

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vemlidy 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää tenofoviirialafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 25 mg tenofoviirialafenamidia.

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 ”GSP” ja toisella puolella ”25”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vemlidy-valmiste 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 Vemlidy 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 Vemlidy-valmisteesta, hänen on otettava uusi tabletti. Jos potilas oksentaa yli tunnin kuluttua Vemlidy-valmisteesta, hänen ei tarvitse ottaa uutta tablettia.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden Vemlidy-annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Vemlidy-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 hemodialyysihoitoa saavilla potilailla, joiden CrCl on < 15 ml/min.

Hemodialyysihoitopäivinä Vemlidy-valmiste annetaan hemodialyysihoidon jälkeen (ks. kohta 5.2).

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

Heikentynyt maksan toiminta

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

Pediatriset potilaat

Vemlidy-valmisteesta 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.

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 Vemlidy ei estä hepatiitti B -viruksen tartunnan riskiä sukupuoliteitse tai kontaminoituneen veren välityksellä. Asianmukaisia varotoimia on edelleen käytettävä.

Potilaat, joilla on dekompensoitunut maksasairaus

Vemlidy-valmisteesta turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa sellaisten HBV-infektioapotilaiden 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

Vemlidy-valmisteen käyttö kerran vuorokaudessa potilaille, joiden CrCl on ≥ 15 ml/min, mutta < 30 ml/min, ja hemodialyysihoitoa saaville potilaille, joiden CrCl on < 15 ml/min, perustuu hyvin vähäisiin farmakokineettisiin tietoihin sekä mallinnukseen ja simulointiin. Vemlidy-valmisteen käytön turvallisuudesta ei ole tietoja sellaisten HBV-infektiopotilaiden hoidossa, joiden CrCl on < 30 ml/min.

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

Munuaistoksisuus

Mahdollista munuaistoksisuusriskiä, joka johtuu pitkäaikaisesta altistumisesta pienille tenofoviiripitoisuuksille tenofoviiralafenamidin annostelun vuoksi, ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.3).

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

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

Samanaikainen hepatiitti B- ja HIV-infektio

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

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Vemlidy-valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti tenofoviirialafenamidia, tenofoviiridisoproksiilifumaraattia tai adefoviiridipivoksiilia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Vemlidy-valmistetta 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.

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

Laktoosi-intoleranssi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Vemlidy-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilifumaraattia, 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 Vemlidy-valmisteen kanssa ei suositella.

Vemlidy-valmisteen samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka estävät P-gp:tä ja BCRP:tä, saattaa suurentaa tenofoviirialafenamidipitoisuuksia plasmassa. Vemlidy-valmistetta 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 indukti *in vivo*.

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

Vemlidy-valmisteseen 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.”, laskimoon ”i.v.”). Kuvatut yhteisvaikutukset perustuvat tenofoviirialafenamidilla tehtyihin tutkimuksiin tai ovat mahdollisia yhteisvaikutuksia, joita voi ilmetä Vemlidy-valmisteen käytön yhteydessä.

Taulukko 1: Vemlidy-valmisteiden 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-valmisteiden kanssa koskeva suositus
KOURISTUSLÄÄKKEET		
Karbamatsepiini (300 mg suun kautta, b.i.d.) Tenofoviiralafenamidi ^c (25 mg suun kautta, s.d.)	<i>Tenofoviiralafenamidi</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.
Okskarbatssepiini Fenobarbitaali	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Tenofoviiralafenamidi	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
Fenytosiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Tenofoviiralafenamidi	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
Midatsolaami ^d (2,5 mg suun kautta, s.d.) Tenofoviiralafenamidi ^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 i.v., s.d.) Tenofoviiralafenamidi ^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.) Tenofoviiralafenamidi ^c (10 mg suun kautta, q.d.)	<i>Tenofoviiralafenamidi</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-valmisteiden tai sertraliinin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Sertraliini (50 mg suun kautta, s.d.) Tenofoviiralafenamidi ^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)	
SIENILÄÄKKEET		
Itrakonatsoli Ketokonatsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↑ Tenofoviiralafenamidi	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifampisiini Rifapentiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Tenofoviiralafenamidi	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
Rifabutiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Tenofoviiralafenamidi	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
VIRUSLÄÄKKEET HCV-INFEKTION HOITON		
Sofosbuviri (400 mg suun kautta, q.d.)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↔ Sofosbuviri ↔ GS-331007	Vemlidy-valmisteiden tai sofosbuviriin 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>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg suun kautta, q.d.)</p> <p>Tenofoviirialafenamidi^f (25 mg suun kautta, q.d.)</p>	<p><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)</p> <p><i>Sofosbuviiri</i> ↔ C_{max} 0,96 (0,89; 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09)</p> <p><i>GS-331007^g</i> ↔ C_{max} 1,08 (1,05; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06; 1,10) ↔ C_{min} 1,10 (1,07; 1,12)</p> <p><i>Tenofoviirialafenamidi</i> ↔ C_{max} 1,03 (0,94; 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40)</p> <p><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)</p>	<p>Vemlidy-valmisteen tai ledipasviirin/sofosbuviirin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.</p>
<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg suun kautta, q.d.)</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p><i>Odottavissa:</i> ↔ Sofosbuviiri ↔ GS-331007 ↔ Velpatasviiri ↑ Tenofoviirialafenamidi</p>	<p>Vemlidy-valmisteen tai sofosbuviirin/velpatasviirin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.</p>
<p>Sofosbuviiri/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>Sofosbuviiri</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 sofosbuviirin/velpatasviirin/voksilapreviirin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.</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
HIV-INFEKTION HOITON TARKOITETUT ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKKEET – PROTEAASINESTÄJÄT		
<p>Atatsanaviiri/kobisistaatti (300 mg / 150 mg suun kautta, q.d.)</p> <p>Tenofoviiralafenamidi^c (10 mg suun kautta, q.d.)</p>	<p><i>Tenofoviiralafenamidi</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>	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
<p>Atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg / 100 mg suun kautta, q.d.)</p> <p>Tenofoviiralafenamidi^c (10 mg suun kautta, s.d.)</p>	<p><i>Tenofoviiralafenamidi</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>	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
<p>Darunaviiri/kobisistaatti (800 mg / 150 mg suun kautta, q.d.)</p> <p>Tenofoviiralafenamidi^c (25 mg suun kautta, q.d.)</p>	<p><i>Tenofoviiralafenamidi</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.

