosmanustamine P-gp tugevate inhibiitoritega (nt itrakonasool ja ketokonasool) võib suurendada tenofoviiralafenamiidi kontsentratsiooni plasmas. Koosmanustamine ei ole soovitatav.

Lapsed

Mõnel 6-aastaselt või vanemal vähemalt 25 kg kaaluval patsiendil, kellele manustati tenofoviiralafenamiidi 48 nädala jooksul, esines lülisamba nimmepiirkonna ja kogu keha luu mineraalse tiheduse vähenemist ($LMT \geq 4\%$) (vt lõigud 4.8 ja 5.1). LMT muutuste pikaajalised mõjud kasvavale luule, sealhulgas luumurdude tekke riskile, ei ole teada. Asjakohase jälgimise üle otsustamisel ravi ajal on soovitatav kasutada multidistsiplinaarset lähenemisviisi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

See ravim sisaldab laktoosmonohüdraati. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Seda ravimit ei tohi koosmanustada ravimitega, mis sisaldavad tenofoviirdisoproksiili, tenofoviiralafenamiidi või adefoviirdipivoksiili.

Ravimid, mis võivad avaldada toimet tenofoviiralafenamiidile

Tenofoviiralafenamiidi transpordivad P-gp-d ja rinnavähi resistentne valk (BCRP). Ravimid, mis on P-gp indutseerijad (nt rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või naistepuna) eeldatavasti vähendavad tenofoviiralafenamiidi kontsentratsiooni plasmas, mis võib viia Vemlidy ravitoime vähenemiseni. Tenofoviiralafenamiidi koosmanustamine selliste ravimitega ei ole soovitatav.

Tenofoviiralafenamiidi koosmanustamine P-gp-d ja BCRP-d inhibeerivate ravimitega võib suurendada tenofoviiralafenamiidi kontsentratsiooni plasmas. Tenofoviiralafenamiidi ei soovitata koosmanustada P-gp tugevate inhibiitoritega.

Tenofoviiralafenamiid on OATP1B1 ja OATP1B3 substraat *in vitro*. Tenofoviiralafenamiidi jaotumist organismis võivad mõjutada OATP1B1 ja/või OATP1B3 aktiivsus.

Tenofoviiralafenamiidi toime muudele ravimitele

Tenofoviiralafenamiid ei ole CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 või CYP2D6 inhibiitor *in vitro*. See ei ole CYP3A inhibiitor ega indutseerija *in vivo*.

Tenofoviiralafenamiid ei ole ensüümi uridiindifosfaat-glükuronosültransferaas 1A1 (UGT) inhibiitor *in vitro*. Ei ole teada, kas tenofoviiralafenamiid on muude UGT-ensüümide inhibiitor.

Kokkuvõtlik teave Vemlidy koostoimete kohta muude samaaegselt kasutada võivate ravimitega on esitatud alljärgnevas tabelis 1 (kasutatud on järgmisi sümboleid: suurenemine „↑“, vähenemine „↓“, muutusteta „↔“; kaks korda ööpäevas „b.i.d.“, üksikannus „s.d.“, üks kord ööpäevas „q.d.“). Ravimite kirjeldatud koostoimed põhinevad tenofoviiralafenamiidiga tehtud uuringutel või on võimalikud koostoimed kasutamisel koos Vemlidy'ga.

Tabel 1. Vemlidy ja muude ravimite koostoimed

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. ^{a,b} AUC, C _{max} , C _{min} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Vemlidy koosmanustamise kohta
KRAMBIVASTASED RAVIMID		
Karbamasepiin (300 mg suukaudselt, b.i.d.) Tenofoviiralafenamiid ^c (25 mg suukaudselt, s.d.)	<i>Tenofoviiralafenamiid</i> ↓ C _{max} 0,43 (0,36; 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51) <i>Tenofoviir</i> ↓ C _{max} 0,70 (0,65; 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74; 0,81)	Koosmanustamine ei ole soovitatav.
Okskarbasepiin Fenobarbitaal	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ tenofoviiralafenamiid	Koosmanustamine ei ole soovitatav.
Fenütoiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ tenofoviiralafenamiid	Koosmanustamine ei ole soovitatav.
Midasolaam ^d (2,5 mg suukaudselt, s.d.) Tenofoviiralafenamiid ^c (25 mg suukaudselt, q.d.)	<i>Midasolaam</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04; 1,23)	Midasolaami (manustatuna suukaudselt või intravenoosselt) annuseid ei ole vaja kohandada.
Midasolaam ^d (1 mg intravenoosselt, s.d.) Tenofoviiralafenamiid ^c (25 mg suukaudselt, q.d.)	<i>Midasolaam</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,89; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04; 1,14)	
ANTIDEPRESSANDID		
Sertraliin (50 mg suukaudselt, s.d.) Tenofoviiralafenamiid ^c (10 mg suukaudselt, q.d.)	<i>Tenofoviiralafenamiid</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,86; 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89; 1,03) <i>Tenofoviir</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,00; 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00; 1,04) ↔ C _{min} 1,01 (0,99; 1,03)	Vemlidy ega sertraliini annuseid ei ole vaja kohandada.
Sertraliin (50 mg suukaudselt, s.d.) Tenofoviiralafenamiid ^c (10 mg suukaudselt, q.d.)	<i>Sertraliin</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,94; 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. ^{a,b} AUC, C _{max} , C _{min} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Vemlidy koosmanustamise kohta
SEENEVASTASED RAVIMID		
Itrakonasool Ketokonasool	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↑ tenofoviiralafenamiid	Koosmanustamine ei ole soovitatav.
MÜKOBAKTERITE VASTASED RAVIMID		
Rifampitsiin Rifapentiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ tenofoviiralafenamiid	Koosmanustamine ei ole soovitatav.
Rifabutiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ tenofoviiralafenamiid	Koosmanustamine ei ole soovitatav.
HCV VIIRUSVASTASED RAVIMID		
Sofosbuviir (400 mg suukaudselt, q.d.)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ sofosbuviir ↔ GS-331007	Vemlidy ega sofosbuviiri annuseid ei ole vaja kohandada.
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg / 400 mg suukaudselt, q.d.) Tenofoviiralafenamiid ^f (25 mg suukaudselt, q.d.)	<i>Ledipasviir</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,97; 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,06) ↔ C _{min} 1,02 (0,98; 1,07) <i>Sofosbuviir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,89; 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) <i>GS-331007^g</i> ↔ C _{max} 1,08 (1,05; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06; 1,10) ↔ C _{min} 1,10 (1,07; 1,12) <i>Tenofoviiralafenamiid</i> ↔ C _{max} 1,03 (0,94; 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40) <i>Tenofoviir</i> ↑ C _{max} 1,62 (1,56; 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69; 1,81) ↑ C _{min} 1,85 (1,78; 1,92)	Vemlidy ega ledipasviiri/sofosbuviiri annuseid ei ole vaja kohandada.
Sofosbuviir/velpatasviir (400 mg / 100 mg suukaudselt, q.d.)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ sofosbuviir ↔ GS-331007 ↔ velpatasviir ↑ tenofoviiralafenamiid	Vemlidy ega sofosbuviiri/velpatasviiri annuseid ei ole vaja kohandada.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. ^{a,b} AUC, C _{max} , C _{min} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Vemlidy koosmanustamise kohta
Sofosbuviiir/velpatasviir/ voksilapreviir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg ⁱ suukaudselt, q.d.) Tenofoviiralafenamiid ^f (25 mg suukaudselt, q.d.)	<i>Sofosbuviiir</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,86; 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06) <i>GS-331007^s</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01; 1,06) <i>Velpatasviir</i> ↔ C _{max} 1,05 (0,96; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,07) ↔ C _{min} 1,01 (0,95; 1,09) <i>Voksilapreviir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,84; 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84; 1,05) ↔ C _{min} 1,02 (0,92; 1,12) <i>Tenofoviiralafenamiid</i> ↑ C _{max} 1,32 (1,17; 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43; 1,61)	Vemlidy ega sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri annuseid ei ole vaja kohandada.
HIV RETROVIIRUSVASTASED AINED – PROTEAASI INHIBIITORID		
Atasnaviir/kobitsistaat (300 mg / 150 mg suukaudselt, q.d.) Tenofoviiralafenamiid ^c (10 mg suukaudselt, q.d.)	<i>Tenofoviiralafenamiid</i> ↑ C _{max} 1,80 (1,48; 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98) <i>Tenofoviir</i> ↑ C _{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29; 3,67) ↑ C _{min} 3,73 (3,54; 3,93) <i>Atasnaviir</i> ↔ C _{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,11) ↔ C _{min} 1,18 (1,06; 1,31) <i>Kobitsistaat</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,92; 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00; 1,09) ↑ C _{min} 1,35 (1,21; 1,51)	Koosmanustamine ei ole soovitatav.
Atasnaviir/ritonaviir (300 mg / 100 mg suukaudselt, q.d.) Tenofoviiralafenamiid ^c (10 mg suukaudselt, s.d.)	<i>Tenofoviiralafenamiid</i> ↑ C _{max} 1,77 (1,28; 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35) <i>Tenofoviir</i> ↑ C _{max} 2,12 (1,86; 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20) <i>Atasnaviir</i> ↔ C _{max} 0,98 (0,89; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96; 1,01) ↔ C _{min} 1,00 (0,96; 1,04)	Koosmanustamine ei ole soovitatav.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. ^{a,b} AUC, C _{max} , C _{min} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Vemlidy koosmanustamise kohta
Darunaviir/kobitsistaat (800 mg / 150 mg suukaudselt, q.d.) Tenofoviiralafenamiid ^c (25 mg suukaudselt, q.d.)	<i>Tenofoviiralafenamiid</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,72; 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,19) <i>Tenofoviir</i> ↑ C _{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02; 3,47) ↑ C _{min} 3,21 (2,90; 3,54) <i>Darunaviir</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,96; 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92; 1,07) ↔ C _{min} 0,97 (0,82; 1,15) <i>Kobitsistaat</i> ↔ C _{max} 1,06 (1,00; 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03; 1,15) ↔ C _{min} 1,11 (0,98; 1,25)	Koosmanustamine ei ole soovitatav.
Darunaviir/ritonaviir (800 mg / 100 mg suukaudselt, q.d.) Tenofoviiralafenamiid ^c (10 mg suukaudselt, s.d.)	<i>Tenofoviiralafenamiid</i> ↑ C _{max} 1,42 (0,96; 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84; 1,35) <i>Tenofoviir</i> ↑ C _{max} 2,42 (1,98; 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54; 2,72) <i>Darunaviir</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,91; 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (0,95; 1,34)	Koosmanustamine ei ole soovitatav.
Lopinaviir/ritonaviir (800 mg / 200 mg suukaudselt, q.d.) Tenofoviiralafenamiid ^c (10 mg suukaudselt, s.d.)	<i>Tenofoviiralafenamiid</i> ↑ C _{max} 2,19 (1,72; 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17; 1,85) <i>Tenofoviir</i> ↑ C _{max} 3,75 (3,19; 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50; 4,96) <i>Lopinaviir</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,95; 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92; 1,09) ↔ C _{min} 0,98 (0,85; 1,12)	Koosmanustamine ei ole soovitatav.
Tipranaviir/ritonaviir	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ tenofoviiralafenamiid	Koosmanustamine ei ole soovitatav.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. ^{a,b} AUC, C _{max} , C _{min} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Vemlidy koosmanustamise kohta
HIV RETROVIIRUSVASTASED AINED – INTEGRAASI INHIBIITORID		
Dolutegraviir (50 mg suukaudselt, q.d.) Tenofoviiralafenamiid ^c (10 mg suukaudselt, s.d.)	<i>Tenofoviiralafenamiid</i> ↑ C _{max} 1,24 (0,88; 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96; 1,48) <i>Tenofoviir</i> ↔ C _{max} 1,10 (0,96; 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06; 1,47) <i>Dolutegraviir</i> ↔ C _{max} 1,15 (1,04; 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08) ↔ C _{min} 1,05 (0,97; 1,13)	Vemlidy ega dolutegraviiri annuseid ei ole vaja kohandada.
Raltegraviir	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ tenofoviiralafenamiid ↔ raltegraviir	Vemlidy ega raltegraviiri annuseid ei ole vaja kohandada.
HIV RETROVIIRUSVASTASED AINED – MITTENUKLEOSIIDSED PÕÖRDTRANSKRIPTAASI INHIBIITORID		
Efaviirens (600 mg suukaudselt, q.d.) Tenofoviiralafenamiid ^h (40 mg suukaudselt, q.d.)	<i>Tenofoviiralafenamiid</i> ↓ C _{max} 0,78 (0,58; 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72; 1,02) <i>Tenofoviir</i> ↓ C _{max} 0,75 (0,67; 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73; 0,87) ↔ C _{min} 0,82 (0,75; 0,89) <i>Eeldatav:</i> ↔ efaviirens	Vemlidy ega efaviirensi annuseid ei ole vaja kohandada.
Nevirapiin	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ tenofoviiralafenamiid ↔ nevirapiin	Vemlidy ega nevirapiini annuseid ei ole vaja kohandada.
Rilpiviriin (25 mg suukaudselt, q.d.) Tenofoviiralafenamiid (25 mg suukaudselt, q.d.)	<i>Tenofoviiralafenamiid</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,84; 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09) <i>Tenofoviir</i> ↔ C _{max} 1,13 (1,02; 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,14) ↔ C _{min} 1,18 (1,13; 1,23) <i>Rilpiviriin</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,87; 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (1,04; 1,23)	Vemlidy ega rilpiviriini annuseid ei ole vaja kohandada.
HIV RETROVIIRUSVASTASED AINED – CCR5-RETSEPTORI ANTAGONIST		
Maraviroc	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↔ tenofoviiralafenamiid ↔ maraviroc	Vemlidy ega maraviroci annuseid ei ole vaja kohandada.
TAIMSED TOIDULISANDID		
Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Eeldatav:</i> ↓ tenofoviiralafenamiid	Koosmanustamine ei ole soovitatav.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. ^{a,b} AUC, C _{max} , C _{min} keskmine määr (90% usaldusvahemik)	Soovitus Vemlidy koosmanustamise kohta
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID		
Norgestimaat (0,180 mg / 0,215 mg / 0,250 mg suukaudselt, q.d.)	<i>Norelgestromiin</i> ↔ C _{max} 1,17 (1,07; 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07; 1,17) ↔ C _{min} 1,16 (1,08; 1,24)	Vemlidy ega norgestimaadi/etünnüülöstradioli annuseid ei ole vaja kohandada.
Etünnüülöstradiool (0,025 mg suukaudselt, q.d.)	<i>Norgestreel</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,02; 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01; 1,18) ↔ C _{min} 1,11 (1,03; 1,20)	
Tenofoviiralafenamiid ^c (25 mg suukaudselt, q.d.)	<i>Etünnüülöstradiool</i> ↔ C _{max} 1,22 (1,15; 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,16) ↔ C _{min} 1,02 (0,93; 1,12)	

