

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vemlidy 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää tenofoviiralafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 25 mg tenofoviiralafenamidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 95 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Keltaiset, pyöreät, kalvopäällysteiset tabletit, halkaisija 8 mm, tabletin toisella puolella merkintä ”GSI” ja toisella puolella ”25”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vemlidy on tarkoitettu aikuisten ja nuorten (vähintään 12 vuoden ikäisten ja vähintään 35 kg:n painoisten) kroonisen hepatiitti B:n hoitoon (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa kroonisen hepatiitti B:n hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset ja nuoret (vähintään 12 vuoden ikäiset ja vähintään 35 kg:n painoiset): yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Hoidon lopettaminen

Hoidon lopettamista voidaan harkita seuraavasti (ks. kohta 4.4):

- HBeAg-positiivisia potilaita, joilla ei ole kirroosia, on hoidettava vähintään 6–12 kuukauden ajan HBe-serokonversion (HBeAg:n häviäminen ja HBV-DNA:n häviäminen HBe-vasta-aineen havaitsemisen yhteydessä) vahvistumisen jälkeen tai HBs-serokonversioon saakka tai kunnes teho heikkenee (ks. kohta 4.4). Hoidon lopettamisen jälkeen suositellaan säännöllistä uudelleenarviointia virologisen relapsin havaitsemiseksi.
- HBeAg-negatiivisia potilaita, joilla ei ole kirroosia, on hoidettava vähintään HBs-serokonversioon saakka tai kunnes saadaan näyttöä tehon heikkenemisestä. Jos hoito jatkuu yli kaksi vuotta, säännöllinen uudelleenarviointi on suositeltavaa, jotta varmistetaan, että valitun hoidon jatkaminen soveltuu edelleen potilaalle.

Annoksen ottamatta jääminen

Jos annos jää ottamatta eikä normaalista ottamisajankohdasta ole kulunut yli 18 tuntia, potilaan on otettava tätä lääkevalmistetta mahdollisimman pian ja palattava sitten normaaliin annostusaikatauluun. Jos normaalista ottamisajankohdasta on kulunut yli 18 tuntia, potilaan ei pidä ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen on palattava normaaliin annostusaikatauluun.

Jos potilas oksentaa tunnin sisällä lääkkeen ottamisesta, hänen on otettava uusi tabletti. Jos potilas oksentaa yli tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta, hänen ei tarvitse ottaa uutta tablettia.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Tämän lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille (ks. kohta 5.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tämän lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa aikuisilla tai nuorilla (vähintään 12-vuotiailla ja vähintään 35 kg:n painoisilla), joiden kreatiniinipuhdistuman (CrCl) arvioidaan olevan ≥ 15 ml/min, tai hemodialyysihoidoa saavilla potilailla, joiden CrCl on < 15 ml/min.

Hemodialyysihoidopäivinä tämä lääkevalmiste annetaan hemodialyysihoidon jälkeen (ks. kohta 5.2).

Potilaille, joiden CrCl on < 15 ml/min ja jotka eivät saa hemodialyysihoidoa, ei voida antaa annossuosituksia (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt maksan toiminta

Tämän lääkevalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Vemlidy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten tai alle 35 kg:n painoisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta. Kalvopäällysteiset Vemlidy-tabletit on otettava aterian yhteydessä (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hepatiitti B -viruksen (HBV) tarttuminen

Potilaille on kerrottava, että tämä lääkevalmiste ei estä hepatiitti B -viruksen tartunnan riskiä sukupuoliteitse tai kontaminoituneen veren välityksellä. Asianmukaisia varotoimia on edelleen käytettävä.

Potilaat, joilla on dekompensoitunut maksasairaus

Tenofoviirialafenamidin turvallisuudesta ja tehosta on vain vähän tietoa sellaisten HBV-infektiopotilaiden hoidossa, joilla on dekompensoitunut maksasairaus ja joiden Child-Pugh-Turcotte (CPT) -pistemäärä on > 9 (eli luokka C). Näillä potilailla saattaa olla suurentunut vakavien maksaan tai munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten riski. Tästä syystä tämän potilasryhmän hepatobiliaarisia ja renaalisia parametreja on seurattava tarkasti (ks. kohta 5.2).

Hepatiitin paheneminen

Pahenemisvaiheet hoidon aikana

Kroonisen hepatiitti B:n spontaani paheneminen on suhteellisen yleistä, ja sille on tunnusomaista seerumin alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) tilapäinen suureneminen. Viruslääkehoidon aloittamisen jälkeen osalla potilaista seerumin ALAT saattaa suurentua. Niiden potilaiden kohdalla, joilla on kompensoitunut maksasairaus, tämä seerumin ALAT-arvon suureneminen ei yleensä liity seerumin bilirubiinipitoisuuksien suurenemiseen tai maksan dekompensoitumiseen. Kirroosipotilaiden maksan dekompensoitioriski saattaa olla suurempi hepatiitin pahenemisen jälkeen, ja siksi heitä on seurattava tarkasti hoidon aikana.

Pahenemisvaiheet hoidon lopettamisen jälkeen

Hepatiitti B -hoidon lopettaneiden potilaiden hepatiitin akuutista pahenemisesta on saatu ilmoituksia, yleensä plasman HBV-DNA-pitoisuuksien suurenemisen yhteydessä. Suurin osa tapauksista on itsestään rajoittuvia, mutta vaikeita pahenemisia, myös kuolemaan johtavia tapauksia, voi ilmetä hepatiitti B -hoidon lopettamisen jälkeen. Maksan toimintaa on seurattava säännöllisin väliajoin sekä kliinisesti että laboratorioseurannassa vähintään kuuden kuukauden ajan hepatiitti B -hoidon lopettamisen jälkeen. Tarvittaessa hepatiitti B -hoidon uudelleenaloittaminen saattaa olla aiheellista.

Jos potilaalla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, hoidon lopettamista ei suositella, koska hoidon jälkeinen hepatiitin paheneminen saattaa johtaa maksan dekompensoitumiseen. Maksasairauden pahenemisvaiheet ovat erityisen vakavia ja johtavat joskus kuolemaan potilailla, joilla on dekompensoitunut maksasairaus.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min

Tenofoviirialafenamidin käyttö kerran vuorokaudessa potilaille, joiden CrCl on ≥ 15 ml/min ja < 30 ml/min, perustuu viikon 96 tietoihin avoimesta kliinisestä tutkimuksesta, jossa tutkittiin toisesta viruslääkehoidosta tenofoviirialafenamidiin vaihtamisen tehoa ja turvallisuutta potilaille, joilla on krooninen hepatiitti B -infektio ja joilla on saavutettu virologinen suppressio (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tenofoviirialafenamidin turvallisuudesta ja tehosta on hyvin vähän tietoa sellaisten HBV-infektiopotilaiden hoidossa, joiden CrCl on < 15 ml/min ja jotka saavat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

Tämän lääkevalmisteiden käyttöä ei suositella potilaille, joiden CrCl on < 15 ml/min ja jotka eivät saa hemodialyysihoitoa (ks. kohta 4.2).

Munuaistoksisuus

Tenofoviirialafenamidia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä on myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoitu heikentynyttä munuaisten toimintaa, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta ja proksimaalinen tubulopatia. Mahdollista munuaistoksisuusriskiä, joka johtuu pitkäaikaisesta altistumisesta pienille tenofoviiripitoisuuksille tenofoviirialafenamidin annostelun vuoksi, ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.3).

On suositeltavaa, että kaikkien potilaiden munuaisten toiminta arvioidaan ennen tätä hoitoa tai tätä hoitoa aloitettaessa ja että kaikkien potilaiden munuaisten toimintaa myös seurataan hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. Jos potilaan munuaisten toiminta heikkenee kliinisesti merkittävästi tai ilmenee proksimaalisen tubulopatian merkkejä, tällä lääkevalmisteella annettavan hoidon lopettamista on harkittava.

Potilaat, joilla on samanaikaisesti sekä hepatiitti B- että hepatiitti C- tai hepatiitti D -virusinfektio

Tenofoviirialafenamidin turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on samanaikaisesti hepatiitti C- tai hepatiitti D -virusinfektio (HCV- tai HDV-infektio). Ohjeita samanaikaisesta käytöstä HCV-infektion hoidossa on noudatettava (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen HBV- ja ihmisen immuunikatovirusinfektio (HIV-infektio)

HIV-vasta-ainetestausta on tarjottava kaikille HBV-infektiopotilaille, joiden HIV-1-infektiostatus ei tiedetä ennen tällä lääkevalmisteella annettavan hoidon aloittamista. Jos potilaalla on samanaikaisesti HBV- ja HIV-infektio, Vemlidy-valmistetta on annettava samanaikaisesti muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa, jotta potilas saa varmasti asianmukaista HIV-hoitoa (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa samanaikaisesti tenofoviirialafenamidia, tenofoviiridisoproksiilia tai adefoviiridipivoksiilia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Tätä lääkevalmistetta ei suositella annettavaksi samanaikaisesti tiettyjen kouristuslääkkeiden (kuten karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin), mykobakteerilääkkeiden (kuten rifampisiinin, rifabutiinin tai rifapentiinin) tai mäkikuisman kanssa, koska ne kaikki indusoivat P-glykoproteiinia (P-gp) ja voivat pienentää tenofoviirialafenamidin pitoisuutta plasmassa.

Tämän lääkevalmisteen samanaikainen käyttö voimakkaiden P-gp:n estäjien (kuten itrakonatsolin ja ketokonatsolin) kanssa voi suurentaa tenofoviirialafenamidin pitoisuutta plasmassa. Samanaikaista käyttöä ei suositella.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilia, tenofoviirialafenamidia tai adefoviiridipivoksiilia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Lääkevalmisteet, jotka voivat vaikuttaa tenofoviirialafenamidiin

Tenofoviirialafenamidia kuljettavat P-gp ja rintasyöpäresistenssiproteiini (BCRP). P-gp:tä indusoivien lääkevalmisteiden (kuten rifampisiinin, rifabutiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin tai mäkikuisman) odotetaan pienentävän tenofoviirialafenamidipitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa aiheuttaa Vemlidy-valmisteen hoitovaikutuksen häviämisen. Tällaisten lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä tenofoviirialafenamidin kanssa ei suositella.

Tenofoviirialafenamidin samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka estävät P-gp:tä ja BCRP:tä, saattaa suurentaa tenofoviirialafenamidipitoisuuksia plasmassa. Tenofoviirialafenamidia ei suositella annettavaksi samanaikaisesti voimakkaiden P-gp:n estäjien kanssa.

Tenofoviirialafenamidi on OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatti *in vitro*. OATP1B1:n ja/tai OATP1B3:n aktiivisuus saattaa vaikuttaa tenofoviirialafenamidin jakautumiseen elimistössä.

Tenofoviirialafenamidin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Tenofoviirialafenamidi ei ole CYP 1A2:n, CYP 2B6:n, CYP 2C8:n, CYP 2C9:n, CYP 2C19:n tai CYP 2D6:n estäjä *in vitro*. Se ei ole CYP 3A:n estäjä tai induktori *in vivo*.

Tenofoviirialafenamidi ei ole ihmisen uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi (UGT) 1A1:n estäjä *in vitro*. Ei tiedetä, onko tenofoviirialafenamidi muiden UGT-entsyymien estäjä.

Vemlidy-valmisteeseen ja mahdollisiin muihin samanaikaisesti käytettäviin lääkevalmisteisiin liittyvistä yhteisvaikutuksista koskevista tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 1 (suureneminen ”↑”, pieneneminen ”↓”, ei muutosta ”↔”, kaksi kertaa vuorokaudessa ”b.i.d.”, kerta-annos ”s.d.”, kerran vuorokaudessa ”q.d.”). Kuvatut yhteisvaikutukset perustuvat tenofoviirialafenamidilla tehtyihin tutkimuksiin tai ovat mahdollisia yhteisvaikutuksia, joita voi ilmetä Vemlidy-valmisteen käytön yhteydessä.