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
Darunaviiri/ritonaviiri (800 mg / 100 mg suun kautta, q.d.) Tenofoviirialafenamidi ^c (10 mg suun kautta, s.d.)	<i>Tenofoviirialafenamidi</i> ↑ C _{max} 1,42 (0,96; 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84; 1,35) <i>Tenofoviiri</i> ↑ C _{max} 2,42 (1,98; 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54; 2,72) <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)	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
Lopinaviiri/ritonaviiri (800 mg / 200 mg suun kautta, q.d.) Tenofoviirialafenamidi ^c (10 mg suun kautta, s.d.)	<i>Tenofoviirialafenamidi</i> ↑ C _{max} 2,19 (1,72; 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17; 1,85) <i>Tenofoviiri</i> ↑ C _{max} 3,75 (3,19; 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50; 4,96) <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)	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
Tipranaviiri/ritonaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotettavissa:</i> ↓ Tenofoviirialafenamidi	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
HIV-INFEKTION HOITOON 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 HOITOON 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.

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
Nevirapiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odottavissa:</i> ↔ Tenofoviiralafenamidi ↔ Nevirapiini	Vemlidy-valmisteen tai nevirapiinin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Rilpiviriini (25 mg suun kautta, q.d.) Tenofoviiralafenamidi (25 mg suun kautta, q.d.)	<i>Tenofoviiralafenamidi</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.
HIV-INFEKTION HOITOON TARKOITETUT ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKKEET – CCR5-ANTAGONISTI		
Maraviroki	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odottavissa:</i> ↔ Tenofoviiralafenamidi ↔ Maraviroki	Vemlidy-valmisteen tai maravirokin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odottavissa:</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 voksilapreviirialistukset.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Vemlidy-valmisteen käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos hoito on tarpeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tenofoviirialafenamidi 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 Vemlidy-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vemlidy-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että huimausta on raportoitu esiintyneen Vemlidy-hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusten arviointi perustuu yhdistettyihin turvallisuustietoihin kahdesta vaiheen 3 kontrolloidusta tutkimuksesta, joissa 866 HBV-infektiopotilasta sai tenofoviirialafenamidia 25 mg kerran vuorokaudessa kaksoissokkoutetusti viikon 96 loppuun saakka (sokkoutetun tutkimuslääkealtistuksen keston mediaani 104 viikkoa), sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen käyttöön. Useimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky (12 %), pahoinvointi (6 %) ja väsymys (6 %). Viikon 96 jälkeen potilaat joko jatkoivat alkuperäistä sokkoutettua hoitoaan tai saivat avointa Vemlidy-hoitoa. Uusia Vemlidy-valmisteen aiheuttamia haittavaikutuksia ei havaittu viikoilla 96–120 kaksoissokkoutetussa vaiheessa eikä alaryhmässä, jossa tutkittavat saivat avointa Vemlidy-hoitoa (ks. kohta 5.1).

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu tenofoviirialafenamidin käytön yhteydessä potilailta, 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	Väsytys

¹ Haittavaikutus todettiin tenofoviirialafenamidia sisältävien valmisteiden seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

Vemlidy-valmisteen 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 fosfonoamidaattiainiolääke (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 hepatiitti B -virukseen ja ihmisen immuunikatovirusiin (HIV-1 ja HIV-2). Tenofoviiridifosfaatti on nisäkkään DNA-polymeraasien, kuten mitokondrio-DNA-polymeraasin γ , heikko estäjä eikä mitokondriaalisesta toksisuudesta *in vitro* ole näyttöä useiden määritysten, mukaan lukien mitokondrio-DNA-analyyysien, 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

Yhdistetyssä analyysissä, joka tehtiin Vemlidy-valmistetta saaneilla potilailla, tehtiin sarja-analyysi pareiksi järjestetyistä lähtötilanteen ja hoidon aikaisista HBV-isolaateista niiden potilaiden osalta, joilla todettiin virologinen onnistuminen (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 96 kohdalla, tai hoidon ennaikaisen keskeyttämisen yhteydessä viikon 24 kohdalla tai sen jälkeen. Analyyseissä viikon 48 (n = 20) ja viikon 96 (n = 72) kohdalla ei havaittu Vemlidy-valmisteen resistenssiin liittyviä aminohapposubstituutioita näissä isolaateissa (genotyyppi- ja fenotyypianalyysissä).