a Kõik koostoimeuuringud on tehtud tervetel vabatahtlikel.

b Koostoime puudumine piirneb kõigil juhtudel vahemikuga 70...143%.

c Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi fikseeritud annuses kombinatsioonitahetiga tehtud uuring.

d Tundlik CYP3A4 substraat.

e Elvitegraviiri, kobitsistaadi, emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi fikseeritud annuses kombinatsioonitahetiga tehtud uuring.

f Emtritsitabiini, rilpiviriini ja tenofoviiralafenamiidi fikseeritud annuses kombinatsioonitahetiga tehtud uuring.

g Põhiline tsirkuleeriv sofosbuviri nukleosiidne metaboliit.

h 40 mg tenofoviiralafenamiidi ja 200 mg emtritsitabiiniga tehtud uuring.

i Uuring, mis tehti täiendava voksilapreviiriga 100 mg, et saavutada voksilapreviiri ekspositsioonid, mida eeldatakse HCV-infektsiooniga patsientidelt.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed) näitab, et tenofoviiralafenamiid ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsed ei näita otsesest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Tenofoviiralafenamiidi kasutamist raseduse ajal võib kaaluda, kui see on vajalik.

Imetamine

Avaldatud andmete põhjal erituvad tenofoviiralafenamiid ja tenofoviir naistel, kellele on manustatud tenofoviiralafenamiidi, vähesel hulgal rinnapiima. Andmed tenofoviiri toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud.

Riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei saa välistada, seetõttu ei tohi tenofoviiralafenamiidi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Tenofoviiralafenamiidi toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita tenofoviiralafenamiidi kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vemlidy võib mõjutada vähesel määral autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et tenofoviiralafenamiidiga ravi ajal on teatatud peeringlusest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimete hindamine põhineb kliiniliste uuringute andmetel ja turustamisjärgsetel andmetel. Kahes kontrolliga III faasi kliinilises uuringus (GS-US-320-0108 ja GS-US-320-0110 ehk vastavalt *uuring 108* ja *uuring 110*) tehtud analüüside koondohutusandmetel olid 96. nädala analüüsis kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed peavalu (12%), iiveldus (6%) ja väsimus (6%). Patsiendid jätkasid pärast 96. nädalat esmase pimemeetodil tehtava raviga kuni 144. nädalani või neile manustati teadvalt tenofoviiralafenamiidi.

Uuringus 108, uuringus 110 ja kontrolliga III faasi uuringus GS-US-320-4018 (*uuring 4018*) oli tenofoviiralafenamiidi ohutusprofiil tenofoviirdisoproksiililt tenofoviiralafenamiidile üleminekul virooloogiliselt supresseeritud patsientidel sarnane. Nendes uuringutes täheldati pärast tenofoviirdisoproksiililt üleminekut muutusi lipiidide laboratoorsetes analüüsides (vt lõik 5.1).

Kõrvaltoimete koondtabel

KHB-ga patsientidel tuvastati järgmised tenofoviiralafenamiidiga seostatavad kõrvaltoimed (tabel 2). Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide ja esinemissageduse järgi 96. nädala analüüsi andmetel. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) või aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Tabel 2. Tenofoviiralafenamiidiga seostatavad kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	
Sagedus	Kõrvaltoime
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Väga sage	Peavalu
Sage	Pearinglus
<i>Seedetrakti häired</i>	
Sage	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, kõhu paisumine, kõhupuhitus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Sage	ALAT aktiivsuse suurenemine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage	Lööve, sügelus
Aeg-ajalt	Angioödeem ¹ , urtikaaria ¹
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
Sage	Liigesevalu
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage	Väsimus

¹ See kõrvaltoime esines tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimite turuletulekujärgsel jälgimisel.

Avatud II faasi uuringus (GS-US-320-4035; *uuring 4035*) teiselt viirusvastaselt raviskeemilt tenofoviiralafenamiidile ülemineku efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks virooloogilise supressiooniga, HBV-infektsiooniga patsientidel täheldati 96. nädalal mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (A-osa, 1. kohort) ja mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel (B-osa) tühja kõhuga üldkolesterooli, otsese madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) ja kõrge tihedusega lipoproteiinide (HDL) kolesterooli ja triglütseriidide mediaanse sisalduse väheseid suurenemisi ravieelsega võrreldes, mis on kooskõlas *uuringutes 108 ja 110* täheldatud muutustega. Lõppstaadiumis neeruhaigusega, hemodialüüsi saavatel patsientidel A-osa 2. kohordis täheldati 96. nädalal ravieelsega võrreldes üldkolesterooli, LDL-i ja triglütseriidide mediaanse sisalduse väheseid vähenemisi ja HDL-i väheseid mediaanseid suurenemisi. Üldkolesterooli ja HDL-i suhte mediaanne (Q1, Q3) muutus 96. nädalal ravieelsega võrreldes oli mõõduka või raske neerukahjustusega rühmas 0,1 (−0,4; 0,4) ja hemolüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel −0,4 (−0,8; −0,1) ning mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel 0,1 (−0,2; 0,4).

Metaboolsed parameetrid

Ravi ajal võivad suureneda kehakaal ja verelipiidide ning -suhkru tasemed.

Patsientide erirühmad

Uuringus 4035 viroloogilise supressiooniga patsientidel, kellel esineb mõõdukas kuni raske neerukahjustus (eGFR Cockcroft-Gaulti meetodil 15 kuni 59 ml/min; A-osa, 1. kohort, N = 78), hemodialüüsil lõppstaadiumis neeruhaigus (eGFR < 15 ml/min) (A-osa, 2. kohort, N = 15) ja/või mõõdukas kuni raske maksakahjustus (Child-Pugh klass B või C skriinimisel või anamneesi järgi; B-osa, N = 31) ja kes läksid üle teiselt viirusvastaselt raviskeemilt tenofoviiralafenamiidile, ei tuvastatud 96. nädalal tenofoviiralafenamiidi täiendavaid kõrvaltoimeid.

Lapsed

Tenofoviiralafenamiidi ohutust hinnati 88-l HBV-infektsiooniga varem ravimata ja varem ravitud 12 kuni < 18 aasta vanustel lastel kehakaaluga ≥ 35 kg (tenofoviiralafenamiidi rühm N = 47, platseeborühm N = 23) ja 6 kuni < 12 aasta vanustel lastel kehakaaluga ≥ 25 kg (tenofoviiralafenamiidi rühm N = 12, platseeborühm N = 6) 24. nädalani randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus GS-US-320-1092 (*uuring 1092*). Pärast topeltpimedat faasi viidi patsiendid 24. nädalal üle avatult tenofoviiralafenamiidi kasutamisele. Tenofoviiralafenamiidi ohutusprofiil lastel oli võrreldav profiiliga täiskasvanutel. Mõnel 6-aastaselt või vanemal vähemalt 25 kg kaaluval patsiendil, kellele manustati tenofoviiralafenamiidi 48 nädala jooksul, esines lüüsisamba nimmepiirkonna ja kogu keha luu mineraalse tiheduse vähenemist (LMT $\geq 4\%$) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisel tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude suhtes (vt lõik 4.8).

Tenofoviiralafenamiidi üleannustamise ravi hõlmab üldtoetavaid meetmeid, sh patsiendi eluliste näitajate ja kliinilise seisundi jälgimine.

Tenofoviiri eemaldatakse tõhusalt hemodialüüsiga, ekstraktsiooni määr on ligikaudu 54%. Ei ole teada, kas tenofoviiri saab eemaldada peritoneaaldialüüsiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, nukleosiidsed ja nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid; ATC-kood: J05AF13.

Toimemehhanism

Tenofoviiralafenamiid on tenofoviiri fosfonoamidaadi eelravim (2'-deoksüadenosiinmonofosfaadi analoog). Tenofoviiralafenamiid siseneb primaarsetesse hepatotsüütidesse passiivse difusiooni teel ja maksa tagasihaarde transporteritega OATP1B1 ja OATP1B3. Tenofoviiralafenamiid hüdrolyüsitakse peamiselt tenofoviiri moodustamiseks primaarsetes hepatotsüütides karboksüülesteras-1 vahendusel. Seejärel fosforüülitakse rakusisene tenofoviir farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks tenofoviirdifosfaadiks. Tenofoviirdifosfaat inhibeerib HBV-replikatsiooni, inkorporeerudes

HBV-pöördtranskriptaasi vahendusel viiruslikku DNA-sse, mille tulemuseks on DNA-ahela katkemine.

Tenofoviiril on toime HBV-le ja HIV-le (HIV-1 ja HIV-2). Tenofoviirdifosfaat on imetajate DNA polümeraaside (sh mitokondriaalne DNA polümeraas γ) nõrk inhibiitor ja paljude uuringute (sh mitokondriaalsed DNA-analüüsid) põhjal puuduvad tõendid mitokondriaalse toksilisuse kohta *in vitro*.

Viirusvastane toime

Tenofoviiralafenamiidi viirusvastast toimet võrreldi HepG2-rakkudes genotüüpe A...H esindanud HBV kliiniliste isolaatide paneeliga. Tenofoviiralafenamiidi EC₅₀ (50% efektiivne kontsentratsioon) väärtused olid vahemikus 34,7...134,4 nM, üldine keskmine EC₅₀ oli 86,6 nM. CC₅₀ (50% tsütotoksiline kontsentratsioon) HepG2-rakkudes oli > 44 400 nM.

Resistentsus

Tenofoviiralafenamiidi saanud patsientidel võrreldi sekventsanalüüsis paariti ravieelseid ja raviegeid HBV-isolaate patsientidel, kellel oli olnud kas viroloogiline läbimurre (HBV DNA \geq 69 RÜ/ml 2 järjestikusel visiidil pärast taset < 69 RÜ/ml või HBV DNA suurenemine 1,0 log₁₀ või rohkem võrreldes minimaalse väärtusega) või patsientidel, kelle HBV DNA \geq 69 RÜ/ml 48. nädalal või 96. nädalal või enneaegsel katkestamisel 24. nädalal või hiljem.