Taulukko 1: Vemlidy-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin. ^{a,b} AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli)	Samanaikaista käyttöä Vemlidy-valmisteen kanssa koskeva suositus
KOURISTUSLÄÄKKEET		
Karbamatsepiini (300 mg suun kautta, b.i.d.) Tenofoviirialafenamidi ^c (25 mg suun kautta, s.d.)	<i>Tenofoviirialafenamidi</i> ↓ C _{max} 0,43 (0,36; 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51) <i>Tenofoviiri</i> ↓ C _{max} 0,70 (0,65; 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74; 0,81)	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
Okskarbatsepiini Fenobarbitaali	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Tenofoviirialafenamidi	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
Fenytotiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Tenofoviirialafenamidi	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
Midatsolaami ^d (2,5 mg suun kautta, s.d.) Tenofoviirialafenamidi ^c (25 mg suun kautta, q.d.)	<i>Midatsolaami</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04; 1,23)	Midatsolaamiannoksen (suun kautta tai laskimoon) muuttaminen ei ole tarpeen.
Midatsolaami ^d (1 mg laskimoon, s.d.) Tenofoviirialafenamidi ^c (25 mg suun kautta, q.d.)	<i>Midatsolaami</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,89; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04; 1,14)	
MASENNUSLÄÄKKEET		
Sertraliini (50 mg suun kautta, s.d.) Tenofoviirialafenamidi ^c (10 mg suun kautta, q.d.)	<i>Tenofoviirialafenamidi</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,86; 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89; 1,03) <i>Tenofoviiri</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-valmisteen tai sertraliinin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Sertraliini (50 mg suun kautta, s.d.) Tenofoviirialafenamidi ^c (10 mg suun kautta, q.d.)	<i>Sertraliini</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,94; 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin. ^{a,b} AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli)	Samanaikaista käyttöä Vemlidy-valmisteen kanssa koskeva suositus
SIENILÄÄKKEET		
Itrakonatsoli Ketokonatsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↑ Tenofoviirialafenamidi	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifampisiini Rifapentiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Tenofoviirialafenamidi	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
Rifabutiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Tenofoviirialafenamidi	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
VIRUSLÄÄKKEET HCV-INFEKTION HOITON		
Sofosbuviiiri (400 mg suun kautta, q.d.)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Sofosbuviiiri ↔ GS-331007	Vemlidy-valmisteen tai sofosbuviiirin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Ledipasviiri/sofosbuviiiri (90 mg / 400 mg suun kautta, q.d.) Tenofoviirialafenamidif (25 mg suun kautta, q.d.)	<i>Ledipasviiri</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>Sofosbuviiiri</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,89; 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) <i>GS-331007g</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>Tenofoviirialafenamidi</i> ↔ C _{max} 1,03 (0,94; 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40) <i>Tenofoviiri</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-valmisteen tai ledipasviirin/sofosbuviiirin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Sofosbuviiiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg suun kautta, q.d.)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Sofosbuviiiri ↔ GS-331007 ↔ Velpatasviiri ↑ Tenofoviirialafenamidi	Vemlidy-valmisteen tai sofosbuviiirin/velpatasviirin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin. ^{a,b} AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli)	Samanaikaista käyttöä Vemlidy-valmisteen kanssa koskeva suositus
<p>Sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mgⁱ suun kautta, q.d.)</p> <p>Tenofoviirialafenamidi^f (25 mg suun kautta, q.d.)</p>	<p><i>Sofosbuviiiri</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,86; 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06)</p> <p><i>GS-331007^g</i> ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01; 1,06)</p> <p><i>Velpatasviiri</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,96; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,07) ↔ C_{min} 1,01 (0,95; 1,09)</p> <p><i>Voksilapreviiri</i> ↔ C_{max} 0,96 (0,84; 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84; 1,05) ↔ C_{min} 1,02 (0,92; 1,12)</p> <p><i>Tenofoviirialafenamidi</i> ↑ C_{max} 1,32 (1,17; 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43; 1,61)</p>	<p>Vemlidy-valmisteen tai sofosbuviiirin/velpatasviirin/voksilapreviirin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.</p>
HIV-INFEKTION HOITOON TARKOITETUT ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKKEET – PROTEAASINESTÄJÄT		
<p>Atatsanaviiri/kobisistaatti (300 mg / 150 mg suun kautta, q.d.)</p> <p>Tenofoviirialafenamidi^c (10 mg suun kautta, q.d.)</p>	<p><i>Tenofoviirialafenamidi</i> ↑ C_{max} 1,80 (1,48; 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98)</p> <p><i>Tenofoviiri</i> ↑ C_{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29; 3,67) ↑ C_{min} 3,73 (3,54; 3,93)</p> <p><i>Atatsanaviiri</i> ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,11) ↔ C_{min} 1,18 (1,06; 1,31)</p> <p><i>Kobisistaatti</i> ↔ C_{max} 0,96 (0,92; 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00; 1,09) ↑ C_{min} 1,35 (1,21; 1,51)</p>	<p>Samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
<p>Atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg / 100 mg suun kautta, q.d.)</p> <p>Tenofoviirialafenamidi^c (10 mg suun kautta, s.d.)</p>	<p><i>Tenofoviirialafenamidi</i> ↑ C_{max} 1,77 (1,28; 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35)</p> <p><i>Tenofoviiri</i> ↑ C_{max} 2,12 (1,86; 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20)</p> <p><i>Atatsanaviiri</i> ↔ C_{max} 0,98 (0,89; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96; 1,01) ↔ C_{min} 1,00 (0,96; 1,04)</p>	<p>Samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin. ^{a,b} AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli)	Samanaikaista käyttöä Vemlidy-valmisteen kanssa koskeva suositus
<p>Darunaviiri/kobisistaatti (800 mg / 150 mg suun kautta, q.d.)</p> <p>Tenofoviirialafenamidi^c (25 mg suun kautta, q.d.)</p>	<p><i>Tenofoviirialafenamidi</i> ↔ C_{max} 0,93 (0,72; 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,19)</p> <p><i>Tenofoviiri</i> ↑ C_{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02; 3,47) ↑ C_{min} 3,21 (2,90; 3,54)</p> <p><i>Darunaviiri</i> ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92; 1,07) ↔ C_{min} 0,97 (0,82; 1,15)</p> <p><i>Kobisistaatti</i> ↔ C_{max} 1,06 (1,00; 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03; 1,15) ↔ C_{min} 1,11 (0,98; 1,25)</p>	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
<p>Darunaviiri/ritonaviiri (800 mg / 100 mg suun kautta, q.d.)</p> <p>Tenofoviirialafenamidi^c (10 mg suun kautta, s.d.)</p>	<p><i>Tenofoviirialafenamidi</i> ↑ C_{max} 1,42 (0,96; 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84; 1,35)</p> <p><i>Tenofoviiri</i> ↑ C_{max} 2,42 (1,98; 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54; 2,72)</p> <p><i>Darunaviiri</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,91; 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C_{min} 1,13 (0,95; 1,34)</p>	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri (800 mg / 200 mg suun kautta, q.d.)</p> <p>Tenofoviirialafenamidi^c (10 mg suun kautta, s.d.)</p>	<p><i>Tenofoviirialafenamidi</i> ↑ C_{max} 2,19 (1,72; 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17; 1,85)</p> <p><i>Tenofoviiri</i> ↑ C_{max} 3,75 (3,19; 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50; 4,96)</p> <p><i>Lopinaviiri</i> ↔ C_{max} 1,00 (0,95; 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92; 1,09) ↔ C_{min} 0,98 (0,85; 1,12)</p>	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
Tipranaviiri/ritonaviiri	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p><i>Odotettavissa:</i> ↓ Tenofoviirialafenamidi</p>	Samanaikaista käyttöä ei suositella.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin. ^{a,b} AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli)	Samanaikaista käyttöä Vemlidy-valmisteen kanssa koskeva suositus
HIV-INFEKTION HOITON TARKOITETUT ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKKEET – INTEGRAASINESTÄJÄT		
Dolutegraviiri (50 mg suun kautta, q.d.) Tenofoviirialafenamidi ^c (10 mg suun kautta, s.d.)	<i>Tenofoviirialafenamidi</i> ↑ C _{max} 1,24 (0,88; 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96; 1,48) <i>Tenofoviiri</i> ↔ C _{max} 1,10 (0,96; 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06; 1,47) <i>Dolutegraviiri</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-valmisteen tai dolutegraviirin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Raltegraviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Tenofoviirialafenamidi ↔ Raltegraviiri	Vemlidy-valmisteen tai raltegraviirin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
HIV-INFEKTION HOITON TARKOITETUT ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKKEET – EI-NUKLEOSIDISET KÄÄNTEISKOPIOIJAENTSYMIN ESTÄJÄT		
Efavirentsi (600 mg suun kautta, q.d.) Tenofoviirialafenamidi ^h (40 mg suun kautta, q.d.)	<i>Tenofoviirialafenamidi</i> ↓ C _{max} 0,78 (0,58; 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72; 1,02) <i>Tenofoviiri</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>Odotettavissa:</i> ↔ Efavirentsi	Vemlidy-valmisteen tai efavirentsin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Nevirapiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Tenofoviirialafenamidi ↔ Nevirapiini	Vemlidy-valmisteen tai nevirapiinin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Rilpiviriini (25 mg suun kautta, q.d.) Tenofoviirialafenamidi (25 mg suun kautta, q.d.)	<i>Tenofoviirialafenamidi</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,84; 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09) <i>Tenofoviiri</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>Rilpiviriini</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-valmisteen tai rilpiviriinin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkepitoisuuksiin. ^{a,b} AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen suhde (90 %:n luottamusväli)	Samanaikaista käyttöä Vemlidy-valmisteen kanssa koskeva suositus
HIV-INFEKTION HOITOON TARKOITETUT ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKKEET – CCR5-ANTAGONISTI		
Maraviroki	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Tenofoviiralafenamidi ↔ Maraviroki	Vemlidy-valmisteen tai maravirokin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Tenofoviiralafenamidi	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
EHKÄISYTABLETIT		
Norgestimaatti (0,180 mg / 0,215 mg / 0,250 mg suun kautta, q.d.) Etinyyliestradioli (0,025 mg suun kautta, q.d.) Tenofoviiralafenamidi ^c (25 mg suun kautta, q.d.)	<i>Norelgestromiini</i> ↔ C _{max} 1,17 (1,07; 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07; 1,17) ↔ C _{min} 1,16 (1,08; 1,24) <i>Norgestreeli</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,02; 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01; 1,18) ↔ C _{min} 1,11 (1,03; 1,20) <i>Etinyyliestradioli</i> ↔ C _{max} 1,22 (1,15; 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,16) ↔ C _{min} 1,02 (0,93; 1,12)	Vemlidy-valmisteen tai norgestimaatin/etinyyliestradiolin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

a Kaikki yhteisvaikutustutkimukset on tehty terveillä vapaaehtoisilla.

b Kaikki Ei vaikutusta -rajat ovat 70–143 %.

c Tutkimuksessa käytettiin emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin kiinteäannoksista yhdistelmätablettia.

d Herkkä CYP 3A4:n substraatti.

e Tutkimuksessa käytettiin elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin kiinteäannoksista yhdistelmätablettia.

f Tutkimuksessa käytettiin emtrisitabiinin, rilpiviriinin ja tenofoviiralafenamidin kiinteäannoksista yhdistelmätablettia.

g Sofosbuviriin vallitseva nukleosidinen metaboliitti verenkierrassa.

h Tutkimuksessa käytettiin tenofoviiralafenamidia (40 mg) ja emtrisitabiinia (200 mg).

i Tutkimus tehtiin käyttäen 100 mg:n lisäannosta voksilapreviiria, jotta saavutettaisiin HCV-infektiopotilailla odotettavissa olevat voksilapreviirialtistukset.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) tenofoviiralafenamidin käytöstä raskaana oleville naisille. Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät kuitenkaan viittaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyvään epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Tenofoviiralafenamidin käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos hoito on tarpeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tenofoviiralafenamidi ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on kuitenkin osoitettu, että tenofoviiri erittyy maitoon. Ei ole riittävästi tietoja tenofoviirin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Siksi tenofoviirialafenamidia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja tenofoviirialafenamidin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu, että tenofoviirialafenamidilla olisi haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vemlidy-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että huimausta on raportoitu esiintyneen tenofoviirialafenamidihoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusten arviointi perustuu kliinisiin tutkimustietoihin ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen kerättyihin tietoihin. Kahdesta vaiheen 3 kontrolloidusta tutkimuksesta (GS-US-320-0108 eli *tutkimus 108* ja GS-US-320-0110 eli *tutkimus 110*) saaduissa yhdistetyissä turvallisuustiedoissa useimmin raportoituja haittavaikutuksia viikon 96 analyysissä olivat päänsärky (12 %), pahoinvointi (6 %) ja väsymys (6 %). Viikon 96 jälkeen potilaat joko jatkoivat alkuperäistä sokkoutettua hoitoaan viikkoon 144 asti tai saivat avointa tenofoviirialafenamidihoidoa.