48. nädalal (N = 20) ja 96. nädalal (N = 72) ei tuvastatud *uuringutes 108* ja *110* tenofoviiralafenamiidi saavate patsientide koondanalüüsis mingeid tenofoviiralafenamiidi resistentsusega seostatavaid aminohapete asendusi nendes isolaatides (genotüübi ja fenotüübi analüüsid).

Viroloogiliselt supresseeritud patsientidel, kes said *uuringus 4018* tenofoviiralafenamiidi pärast üleminekut tenofoviirdisoproksiilravilt, esines 96 tenofoviiralafenamiidiga ravi nädala vältel ühel patsiendil tenofoviiralafenamiidi-tenofoviiralafenamiidi rühmas ravi ajal ajutine viroloogiline tagasilangus (üks visiit, kus HBV DNA \geq 69 RÜ/ml) ja ühel patsiendil tenofoviirdisoproksiili-tenofoviiralafenamiidi rühmas esines viroloogiline läbimurre. 96 ravinädala vältel ei tuvastatud ühtki HBV aminohappe asendust, mis oleks seostatav resistentsusega tenofoviiralafenamiidi või tenofoviirdisoproksiili vastu.

Laste *uuringus 1092* kvalifitseerus 24. nädalal resistentsuse analüüsile 30 tenofoviiralafenamiidiga ravitud patsienti vanuses 12 kuni < 18 aastat ja 9 patsienti vanuses 6 kuni < 12 aastat. 24-nädalase ravi jooksul resistentsusega tenofoviiralafenamiidi suhtes seostatavaid HBV aminohappe asendusi ei leitud. 48. nädalal kvalifitseerus resistentsuse analüüsile 31 tenofoviiralafenamiidiga ravitud patsienti vanuses 12 kuni < 18 aastat ja 12 patsienti vanuses 6 kuni < 12 aastat (nii tenofoviiralafenamiidi rühmast kui ka platseebolt 24. nädalal tenofoviiralafenamiidi rühma üle viidud rühmast). 48-nädalase ravi jooksul resistentsusega tenofoviiralafenamiidi suhtes seostatavaid HBV aminohappe asendusi ei leitud.

Ristresistentsus

Tenofoviiralafenamiidi viirusvastast toimet hinnati isolaatide paneelis, mis sisaldas nukleosiidse (nukleotiidse) pöördtranskriptaasi inhibiitorite mutatsioone HepG2-rakkudes. HBV-isolaadid, mis sisaldasid rtV173L, rtL180M ja rtM204V/I asendusi, mida seostatakse resistentsusega lamivudiini suhtes, jäid tundlikuks tenofoviiralafenamiidi suhtes (EC₅₀ muutus < 2 korda). HBV-isolaadid, mis sisaldasid rtL180M, rtM204V ja lisaks rtT184G, rtS202G või rtM250V asendusi, mida seostatakse resistentsusega entekaviiri suhtes, jäid tundlikuks tenofoviiralafenamiidi suhtes. HBV-isolaadid, mis sisaldasid rtA181T, rtA181V või rtN236T üksikasendusi, mida seostatakse resistentsusega adefoviiri suhtes, jäid tundlikuks tenofoviiralafenamiidi suhtes. Siiski näitas HBV-isolaat, mis sisaldas rtA181V ja lisaks rtN236T asendust, vähenenud tundlikkust tenofoviiralafenamiidi suhtes (EC₅₀ muutus 3,7 korda). Nende asenduste kliiniline olulisus ei ole teada.

Kliinilised andmed

Tenofoviiralafenamiidi efektiivsus ja ohutus KHB-ga patsientidel põhineb kahe randomiseeritud, topeltpimeda, aktiivse kontrolliga uuringu, *uuringu 108* ja *uuringu 110*, 48 nädala ja 96 nädala andmetel. Tenofoviiralafenamiidi ohutus põhineb samuti *uuringute 108* ja *110* patsientide koondandmetel, kes jätkasid pimemetoodil tehtava raviga 96. nädalast kuni 144. nädalani ning samuti nende patsientide andmetel, kes osalesid *uuringute 108* ja *110* avatud faasis 96. nädalast kuni 144. nädalani (N = 360 tenofoviiralafenamiidi ravi korral, N = 180, kui alates 96. nädalast manustati tenofoviirdisoproksiili asemel tenofoviiralafenamiidi).

Uringus 108 randomiseeriti HBeAg-negatiivsed, varem ravimata ja varem ravitud, kompenseeritud maksafunktsiooniga patsiendid suhtes 2 : 1 saama tenofoviiralafenamiidi (25 mg; N = 285) üks kord ööpäevas või tenofoviirdisoproksiili (245 mg; N = 140) üks kord ööpäevas. Keskmine vanus oli 46 aastat, 61% olid meessoost, 72% olid Aasia päritolu, 25% olid valgenahalised ja 2% (8 patsienti) olid mustanahalised. 24%, 38% ja 31% patsientidest oli vastavalt HBV B-, C- ja D-genotüüp. 21% olid varem ravitud (varasem ravi suukaudsete viirusvastaste ravimitega, sh entekaviir (N = 41), lamivudiin (N = 42), tenofoviirdisoproksiil (N = 21) või muud (N = 18)). Uuringueelselt oli keskmine HBV DNA-sisaldus plasmas 5,8 log₁₀ RÜ/ml, keskmine seerumi ALAT oli 94 Ü/l ja 9% patsientidest oli anamneesis tsirroos.

Uringus 110 randomiseeriti HBeAg-positiivsed, varem ravimata ja varem ravitud, kompenseeritud maksafunktsiooniga patsiendid suhtes 2 : 1 saama tenofoviiralafenamiidi (25 mg; N = 581) üks kord ööpäevas või tenofoviirdisoproksiili (245 mg; N = 292) üks kord ööpäevas. Keskmine vanus oli 38 aastat, 64% olid meessoost, 82% olid Aasia päritolu, 17% olid valgenahalised ja < 1% (5 patsienti) olid mustanahalised. 17%, 52% ja 23% patsientidest oli vastavalt HBV B-, C- ja D-genotüüp. 26% olid varem ravitud (varasem ravi suukaudsete viirusvastaste ravimitega, sh adefoviir (N = 42), entekaviir (N = 117), lamivudiin (N = 84), telbivudiin (N = 25), tenofoviirdisoproksiil (N = 70) või muud (N = 17)). Uuringueelselt oli keskmine HBV DNA-sisaldus plasmas 7,6 log₁₀ RÜ/ml, keskmine seerumi ALAT oli 120 Ü/l ja 7% patsientidest oli anamneesis tsirroos.

Mõlema uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kelle HBV DNA-sisaldus jäi 48. nädalal alla 29 RÜ/ml. Tenofoviiralafenamiid vastas tenofoviirdisoproksiiliga võrreldes mittehalmemuse kriteeriumitele, saavutades HBV DNA alla 29 RÜ/ml. *Uringu 108* ja *uuringu 110* ravitulemuste koondandmed 48. nädalal on esitatud tabelis 3 ja tabelis 4.

Tabel 3. HBV DNA efektiivsuse parameetrid 48. nädalal^a

	<i>Uring 108</i> (HBeAg-negatiivne)		<i>Uring 110</i> (HBeAg-positiivne)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA < 29 RÜ/ml	94%	93%	64%	67%
Ravi erinevus ^b	1,8% (95% CI = -3,6%...7,2%)		-3,6% (95% CI = -9,8%...2,6%)	
HBV DNA ≥ 29 RÜ/ml	2%	3%	31%	30%
Uringueelne HBV DNA				
< 7 log ₁₀ RÜ/ml	96% (221/230)	92% (107/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ RÜ/ml	85% (47/55)	96% (23/24)		
Uringueelne HBV DNA				
< 8 log ₁₀ RÜ/ml	N/A	N/A	82% (254/309)	82% (123/150)
≥ 8 log ₁₀ RÜ/ml			43% (117/272)	51% (72/142)
Nukleosiidiga varem ravimata ^c				
Nukleosiidravi varem saanud	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	70% (156/223)
	93% (56/60)	93% (28/30)	50% (69/137)	57% (39/69)

	Uuring 108 (HBeAg-negatiivne)		Uuring 110 (HBeAg-positiivne)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
48. nädalal viroloogilised andmed puuduvad	4%	4%	5%	3%
Uuringuravimi võtmise katkestatud efektiivsuse puudumise tõttu	0	0	< 1%	0
Uuringuravimi võtmise katkestatud kõrvaltoime või surma tõttu	1%	1%	1%	1%
Uuringuravimi võtmise katkestatud muudel põhjustel ^d	2%	3%	3%	2%
Andmete kogumise hetkel andmed puuduvad, kuid uuringuravimi kasutamine jätkub	< 1%	1%	< 1%	0

N/A = ei kohaldata

TDF = tenofoviirdisoproksiil

TAF = tenofoviiralafenamiid

a Puudub = ravile mitteallunud.

b Korrigeeritud uuringueelsete HBV DNA-kategooriate järgi plasmas ja suukaudse viirusvastase ravi stratifitseerimisandmete (varem ravimata, varem ravitud) alusel.

c Varem ravimata patsiendid said < 12 nädalat suukaudset viirusvastast ravi mis tahes nukleosiidi või nukleotiidi analoogi, sealhulgas tenofoviirdisoproksiili või tenofoviiralafenamiidiga.

d Hõlmab patsiente, kes katkestasid muudel põhjustel kui kõrvaltoime, surm või efektiivsuse kadumine, nt võtsid tagasi nõusoleku, ei käinud järelkontrollis jne.

Tabel 4. Täiendavad efektiivsuse parameetrid 48. nädalal^a

	Uuring 108 (HBeAg-negatiivne)		Uuring 110 (HBeAg-positiivne)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
ALAT				
Normaliseerunud ALAT (kesklabor) ^b	83%	75%	72%	67%
Normaliseerunud ALAT (AASLD) ^c	50%	32%	45%	36%
Seroloogia				
HBeAg kadumine / serokonversioon ^d	N/A	N/A	14%/10%	12%/8%
HBsAg kadumine / serokonversioon	0/0	0/0	1%/1%	< 1% / 0

N/A = ei kohaldata

TDF = tenofoviirdisoproksiil

TAF = tenofoviiralafenamiid

a Puudub = ravile mitteallunud.

b ALAT-i normaliseerumise analüüsiks kasutatud patsiendirühm hõlmas ainult patsiente, kelle ALAT oli ravielselt üle kesklabori normi ülempiiri (ULN). ALAT-i kesklabori ülempiirid on järgmised: ≤ 43 Ü/l 18- kuni < 69-aastastel meestel ja ≤ 35 Ü/l ≥ 69-aastastel meestel; ≤ 34 Ü/l 18- kuni < 69-aastastel naistel ja ≤ 32 Ü/l ≥ 69-aastastel naistel.

c ALAT-i normaliseerumise analüüsiks kasutatud patsiendirühm hõlmas ainult patsiente, kelle ALAT oli ravielselt üle Ameerika Maksahaiguste Uurimise Liidu (*American Association of the Study of Liver Diseases*, AASLD) 2016 kriteeriumitele (≤ 30 Ü/l meestel ja ≤ 19 Ü/l naistel) vastava ULN-i.

d Seroloogiliseks analüüsiks kasutatud patsiendirühm hõlmas ainult patsiente, kellel oli ravielselt antigeen (HBeAg) positiivne ja antikeha (HbeAb) negatiivne või puudus.

Uuringu 108 ja uuringu 110 tulemused pärast 48. nädalat

Jätkuva tenofoviiralafenamiidraviga säilitati 96. nädalal nii viiruse supressioon kui ka biokeemilised ja seroloogilised ravivastused (vt tabelit 5).