Tenofoviirialafenamidin turvallisuusprofiili tutkittavilla, joilla oli saavutettu virologinen suppressio ja jotka olivat vaihtaneet tenofoviiridisoproksiilista tenofoviirialafenamidiin, oli samanlainen *tutkimuksessa 108, tutkimuksessa 110* ja kontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa GS-US-320-4018 (*tutkimus 4018*). Näissä tutkimuksissa havaittiin lipidiarvojen muutoksia laboratorikokeissa tenofoviiridisoproksiilista tenofoviirialafenamidiin vaihtamisen jälkeen (ks. kohta 5.1).

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu tenofoviirialafenamidin käytön yhteydessä potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B (taulukko 2). Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan viikon 96 analyysin perusteella. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) tai melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Taulukko 2: Tenofoviirialafenamidin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset

<i>Elinjärjestelmäluokka</i>	
Yleisyys	Haittavaikutus
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Yleinen	Huimaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, vatsan turvotus, ilmavaivat
<i>Maksa ja sappi</i>	
Yleinen	Suurentunut ALAT
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Yleinen	Ihottuma, kutina
Melko harvinainen	Angioedeema ¹ , urtikaria ¹
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Yleinen	Nivelkipu
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Yleinen	Väsymys

¹ Haittavaikutus todettiin tenofoviirialafenamidia sisältävien valmisteiden seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Avoimessa vaiheen 2 tutkimuksessa (GS-US-320-4035 eli *tutkimus 4035*), jossa arvioitiin toisesta viruslääkehoidosta tenofoviirialafenamidiin vaihtamisen tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli krooninen HBV-infektio ja joilla oli saavutettu virologinen suppressio, havaittiin paastotilan kokonaiskolesterolin, suoraan mitatun LDL:n, HDL:n ja triglyseridien arvojen mediaanien vähäistä suurenemista lähtötilanteesta viikkoon 96 mennessä tutkittavilla, joilla oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (osa A, kohortti 1), ja tutkittavilla, joilla oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (osa B). Nämä muutokset vastasivat *tutkimuksissa 108 ja 110* havaittuja muutoksia. Vähäistä kokonaiskolesterolin, LDL:n ja triglyseridien arvojen mediaanien pienenemistä havaittiin tutkittavilla, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti (ESRD) ja jotka saivat hemodialyysihoitoa osassa A, kohortissa 2, kun taas vähäistä HDL-arvojen mediaanien suurenemista havaittiin lähtötilanteesta viikkoon 96 asti. Kokonaiskolesterolin ja HDL:n välisen suhteen lähtötilanteesta viikkoon 96 mennessä todetun muutoksen mediaani (Q1, Q3) oli 0,1 (-0,4, 0,4) ryhmässä, jossa tutkittavilla oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, -0,4 (-0,8, -0,1) tutkittavilla, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti (ESRD) ja jotka saivat hemodialyysihoitoa, ja 0,1 (-0,2, 0,4) tutkittavilla, joilla oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta.

Metaboliset muuttajat

Hoidon aikana potilaan paino saattaa nousta ja veren lipidi- ja glukoosipitoisuudet saattavat suurentua.

Muut erityisryhmät

Tutkimuksessa 4035, johon osallistuu potilaita, joilla on saavutettu virologinen suppressio ja joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR Cockcroft-Gaultin menetelmällä 15–59 ml/min; osa A, kohortti 1, N = 78), loppuvaiheen munuaistauti (ESRD) (eGFR < 15 ml/min) ja hemodialyysihoito (osa A, kohortti 2, N = 15) ja/tai kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (Child-Pugh-luokka B tai C seulonnassa tai aiemmin todettu; osa B, N = 31) ja jotka vaihtoivat toisesta viruslääkehoidosta tenofoviirialafenamidiin, ei havaittu muita tenofoviirialafenamidiin liittyviä haittavaikutuksia viikon 96 loppuun mennessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilasta täytyy seurata myrkytysoireiden varalta (ks. kohta 4.8).

Tenofoviirialafenamidin yliannostuksen hoitoon kuuluvat yleinen tukihoito, kuten peruselintoimintojen seuranta, ja potilaan kliinisen tilan seuranta.

Tenofoviiri poistuu tehokkaasti hemodialyysissä, ja sen poistumiskerroin on noin 54 %. Ei tiedetä, voidaanko tenofoviiri poistaa peritoneaalidialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset, ATC-koodi: J05AF13.

Vaikutusmekanismi

Tenofoviirialafenamidi on tenofoviirin fosfonoamidaattiaihiolääke (2'-deoksiadenosiinimonofosfaattianalogi). Tenofoviirialafenamidi siirtyy primaareihin maksasoluihin passiivisen diffuusion ja maksan kuljettajaproteiinien OATP1B1 ja OATP1B3 avulla. Tenofoviirialafenamidi hydrolysoituu ensisijaisesti tenofoviiriksi karboksyyliesteri-1:n vaikutuksesta primaareissa maksasoluissa. Seuraavaksi solunsisäinen tenofoviiri fosforyloituu farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi, tenofoviiridifosfaatiksi. Tenofoviiridifosfaatti estää HB-viruksen replikaatiota liittymällä viruksen DNA:han HBV:n käänteiskopioijaentsyymien avulla, mikä johtaa DNA-ketjutuksen keskeytymiseen.

Tenofoviiri vaikuttaa spesifisesti HBV:hen ja HIV:hen (HIV-1 ja HIV-2). Tenofoviiridifosfaatti on nisäkkään DNA-polymeraasin, kuten mitokondrio-DNA-polymeraasin γ , heikko estäjä eikä mitokondriaalisesta toksisuudesta *in vitro* ole näyttöä useiden määritysten, mukaan lukien mitokondrio-DNA-analysien, perusteella.

Antiviraalinen aktiivisuus

Tenofoviirialafenamidin antiviraalista aktiivisuutta arvioitiin HepG2-soluissa genotyyppejä A–H edustavien HBV:n kliinisten isolaattien paneelia vastaan. Tenofoviirialafenamidin EC₅₀-arvot (50 %:iin tutkittavista tehoava pitoisuus) olivat alueella 34,7–134,4 nM, ja EC₅₀-kokonaiskeskiarvo oli 86,6 nM. CC₅₀ (50 %:n sytotoksinen pitoisuus) HepG2-soluissa oli > 44 400 nM.

Resistenssi

Tenofoviirialafenamidia saaneilla potilailla tehtiin sekvenssianalyysi pareiksi järjestetyistä lähtötilanteen ja hoidon aikaisista HBV-isolaateista niiden potilaiden osalta, joilla todettiin virologisen vasteen menettäminen (2 peräkkäistä käyntiä, jolloin HBV-DNA oli ≥ 69 IU/ml sen jälkeen, kun se oli ollut < 69 IU/ml, tai HBV-DNA-arvon suureneminen vähintään 1,0 log₁₀ nadiiriin nähden), tai niiden potilaiden osalta, joiden HBV-DNA oli ≥ 69 IU/ml viikon 48 tai viikon 96 kohdalla, tai hoidon ennenaikaisen keskeyttämisen yhteydessä viikon 24 kohdalla tai sen jälkeen.

Yhdistetyssä analyysissä, joka tehtiin tenofoviirialafenamidia *tutkimuksissa 108 ja 110* saaneilla potilailla, viikon 48 (N = 20) ja viikon 96 (N = 72) kohdalla ei havaittu tenofoviirialafenamidin resistenssiin liittyviä aminohapposubstituutioita näissä isolaateissa (genotyypin- ja fenotyypinanalyysissä).

Yhdellä niistä TAF-TAF-ryhmän potilaista, joilla oli saavutettu virologinen suppressio ja jotka olivat vaihtaneet tenofoviiridisoproksiilihoidosta tenofoviirialafenamidihoitoon *tutkimuksessa 4018*, ilmeni 96 viikkoa kestäneen tenofoviirialafenamidihoidon aikana yksittäinen virologinen poikkeama (yksi käynti, jolloin HBV-DNA oli ≥ 69 IU/ml), ja yhdellä TDF-TAF-ryhmän potilaista ilmeni virologisen vasteen menettäminen. 96 viikkoa kestäneen hoidon aikana ei havaittu TAF- tai TDF-resistenssiin liittyviä HBV-aminohapposubstituutioita.

Ristiresistenssi

Tenofoviirialafenamidin antiviraalista aktiivisuutta arvioitiin sellaista isolaattipaneelia vastaan, joka sisälsi nukleosidisen (nukleotidisen) käänteiskopioijaentsyymien estäjän mutaatioita HepG2-soluissa. HBV-isolaatit, jotka ilmensivät lamivudiiniresistenssiin liittyviä rtV173L-, rtL180M- ja rtM204V/I-substituutioita, säilyivät herkkinä tenofoviirialafenamidille (< 2-kertainen muutos EC₅₀-arvossa). HBV-isolaatit, jotka ilmensivät entekaviiresistenssiin liittyviä rtL180M-, rtM204V- ja rtT184G-, rtS202G- tai rtM250V-substituutioita, säilyivät herkkinä tenofoviirialafenamidille. HBV-isolaatit, jotka ilmensivät adefoviiresistenssiin liittyviä yksittäisiä rtA181T-, rtA181V- tai rtN236T-substituutioita, säilyivät herkkinä tenofoviirialafenamidille. HBV-isolaatissa, joka ilmensi rtA181V- ja rtN236T-substituutiota, havaittiin kuitenkin pienentynyt herkkyys tenofoviirialafenamidille (3,7-kertainen muutos EC₅₀-arvossa). Näiden substituutioiden kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Kliiniset tiedot

Tenofoviirialafenamidin teho ja turvallisuus kroonista hepatiitti B:tä sairastavien potilaiden hoidossa perustuu 48 ja 96 viikon tietoihin kahdesta satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, aktiivikontrolloidusta tutkimuksesta (*tutkimus 108* ja *tutkimus 110*). Tenofoviirialafenamidin turvallisuutta tukevat myös *tutkimusten 108* ja *110* yhdistetyt tiedot potilaista, jotka jatkoivat sokkoutettua hoitoa viikosta 96 viikkoon 144, sekä potilaista, jotka osallistuiivat *tutkimusten 108* ja *110* avoimeen vaiheeseen viikosta 96 viikkoon 144 (360 potilasta jatkoi tenofoviirialafenamidihoitoa; 180 potilasta vaihtoi tenofoviiridisoproksiilista tenofoviirialafenamidiin viikon 96 kohdalla).

Tutkimuksessa 108 HBeAg-negatiiviset aiemmin hoitamattomat ja hoitoa saaneet potilaat, joilla oli kompensoitunut maksan toiminta, satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan tenofoviirialafenamidia (25 mg, N = 285) kerran vuorokaudessa tai tenofoviiridisoproksiilia (245 mg, N = 140) kerran vuorokaudessa. Keskimääräinen ikä oli 46 vuotta, 61 % oli miehiä, 72 % oli aasialaisia, 25 % oli valkoihoisia ja 2 % (8 tutkittavaa) oli mustaihoisia. 24 %:lla oli genotyypin B HBV, 38 %:lla oli genotyypin C HBV ja 31 %:lla oli genotyypin D HBV. Potilaista 21 % oli saanut hoitoa aiemmin (aiempi hoito suun kautta otettavilla viruslääkkeillä, mukaan lukien entekaviiri (N = 41), lamivudiini (N = 42), tenofoviiridisoproksiili (N = 21) tai muu (N = 18)). Lähtötilanteessa plasman keskimääräinen HBV-DNA oli 5,8 log₁₀ IU/ml, seerumin keskimääräinen ALAT oli 94 U/l, ja 9 %:lla potilaista oli ollut kirroosi.