Tabel 5: HBV DNA ja täiendavad efektiivsuse parameetrid 96. nädalal^a

	Uuring 108 (HBeAg-negatiivne)		Uuring 110 (HBeAg-positiivne)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA < 29 RÜ/ml	90%	91%	73%	75%
Uuringueelne HBV DNA				
< 7 log ₁₀ RÜ/ml	90% (207/230)	91% (105/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ RÜ/ml	91% (50/55)	92% (22/24)		
Uuringueelne HBV DNA				
< 8 log ₁₀ RÜ/ml	N/A	N/A	84% (260/309)	81% (121/150)
≥ 8 log ₁₀ RÜ/ml			60% (163/272)	68% (97/142)
Nukleosiidiga varem ravimata ^b	90% (203/225)	92% (101/110)	75% (331/444)	75% (168/223)
Nukleosiidravi varem saanud	90% (54/60)	87% (26/30)	67% (92/137)	72% (50/69)
ALAT				
Normaliseeritud ALAT (kesklabor) ^c	81%	71%	75%	68%
Normaliseeritud ALAT (AASLD) ^d	50%	40%	52%	42%
Seroloogia				
HbeAg kadumine/serokonversioon ^e	N/A	N/A	22%/18%	18%/12%
HbsAg kadumine/serokonversioon	<1%/<1%	0/0	1%/1%	1%/0

N/A = ei kohaldata

TDF = tenofoviirdisoproksiil

TAF = tenofoviiralafenamiid

a Puudub = ravile mitteallunud.

b Varem ravimata patsiendid said < 12 nädalat suukaudset viirusvastast ravi mis tahes nukleosiidi või nukleotiidi analoogi, sealhulgas tenofoviirdisoproksiili või tenofoviiralafenamiidiga.

c ALAT-i normaliseerumise analüüsiks kasutatud patsiendirühm hõlmas ainult patsiente, kelle ALAT oli ravieelselt üle kesklabori ULN-i. ALAT-i kesklabori ülempiirid on järgmised: ≤ 43 Ü/l 18- kuni < 69-aastastel meestel ja ≤ 35 Ü/l ≥ 69-aastastel meestel; ≤ 34 Ü/l 18- kuni < 69-aastastel naistel ja ≤ 32 Ü/l ≥ 69-aastastel naistel.

d ALAT-i normaliseerumise analüüsiks kasutatud patsiendirühm hõlmas ainult patsiente, kelle ALAT oli ravieelselt üle AASLD 2016 kriteeriumitele vastava ULN-i (> 30 Ü/l meestel ja > 19 Ü/l naistel).

e Seroloogiliseks analüüsiks kasutatud patsiendirühm hõlmas ainult patsiente, kellel oli ravieelselt antigeen (HBeAg) positiivne ja antikeha (HBeAb) negatiivne või puudus.

Muutused luu mineraalse tiheduse näitajates uuringus 108 ja uuringus 110

Mõlemas uuringus seostati tenofoviiralafenamiidi LMT (mõõdetud puusa ja lülisamba lumbaalosa DXA-analüüsiga [*dual energy X ray absorptiometry*]) protsentuaalselt väiksema keskmise vähenemisega võrreldes tenofoviirdisoproksiiliga pärast 96-nädalast ravi.

Patsientidel, kes jätkasid pimemetodil tehtavat ravi pärast 96. nädalat, oli keskmine luu mineraalne tihedus igas rühmas 144. nädalal sarnane 96. nädala näitudega. Mõlema uuringu avatud faasis oli nendel patsientidel, kes jätkasid ravi Vemlidy[®]ga 96. nädalast kuni 144. nädalani, luu mineraalse tiheduse muutus +0,4% lülisamba lumbaalosas ja -0,3% kogu puusaluu osas võrreldes +2,0% lülisamba lumbaalosas ja +0,9% kogu puusaluu osas nendel patsientidel, kes hakkasid 96. nädalal kasutama tenofoviiralafenamiidi tenofoviirdisoproksiili asemel.

Muutused neerufunktsiooni näitajates uuringus 108 ja uuringus 110

Mõlemas uuringus seostati tenofoviiralafenamiidi neerufunktsiooni ohutusparameetrite väiksemate muutustega (hinnangulise CrCl väiksem keskmine vähenemine Cockrofti Gaulti meetodil, uriini retinooli siduva valgusisalduse ja kreatiniini keskmise suhte ning uriini beeta-2 mikroglobuliini sisalduse ja kreatiniini suhte protsentuaalselt väiksem suurenemine) võrreldes tenofoviirdisoproksiiliga pärast 96-nädalast ravi (vt ka lõik 4.4).

Patsientidel, kes jätkasid uuringutes 108 ja 110 pimemetodil tehtavat ravi pärast 96. nädalat, olid ravieelsed neerufunktsiooni laboratoorsed näidud 144. nädalal igas rühmas sarnased 96. nädala näitudega. Uuringute 108 ja 110 avatud faasis oli keskmine (+SD) seerumi kreatiniini muutus 96. nädalast kuni 144. nädalani +0,002 (0,0924) mg/dl patsientidel, kes jätkasid tenofoviiralafenamiidi ravi võrreldes -0,018 (0,0691) mg/dl patsientidel, kes hakkasid kasutama alates 96. nädalast tenofoviiralafenamiidi tenofoviirdisoproksiili asemel. Avatud faasis oli eGFR muutuse mediaan 96. nädalast kuni 144. nädalani -1,2 ml/min patsientidel, kes jätkasid tenofoviiralafenamiidi ravi võrreldes

+4,2 ml/min patsientidel, kes hakkasid kasutama alates 96. nädalast tenofoviiralafenamiidi tenofoviirdisoproksiili asemel.

Muudatused vere lipiidianalüüsidest uuringus 108 ja uuringus 110

Uuringute 108 ja 110 koondanalüüsis täheldati mõlemas ravigrupis mediaanseid muutusi tühja kõhu lipiidide parameetrites algväärtusest kuni 96. nädalani. Patsientidel, kes viidi üle avatud tenofoviiralafenamiidile 96. nädalal, muutused topeltpimedast ravieelsest ajast patsientidel, kes randomiseeriti algselt saama tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviirdisoproksiili 96. nädalal ja 144. nädalal, on tühja kõhu üldkolesterooli, HDL-kolesterooli, LDL-kolesterooli, triglütseriidide ning tühja kõhu üldkolesterooli ja HDL-i suhe toodud tabelis 6.

Uuringute 108 ja 110 avatud faasis, kus patsiendid läksid 96. nädalal üle avatud uuringuga tenofoviiralafenamiidile, olid tenofoviiralafenamiidi kasutama jäänud patsientidel lipiidiparameetrid 144. nädalal samad mis patsientidel, kes läksid 96. nädalal tenofoviirdisoproksiililt üle tenofoviiralafenamiidile, samas kui 96. nädalal tenofoviirdisoproksiililt tenofoviiralafenamiidile üle läinud patsientidel täheldati tühja kõhu üldkolesterooli, otsese LDL-i, HDL-i ja triglütseriidide mediaani tõusu. Avatud uuringufaasis oli tenofoviiralafenamiidi kasutama jäänud patsientidel üldkolesterooli ja HDL-i suhte muutumise mediaan (Q1, Q3) 96. nädalast kuni 144. nädalani 0,0 (-0,2, 0,4) ja 96. nädalal tenofoviirdisoproksiililt tenofoviiralafenamiidile üle läinud patsientidel oli see 0,2 (-0,2, 0,6).

Tabel 6. Mediaansed muutused topeltpimedast uuringueelsest tasemest lipiidide laborianalüüsidest 96. nädalal ja 144. nädalal patsientidel, kes läksid üle avatud tenofoviiralafenamiidile 96. nädalal

	TAF-TAF (N = 360)		
	Topeltpime ravieelne tase	96. nädal	144. nädal
	Mediaan (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediaanne muutus (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediaanne muutus (Q1; Q3) (mg/dl)
Üldkolesterool (paastu)	185 (166; 210)	0 (-18; 17)	0 (-16; 18)
HDL-kolesterool (paastu)	59 (49; 72)	-5 (-12; 1) ^a	-5 (-12; 2) ^b
LDL-kolesterool (paastu)	113 (95; 137)	6 (-8; 21) ^a	8 (-6; 24) ^b
Triglütseriidid (paastu)	87 (67; 122)	8 (-12; 28) ^a	11 (-11; 40) ^b
Üldkolesterooli ja HDL-i suhe	3,1 (2,6; 3,9)	0,2 (0,0; 0,6) ^a	0,3 (0,0; 0,7) ^b
	TDF-TAF (N = 180)		
	Topeltpime ravieelne tase	96. nädal	144. nädal
	Mediaan (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediaanne muutus (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediaanne muutus (Q1; Q3) (mg/dl)
Üldkolesterool (paastu)	189 (163; 215)	-23 (-40; -1) ^a	1 (-17; 20)
HDL-kolesterool (paastu)	61 (49; 72)	-12 (-19; -3) ^a	-8 (-15; -1) ^b
LDL-kolesterool (paastu)	120 (95; 140)	-7 (-25; 8) ^a	9 (-5; 26) ^b
Triglütseriidid (paastu)	89 (69; 114)	-11 (-31; 11) ^a	14 (-10; 43) ^b
Üldkolesterooli ja HDL-i suhe	3,1 (2,5; 3,7)	0,2 (-0,1; 0,7) ^a	0,4 (0,0; 1,0) ^b

TAF = tenofoviiralafenamiid

TDF = tenofoviirdisoproksiil

a P-väärtus arvutati topeltpimedada ravieelse taseme muutusest 96. nädalal Wilcoxon'i astak-märgi testiga ja see oli statistiliselt oluline (p < 0,001).

b P-väärtus arvutati topeltpimedada ravieelse taseme muutusest 144. nädalal Wilcoxon'i astak-märgi testiga ja see oli statistiliselt oluline (p < 0,001).

Viroloogiliselt supresseeritud täiskasvanud patsiendid uuringus 4018

Tenofoviiralafenamiidi tõhusus ja ohutus viroloogiliselt supresseeritud täiskasvanutel, kellel on krooniline B-hepatiit, põhineb 48 nädala andmetel käimasolevast randomiseeritud topeltpimedast aktiivse kontrolliga uuringust 4018 (N = 243 tenofoviiralafenamiidi puhul; N = 245

tenofoviirdisoproksiili puhul), sh andmed patsientidelt, kes osalesid *uuringu 4018* avatud faasis alates 48. nädalast kuni 96. nädalani (N = 235 said edasi tenofoviiralafenamiidi [TAF-TAF]; N = 237 läksid 48. nädalal tenofoviirdisoproksiililt üle tenofoviiralafenamiidile [TDF-TAF]).

Uuringusse 4018 randomiseeriti viroloogiliselt supresseeritud täiskasvanud, kellel on krooniline B-hepatiit (N = 488), kes olid varem saanud 245 mg tenofoviirdisoproksiili säilitusannust üks kord ööpäevas vähemalt 12 kuud ja kelle HBV DNA < kvantifitseerimise alampiiri (LLOQ) kohaliku labori hinnangu järgi vähemalt 12 nädalat enne skriinimist ja HBV DNA < 20 RÜ/ml skriinimisel. Patsiente stratifitseeriti HBeAg oleku (HBeAg-positiivne või HBeAg-negatiivne) ja vanuse järgi (≥ 50 või < 50 aastat) ning randomiseeriti 1:1 vahekorras kas üleminekule 25 mg tenofoviiralafenamiidile (N = 243) või jääma 245 mg tenofoviirdisoproksiilile üks kord ööpäevas (N = 245). Keskmine vanus oli 51 aastat (22% olid ≥ 60 -aastased), 71% olid mehed, 82% olid asiaadid, 14% olid europiidsed ja 68% olid HBeAg-negatiivsed. Ravieelsel tasemel oli varasema tenofoviirdisoproksiili ravi kestuse mediaan vastavalt 220 ja 224 nädalat tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviirdisoproksiili rühmades. Varasem ravi antiviraalsete ainetega hõlmas ka interferooni (N = 63), lamivudiini (N = 191), adefoviirdipivoksiili (N = 185), entekaviiri (N = 99), telbivudiini (N = 48) või muid (N = 23). Ravieelsel tasemel oli keskmine seerumi ALAT 27 Ü/l, mediaanne eGFR Cockcroft-Gaulti meetodi järgi 90,5 ml/min ja 16% patsientidest olid varem põdenud tsirroosi.

Esmane tõhususe tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kelle plasma HBV DNA tase 48. nädalal oli ≥ 20 RÜ/ml (määratud vastavalt USA FDA modifitseeritud Snapshoti algoritmile). Täiendavaks tõhususe tulemusnäitajaks oli nende patsientide osakaal, kelle HBV DNA osakaal oli < 20 RÜ/ml, ALAT normaalne ja ALAT normaliseerunud, HBsAg kadu ja serokonversioon ning HBeAg kadu ja serokonversioon. Tenofoviiralafenamiid näitas mittehalmemust neil patsientidel, kelle HBV DNA ≥ 20 RÜ/ml 48. nädalal, võrreldes tenofoviirdisoproksiiliga, hinnatuna vastavalt USA FDA Snapshoti algoritmile. Ravirühmadevahelised ravitulemused (HBV DNA < 20 RÜ/ml, puudub = ebaõnnestunud) 48. nädalal olid sarnased kõigis alarühmades vanuse, soo, ravieelse HBeAg oleku ja ALAT alusel.

Uuringu 4018 ravitulemused 48. ja 96. nädalal on esitatud tabelites 7 ja 8.

Tabel 7. HBV DNA efektiivsuse parameetrid 48. nädalal^{a,b} ja 96. nädalal^{b,c}

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	48. nädal		96. nädal	
HBV DNA ≥ 20 RÜ/ml^{b,d}	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Ravi erinevus ^c	0,0% (95% CI = -1,9% kuni 2,0%)		0,0% (95% CI = -1,9% kuni 1,9%)	
HBV DNA < 20 RÜ/ml	234 (96,3%)	236 (96,3%)	230 (94,7%)	230 (93,9%)
Ravi erinevus ^c	0,0% (95% CI = -3,7% kuni 3,7%)		0,9% (95% CI = -3,5% kuni 5,2%)	
Viroloogilised andmed puuduvad	8 (3,3%)	8 (3,3%)	12 (4,9%)	14 (5,7%)
Katkestas uuringuravimi võtmise kõrvaltoime või surma tõttu ja viimane teadaolev HBV DNA < 20 RÜ/ml	2 (0,8%)	0	3 (1,2%)	1 (0,4%)
Katkestas uuringuravimi võtmise muudel põhjustel ^f ja viimane teadaolev HBV DNA < 20 RÜ/ml	6 (2,5%)	8 (3,3%)	7 (2,9%)	11 (4,5%)
Määratud perioodist andmed puuduvad, kuid võtab uuringuravimit	0	0	2 (0,8%)	2 (0,8%)

TDF = tenofoviirdisoproksiil

TAF = tenofoviiralafenamiid

a 48. nädala periood olid vahemikus 295. päevast kuni 378. päevani (k.a.).

b Määratud vastavalt USA FDA modifitseeritud Snapshot-algoritmile.

c Avatud faas, 96. nädala aken jääb 589. ja 840. päeva vahele (k.a.).

d Ükski patsient ei katkestanud ravi tõhususe puudumise tõttu.

- e Kohandatud ravieelsete vanuserühmade alusel (< 50, ≥ 50 aastat) ja ravieelse HBeAg oleku kihtide järgi.
 f Hõlmab patsiente, kes katkestasid uuringuravi muudel põhjustel kui kõrvaltoime, surm või efektiivsuse kadumine, nt võtsid nõusoleku tagasi, ei käinud järelkontrollis jne.

Tabel 8. Täiendavad efektiivsuse parameetrid 48. ja 96. nädalal^a

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	48. nädal		96. nädal	
ALAT				
Normis ALAT (kesklabor)	89%	85%	88%	91%
Normis ALAT (AASLD)	79%	75%	81%	87%
Normaliseerunud ALAT (kesklabor) ^{b,c,d}	50%	37%	56%	79%
Normaliseerunud ALAT (AASLD) ^{e, f,g}	50%	26%	56%	74%
Seroloogia				
HBeAg kadumine / serokonversioon ^h	8% / 3%	6% / 0	18% / 5%	9% / 3%
HBsAg kadumine / serokonversioon	0 / 0	2% / 0	2% / 1%	2% / < 1%

TDF = tenofoviirdisoproksiil

TAF = tenofoviiralafenamiid

a Puudub = ravile mitteallunud

b ALAT normaliseerumise analüüsipopulatsioon hõlmas üksnes neid patsiente, kelle ALAT oli üle normi ülempiiri (ULN) kesklabori vahemiku järgi (ravieelselt > 43 Ü/l meestel vanuses 18 kuni < 69 aastat ja > 35 Ü/l meestel vanuses ≥ 69 aastat; > 34 R/l naistel vanuses 18 kuni < 69 aastat ja > 32 Ü/l naistel vanuses ≥ 69 aastat).

c Patsientide osakaal 48. nädalal: TAF - 16/32; TDF - 7/19.

d Patsientide osakaal 96. nädalal: TAF - 18/32; TDF - 15/19

e ALAT normaliseerumise analüüsipopulatsioon hõlmas üksnes patsiente, kelle ALAT oli üle ULN-i AASLD 2018 kriteeriumite järgi (ravieelselt 35 Ü/l meestel ja 25 Ü/l naistel).

f Patsientide osakaal 48. nädalal: TAF - 26/52; TDF - 14/53.

g Patsientide osakaal 96. nädalal: TAF - 29/52; TDF - 39/53.

h Seroloogiaanalüüside analüüsipopulatsioon hõlmas üksnes patsiente, kes olid ravieelselt antigeenpositiivsed (HBeAg) ja antikehanegatiivsed (HBeAb) või kellel need andmed ravieelselt puudusid.

Muutused luu mineraalse tiheduses uuringus 4018

DXA-ga hinnatud keskmine BMD protsentuaalne muutus ravieelse tasemega võrreldes oli 48. nädalal +1,7% tenofoviiralafenamiidiga ning -0,1% tenofoviirdisoproksiiliga lülisambas ning +0,7% vs -0,5% kogu puusas. Lülisambas esines 48. nädalal üle 3% vähenemine 4% tenofoviiralafenamiidi ja 17% tenofoviirdisoproksiili saavatest patsientidest. Puusas esines 48. nädalal üle 3% vähenemine 2% tenofoviiralafenamiidi ja 12% tenofoviirdisoproksiili saavatest patsientidest.

Patsientidel, kes jäid tenofoviiralafenamiidiga ravile, oli avatud faasis keskmine BMD protsentuaalne muutus ravieelse tasemega võrreldes +2,3% lülisamba nimmeosas ning +1,2% kogu puusas, samas kui neil, kes läksid 48. nädalal tenofoviirdisoproksiililt üle tenofoviiralafenamiidile, olid need näitajad +1,7% lülisamba nimmeosas ning +0,2% kogu puusas.

Muutused laboratoorsetes neerunäitajates uuringus 4018

Cockcroft-Gaulti meetodil määratud eGFR muutuse mediaan 48. nädalal oli ravieelse tasemega võrreldes +2,2 ml/min tenofoviiralafenamiidi rühmas ja -1,7 ml/min tenofoviirdisoproksiili rühmas. 48. nädalal esines seerumi kreatiniinisalduse mediaanne tõus ravieelselt tasemelt (0,01 mg/dl) tenofoviirdisoproksiilravi jätkavate randomiseeritud patsientidel, võrreldes ravieelse taseme mediaanse vähenemisega nendel patsientidel, kes lülitati ümber tenofoviiralafenamiidi peale (-0,01 mg/dl).

Avatud faasis oli eGFR muutuse mediaan 96. nädalal ravieelse tasemega võrreldes 1,6 ml/min patsientidel, kes jäid edasi tenofoviiralafenamiidiga ravile, samas kui patsientidel, kes läksid 48. nädalal tenofoviirdisoproksiililt üle tenofoviiralafenamiidile, oli see +0,5 ml/min. Seerumi kreatiiniini muutuse mediaan ravieelse tasemega võrreldes oli 96. nädalal -0,02 mg/dl neil patsientidel, kes jäid tenofoviiralafenamiidiga ravile, samas kui neil, kes läksid 48. nädalal tenofoviirdisoproksiililt üle tenofoviiralafenamiidile, oli see näitaja -0,01 mg/dl.

Muutused lipiidide laborianalüüsidest uuringus 4018

Muutused topeltpimedast uuringueelsest tasemest 48. ja 96. nädalani üldkolesteroolis, HDL-kolesteroolis, LDL-kolesteroolis, triglütseriidides ning üldkolesterooli ja HDL-i suhtes on toodud tabelis 9.

Tabel 9. Mediaansed muutused lipiidide laborianalüüsidest 48. ja 96. nädalal

	TAF (N = 236)	TAF (N = 226)	TAF-TAF (N = 220)	TDF (N = 230)	TDF (N = 222)	TDF-TAF (N = 219)
	Uuringueelne tase	48. nädal	96. nädal	Uuringueelne tase	48. nädal	96. nädal
	(Q1; Q3) (mg/dl)	Mediaanne muutus ^a (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediaanne muutus (Q1, Q3) (mg/dl)	(Q1; Q3) (mg/dl)	Mediaanne muutus ^a (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediaanne muutus (Q1, Q3) (mg/dl)
Üldkolesterool (paastu)	166 (147; 189)	19 (6; 33)	16 (3; 30)	169 (147; 188)	-4 (-16; 8)	15 (1; 28)
HDL-kolesterool (paastu)	48 (41; 56)	3 (-1; 8)	4 (-1; 10)	48 (40; 57)	-1 (-5; 2)	4 (0; 9)
LDL-kolesterool (paastu)	102 (87; 123)	16 (5; 27)	17 (6; 28)	103 (87; 120)	1 (-8; 12)	14 (3; 27)
Triglütseriidid (paastu)	90 (66; 128)	16 (-3; 44)	9 (-8; 28)	89 (68; 126)	-2 (-22; 18)	8 (-8; 38)
Üldkolesterooli ja HDL-i suhe	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 = tenofoviirdisoproksiil

TAF = tenofoviiralafenamiid

a P-väärtus arvutati TAF-i ja TDF-i rühmade erinevuse kohta 48. nädalal Wilcoxon'i astak-summa testiga ja see oli statistiliselt oluline ($p < 0,001$) mediaansete muutuste (Q1; Q3) puhul üldkolesteroolis, HDL-kolesteroolis, LDL-kolesteroolis, triglütseriidides ning üldkolesterooli ja HDL-i suhtes.

b Triglütseriidide puhul oli (tühja kõhuga) patsientide arv TAF-rühmas $N = 235$ ravieelsel tasemel, $N = 225$ 48. nädalal ja $N = 218$ TAF-TAF-rühmas 96. nädalal.

Neeru- ja/või maksakahjustus, uuring 4035

Uuring 4035 oli avatud kliiniline uuring teiselt viirusvastaselt raviskeemilt tenofoviiralafenamiidile ülemineku efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks viroloogilise supressiooniga HBV-infektsiooniga patsientidel. Uuringu A-osa hõlmas mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsiente (eGFR Cockcroft-Gaulti meetodil vahemikus 15 kuni 59 ml/min; kohort 1, $N = 78$) või hemodialüüsil lõppstaadiumis neeruhaigus (eGFR Cockcroft-Gaulti meetodil < 15 ml/min) (kohort 2, $N = 15$). Uuringu B-osa hõlmas patsiente ($N = 31$), kellel on mõõdukas või raske maksakahjustus (Child-Pugh klass B või C skriinimisel või anamneesis CPT skoor ≥ 7 koos CPT mis tahes skooriga skriinimisel ≤ 12).

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel oli 24. nädalal HBV DNA < 20 RÜ/ml. Teised tulemusnäitajad 24. ja 96. nädalal olid patsientide osakaal, kellel oli HBV DNA < 20 RÜ/ml ja sihtmärk avastatud/avastamata (s.t $< \text{LLOD}$ (*lower limit of detection*, alumine avastamispiir), biokeemilise ravivastusega patsientide osakaal (normaalne ALAT ja normaliseerunud ALAT), seroloogilise ravivastusega patsientide osakaal (HBsAg kadumine ja serokonversioon anti-HBs-iks ning HBeAg kadumine ja serokonversioon anti-HBe-ks HBeAg-positiivsetel patsientidel) ning B-osas maksakahjustusega patsientidel CPT-skoori ja lõppstaadiumis maksahaiguse mudeli (*Model for End Stage Liver Disease*, MELD) skoori muutus ravieelsega võrreldes.