Tutkimuksessa 110 HBeAg-positiiviset aiemmin hoitamattomat ja hoitoa saaneet potilaat, joilla oli kompensoitunut maksan toiminta, satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan tenofoviirialafenamidia (25 mg, N = 581) kerran vuorokaudessa tai tenofoviiridisoproksiilia (245 mg, N = 292) kerran vuorokaudessa. Keskimääräinen ikä oli 38 vuotta, 64 % oli miehiä, 82 % oli aasialaisia, 17 % oli valkoihoisia ja < 1 % (5 tutkittavaa) oli mustaihoisia. 17 %:lla oli genotyypin B HBV, 52 %:lla genotyypin C HBV ja 23 %:lla oli genotyypin D HBV. Potilaista 26 % oli saanut hoitoa aiemmin (aiempi hoito suun kautta otettavilla viruslääkkeillä, mukaan lukien adefoviiri (N = 42), entekaviiri (N = 117), lamivudiini (N = 84), telbivudiini (N = 25), tenofoviiridisoproksiili (N = 70) tai muu (N = 17)). Lähtötilanteessa plasman keskimääräinen HBV-DNA oli 7,6 log₁₀ IU/ml, seerumin keskimääräinen ALAT oli 120 U/l, ja 7 %:lla potilaista oli ollut kirroosi.

Ensisijainen tehon päätemuuttuja molemmissa tutkimuksissa oli niiden potilaiden osuus, joiden plasman HBV-DNA-arvot olivat alle 29 IU/ml viikon 48 kohdalla. Tenofoviirialafenamidi oli tenofoviiridisoproksiiliin verrattuna vähintään samanveroinen, koska sillä saavutettiin HBV-DNA-arvo alle 29 IU/ml, joka oli vähintään samanveroisuudelle asetettu kriteeri. *Tutkimuksen 108* ja *tutkimuksen 110* hoitotulokset viikkoon 48 mennessä on esitetty taulukoissa 3 ja 4.

Taulukko 3: HBV-DNA:han liittyvää tehoa mittaavat parametrit viikolla 48^a

	<i>Tutkimus 108</i> (HBeAg-negatiiviset)		<i>Tutkimus 110</i> (HBeAg-positiiviset)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV-DNA < 29 IU/ml	94 %	93 %	64 %	67 %
Hoitojen välinen ero ^b	1,8 % (95 %:n luottamusväli = -3,6 – 7,2 %)		-3,6 % (95 %:n luottamusväli = -9,8 – 2,6 %)	
HBV-DNA ≥ 29 IU/ml	2 %	3 %	31 %	30 %
Lähtötilanteen HBV-DNA				
< 7 log ₁₀ IU/ml	96 % (221/230)	92 % (107/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ IU/ml	85 % (47/55)	96 % (23/24)		
Lähtötilanteen HBV-DNA				
< 8 log ₁₀ IU/ml	N/A	N/A	82 % (254/309)	82 % (123/150)
≥ 8 log ₁₀ IU/ml			43 % (117/272)	51 % (72/142)
Nukleosideilla aiemmin hoitamattomat ^c	94 % (212/225)	93 % (102/110)	68 % (302/444)	70 % (156/223)
Nukleosidihoitoa aiemmin saaneet	93 % (56/60)	93 % (28/30)	50 % (69/137)	57 % (39/69)
Ei virologisia tietoja viikolla 48	4 %	4 %	5 %	3 %

	Tutkimus 108 (HBeAg-negatiiviset)		Tutkimus 110 (HBeAg-positiiviset)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön tehon puuttumisen vuoksi	0	0	< 1 %	0
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi	1 %	1 %	1 %	1 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ^d	2 %	3 %	3 %	2 %
Tietoja puuttui aikaikkunan ajalta, mutta potilaat käyttivät tutkimuslääkettä	< 1 %	1 %	< 1 %	0

N/A = ei oleellinen

TDF = tenofoviirisoprosiili

TAF = tenofoviirialafenamidi

a Puuttuva analyysituloksia katsotaan hoidon epäonnistumiseksi.

b Korjattu lähtötilanteen plasman HBV-DNA-luokkien ja suun kautta otettavan antiviraalisen hoidon statuksen osituksen suhteen.

c Aiemmin hoitamattomat tutkittavat saivat mitä tahansa suun kautta otettavaa antiviraalista nukleosidi- tai nukleotidianalogihoitoa, kuten tenofoviirisoprosiilia tai tenofoviirialafenamidia, < 12 viikkoa.

d Sisältää potilaat, jotka lopettivat tutkimuslääkkeen käytön jonkin muun syyn kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puuttumisen tai häviämisen vuoksi, esim. peruuttivat suostumuksensa tai katosivat seurannasta.

Taulukko 4: Muut tehoa mittaavat parametrit viikolla 48^a

	Tutkimus 108 (HBeAg-negatiiviset)		Tutkimus 110 (HBeAg-positiiviset)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
ALAT				
Normaalistunut ALAT (keskuslaboratorio) ^b	83 %	75 %	72 %	67 %
Normaalistunut ALAT (AASLD) ^c	50 %	32 %	45 %	36 %
Serologia				
HBeAg:n häviäminen / serokonversio ^d	N/A	N/A	14 % / 10 %	12 % / 8 %
HBsAg:n häviäminen / serokonversio	0 / 0	0 / 0	1 % / 1 %	< 1 % / 0

N/A = ei oleellinen

TDF = tenofoviirisoprosiili

TAF = tenofoviirialafenamidi

a Puuttuva analyysituloksia katsotaan hoidon epäonnistumiseksi.

b ALAT-arvon normaalistumisen analysointiin käytetyssä populaatiossa oli vain potilaita, joiden ALAT oli lähtötilanteessa keskuslaboratorion viitearvojen ylärajan yläpuolella. ALAT-arvon keskuslaboratorion viitearvojen yläraja on seuraava: 18- < 69-vuotiaat miehet ≤ 43 U/l ja ≥ 69-vuotiaat miehet ≤ 35 U/l; 18- < 69-vuotiaat naiset ≤ 34 U/l ja ≥ 69-vuotiaat naiset ≤ 32 U/l.

c ALAT-arvon normaalistumisen analysointiin käytetyssä populaatiossa oli vain potilaita, joiden ALAT oli lähtötilanteessa AASLD:n (American Association of the Study of Liver Diseases) vuoden 2016 kriteerien viitearvojen ylärajan yläpuolella (miehet > 30 U/l ja naiset > 19 U/l).

d Serologisessa analyysissä käytetyssä populaatiossa oli vain potilaita, jotka olivat antigeenin (HBeAg) suhteen positiivisia ja vasta-aineiden (HBeAb) suhteen negatiivisia tai joiden lähtötilanteen tiedot puuttuivat.

Kokemukset viikon 48 jälkeen tutkimuksessa 108 ja tutkimuksessa 110

Viikolla 96 sekä virussuppressio että biokemialliset ja serologiset vasteet säilyivät, kun tenofoviirialafenamidihoidon jatkettiin (ks. taulukko 5).

Taulukko 5: HBV-DNA:han liittyvät ja muut tehoa mittaavat parametrit viikolla 96^a

	<i>Tutkimus 108</i> (HBeAg-negatiiviset)		<i>Tutkimus 110</i> (HBeAg-positiiviset)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA < 29 IU/ml	90 %	91 %	73 %	75 %
Lähtötilanteen HBV-DNA				
< 7 log ₁₀ IU/ml	90 % (207/230)	91 % (105/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ IU/ml	91 % (50/55)	92 % (22/24)		
Lähtötilanteen HBV-DNA				
< 8 log ₁₀ IU/ml	N/A	N/A	84 % (260/309)	81 % (121/150)
≥ 8 log ₁₀ IU/ml			60 % (163/272)	68 % (97/142)
Nukleosideilla aiemmin hoitamattomat ^b	90 % (203/225)	92 % (101/110)	75 % (331/444)	75 % (168/223)
Nukleosidihoitoa aiemmin saaneet	90 % (54/60)	87 % (26/30)	67 % (92/137)	72 % (50/69)
ALAT				
Normaalistunut ALAT (keskuslaboratorio) ^c	81 %	71 %	75 %	68 %
Normaalistunut ALAT (AASLD) ^d	50 %	40 %	52 %	42 %
Serologia				
HBeAg:n häviäminen / serokonversio ^e	N/A	N/A	22% / 18%	18% / 12%
HBsAg:n häviäminen / serokonversio	< 1 % / < 1 %	0 / 0	1 % / 1 %	1 % / 0

N/A = ei oleellinen

TDF = tenofoviirisoprosiili

TAF = tenofoviirialafenamidi

a Puuttuva analyysitulokset katsotaan hoidon epäonnistumiseksi.

b Aiemmin hoitamattomat tutkittavat saivat mitä tahansa suun kautta otettavaa antiviraalista nukleosidi- tai nukleotidianalogihoitoa, kuten tenofoviirisoprosiilia tai tenofoviirialafenamidia, < 12 viikkoa.

c ALAT-arvon normaalistumisen analysointiin käytetyssä populaatiossa oli vain potilaita, joiden ALAT oli lähtötilanteessa keskuslaboratorion viitearvojen ylärajan yläpuolella. ALAT-arvon keskuslaboratorion viitearvojen yläraja on seuraava: 18- < 69-vuotiaat miehet ≤ 43 U/l ja ≥ 69-vuotiaat miehet ≤ 35 U/l; 18- < 69-vuotiaat naiset ≤ 34 U/l ja ≥ 69-vuotiaat naiset ≤ 32 U/l.

d ALAT-arvon normaalistumisen analysointiin käytetyssä populaatiossa oli vain potilaita, joiden ALAT oli lähtötilanteessa AASLD:n vuoden 2016 kriteerien viitearvojen ylärajan yläpuolella (miehet > 30 U/l ja naiset > 19 U/l).

e Serologia-analyysiin käytetyssä populaatiossa oli vain potilaita, jotka olivat antigeenin (HBeAg) suhteen positiivisia ja vasta-aineiden (HBeAb) suhteen negatiivisia tai joiden lähtötilanteen tiedot puuttuivat.

Muutokset luuntiheyden mittauksissa tutkimuksessa 108 ja tutkimuksessa 110

Kummassakin tutkimuksessa tenofoviirialafenamidin käytön yhteydessä luuntiheys (mitattuna lonkan ja lannerangan kaksiennergiaisella röntgenabsorptiometrialla eli DXA-tutkimuksella) pieneni keskimäärin prosentuaalisesti vähemmän verrattuna tenofoviirisoprosiiliin 96 viikon hoidon jälkeen.

Sokkoutettua hoitoa viikon 96 jälkeen jatkaneiden potilaiden keskimääräinen prosentuaalinen luuntiheyden muutos kummassakin ryhmässä viikon 144 kohdalla oli yhtä suuri kuin viikon 96 kohdalla. Kummankin tutkimuksen avoimessa vaiheessa tenofoviirialafenamidin käyttöä jatkaneiden potilaiden keskimääräinen prosentuaalinen luuntiheyden muutos viikosta 96 viikkoon 144 oli +0,4 % lannerangassa ja -0,3 % koko lonkassa. Vastaavat muutokset potilailla, joiden tenofoviirisoprosiilihoito vaihdettiin tenofoviirialafenamidihoitoon viikon 96 kohdalla, olivat + 2,0 % lannerangassa ja + 0,9 % koko lonkassa.

Muutokset munuaisten toimintaa kuvaavissa arvoissa tutkimuksessa 108 ja tutkimuksessa 110

Kummassakin tutkimuksessa tenofoviirialafenamidin käytön yhteydessä munuaisten turvallisuusparametrit muuttuivat vähemmän (Cockcroft-Gaultin kaavalla arvioidun CrCl:n vähenemän mediaani oli pienempi ja virtsan retinolia sitovan proteiinin ja kreatiniinin välisessä suhteessa ja virtsan beeta-2-mikroglobuliinin kreatiniinin välisessä suhteessa havaittujen prosentuaalisten suurenemien mediaani oli pienempi) verrattuna tenofoviirisoprosiiliin 96 viikon hoidon jälkeen (ks. myös kohta 4.4).

Sokkoutettua hoitoa viikon 96 jälkeen *tutkimuksissa 108 ja 110* jatkaneiden potilaiden munuaisten laboratorioparametrien muutokset lähtötilanteesta olivat kummassakin ryhmässä viikon 144 kohdalla yhtä suuria kuin viikon 96 kohdalla. *Tutkimusten 108 ja 110* avoimessa vaiheessa seerumin kreatiniinin keskimääräinen muutos (keskihajonta) viikosta 96 viikkoon 144 oli +0,002 (0,0924) mg/dl tenofoviiralafenamidin käyttöä jatkaneilla ja -0,018 (0,0691) mg/dl potilailla, joiden tenofoviiridisoproksiilihoito vaihdettiin tenofoviiralafenamidihoitoon viikon 96 kohdalla. Avoimessa vaiheessa glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) muutoksen mediaani viikosta 96 viikkoon 144 oli -1,2 ml/min tenofoviiralafenamidin käyttöä jatkaneilla ja +4,2 ml/min potilailla, joiden tenofoviiridisoproksiilihoito vaihdettiin tenofoviiralafenamidihoitoon viikon 96 kohdalla.

Lipidiarvojen muutokset laboratorikokeissa tutkimuksessa 108 ja tutkimuksessa 110

Tutkimusten 108 ja 110 yhdistetyssä analyysissä havaittiin molemmissa hoitoryhmissä paastotilan lipidiarvojen mediaanien muutoksia lähtötilanteesta viikkoon 96 mennessä. Taulukossa 6 on esitetty kokonaiskolesterolin, suurihiheyksisen lipoproteiinin (HDL) kolesterolin, pientihiheyksisen lipoproteiinin (LDL) kolesterolin, triglyseridien sekä kokonaiskolesterolin ja HDL:n välisen suhteen muutokset kaksoissokkoutetusta lähtötilanteesta viikkoon 96 ja 144 mennessä potilailla, jotka vaihtoivat avoimeen tenofoviiralafenamidihoitoon viikolla 96 ja jotka alun perin satunnaistettiin tenofoviiralafenamidi- tai tenofoviiridisoproksiiliryhmään. Viikolla 96, kaksoissokkoutetun vaiheen lopussa, havaittiin paastotilan kokonaiskolesterolin ja HDL:n mediaanien pienenemistä ja paastotilan suoraan mitatun LDL:n ja triglyseridien mediaanien suurenemistä tenofoviiralafenamidiryhmässä, kun taas tenofoviiridisoproksiiliryhmässä todettiin pienenemistä kaikissa parametreissä.

Tutkimusten 108 ja 110 avoimessa vaiheessa, jossa potilaat vaihtoivat avoimeen tenofoviiralafenamidihoitoon viikolla 96, lipidiarvot olivat viikolla 144 tenofoviiralafenamidihoitoa jatkaneilla samanlaisia kuin viikolla 96, kun taas tenofoviiridisoproksiilista tenofoviiralafenamidiin viikolla 96 vaihtaneilla havaittiin paastotilan kokonaiskolesterolin, suoraan mitatun LDL:n, HDL:n ja triglyseridien arvojen mediaanien suurenemistä. Avoimessa vaiheessa kokonaiskolesterolin ja HDL:n välisen suhteen viikosta 96 viikkoon 144 mennessä todetun muutoksen mediaani (Q1, Q3) oli 0,0 (-0,2, 0,4) tenofoviiralafenamidihoitoa jatkaneilla potilailla ja 0,2 (-0,2, 0,6) tenofoviiridisoproksiilista tenofoviiralafenamidiin viikolla 96 vaihtaneilla potilailla.

Taulukko 6: Kaksoissokkoutetusta lähtötilanteesta viikkoihin 96 ja 144 mennessä tapahtuneiden laboratorikokeissa todettujen lipidiarvojen muutosten mediaanit potilailla, jotka vaihtoivat avoimeen tenofoviiralafenamidihoitoon viikolla 96

	TAF-TAF (N = 360)		
	Kaksoissokkoutettu lähtötilanne	Viikko 96	Viikko 144
	Mediaani (Q1, Q3) (mg/dl)	Muutoksen mediaani (Q1, Q3) (mg/dl)	Muutoksen mediaani (Q1, Q3) (mg/dl)
Kokonaiskolesteroli (paastotila)	185 (166, 210)	0 (-18, 17)	0 (-16, 18)
HDL-kolesteroli (paastotila)	59 (49, 72)	-5 (-12, 1) ^a	-5 (-12, 2) ^b
LDL-kolesteroli (paastotila)	113 (95, 137)	6 (-8, 21) ^a	8 (-6, 24) ^b
Triglyseridit (paastotila)	87 (67, 122)	8 (-12, 28) ^a	11 (-11, 40) ^b
Kokonaiskolesterolin ja HDL:n suhde	3,1 (2,6, 3,9)	0,2 (0,0, 0,6) ^a	0,3 (0,0, 0,7) ^b
	TDF-TAF (N = 180)		
	Kaksoissokkoutettu lähtötilanne	Viikko 96	Viikko 144
	Mediaani (Q1, Q3) (mg/dl)	Muutoksen mediaani (Q1, Q3) (mg/dl)	Muutoksen mediaani (Q1, Q3) (mg/dl)
Kokonaiskolesteroli (paastotila)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1) ^a	1 (-17, 20)
HDL-kolesteroli (paastotila)	61 (49, 72)	-12 (-19, -3) ^a	-8 (-15, -1) ^b
LDL-kolesteroli (paastotila)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8) ^a	9 (-5, 26) ^b
Triglyseridit (paastotila)	89 (69, 114)	-11 (-31, 11) ^a	14 (-10, 43) ^b
Kokonaiskolesterolin ja HDL:n suhde	3,1 (2,5, 3,7)	0,2 (-0,1, 0,7) ^a	0,4 (0,0, 1,0) ^b

TAF = tenofoviiralafenamidi
TDF = tenofoviiridisoproksiili

- a p-arvo laskettiin kaksoissokkoutetusta lähtötilanteesta viikkoon 96 mennessä tapahtuneelle muutokselle Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testillä ja arvo oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$).
- b p-arvo laskettiin kaksoissokkoutetusta lähtötilanteesta viikkoon 144 mennessä tapahtuneelle muutokselle Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testillä ja arvo oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$).

Tutkimuksen 4018 aikuispotilaat, joilla on saavutettu virologinen suppressio

Tiedot tenofoviiralafenamidin tehosta ja turvallisuudesta kroonista hepatiitti B:tä sairastavilla aikuisilla, joilla on saavutettu virologinen suppressio, perustuvat 48 viikon tietoihin satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta ja aktiivikontrolloidusta *tutkimuksesta 4018* (N = 243 tenofoviiralafenamidia saaneet, N = 245 tenofoviiridisoproksiilia saaneet), mukaan lukien tiedot potilaista, jotka osallistuivat *tutkimuksen 4018* avoimeen vaiheeseen viikosta 48 viikkoon 96 (N = 235 tenofoviiralafenamidin käyttöä jatkaneet [TAF-TAF]; N = 237 tenofoviiridisoproksiilihoidosta tenofoviiralafenamidiin viikolla 48 vaihtaneet [TDF-TAF]).

Tutkimukseen 4018 otettiin mukaan kroonista hepatiitti B:tä sairastavia aikuisia, joilla oli saavutettu virologinen suppressio (N = 488) ja jotka olivat saaneet aiemmin ylläpitohoitona 245 mg tenofoviiridisoproksiilia kerran vuorokaudessa vähintään 12 kuukauden ajan ja joiden HBV-DNA oli ollut paikallisen laboratorion arvion perusteella mitattavissa olevan alarajan (LLOQ) alapuolella vähintään 12 viikon ajan ennen seulontaa ja joiden HBV-DNA oli alle 20 IU/ml seulontavaiheessa. Potilaat stratifioitiin HBeAg-statuksen (HBeAg-positiivinen tai HBeAg-negatiivinen) ja iän (≥ 50 - tai < 50 -vuotias) mukaan ja satunnaistettiin suhteessa 1:1 vaihtamaan tenofoviiralafenamidiannokseen 25 mg kerran vuorokaudessa (N = 243) tai jatkamaan tenofoviiridisoproksiilihoitoa annoksella 245 mg kerran vuorokaudessa (N = 245). Keskimääräinen ikä oli 51 vuotta (22 % oli ≥ 60 -vuotiaita), 71 % oli miehiä, 82 % aasialaisia, 14 % valkoihaisia ja 68 % HBeAg-negatiivisia. Lähtötilanteessa aiemman tenofoviiridisoproksiilihoidon keston mediaani oli 220 viikkoa tenofoviiralafenamidiryhmässä ja 224 viikkoa tenofoviiridisoproksiiliryhmässä. Aiemmin käytettyjä viruslääkkeitä olivat myös interferoni (N = 63), lamivudiini (N = 191), adefoviiridipivoksiili (N = 185), entekaviiri (N = 99), telbivudiini (N = 48) tai muu (N = 23). Lähtötilanteessa keskimääräinen seerumin ALAT-arvo oli 27 U/l, Cockcroft-Gaultin kaavalla lasketun glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) mediaani oli 90,5 ml/min ja 16 %:lla potilaista oli ollut kirroosi.

Ensisijainen tehon päätemuuttuja oli niiden potilaiden osuus, joilla plasman HBV-DNA-arvot olivat ≥ 20 IU/ml viikolla 48 (Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) muokatun Snapshot-algoritmin mukaan määritettynä). Muut tehon päätemuuttajat olivat niiden potilaiden osuudet, joilla seuraavat kriteerit täyttyivät: HBV-DNA-arvo < 20 IU/ml, ALAT normaali ja ALAT normalistunut, HBsAg:n häviäminen ja serokonversio sekä HBeAg:n häviäminen ja serokonversio. Tenofoviiralafenamidi oli tenofoviiridisoproksiiliin verrattuna vähintään samanveroinen niillä tutkittavilla, joilla HBV-DNA-arvo oli ≥ 20 IU/ml viikolla 48 Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) muokatun Snapshot-algoritmin mukaan määritettynä. Hoitoryhmien hoitotulokset (HBV-DNA < 20 IU/ml, niin että puuttuva tulos katsotaan hoidon epäonnistumiseksi) viikolla 48 olivat samanlaiset iän, sukupuolen, rodun, lähtötilanteen HBeAg-statuksen ja ALAT-arvon mukaisissa alaryhmissä.

Tutkimuksen 4018 hoitotulokset viikkojen 48 ja 96 kohdalla on esitetty taulukoissa 7 ja 8.

Taulukko 7: HBV-DNA:han liittyvää tehoa mittaavat parametrit viikoilla 48^{a,b} ja 96^{b,c}

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	Viikko 48		Viikko 96	
HBV-DNA ≥ 20 IU/ml^{b,d}	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Hoitojen välinen ero ^c	0,0 % (95 %:n luottamusväli = -1,9 % – 2,0 %)		0,0 % (95 %:n luottamusväli = -1,9 % – 1,9 %)	
HBV-DNA < 20 IU/ml	234 (96,3 %)	236 (96,3 %)	230 (94,7 %)	230 (93,9 %)
Hoitojen välinen ero ^c	0,0 % (95 %:n luottamusväli = -3,7 % – 3,7 %)		0,9 % (95 %:n luottamusväli = -3,5 % – 5,2 %)	

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	Viikko 48		Viikko 96	
Ei virologisia tietoja	8 (3,3 %)	8 (3,3 %)	12 (4,9 %)	14 (5,7 %)
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi ja viimeinen saatavilla oleva HBV-DNA-tulos < 20 IU/ml	2 (0,8 %)	0	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ^f ja viimeinen saatavilla oleva HBV-DNA-tulos < 20 IU/ml	6 (2,5 %)	8 (3,3 %)	7 (2,9 %)	11 (4,5 %)
Tietoja puuttui aikaikkunan ajalta, mutta potilaat käyttivät tutkimuslääkettä	0	0	2 (0,8 %)	2 (0,8 %)

TDF = tenofoviirisoprosiili

TAF = tenofoviirialafenamidi

a Viikon 48 aikaikkuna oli päivästä 295 päivään 378 (ko. päivät mukaan lukien).

b Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) muokatun Snapshot-algoritmin mukaan määritettynä.

c Tutkimuksen avoin vaihe, viikon 96 aikaikkuna on päivästä 589 päivään 840 (ko. päivät mukaan lukien).

d Yksikään potilas ei lopettanut hoitoa tehon puuttumisen vuoksi.

e Korjattu lähtötilanteen ikäryhmien mukaan (< 50-vuotiaat, ≥ 50-vuotiaat) sekä lähtötilanteen HBeAg-statusen osituksen suhteen.

f Sisältää potilaat, jotka lopettivat tutkimuslääkkeen käytön jonkin muun syyn kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puuttumisen vuoksi, esim. peruuttivat suostumuksensa tai katosivat seurannasta.