Neerukahjustusega täiskasvanud patsiendid uuringu 4035 A-osas

A-osa patsientidest oli 98%-l (91/93) ravieelne HBV DNA < 20 RÜ/ml ja 66%-l (61/93) oli HBV DNA tase mitteavastatav. Mediaanne vanus oli 65 aastat, 74% olid mehed, 77% olid asiaadid, 16% olid valgenahalised ja 83% olid HBeAg-negatiivsed. Kõige sagedamini kasutatud suukaudsed viirusvastased HBV-ravimid olid tenofoviirdisoproksiil ($N = 58$), lamivudiin ($N = 46$), adefoviirdipivoksiil ($N = 46$) ja entekaviir ($N = 43$). Ravieelne ALAT \leq normi ülempiirist kesklabori

kriteeriumite ja 2018. aasta AASLD kriteeriumite põhjal oli vastavalt 97%-l ja 95%-l patsientidest; mediaanne eGFR Cockcrofti-Gaulti võrrandi järgi oli 43,7 ml/min (1. kohordil 45,7 ml/min ja 2. kohordil 7,32 ml/min); ja 34%-l patsientidest oli esinenud tsirroosi.

Uuringu 4035 A-osa ravitulemused 24. ja 96. nädalal on esitatud tabelis 10.

Tabel 10. Efektiivsuse parameetrid neerukahjustusega patsientidel 24. ja 96. nädalal

	1. kohort ^a (N = 78)		2. kohort ^b (N = 15)		Kokku (N = 93)	
	24. nädal	96. nädal	24. nädal	96. nädal	24. nädal	96. nädal
HBV DNA^c						
HBV DNA < 20 RÜ/ml	76/78 (97,4%)	65/78 (83,3%)	15/15 (100,0%)	13/15 (86,7%)	91/93 (97,8%)	78/93 (83,9%)
ALAT^c						
Normaalne ALAT (kesklabor)	72/78 (92,3%)	64/78 (82,1%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	86/93 (92,5%)	77/93 (82,8%)
Normaalne ALAT (AASLD) ^e	68/78 (87,2%)	58/78 (74,4%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	82/93 (88,2%)	71/93 (76,3%)

- a. A-osa 1. kohordis on mõõduka või raske neerukahjustusega patsiendid
b. A-osa 2. kohordis on hemolüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid
c. Puudub = ravile mitteallunud
d. Nimetajas on 12 patsienti (1. kohordis 11 ja 2. kohordis 1), kes katkestasid uuringuravimi kasutamise
e. 2018. aasta Ameerika Maksahaiguste Uurimise Liidu (AASLD) kriteeriumid

Maksakahjustusega täiskasvanud patsiendid uuringu 4035 B-osas

B-osa patsientidest oli 100%-l (31/31) ravieelne HBV DNA < 20 RÜ/ml ja 65%-l (20/31) oli HBV DNA tase mitteavastatav. Mediaanne vanus oli 57 aastat (19% ≥ 65 aastat), 68% olid mehed, 81% olid asiaadid, 13% olid valgenahalised ja 90% olid HBeAg-negatiivsed. Kõige sagedamini kasutatud suukaudsed viirusvastased HBV-ravimid olid tenofoviirdisoproksiil (N = 21), lamivudiin (N = 14), entekaviir (N = 14) ja adefoviirdipivoksiil (N = 10). Ravieelne ALAT ≤ normi ülempiirist kesklabori kriteeriumite ja 2018. aasta AASLD kriteeriumite põhjal oli vastavalt 87%-l ja 68%-l patsientidest; mediaanne eGFR Cockcrofti-Gaulti võrrandi järgi oli 98,5 ml/min; 97%-l patsientidest oli esinenud tsirroosi ning mediaanne (vahemik) CPT-skoor oli 6 (5...10) ja mediaanne (vahemik) MELD-skoor 10 (6...17).

Uuringu 4035 B-osa ravitulemused 24. ja 96. nädalal on esitatud tabelis 11.

Tabel 11. Efektiivsuse parameetrid maksakahjustusega patsientidel 24. ja 96. nädalal

	B-osa (N = 31)	
	24. nädal	96. nädal ^b
HBV DNA^a		
HBV DNA < 20 RÜ/ml	31/31 (100,0%)	24/31 (77,4%)
ALAT^a		
Normaalne ALAT (kesklabor)	26/31 (83,9%)	22/31 (71,0%)
Normaalne ALAT (AASLD) ^c	25/31 (80,6%)	18/31 (58,1%)
CPT ja MELD-i skoor		
CPT-skoori keskmine muutus (standardhälve) ravieelsega võrreldes	0 (1,1)	0 (1,2)
MELD-skoori keskmine muutus (standardhälve) ravieelsega võrreldes	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;

MELD = lõppstaadiumis maksahaiguse mudel

- a. Puudub = ravile mitteallunud
b. Nimetajas on 6 patsienti, kes katkestasid uuringuravimi kasutamise
c. 2018. aasta Ameerika Maksahaiguste Uurimise Liidu (AASLD) kriteeriumid

Lipiididesisalduse muutused laborianalüüsidest uuringus 4035

Üldkolesterooli, HDL-kolesterooli, LDL-kolesterooli, triglütseriidide sisalduse ning üldkolesterooli ja HDL-i suhte vähesed mediaansed suurenemised 24. nädalaks ja 96. nädalaks neeru- või maksakahjustusega patsientidel on kooskõlas teistes tenofoviiralafenamiidile üleminekuga uuringutes täheldatud tulemustega (vt lõik 5.1 uuringute 108, 110 ja 4018 kohta), kuid hemolüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel täheldati 24. ja 96. nädalal üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse ning üldkolesterooli ja HDL-i suhte vähenemisi ravieelsega võrreldes.

Lapsed

Uuringus 1092 hinnati tenofoviiralafenamiidi ohutust randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus varem ravimata ja varem ravitud HBV-infektsiooniga patsientidel vanuses 12 kuni < 18 aastat kehakaaluga ≥ 35 kg (1. kohort; N = 47 tenofoviiralafenamiid, N = 23 platseebo) ja 6 kuni < 12 aastat kehakaaluga ≥ 25 kg (2. kohort, 1. rühm; N = 12 tenofoviiralafenamiid, N = 6 platseebo). Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati kord ööpäevas tenofoviiralafenamiidi või platseebot. Kahe ravirühma ravieelsed demograafilised ja HBV-haiguse andmed olid võrreldavad; 58% olid meessoost, 66% olid asiaadid ja 25% olid europiidest rassist; 7%-l, 23%-l, 24%-l ja 44%-l oli vastavalt HBV genotüüp A, B, C ja D. Üldkokkuvõttes – 99% olid HBeAg-positiivsed. Ravieelne mediaanne HBV DNA oli 8,1 log₁₀ RÜ/ml, keskmine ALAT oli 107 Ü/l, mediaanne HBsAg oli 4,5 log₁₀ RÜ/ml. Varem oli saadud ravi suukaudsete viirusvastaste ravimitega (23%), sealhulgas entekaviiri (N = 10), lamivudiini (N = 12) ja tenofoviirdisproksiili (N = 3) ja/või interferoonidega (15%). Pärast topeltpimedat ravi saamist 24 nädala jooksul (kas tenofoviiralafenamiid või platseebo) viidi patsiendid katkestusteta üle avatud ravile tenofoviiralafenamiidiga.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel oli 24. nädalal plasma HBV DNA < 20 RÜ/ml. Täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad olid muu hulgas HBV DNA ja ALAT-i muutus ravieelsega võrreldes, ALAT-i normaliseerumine, HBeAg kadumine ja serokonversioon ning HBsAg kadumine ja serokonversioon.

Uuringu 1092 ravitulemused 24. ja 48. nädalal on esitatud tabelis 12 ja tabelis 13.

Tabel 12. Efektiivsuse parameetrid lastel 24. nädalal

	TAF			Platseebo		
	1. kohort (N = 47)	2. kohort 1. rühm (N = 12)	Kokku (N = 59)	1. kohort (N = 23)	2. kohort 1. rühm (N = 6)	Kokku (N = 29)
HBV DNA						
HBV DNA < 20 RÜ/ml ^a	10/47 (21%)	1/12 (8%)	11/59 (19%)	0/23 (0%)	0/6 (0%)	0/29 (0%)
HBV DNA keskmine (standardhälve) muutus ravieelsega võrreldes (log ₁₀ RÜ/ml)	-5,04 (1,544)	-4,76 (1,466)	-4,98 (1,520)	-0,13 (0,689)	0,00 (0,346)	-0,10 (0,636)
ALAT						
ALAT-i mediaanne (Q1, Q3) muutus ravieelsega võrreldes (Ü/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)
Normaliseerunud ALAT (kesklabor) ^{a,b}	28/42 (67%)	7/10 (70%)	35/52 (67%)	1/21 (5%)	0/6	1/27 (4%)
Normaliseerunud ALAT (AASLD) ^{a,c,d}	20/46 (44%)	5/10 (50%)	25/56 (45%)	0/22	0/6	0/28 (0%)
Seroloogia^e						
HBeAg kadumine ja serokonversioon ^{a,f}	3/46 (7%)	1/12 (8%)	4/58 (7%)	1/23 (4%)	0/6 (0%)	1/29 (3%)

TAF = tenofoviiralafenamiid

a. Puudub = ravile mitteallunud

- b ALAT-i normaliseerumise analüüsiks kasutatud patsiendirühm hõlmas ainult patsiente, kelle ALAT oli ravieelselt üle kesklabori normi ülempiiri (ULN). ALAT-i kesklabori ülempiirid on järgmised: 2-aastastel ja vanematel naissoost või 1- kuni 9-aastastel meessoost isikutel 34 Ü/l ja üle 9-aastastel meessoost isikutel 43 Ü/l.
- c ALAT-i normaliseerumise analüüsiks kasutatud patsiendirühm hõlmas ainult patsiente, kelle ALAT oli ravieelselt üle Ameerika Maksahaiguste Uurimise Liidu (*American Association of the Study of Liver Diseases*, AASLD) kriteeriumitele vastava normi ülempiiri (30 Ü/l meessoost ja naissoost isikutel lastest osalejate vanusevahemiku põhjal).
- d. Ameerika Maksahaiguste Uurimise Liidu (AASLD) kriteeriumid.
- e. Mitte ühelgi patsiendil kummastki rühmast ei olnud 24. nädalal HBsAg kadumist ega serokonversiooni.
- f. Seroloogiliseks analüüsiks kasutatud patsiendirühm hõlmas ainult patsiente, kellel oli ravieelselt antigeen (HBeAg) positiivne ja antikeha (HbeAb) negatiivne või puudus.

Tabel 13. Efektiivsuse parameetrid lastel 48. nädalal

	TAF			Platseeborühmast TAF-ile üle viidud		
	1. kohort (N = 47)	2. kohort 1. rühm (N = 12)	Kokku (N = 59)	1. kohort t (N = 23)	2. kohort 1. rühm (N = 6)	Kokku (N = 29)
HBV DNA						
HBV DNA < 20 RÜ/ml ^a	19/47 (40%)	3/12 (25%)	22/59 (37%)	5/23 (22%)	1/6 (17%)	6/29 (21%)
HBV DNA keskmine (standardhälve) muutus ravieelsega võrreldes (log ₁₀ RÜ/ml)	-5,65 (1,779)	-5,88 (0,861)	-5,70 (1,626)	-5,06 (1,703)	-4,16 (2,445)	-4,88 (1,867)
ALAT						
ALAT-i mediaanne (Q1, Q3) muutus ravieelsega võrreldes (Ü/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)
Normaliseerunud ALAT (kesklabor) ^{a,b}	33/42 (79%)	7/10 (70%)	40/52 (77%)	13/21 (62%)	4/6 (67%)	17/27 (63%)
Normaliseerunud ALAT (AASLD) ^{a,c,d}	25/46 (54%)	5/10 (50%)	30/56 (54%)	9/22 (41%)	2/6 (33%)	11/28 (39%)
Seroloogia^e						
HBeAg kadumine ja serokonversioon ^{a,f}	7/46 (15%)	3/12 (25%)	10/58 (17%)	2/23 (9%)	0/6 (0%)	2/29 (7%)

TAF = tenofoviiralafenamiid

- a. Puudub = ravile mitteallunud
- b ALAT-i normaliseerumise analüüsiks kasutatud patsiendirühm hõlmas ainult patsiente, kelle ALAT oli ravieelselt üle kesklabori normi ülempiiri (ULN). ALAT-i kesklabori ülempiirid on järgmised: 2-aastastel ja vanematel naissoost või 1- kuni 9-aastastel meessoost isikutel 34 Ü/l ja üle 9-aastastel meessoost isikutel 43 Ü/l.
- c ALAT-i normaliseerumise analüüsiks kasutatud patsiendirühm hõlmas ainult patsiente, kelle ALAT oli ravieelselt üle AASLD kriteeriumitele vastava ULN-i (30 Ü/l meessoost ja naissoost isikutel lastest osalejate vanusevahemiku põhjal).
- d. Ameerika Maksahaiguste Uurimise Liidu (AASLD) kriteeriumid.
- e. Mitte ühelgi patsiendil kummastki rühmast ei olnud 48. nädalal HBsAg kadumist ega serokonversiooni.
- f. Seroloogiliseks analüüsiks kasutatud patsiendirühm hõlmas ainult patsiente, kellel oli ravieelselt antigeen (HBeAg) positiivne ja antikeha (HbeAb) negatiivne või puudus.