Taulukko 8: Muut tehoa mittaavat parametrit viikoilla 48 ja 96^a

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	Viikko 48		Viikko 96	
ALAT				
Normaali ALAT (keskuslaboratorio)	89 %	85 %	88 %	91 %
Normaali ALAT (AASLD)	79 %	75 %	81 %	87 %
Normaalistunut ALAT (keskuslaboratorio) ^{b,c,d}	50 %	37 %	56 %	79 %
Normaalistunut ALAT (AASLD) ^{e,f,g}	50 %	26 %	56 %	74 %
Serologia				
HBeAg:n häviäminen / serokonversio ^h	8 % / 3 %	6 % / 0	18 % / 5 %	9 % / 3 %
HBsAg:n häviäminen / serokonversio	0/0	2 % / 0	2 % / 1 %	2 % / < 1 %

TDF = tenofoviirisoprosiili

TAF = tenofoviirialafenamidi

a Puuttuva analyysituloksia katsotaan hoidon epäonnistumiseksi.

b ALAT-arvon normaalistumisen analysointiin käytetyssä populaatiossa oli vain potilaita, joilla ALAT oli lähtötilanteessa keskuslaboratorion viitearvojen ylärajan yläpuolella. ALAT-arvon keskuslaboratorion viitearvojen yläraja on seuraava: 18- < 69-vuotiaat miehet ≤ 43 U/l ja ≥ 69-vuotiaat miehet ≤ 35 U/l; 18- < 69-vuotiaat naiset ≤ 34 U/l ja ≥ 69-vuotiaat naiset ≤ 32 U/l.

c Potilaiden osuudet viikolla 48: TAF: 16/32; TDF: 7/19.

d Potilaiden osuudet viikolla 96: TAF: 18/32; TDF: 15/19.

e ALAT-arvon normaalistumisen analysointiin käytetyssä populaatiossa oli vain potilaita, joiden ALAT oli lähtötilanteessa AASLD:n vuoden 2018 kriteerien viitearvojen ylärajan yläpuolella (miehet > 35 U/l ja naiset > 25 U/l).

f Potilaiden osuudet viikolla 48: TAF: 26/52; TDF: 14/53.

g Potilaiden osuudet viikolla 96: TAF: 29/52; TDF: 39/53.

h Serologisessa analyysissä käytetyssä populaatiossa oli vain potilaita, jotka olivat antigeenin (HBeAg) suhteen positiivisia ja vasta-aineiden (HBeAb) suhteen negatiivisia tai joiden lähtötilanteen tiedot puuttuivat.

Muutokset luuntiheydessä tutkimuksessa 4018

Luuntiheys mitattuna kaksiennergaisella röntgenabsorptiometrialla eli DXA-tutkimuksella muuttui lannerangassa lähtötilanteesta viikkoon 48 mennessä keskimäärin prosentuaalisesti

tenofoviiralafenamidihoitoa saaneilla +1,7 % ja tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla -0,1 % ja koko lonkassa tenofoviiralafenamidihoitoa saaneilla +0,7 % ja tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla -0,5 %. Yli 3 %:n pieneneminen lannerangan luuntiheydessä viikolla 48 todettiin 4 %:lla tenofoviiralafenamidihoitoa saaneista potilaista ja 17 %:lla tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneista. Yli 3 %:n pieneneminen koko lonkan luuntiheydessä viikolla 48 todettiin 2 %:lla tenofoviiralafenamidihoitoa saaneista potilaista ja 12 %:lla tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneista.

Tutkimuksen avoimessa vaiheessa luuntiheys muuttui lähtötilanteesta viikkoon 96 mennessä keskimäärin prosentuaalisesti tenofoviiralafenamidihoitoa jatkaneilla +2,3 % lannerangassa ja +1,2 % koko lonkassa. Potilailla, jotka vaihtoivat tenofoviiridisoproksiilihoitosta tenofoviiralafenamidihoitoon viikolla 48, vastaavat prosentuaaliset muutokset olivat +1,7 % lannerangassa ja +0,2 % koko lonkassa.

Muutokset munuaisten toimintaa kuvaavissa arvoissa tutkimuksessa 4018

eGFR:n muutoksen mediaani lähtötilanteesta viikkoon 48 mennessä Cockcroft-Gaultin menetelmällä määritettynä oli +2,2 ml/min tenofoviiralafenamidia saaneilla ja -1,7 ml/min tenofoviiridisoproksiilia saaneilla. Viikolla 48 todettiin seerumin kreatiniiniarvon mediaanin suureneminen lähtötilanteesta (0,01 mg/dl) potilailla, jotka oli satunnaistettu jatkamaan tenofoviiridisoproksiilihoitoa, kun taas tenofoviiralafenamidihoitoon vaihtaneilla potilailla todettiin arvon mediaanin pieneneminen lähtötilanteesta (-0,01 mg/dl).

Tutkimuksen avoimessa vaiheessa eGFR:n muutoksen mediaani lähtötilanteesta viikkoon 96 mennessä oli 1,6 ml/min tenofoviiralafenamidihoitoa jatkaneilla ja +0,5 ml/min potilailla, jotka vaihtoivat tenofoviiridisoproksiilihoitosta tenofoviiralafenamidihoitoon viikolla 48. Seerumin kreatiniiniarvon muutoksen mediaani lähtötilanteesta viikkoon 96 mennessä oli -0,02 mg/dl tenofoviiralafenamidihoitoa jatkaneilla, kun taas potilailla, jotka vaihtoivat tenofoviiridisoproksiilihoitosta tenofoviiralafenamidihoitoon viikolla 48, muutoksen mediaani oli -0,01 mg/dl.

Lipidiarvojen muutokset laboratorikokeissa tutkimuksessa 4018

Taulukossa 9 on esitetty kokonaiskolesterolin, HDL-kolesterolin, LDL-kolesterolin, triglyseridien sekä kokonaiskolesterolin ja HDL:n välisen suhteen muutokset kaksoissokkoutetusta lähtötilanteesta viikkoon 48 ja viikkoon 96 mennessä.

Taulukko 9: Laboratoriokokeissa todettujen lipidiarvojen muutosten mediaanit viikoilla 48 ja 96

	TAF (N = 236)	TAF (N = 226)	TAF-TAF (N = 220)	TDF (N = 230)	TDF (N = 222)	TDF-TAF (N = 219)
	Lähtö- tilanne	Viikko 48	Viikko 96	Lähtö- tilanne	Viikko 48	Viikko 96
	(Q1, Q3) (mg/dl)	Muutoksen mediaani ^a (Q1, Q3) (mg/dl)	Muutoksen mediaani (Q1, Q3) (mg/dl)	(Q1, Q3) (mg/dl)	Muutoksen mediaani ^a (Q1, Q3) (mg/dl)	Muutoksen mediaani (Q1, Q3) (mg/dl)
Kokonaiskolesteroli (paastotila)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
HDL-kolesteroli (paastotila)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
LDL-kolesteroli (paastotila)	102 (87, 123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Triglyseridit (paastotila) ^b	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Kokonaiskolesterolin ja HDL:n suhde	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 = tenofoviiridisoproksiili

TAF = tenofoviirialafenamidi

a p-arvo laskettiin TAF- ja TDF-ryhmien väliselle erolle viikolla 48 Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testillä ja arvo oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$) lähtötilanteeseen nähden tapahtuneiden kokonaiskolesterolin, HDL-kolesterolin, LDL-kolesterolin, triglyseridien sekä kokonaiskolesterolin ja HDL:n välisen suhteen muutosten mediaaneille (Q1, Q3).

b Triglyseridiarvioinnin potilasmäärä (paastotila) TAF-ryhmässä oli N = 235 lähtötilanteessa, N = 225 viikolla 48 ja N = 218 TAF-TAF-ryhmässä viikolla 96.

Heikentynyt munuaisten ja/tai maksan toiminta tutkimuksessa 4035

Tutkimus 4035 oli avoin kliininen tutkimus, jossa arvioitiin toisesta viruslääkehoidosta tenofoviirialafenamidiin vaihtamisen tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja joilla oli saavutettu virologinen suppressio. Tutkimuksen osassa A oli mukana potilaita, joilla oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eGFR Cockcroft-Gaultin menetelmällä 15–59 ml/min; kohortti 1, N = 78) tai loppuvaiheen munuaistauti (eGFR Cockcroft-Gaultin menetelmällä < 15 ml/min) ja hemodialyysihoito (kohortti 2, N = 15). Tutkimuksen osassa B oli mukana potilaita (N = 31), joilla oli kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta (Child-Pugh-luokka B tai C seulonnassa tai CPT-pisteet aiemmin ≥ 7 ja CPT-pisteet seulonnassa ≤ 12).

Ensisijainen päätemuuttuja oli niiden potilaiden osuus, joilla HBV-DNA oli < 20 IU/ml viikolla 24. Toissijaiset tehon päätemuuttajat viikoilla 24 ja 96 olivat niiden tutkittavien osuus, joilla HBV-DNA oli < 20 IU/ml ja kohde todettiin / ei todettu (oli toteamisrajan alapuolella), niiden tutkittavien osuus, joilla todettiin biokemiallinen vaste (normaali ALAT ja normaalistunut ALAT), niiden tutkittavien osuus, joilla todettiin serologinen vaste (HBsAg:n häviäminen ja serokonversio HBs-vasta-aineelle ja HBeAg:n häviäminen ja serokonversio HBe-vasta-aineelle HBeAg-positiivisilla tutkittavilla) ja muutos lähtötilanteesta CPT-pistemäärässä ja MELD-pistemäärässä (Model for End Stage Liver Disease) tutkittavilla, joiden maksan toiminta oli heikentynyt osassa B.

Aikuispotilaat, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt, tutkimuksen 4035 osassa A

Lähtötilanteessa 98 %:lla (91/93 osassa A HBV-DNA oli < 20 IU/ml ja 66 %:lla (61/93) potilaista HBV-DNA oli toteamisrajan alapuolella. Mediaani-ikä oli 65 vuotta, 74 % oli miehiä, 77 % oli aasialaisia, 16 % oli valkoihoisia ja 83 % oli HBeAg-negatiivisia. Yleisimmin käytettyjä suun kautta otettavia viruslääkkeitä HBV:n hoitoon olivat TDF (N = 58), lamivudiini (N = 46), adefoviiridipivoksiili (N = 46) ja entekaviiri (N = 43). Lähtötilanteessa ALAT oli korkeintaan viitearvojen ylärajalla keskuslaboratorion kriteerien mukaan 97 %:lla potilaista ja AASLD:n vuoden 2018 kriteerien mukaan 95 %:lla potilaista; eCockcroft-Gaultin kaavalla lasketun glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) mediaani oli 43,7 ml/min (45,7 ml/min kohortissa 1 ja 7,32 ml/min kohortissa 2); ja 34 %:lla potilaista oli ollut kirroosi.