Luu mineraalse tiheduse muutused uuringus 1092

Tenofoviiralafenamiidi ja platseeboga ravitud patsientidel oli LMT keskmine suurenemine protsentides ravieelselt 24. nädalani lülisamba nimmepiirkonnas vastavalt +1,6% (N = 48) ja +1,9% (N=23) ja kogu kehas +1,9% (N = 50) ja +2,0% (N = 23). 24. nädalal olid LMT z-skooride keskmised muutused ravieelsega võrreldes tenofoviiralafenamiidi rühmas ja platseeborühmas vastavalt lülisamba nimmepiirkonnas +0,01 ja -0,07 ja kogu kehas -0,04 ja -0,04.

Avatud faasis oli LMT keskmine suurenemine protsentides ravieelselt 48. nädalani patsientidel, kes jätkasid tenofoviiralafenamiidi rühmas, lülisamba nimmepiirkonnas ja kogu kehas vastavalt +3,8% (N = 52) ja +3,0% (N = 54) võrreldes vastavalt +2,8%-ga (N = 27) ja +3,7%-ga (N = 27), kes viidi 24. nädalal platseebolt üle tenofoviiralafenamiidi kasutamisele. 48. nädalal olid LMT z-skooride keskmised muutused tenofoviiralafenamiidi rühmas jätkanud patsientidel lülisamba nimmepiirkonnas ja kogu kehas vastavalt -0,05 ja -0,15 võrreldes vastavalt -0,12 ja -0,07-ga tenofoviiralafenamiidi kasutamisele üle viidud patsientidel.

LMT vähenemised 4% või rohkem nimmepiirkonnas ja kogu kehas 24. ja 48. nädalal on esitatud tabelis 14.

Tabel 14. Luu mineraalse tiheduse vähenemine 4% või rohkem lastel 24. ja 48. nädalal (kogu keha / lülisamba nimmepiirkonna DXA analüüsikogum)

	TAF			Platseebolt TAF-ile 24. nädalal üle viidud		
	1. kohort (N = 44 ^a)	2. kohort 1. rühm (N = 12)	Kokku (N = 56)	1. kohort (N = 21)	2. kohort 1. rühm (N = 6)	Kokku (N = 27)
24. nädal						
Kogu kehal vähenemine vähemalt 4% ^b	0/39	1/11 (9.1%)	1/50 (2.0%)	0/18	0/5	0/23
Lülisamba nimmepiirkonnas vähenemine vähemalt 4% ^c	0/37	3/11 (27,3%)	3/48 (6,3%)	0/18	0/5	0/23
48. nädal						
Kogu kehal vähenemine vähemalt 4% ^b	1/42 (2,4%)	0/12	1/54 (1,9%)	1/21 (4,8%)	0/6	1/27 (3,7%)
Lülisamba nimmepiirkonnas vähenemine vähemalt 4% ^c	0/40	2/12 (16,7%)	2/52 (3,8%)	0/21	1/6 (16,7%)	1/27 (3,7%)

TAF = tenofoviiralafenamiid

Nimetajaks on patsientide arv, kelle algtaseme järgsed andmed on olemas.

- TAF-i 1. kohordi lülisamba nimmepiirkonna DXA analüüsikogumis N = 42.
- Kogu keha DXA analüüsikogum hõlmab ainult patsiente, kelle kogu keha ravieelse luu mineraalse tiheduse andmed ei puudu.
- Lülisamba nimmepiirkonna DXA analüüsikogum hõlmab ainult patsiente, kelle kogu keha ravieelse luu mineraalse tiheduse andmed ei puudu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast tenofoviiralafenamiidi tühja kõhuga suukaudset manustamist kroonilise B-hepatiidiga täiskasvanud patsientidele täheldati tenofoviiralafenamiidi maksimaalset kontsentratsiooni plasmas ligikaudu 0,48 tundi pärast annustamist. Kroonilise B-hepatiidiga patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi III faasi põhjal oli tenofoviiralafenamiidi (N = 698) ja tenofoviiri (N = 856) püsikontsentratsiooni AUC₀₋₂₄ keskmine vastavalt 0,22 µg•h/ml ja 0,32 µg•h/ml. Tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri tasakaalukontsentratsioon C_{max} oli vastavalt 0,18 ja 0,02 µg/ml. Tenofoviiralafenamiidi üksikannuse manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega suurenes tenofoviiralafenamiidi kontsentratsioon 65% võrreldes tühja kõhu tingimustega.

Jaotumine

Kliiniliste uuringute ajal kogutud proovides oli tenofoviiralafenamiidi seonduvus inimese plasmavalkudega ligikaudu 80%. Tenofoviiri seonduvus inimese plasmavalkudega on alla 0,7% ega sõltu kontsentratsioonist vahemikus 0,01...25 µg/ml.

Biotransformatsioon

Inimestel on tenofoviiralafenamiidi peamine eritumistee metabolism, selle vahendusel eritub > 80% suukaudsest annusest. *In vitro* uuringud on näidanud, et tenofoviiralafenamiid metaboliseerub hepatotsüütides karboksüülesteras-1 vahendusel ja vere perifeersetes mononukleaarsetes rakkudes ja makrofaagides katepsiin A vahendusel tenofoviiriks (peamine metaboliit). *In vivo*, tenofoviiralafenamiid hüdrolyüsitakse rakkudesiseselt tenofoviiriks (peamine metaboliit), mis fosforüülitakse seejärel aktiivseks metaboliidiks tenofoviirdifosfaadiks.

In vitro, tenofoviiralafenamiid ei metaboliseeru CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6 vahendusel. Tenofoviiralafenamiid metaboliseerub minimaalselt CYP3A4 vahendusel.

Eritumine

Intaktse tenofoviiralafenamiidi eritumine neerude kaudu on vähemtähtis metaboolne rada, < 1% annusest eritub uriiniga. Tenofoviiralafenamiid eritub peamiselt pärast tenofoviiriks metaboliseerumist. Tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri mediaanne plasma poolväärtusaeg on vastavalt 0,51 ja 32,37 tundi. Tenofoviir eritub organismist neerude kaudu nii glomerulaarfiltratsiooni kui ka aktiivse tubulaarse sekretsiooni vahendusel.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Tenofoviiralafenamiidi kontsentratsioonid on annusega proportsioonis annusevahemikus 8...125 mg.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Vanus, sugu ja etniline päritolu

Farmakokineetikas ei ole täheldatud vanusest ega etnilisest päritolust tingitud kliiniliselt olulisi erinevusi. Soost tingitud erinevusi farmakokineetikas ei peetud kliiniliselt oluliseks.

Maksafunktsiooni kahjustus

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri kontsentratsioonid plasmas väiksemad, kui on täheldatud normaalse maksafunktsiooniga patsientidel. Valguga seonduvuse suhtes korrigeeritud, seondamata (vaba) tenofoviiralafenamiidi kontsentratsioon plasmas on raske maksafunktsiooni kahjustuse ja normaalse maksafunktsiooni korral sarnane.

Neerufunktsiooni kahjustus

Tenofoviiralafenamiidi uuringutes ei täheldatud tervete patsientide ja raske neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline CrCl > 15, kuid < 30 ml/min) patsientide võrdlemisel kliiniliselt olulisi erinevusi tenofoviiralafenamiidi ega tenofoviiri farmakokineetikas (tabel 15).

Tenofoviiri ekspositsioon kroonilisel hemodialüüsil olevatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (hinnanguline kreatiniini kliirens < 15 ml/min), kes said tenofoviiralafenamiidi (N = 5), oli oluliselt kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (tabel 15). Kroonilisel hemodialüüsil olevatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei täheldatud tenofoviiralafenamiidi farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega.

Tabel 15. Tenofoviiralafenamiidi ja selle metaboliidi tenofoviiri farmakokineetika neerukahjustusega patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega

	AUC (µg•tunnis ml kohta) Keskmine (CV%)		
	Normaalne neerufunktsioon ≥ 90 ml/min (N = 13) ^b	Raske neerufunktsiooni kahjustus 15...29 ml/min (N = 14) ^b	Kroonilisel hemodialüüsil olev lõppstaadiumis neeruhaigus < 15 ml/min (N = 5) ^c
Hinnanguline kreatiniinikliirens ^a			
Tenofoviiralafenamiid	0,27 (49,2) ^d	0,51 (47,3) ^d	0,30 (26,7) ^e
Tenofoviir	0,34 (27,2) ^d	2,07 (47,1) ^d	18,8 (30,4) ^f

CV = variatsioonikoefitsent (*coefficient of variation*)

a Cockcroft-Gaulti meetodil.

b Farmakokineetikat hinnati 25 mg tenofoviiralafenamiidi ühekordse annusega normaalse neerufunktsiooniga ja raske neerukahjustusega patsientidel uuringus GS-US-120-0108.

c Farmakokineetikat hinnati enne hemodialüüsi pärast 25 mg tenofoviiralafenamiidi korduvate annuste manustamist 5 HBV-infektsiooniga patsiendile uuringus GS-US-320-4035. Nende patsientide mediaanne eGFR oli algtasemel Cockcroft-Gaulti meetodil 7,2 ml/min (vahemik 4,8...12,0).

d AUC_{inf}.

e AUC_{last}.

f AUC_{tau}.

Lapsed

Tenofoviiralafenamiidi ja selle metaboliidi tenofoviiri tasakaaluseisundi farmakokineetikat hinnati HBV-nakkusega varem ravimata noorukitel, kes said tenofoviiralafenamiidi (10 mg) koos elvitegraviiri, kobitsistaadi ja emtritsitabiiniga fikseeritud annusega kombinatsioonitablettidena (E/C/F/TAF; Genvoya). Kliiniliselt olulisi erinevusi tenofoviiralafenamiidi ega tenofoviiri farmakokineetikas HIV-1 nakkusega noorukite ja täiskasvanud uuritavate vahel ei täheldatud lastel vanuses 12 kuni < 18 aastat kehakaaluga ≥ 35 kg ja vanuses 6 kuni < 12 aastat kehakaaluga ≥ 25 kg (tabel 16).

Tabel 16. Tenofoviiralafenamiidi ja selle metaboliidi tenofoviiri farmakokineetika lastel vanuses 6 kuni < 18 aastat ja täiskasvanutel

Parameeter Keskmine (CV%)	6 kuni < 12 aasta vanused kehakaaluga ≥ 25 kg ^a		12 kuni < 18 aasta vanused kehakaaluga ≥ 35 kg ^a		Täiskasvanud ^b	
	TAF	Tenofoviir	TAF	Tenofoviir	TAF	Tenofoviir
C _{max} (µg/ml)	0,185 (77,7)	0,017 (19,7)	0,169 (80,9)	0,015 (27,4)	0,178 (53,4)	0,017 (35,2)
AUC _{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 _{trough} (µg/ml)	N/A	0,010 (29,5)	N/A	0,009 (25,6)	N/A	0,011 (33,0)

CV = variatsioonikoefitsient; TAF= tenofoviiralafenamiid; N/A = ei kohaldata

a. *Uuringu 1092* populatsiooni farmakokineetikal põhinevad parameetrid (6 kuni < 12 aasta vanused kehakaaluga ≥ 25 kg, N = 12; 12 kuni < 18 aasta vanused kehakaaluga ≥ 35 kg, N = 47).

b. *Uuringute 108 ja 110* populatsiooni farmakokineetikal põhinevad parameetrid (TAF: N = 698, tenofoviir: N = 856).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes rottide ja koertega selgus, et toksilisuse peamised sihtorganid olid luud ja neerud. Luutoksilisust täheldati LMT vähenemisenähtel rottidel ja koertel tenofoviiri kontsentratsioonide juures, mis on vähemalt neli korda suuremad kui eeldatavad tenofoviiralafenamiidi manustamisjärgsed kontsentratsioonid. Koertel ilmnes silmas minimaalne histiotsüütide infiltratsioon tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri kontsentratsioonide juures, mis on vastavalt ligikaudu 4 ja 17 korda suuremad kui eeldatavad tenofoviiralafenamiidi manustamisjärgsed kontsentratsioonid.