Tutkimuksen 4035 osan A hoitotulokset viikkojen 24 ja 96 kohdalla on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10: Tehoa mittaavat parametrit viikoilla 24 ja 96 potilailla, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt

	Kohortti 1 ^a (N = 78)		Kohortti 2 ^b (N = 15)		Yhteensä (N = 93)	
	Viikko 24	Viikko 96	Viikko 24	Viikko 96	Viikko 24	Viikko 96 ^d
HBV-DNA^c						
HBV-DNA < 20 IU/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						
Normaali ALAT (keskuslaboratorio)	72/78 (92,3 %)	64/78 (82,1 %)	14/15 (93,3 %)	13/15 (86,7 %)	86/93 (92,5 %)	77/93 (82,8 %)
Normaali 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 %)

- Osan A kohortti 1 sisältää potilaat, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta
- Osan A kohortti 2 sisältää potilaat, joilla on loppuvaiheen munuaistauti (ESRD) ja jotka saavat hemodialyysihoidon
- Puuttuva analyysitulokset katsotaan hoidon epäonnistumiseksi.
- Nimittäjä sisältää 12 tutkittavaa (11 kohortissa 1 ja 1 kohortissa 2), jotka lopettivat tutkimuslääkkeen käytön ennen aikaisesti.
- AASLD:n (American Association of the Study of Liver Diseases) vuoden 2018 kriteerit

Aikuispotilaat, joiden maksan toiminta oli heikentynyt, tutkimuksen 4035 osassa B

Lähtötilanteessa 100 %:lla (31/31) potilaista osassa B HBV-DNA oli < 20 IU/ml ja 65 %:lla (20/31) potilaista HBV-DNA oli toteamisrajan alapuolella. Mediaani-ikä oli 57 vuotta (19 % vähintään 65-vuotiaita), 68 % oli miehiä, 81 % oli aasialaisia, 13 % oli valkoihoisia ja 90 % oli HBsAg-negatiivisia. Yleisimmin käytettyjä suun kautta otettavia viruslääkkeitä HBV:n hoitoon olivat TDF (N = 21), lamivudiini (N = 14), entekaviiri (N = 14) ja adefoviiridipivoksiili (N = 10). Lähtötilanteessa ALAT oli korkeintaan viitearvojen ylärajalla keskuslaboratorion kriteerien mukaan 87 %:lla potilaista ja AASLD:n vuoden 2018 kriteerien mukaan 68 %:lla potilaista; eCockcroft-Gaultin kaavalla lasketun glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden mediaani oli 98,5 ml/min; 97 %:lla potilaista oli ollut kirroosi, CPT-pistemäärän mediaani (vaihteluväli) oli 6 (5–10) ja MELD-pistemäärän 10 (6–17).

Tutkimuksen 4035 osan B hoitotulokset viikkojen 24 ja 96 kohdalla on esitetty taulukossa 11.

Taulukko 11: Tehoa mittaavat parametrit viikoilla 24 ja 96 potilailla, joiden maksan toiminta oli heikentynyt

	Osa B (N = 31)	
	Viikko 24	Viikko 96 ^b
HBV-DNA^a		
HBV-DNA < 20 IU/ml	31/31 (100,0 %)	24/31 (77,4 %)
ALAT^a		
Normaali ALAT (keskuslaboratorio)	26/31 (83,9 %)	22/31 (71,0 %)
Normaali ALAT (AASLD) ^c	25/31 (80,6 %)	18/31 (58,1 %)
CPT- ja MELD-pistemäärä		
Keskimmääinen muutos lähtötilanteesta CPT-pistemäärässä (keskihajonta)	0 (1,1)	0 (1,2)
Keskimmääinen muutos lähtötilanteesta MELD-pistemäärässä (keskihajonta)	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;

MELD = Model for End-Stage Liver Disease

- Puuttuva analyysitulokset katsotaan hoidon epäonnistumiseksi.
- Nimittäjä sisältää 6 tutkittavaa, jotka keskeyttivät tutkimuslääkkeen käytön ennen aikaisesti
- AASLD:n (American Association of the Study of Liver Diseases) vuoden 2018 kriteerit

Lipidiarvojen muutokset laboratorikokeissa tutkimuksessa 4035

Kokonaiskolesterolin, HDL-kolesterolin, LDL-kolesterolin ja triglyseridien arvojen sekä kokonaiskolesterolin ja HDL:n välisen suhteen mediaanien vähäinen suureneminen lähtötilanteesta viikkoon 24 ja viikkoon 96 mennessä potilailla, joilla oli heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta, oli yhdenmukaista verrattuna tuloksiin, joita havaittiin muissa tutkimuksissa, joissa tutkittavat siirtyivät TAF-hoittoon (ks. kohta 5.1, *tutkimukset 0108, 0110 ja 4018*). Sitä vastoin potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti ja jotka saivat hemodialyysihoitoa, kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin ja triglyseridien arvojen sekä kokonaiskolesterolin ja HDL:n välisen suhteen havaittiin viikolla 24 ja viikolla 96 pienentyneen lähtötilanteesta.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Vemlidy-valmisteen käytöstä kroonisen hepatiitti B:n hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdista 4.2 ja 5.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun tenofoviiralafenamidia annettiin suun kautta paaston jälkeen aikuispotilaille, joilla oli krooninen hepatiitti B, tenofoviiralafenamidin plasman huippupitoisuudet todettiin noin 0,48 tuntia annoksen antamisen jälkeen. Kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla tehdyn vaiheen 3 populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tenofoviiralafenamidin (N = 698) vakaan tilan keskimääräinen AUC_{0-24} oli 0,22 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja tenofoviirin (N = 856) 0,32 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Tenofoviiralafenamidin vakaan tilan C_{max} oli 0,18 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ja tenofoviirin 0,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Paastotilaan verrattuna tenofoviiralafenamidi-kerta-annoksen ottaminen runsaasti rasvaa sisältävän aterian kanssa suurensi tenofoviiralafenamidialtistusta 65 %.

Jakautuminen

Tenofoviiralafenamidin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin kliinisten tutkimusten aikana kerätyissä näytteissä oli noin 80 %. Tenofoviirin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin on alle 0,7 % ja pitoisuudesta riippumatonta välillä 0,01–25 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Biotransformaatio

Tenofoviiralafenamidin tärkein eliminaatioreitti ihmisillä on metabolia, jonka osuus suun kautta otetusta annoksesta on noin > 80 %. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että tenofoviiralafenamidi metaboloituu tenofoviiriksi (tärkein metaboliitti) karboksyyliesteri-1:n vaikutuksesta maksasoluissa sekä katepsiini A:n vaikutuksesta periferisen veren mononukleaarisoluihin (PBMC) ja makrofageissa. Tenofoviiralafenamidi hydrolysoituu *in vivo* solujen sisällä tenofoviiriksi (tärkein metaboliitti), joka fosforyloituu aktiiviseksi metaboliitiksi, tenofoviiridifosfaatiksi.

Tenofoviiralafenamidi ei metaboloitu *in vitro* CYP 1A2:n, CYP 2C8:n, CYP 2C9:n, CYP 2C19:n tai CYP 2D6:n vaikutuksesta. Tenofoviiralafenamidi metaboloituu minimaalisesti CYP 3A4:n vaikutuksesta.

Eliminaatio

Muuttumattoman tenofoviiralafenamidin erittyminen munuaisten kautta on vähäistä, eli < 1 % annoksesta poistuu virtsan mukana. Tenofoviiralafenamidi poistuu pääasiassa tenofoviiriksi metaboloitumisensa jälkeen. Tenofoviiralafenamidin puoliintumisajan mediaani plasmassa on 0,51 tuntia ja tenofoviirin 32,37 tuntia. Tenofoviiri poistuu elimistöstä munuaisten kautta sekä glomerulussuodatuksen että aktiivisen tubulaarisen erittymisen seurauksena.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tenofoviirialafenamidialtistukset ovat suhteessa annoksen suuruuteen annosvälillä 8–125 mg.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Ikä, sukupuoli ja etninen alkuperä

Farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä eroja iän tai etnisen alkuperän mukaan. Sukupuolen mukaisia eroja farmakokinetiikassa ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

Heikentynyt maksan toiminta

Potilailla, joiden maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt, tenofoviirialafenamidin ja tenofoviirin kokonaispitoisuudet plasmassa ovat pienempiä kuin tutkittavilla, joiden maksan toiminta on normaali. Proteiiniin sitoutumisen suhteen tehdyn korjauksen jälkeen tenofoviirialafenamidin sitoutumattomat (vapaa) pitoisuudet plasmassa ovat samanlaiset, kun maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt ja kun se on normaali.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tenofoviirialafenamidin tai tenofoviirin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja terveiden tutkittavien ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (arvioitu CrCl > 15 ml/min, mutta < 30 ml/min) välillä tenofoviirialafenamiditutkimuksissa (taulukko 12).

Tenofoviirialtistukset olivat huomattavasti suurempia tutkittavilla, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti (arvioitu kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min) ja jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa ja tenofoviirialafenamidia (N = 5), kuin tutkittavilla, joilla oli normaali munuaisten toiminta (taulukko 12). Tenofoviirialafenamidin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti ja jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, verrattuna tutkittaviin, joilla oli normaali munuaisten toiminta.

Taulukko 12: Tenofoviirialafenamidin ja sen metaboliitin tenofoviirin farmakokinetiikka tutkittavilla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, verrattuna tutkittaviin, joilla on normaali munuaisten toiminta

	AUC (mikrog·h per ml) Keskiarvo (CV %)		
	Normaali munuaisten toiminta ≥ 90 ml/min (N = 13) ^b	Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta 15–29 ml/min (N = 14) ^b	Loppuvaiheen munuaistauti ja hemodialyysihoito < 15 ml/min (N = 5) ^c
Arvioitu kreatiniinipuhdistuma ^a			
Tenofoviirialafenamidi	0,27 (49,2) ^d	0,51 (47,3) ^d	0,30 (26,7) ^e
Tenofoviiri	0,34 (27,2) ^d	2,07 (47,1) ^d	18,8 (30,4) ^f

CV = variaatiokerroin

a Cockcroft-Gaultin menetelmällä.

b Farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa GS-US-120-0108 antamalla 25 mg:n kerta-annos tenofoviirialafenamidia tutkittaville, joilla oli normaali munuaisten toiminta, ja tutkittaville, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta.

c Farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa GS-US-320-4035 usean 25 mg:n tenofoviirialafenamidiannoksen antamisen jälkeen ja ennen hemodialyysia 5 tutkittavalla, joilla oli hepatiitti B -infektio. Näiden tutkittavien eGFR:n mediaani lähtötilanteessa Cockcroft-Gaultin menetelmällä mitattuna oli 7,2 ml/min (vaihteluväli 4,8–12,0).

d AUC_{inf}.

e AUC_{last}.

f AUC_{tau}.

Pediatriset potilaat

Tenofoviirialafenamidin tai tenofoviirin farmakokinetiikkaa arvioitiin nuorilla HIV-1-infektiopotilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa ja jotka saivat tenofoviirialafenamidia (10 mg) elvitegraviirin, kabisistaatin ja emtrisitabiinin kanssa kiinteäannoksena yhdistelmätablettina (E/C/F/TAF; Genvoya). Tenofoviirialafenamidin tai tenofoviirin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja nuorten ja aikuisten HIV-1-infektiopotilaiden välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä ei-kliinisissä tutkimuksissa todettiin, että toksisuuden ensisijaiset kohde-elimet olivat luusto ja munuaiset. Luustotoksisuutta havaittiin rotilla ja koirilla pienentyneenä luuntiheytenä tenofoviirialtistuksilla, jotka olivat vähintään neljä kertaa suurempia kuin tenofoviirialafenamidin annon jälkeen odotetut altistukset. Koirien silmissä havaittiin minimaalinen histiosyytti-infiltraatio, kun tenofoviirialafenamidialtistus oli noin 4 kertaa suurempi ja tenofoviirialtistus noin 17 kertaa suurempi kuin tenofoviirialafenamidin annon jälkeen odotetut altistukset.

Tenofoviirialafenamidi ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen konventionaalisissa genotoksisuustutkimuksissa.