Konventsionaalsetes genotoksilisuse uuringutes ei täheldatud tenofoviiralafenamiidi mutageensust ega klastogeensust.

Kuna rottidel ja hiirtel on tenofoviiri kontsentratsioon pärast tenofoviiralafenamiidi manustamist väiksem kui tenofoviirdisopoksiili manustamise korral, tehti kartsinogeensuse uuringud ja rottide peri-postnataalne uuring ainult tenofoviirdisopoksiiliga. Tenofoviirdisopoksiili (fumaraadina) kartsinogeensuse ning tenofoviirdisopoksiili (fumaraadina) või tenofoviiralafenamiidi reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse konventsionaalsed uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsioonitoksilisuse uuringud rottide ja küülikutega ei näidanud mingit toimet paaritumisele, viljakusele, tiinusele ega loote parameetritele. Siiski vähendas tenofoviirdisopoksiil emasloomale toksilisust põhjustavates annustes peri-postnataalse toksilisuse uuringus järglaste elulemusindeksit ja kaalu. Pikaajalises, suukaudse manustamisega kartsinogeensusuuringus hiirtel täheldati väheseid duodenaalsete tuumorite juhte, mida arvati olevat seotud suurte lokaalsete kontsentratsioonidega seedetraktis suure ööpäevase annuse 600 mg/kg korral. Kasvajate tekkemehhanism hiirtel ja võimalik tähendus inimestele ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (E460(i))
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (E1521)
Talk (E553b)
Raudoksiid, kollane (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, mis on varustatud polüpropüleenist lastekindla keermekorgiga ningsuletud alumiiniumfooliumist kattega. Iga pudel sisaldab desikanti (silikageel) ja polüesterspiraali.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga, ja välispakendid, mis sisaldavad 90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1154/001

EU/1/16/1154/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09. jaanuar 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. detsember 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
IIRIMAA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
PUDELI JA KARBI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vemlidy 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tenofoviiralafenamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti.

90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Desikanti ei tohi alla neelata.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1154/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1154/002 90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vemlidy [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vemlidy 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid tenofoviiralafenamiid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vemlidy ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vemlidy võtmist
3. Kuidas Vemlidy't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vemlidy't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

Kui Vemlidy on välja kirjutatud teie lapsele, pange tähele, et kogu selles infolehes sisalduv teave on mõeldud teie lapsele (sel juhul tähendab „teie“ „teie last“).

1. Mis ravim on Vemlidy ja milleks seda kasutatakse

Vemlidy sisaldab toimeainet *tenofoviiralafenamiid*. See on viirusvastane ravim, mida teatakse kui nukleotiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit (NtRTI).

Vemlidy't kasutatakse **kroonilise (pikaajalise) B-hepatiidi ravimiseks** täiskasvanutel ja 6-aastastel ja vanematel lastel, kes kaaluvad vähemalt 25 kg. B-hepatiit on maksa kahjustav infektsioon, mida põhjustab B-hepatiidi viirus. Ravim aitab B-hepatiidiga patsientidel saavutada kontrolli infektsiooni üle, peatades viiruse paljunemise.

2. Mida on vaja teada enne Vemlidy võtmist

Vemlidy't ei tohi võtta

- **kui olete** tenofoviiralafenamiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

→ Sellisel juhul **ärge võtke Vemlidy't ja teatage sellest kohe oma arstile.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- **Jälgige, et te ei anna B-hepatiiti edasi teistele inimestele.** Selle ravimi võtmise ajal võite siiski teisi inimesi nakatada. See ravim ei vähenda B-hepatiidi teistele inimestele edasi andmise riski sugulisel teel või nakatunud vere kaudu. Selle vältimiseks peate jätkama ettevaatusabinõude kasutamist. Pidage nõu oma arstiga, millised ettevaatusabinõud on vajalikud teiste inimeste nakatamise vältimiseks.

- **Teatage oma arstile, kui teil on olnud maksahaigus.** Maksahaigusega patsientidel, kellel ravitakse B-hepatiiti viirusvastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks. Võimalik, et arst peab tegema vereanalüüse teie maksafunktsiooni jälgimiseks.
- **Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on olnud neeruhaigus või kui analüüsid on näidanud, et teil on enne ravi või selle ajal neerudega probleeme.** Enne ravi alustamist ja ravi ajal Vemlidy'ga võib arst määrata teile vere- või uriinianalüüsid, et jälgida teie neerude tööd.
- **Pidage nõu oma arstiga, kui teil on ka C- või D-hepatiit.** Seda ravimit ei ole uuritud patsientidel, kellel on peale B-hepatiidi ka C- või D-hepatiit.
- **Pidage nõu oma arstiga, kui teil on ka HIV.** Kui te pole kindel, kas teil on HIV, peab arst pakkuma teile HIV-analüüsi tegemist, enne kui hakkate võtma seda ravimit B-hepatiidi ravimiseks.

→ Kui mis tahes ülaltoodust puudutab teid, **pidage enne Vemlidy võtmist nõu oma arstiga.**

Vemlidy pikaajalisel kasutamisel võib teil esineda probleeme neerudega (vt „*Hoiatused ja ettevaatusabinõud*“).

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 6 aasta vanustele või alla 25 kg kaaluvatele lastele. Seda ei ole uuritud alla 6 aasta vanustel või alla 25 kg kaaluvatel lastel.

Luuprobleemid. Mõnel Vemlidy't kasutanud lapsel on täheldatud luumassi kadu. Toimed laste pikaajalisele luu tervisele ja edasisele luumurdude tekkimise riskile ei ole teada. Teie arst jälgib seda võimalikku riski. Luuvalu või luumurdude tekkimisel rääkige oma arstiga.

Muud ravimid ja Vemlidy

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muud ravimit. Vemlidy kasutamine koos muude ravimitega võib põhjustada koostoimeid. Selle tagajärjel võivad Vemlidy või muude ravimite kogused teie veres muutuda. See võib takistada teie ravimite korralikku toimimist või süvendada mis tahes kõrvaltoimeid.

B-hepatiidi infektsiooni ravimiseks kasutatavad ravimid

Ärge võtke seda ravimit koos muude ravimitega, mis sisaldavad:

- **tenofoviiralafenamiidi,**
- **tenofoviirdisoproksiili,**
- **adefoviirdipivoksiili.**

Muud tüüpi ravimid

Pidage nõu oma arstiga, kui võtate:

- **antibiootikume,** mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide, sh tuberkuloos, ravimiseks ja mis sisaldavad:
 - rifabutiini, rifampitsiini või rifapentiini;
- **viirusvastaseid ravimeid, mida kasutatakse HIV-i raviks,** näiteks:
 - ritonaviiri või kobitsistaadi abil võimendatud darunaviir, lopinaviir või atasanaviir;
- **krambivastaseid ravimeid,** mida kasutatakse epilepsia ravimiseks, näiteks:
 - karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin;

- **taimseid ravimeid**, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse ravimiseks ja mis sisaldavad:
 - naistepuna (*Hypericum perforatum*);
- **seenevastaseid ravimeid**, mida kasutatakse seennakkuste ravimiseks ja mis sisaldavad:
 - ketokonasooli või itrakonasooli.

→ Teatage oma arstile, kui te võtate neid või mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Teatage oma arstile kohe, kui jääte rasedaks.
- **Ärge toitke last rinnaga ravi ajal Vemlidy'ga.** Soovitatav on last rinnaga mitte toita, et vältida rinnapiima kaudu tenofoviiralafenamiidi või tenofoviiri ülekandumist vastsündinule.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vemlidy võib põhjustada pearinglust. Kui teil tekib Vemlidy võtmise ajal pearinglus, ärge juhtige autot ega kasutage mingeid tööriistu või masinaid.

Vemlidy sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Vemlidy sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Vemlidy't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on **üks tablett üks kord ööpäevas koos toiduga.** Vemlidy't on kõige parem võtta koos toiduga, et saada oma kehas õige toimeaine tase. Ravi peab kestma nii kaua, kui arst on määranud. Tavaliselt kestab see vähemalt 6...12 kuud ja võimalik, et mitu aastat.

Kui te võtate Vemlidy't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Vemlidy't kogemata rohkem kui soovitatava annuse, võib suurenenud ravimiga kaasnedes võivate kõrvaltoimete tekkerisk (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Pidage nõu oma arstiga või pöörduge abi saamiseks lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Võtke tabletipudel kaasa, nii saate hõlpsalt kirjeldada, mida te olete võtnud.

Kui te unustate Vemlidy't võtta

On oluline, et te ei jätaks ühtegi annust võtmata. Kui teil jääb annus võtmata, tehke kindlaks, kui palju on möödunud ajast, mil te oleks pidanud seda võtma.

- **Kui on möödunud alla 18 tunni** Vemlidy plaanipärasest võtmisest, võtke see niipea kui võimalik ja seejärel võtke järgmine annus tavalisel raviskeemis ettenähtud ajal.

- **Kui on möödunud üle 18 tunni** Vemlidy plaanipärasest võtmisest, jätke vahelejäänud annus võtmata. Oodake ja võtke järgmine annus raviskeemis ettenähtud ajal. **Ärge võtke kahekordset annust**, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate vähem kui 1 tund pärast Vemlidy võtmist, võtke veel üks tablett. Te ei pea uut tabletti võtma, kui oksendate rohkem kui 1 tund pärast Vemlidy võtmist.

Kui te lõpetate Vemlidy võtmise

Ärge lõpetage Vemlidy võtmist arstiga nõu pidamata. Vemlidy'ga ravi lõpetamise tagajärjel võib teie B-hepatiit ägeneda. Mõnele kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsiendile võib see olla eluohtlik. Kui te lõpetate selle ravimi võtmise, peate käima mitu kuud korrapäraselt tervisekontrollis ja andma vereproove, et kontrollida teie B-hepatiidi infektsiooni olukorda.

- **Pidage nõu oma arstiga** enne selle ravimi võtmise lõpetamist mis tahes põhjusel, eriti kui teil tekivad mis tahes kõrvaltoimed või põete mõnda muud haigust.
- **Teatage kohe oma arstile**, kui teil tekib pärast ravi lõpetamist uusi või ebaharilikke sümptomeid, eriti sümptomeid, mida seostate B-hepatiidi infektsiooniga.
- **Pidage nõu oma arstiga**, enne kui hakkate uuesti võtma Vemlidy tablette.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sagedad

(võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Peavalu

Sagedased

(võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Kõhulahtisus
- Halb enesetunne (*oksendamine*)
- Halb enesetunne (*iiveldus*)
- Pearinglus
- Kõhuvalu
- Liigesevalu (*artralgia*)
- Lööve
- Kihelus
- Puhitustunne
- Soolegaasid (*puhitus*)
- Väsimus

Aeg-ajalt esinevad

(võivad tekkida kuni 1-1 inimesel 100-st)

- Näo, huulte, keele või kõri paistetis (*angioödeem*)
- Nõgestõbi (*urtikaaria*)

Analiüisid võivad näidata ka järgmist.

- Maksaensüümi (ALAT) aktiivsuse suurenemine veres

→ **Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, pidage nõu oma arstiga.**

HBV ravi ajal võib tõusta kehakaal, paastumise vere lipiiditase ja/või veresuhkru tase. Teie arst jälgib neid muutusi.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vemlidy't säilitada

Hoidke ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vemlidy sisaldab

Toimeaine on tenofoviiralafenamiid. Üks Vemlidy õhukese polümeerikattega tablett sisaldab tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

Teised koostisosad

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos (E460(i)), naatriumkroskarmelloos (E468), magneesiumstearaat (E470b).

Õhuke polümeerikate:

polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool (E1521), talk (E553b), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Vemlidy välja näeb ja pakendi sisu

Vemlidy õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ja ümmargused, tableti ühele küljele on trükitud (või märgitud) „GSI“ ja teisele küljele „25“. Need tarnitakse pudelites, millest igas on 30 tabletti (sisaldab silikageeli desikanti, mis tuleb tablettide kaitsmiseks jätta pudelisse). Desikant (silikageel) on eraldi kotikeses või karbis ja seda ei tohi alla neelata.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga, ja välispakendid, mis sisaldavad 90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 (0) 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.