Koska tenofoviirialtistus rotilla ja hiirillä on tenofoviirialafenamidin annon jälkeen pienempi tenofoviiridisoproksiiliin verrattuna, karsinogeenisuustutkimukset ja peri-postnataalin tutkimus rotilla tehtiin vain tenofoviiridisoproksiililla. Konventionaalisten karsinogeenisuutta koskevien tenofoviiridisoproksiililla (fumaraattina) tehtyjen tutkimusten sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien tenofoviiridisoproksiililla (fumaraattina) tai tenofoviirialafenamidilla tehtyjen tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia paritteluun, hedelmällisyyteen, tiineyteen tai sikiöparametreihin. Tenofoviiridisoproksiili pienensi kuitenkin poikasten elinkykyisyysindeksiä ja painoa peri-postnataalisessa toksisuustutkimuksessa emolle toksisilla annoksilla. Hiirillä tehdyssä suun kautta otettavaa valmistetta koskevassa pitkäaikaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa osoitettiin duodenaalisten kasvainten pieni ilmaantuvuus, jonka uskottiin todennäköisesti liittyvän suuriin paikallisiin pitoisuuksiin maha-suolikanavassa käytettäessä suurta annosta, 600 mg/kg vuorokaudessa. Kasvainten muodostumismekanismia hiirillä ja mahdollista merkitystä ihmisille ei tarkkaan tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460(i))
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)
Talkki (E553b)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistetut purkit, jotka on suljettu polypropeenista valmistetulla lapsiturvallisella kierrekorkilla ja tiivistetty induktioaktivoidulla alumiinikalvotiivisteellä. Jokaisessa purkissa on silikageelikuivausainetta ja polyesterispiraali.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot: ulkopakkaus, jossa on yksi 30 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä purkki, ja ulkopakkaus, jossa on 90 (kolme 30 kappaleen purkkia) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/16/1154/001
EU/1/16/1154/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09 tammikuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16 joulukuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA PAKKAUKSEN MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vemlidy 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
tenofoviiralafenamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää tenofoviiralafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 25 mg tenofoviiralafenamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. **Katso lisätietoja pakkausselosteesta.**

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia.

90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin purkkia).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Kuivausainetta ei saa niellä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1154/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1154/002 90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin purkkia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vemlidy [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Vemlidy 25 mg kalvopäällysteiset tabletit tenofoviirialafenamidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Vemlidy on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vemlidy-valmistetta
3. Miten Vemlidy-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vemlidy-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Vemlidy on ja mihin sitä käytetään

Vemlidy sisältää vaikuttavana aineena *tenofoviirialafenamidia*. Se on *viruslääke*, joka tunnetaan *nukleotidisena käänneiskopioijaentsyymien estäjänä* (NtRTI).

Vemlidy-valmiste on tarkoitettu **kroonisen (pitkäaikaisen) hepatiitti B:n hoitoon** aikuisille ja vähintään 12 vuoden ikäisille nuorille, jotka painavat vähintään 35 kg. Hepatiitti B on hepatiitti B -viruksen aiheuttama infektio, joka vaikuttaa maksaan. Tämä lääke hillitsee hepatiitti B:tä sairastavien potilaiden infektiota estämällä viruksen lisääntymisen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vemlidy-valmistetta

Älä ota Vemlidy-valmistetta

- **jos olet allerginen** tenofoviirialafenamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

→ Jos tämä koskee sinua, **älä ota Vemlidy-valmistetta ja kerro välittömästi asiasta lääkärille.**

Varoitukset ja varotoimet

- **Ethän tartuta hepatiitti B:tä muihin ihmisiin.** Voit edelleen tartuttaa muita ihmisiä, vaikka käytät tätä lääkettä. Tämä lääke ei pienennä hepatiitti B:n tartuntariskiä sukupuoli-iteitse tai kontaminoituneen veren välityksellä. Sinun täytyy edelleen noudattaa varotoimia tartuttamisen välttämiseksi. Keskustele lääkärin kanssa varotoimista, jotka ovat tarpeen muiden ihmisten tartuttamisen välttämiseksi.
- **Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut maksasairaus.** Potilailla, joilla on maksasairaus ja jotka saavat viruslääkkeitä hepatiitti B:n hoitoon, on suurentunut vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksakomplikaatioiden riski. Lääkäri saattaa määrätä sinulle verikokeita maksan toiminnan seuraamiseksi.

- **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulla on munuaissairaus tai jos tutkimuksissa on ilmennyt munuaisiin liittyviä ongelmia ennen hoitoa tai hoidon aikana.** Ennen Vemlidy-hoidon aloittamista ja hoidon aikana lääkäri saattaa määrätä otettavaksi veri- tai virtsakokeita munuaisten toiminnan seuraamiseksi.
- **Kerro lääkärille, jos sinulla on myös hepatiitti C tai D.** Tätä lääkettä ei ole tutkittu hepatiitti B:n lisäksi hepatiitti C:tä tai D:tä sairastavien potilaiden hoidossa.
- **Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on myös HIV.** Jos et ole varma, onko sinulla HIV, lääkäri tarjoaa sinulle mahdollisuutta HIV-testaukseen, ennen kuin alat käyttää tätä lääkettä hepatiitti B:n hoitoon.

→ Jos jokin näistä koskee sinua, **keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Vemlidy-valmistetta.**

Vemlidy-valmisteen pitkäaikaisen käytön yhteydessä saattaa ilmetä munuaisvaivoja (ks. *Varoitukset ja varotoimet*).

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 12-vuotiaille tai alle 35 kg:n painoisille lapsille. Sitä ei ole tutkittu alle 12-vuotiaiden tai alle 35 kg:n painoisten lasten hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja Vemlidy

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Vemlidy-valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Tämän seurauksena Vemlidy-valmisteen tai muiden lääkkeiden määrät veressäsi voivat muuttua. Tämä saattaa estää lääkkeiden vaikutusta tai pahentaa haittavaikutuksia.

Hepatiitti B -infektion hoitoon käytettävät lääkkeet

Sinun ei pidä ottaa tätä lääkettä muiden lääkkeiden kanssa, jotka sisältävät:

- **tenofoviirialafenamidia**
- **tenofoviiridisoproksiilia**
- **adefoviiridipivoksiilia.**

Muut lääkkeet

Keskustele lääkärin kanssa, jos käytät:

- **antibiootteja**, joita käytetään bakteeri-infektioiden (tuberkuloosi mukaan lukien) hoitoon ja jotka sisältävät
 - rifabutiinia, rifampisiinia tai rifapentiinia
- **viruslääkkeitä, joita käytetään HIV-infektion hoitoon**, kuten
 - ritonaviirilla tai kobisistaatilla tehostettua darunaviiria, lopinaviiria tai atatsanaviiria
- **kouristuslääkkeitä**, joita käytetään epilepsian hoitoon, kuten
 - karbamatsepiinia, okskarbatsepiinia, fenobarbitaalia tai fenytoiinia
- **röhdösvalmisteita**, joita käytetään masennuksen ja ahdistuksen hoitoon ja jotka sisältävät
 - mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*)
- **sienilääkkeitä**, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon ja jotka sisältävät
 - ketokonatsolia tai itrakonatsolia.

→ **Keskustele lääkärin kanssa, jos käytät näitä tai jotain muita lääkkeitä.**

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Kerro lääkärille välittömästi, jos tulet raskaaksi.
- **Älä imetä Vemlidy-hoidon aikana.** On suositeltavaa, ettet imetä, jotta tenofoviirialafenamidia tai tenofoviiria ei kulkeudu vauvaan rintamaidon välityksellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vemlidy-valmiste voi aiheuttaa huimausta. Jos sinua huimaa, kun käytät Vemlidy-valmistetta, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

Vemlidy sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Vemlidy sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Vemlidy-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on **yksi tabletti kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä.** Vemlidy on hyvä ottaa aterian yhteydessä, jotta vaikuttavan aineen pitoisuus elimistössä muodostuu sopivaksi. Hoitoa on jatkettava niin kauan kuin lääkäri määrää. Hoito kestää yleensä vähintään 6–12 kuukautta, mutta se voi kestää myös monta vuotta.

Jos otat enemmän Vemlidy-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa suositeltua suuremman Vemlidy-annoksen, riski saada tähän lääkkeeseen mahdollisesti liittyviä haittavaikutuksia suurenee (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).

Ota heti yhteys lääkäriin tai lähimmän sairaalan päivystykseen saadaksesi ohjeita. Ota tablettipurkki mukaasi, jotta sinun on helppo kertoa, mitä lääkettä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Vemlidy-valmistetta

On tärkeää, ettei yksikään annos jää ottamatta. Jos annos jää ottamatta, laske, kuinka kauan on kulunut ajankohdasta, jolloin lääkeannos olisi pitänyt ottaa.

- **Jos Vemlidy-annoksen normaalista ottamisajasta on kulunut alle 18 tuntia**, ota se mahdollisimman pian ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan.
- **Jos Vemlidy-annoksen normaalista ottamisajasta on kulunut yli 18 tuntia**, älä ota puuttuvaa annosta. Odota ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan. **Älä ota kaksinkertaista annosta** korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos oksennat alle tunnin sisällä Vemlidy-annoksen ottamisesta, ota uusi tabletti. Sinun ei tarvitse ottaa uutta tablettia, jos oksennat yli tunnin kuluttua Vemlidy-valmisteen ottamisesta.

Jos lopetat Vemlidy-valmisteen oton

Älä lopeta Vemlidy-valmisteen ottamista, ellei lääkäri neuvo tekemään niin. Vemlidy-hoidon lopettaminen saattaa aiheuttaa hepatiitti B:n pahenemisen. Joillekin pitkälle edennyttä maksasairautta tai kirroosia sairastaville potilaille tämä voi olla hengenvaarallista. Jos lopetat tämän lääkkeen ottamisen, sinun on käytävä säännöllisesti lääkärintarkastuksissa ja verikokeissa useiden kuukausien ajan hepatiitti B -infektioilanteen tarkistamiseksi.

- **Keskustele lääkärin kanssa** ennen kuin lopetat tämän lääkkeen ottamisen mistä tahansa syystä, etenkin jos sinulla on haittavaikutuksia tai jokin muu sairaus.
- **Kerro lääkärille välittömästi** uusista tai epätavallisista oireista hoidon lopettamisen jälkeen, erityisesti oireista, jotka mielestäsi liittyvät hepatiitti B -infektioon.
- **Keskustele lääkärin kanssa**, ennen kuin aloitat Vemlidy-tablettien ottamisen uudelleen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset

(voivat ilmetä yli 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky.

Yleiset

(voivat ilmetä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- ripuli
- oksentelu
- pahoinvointi
- huimaus
- mahakipu
- nivelkipu (*artralgia*)
- ihottuma
- kutina
- vatsan turpoaminen
- ilmavaivat
- väsymys.

Melko harvinaiset

(voivat ilmetä enintään 1 potilaalla sadasta)

- kasvojen, huulten, kielen tai nielun turpoaminen (*angioedeema*)
- nokkosihottuma (*urtikaria*).

Testit voivat myös osoittaa:

- maksaentsyymien (ALAT) pitoisuuden suurenemista veressä.

→ Jos jokin näistä haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi, kerro lääkärille.

Hepatiitti B:n hoidon aikana paino saattaa nousta ja veren rasva-arvot ja/tai verensokeriarvot saattavat suurentua paastotilassa. Lääkäri määrää kokeita tällaisten muutosten varalta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan **liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta**. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Vemlidy-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vemlidy sisältää

Vaikuttava aine on tenofoviirialafenamidi. Yksi kalvopäällysteinen Vemlidy-tabletti sisältää tenofoviirialafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 25 mg tenofoviirialafenamidia.

Muut aineet ovat

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa (E460(i)), kroskarmelloosinatrium (E468), magnesiumstearaatti (E470b).

Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli (E1521), talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172).

Vemlidy-valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset Vemlidy-tabletit ovat keltaisia, pyöreitä ja niiden toiselle puolelle on painettu (tai merkitty) ”GSI” ja toiselle puolelle ”25”. Valmiste toimitetaan 30 tabletin purkeissa (mukana silikageelikuivausaine, jota on säilytettävä purkissa suojaamassa tabletteja). Silikageelikuivausaine on erillisessä pussissa tai pienessä säiliössä eikä sitä saa niellä.

Saatavilla ovat seuraavat pakkauskoot: ulkopakkaus, jossa on yksi 30 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä purkki, ja ulkopakkaus, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin purkkia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

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 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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUOLIN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt tenofoviirialafenamidia koskevasta määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden nykyisissä valmistetiedoissa todetaan, että tenofoviirihoidon aikana munuaistoimintaa on syytä seurata. Kertyneen katsastiedon perusteella pidetään kuitenkin aiheellisena päivittää nykyinen munuaistoksisuutta koskeva varoitus, jotta lääkkeen määrääjät saavat tiedon, että myyntiluvan myöntämisen jälkeen on todettu akuutin munuaisten vajaatoiminnan ja proksimaalisen tubulopatian tapauksia.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Tenofoviirialafenamidia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.