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 herkinä tenofoviirialafenamidille (< 2-kertainen muutos EC₅₀-arvossa). HBV-isolaatit, jotka ilmensivät entekaviiresistenssiin liittyviä rtL180M-, rtM204V- ja rtT184G-, rtS202G- tai rtM250V-substituutioita, säilyivät herkinä tenofoviirialafenamidille. HBV-isolaatit, jotka ilmensivät adefoviiresistenssiin liittyviä yksittäisiä rtA181T-, rtA181V- tai rtN236T-substituutioita, säilyivät herkinä 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

Vemlidy-valmisteen teho ja turvallisuus kroonista hepatiitti B:tä sairastavien potilaiden hoidossa perustuu 48 ja 96 viikon tietoihin kahdesta satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, aktiivikontrolloidusta tutkimuksesta GS-US-320-0108 ("*Tutkimus 108*") ja GS-US-320-0110 ("*Tutkimus 110*"). Vemlidy-valmisteen turvallisuutta tukevat myös *tutkimusten 108 ja 110* yhdistetyt tiedot potilaista, jotka jatkoivat sokkoutettua hoitoa viikosta 96 viikkoon 120, sekä potilaista, jotka osallistuiivat *tutkimusten 108 ja 110* avoimeen vaiheeseen viikosta 96 viikkoon 120 (361 potilasta jatkoi hoitoa Vemlidy-valmisteella; 180 potilasta vaihtoi tenofoviiridisoproksiilifumaraatista Vemlidy-valmisteeseen viikon 96 kohdalla).

Tutkimuksessa 108 HBeAg-negatiiviset aiemmin hoitamattomat ja hoitoa saaneet potilaat, joilla oli kompensoitunut maksan toiminta, satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan Vemlidy-valmistetta (25 mg, N = 285) kerran vuorokaudessa tai tenofoviiridisoproksiilifumaraattia (300 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), tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (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 Vemlidy-valmistetta (25 mg, N = 581) kerran vuorokaudessa tai tenofoviiridisoproksiilifumaraattia (300 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), tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (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. Vemlidy oli tenofoviiridisoproksiilifumaraattiin 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)	
	Vemlidy (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy (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 %
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 = tenofoviiridisoproksiilifumaraatti

a Puuttuu = virheanalyysi.

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 tenofoviiridisoproksiilifumaraattia 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

	<i>Tutkimus 108 (HBeAg-negatiiviset)</i>		<i>Tutkimus 110 (HBeAg-positiiviset)</i>	
	Vemlidy (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy (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 = tenofoviirisoprosiilifumaraatti

a Puuttuu = virheanalyysi.

b ALAT-arvon normalistumisen 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 normalistumisen analysointiin käytetyssä populaatiossa oli vain potilaita, joiden ALAT oli lähtötilanteessa AASLD:n (American Association of the Study of Liver Diseases) 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 tenofoviirialafenamidihoidoa jatkettiin (ks. taulukko 5).

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

	<i>Tutkimus 108 (HBeAg-negatiiviset)</i>		<i>Tutkimus 110 (HBeAg-positiiviset)</i>	
	Vemlidy (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy (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 = tenofoviirisoprosiilifumaraatti

a Puuttuu = virheanalyysi.

- b Aiemmin hoitamattomat tutkittavat saivat mitä tahansa suun kautta otettavaa antiviraalista nukleosidi- tai nukleotidianalogihoitoa, kuten tenofoviiridisoproksiilifumaraattia 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 kriteerien viitearvojen ylärajan (miehet > 30 U/l ja naiset > 19 U/l) yläpuolella.
- 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

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

Sokkoutettua hoitoa viikon 96 jälkeen jatkaneiden potilaiden keskimääräinen prosentuaalinen luuntiheyden muutos kummassakin ryhmässä viikon 120 kohdalla oli yhtä suuri kuin viikon 96 kohdalla. Kummankin tutkimuksen avoimessa vaiheessa Vemlidy-valmisteen käyttöä jatkaneiden potilaiden keskimääräinen prosentuaalinen luuntiheyden muutos viikosta 96 viikkoon 120 oli +0,6 % lannerangassa ja 0 % koko lonkassa. Vastaavat muutokset potilailla, joiden tenofoviiridisoproksiilifumaraattihoito vaihdettiin Vemlidy-valmisteseen viikon 96 kohdalla, olivat + 1,7 % lannerangassa ja + 0,6 % koko lonkassa.

Muutokset munuaisten toimintaa kuvaavissa arvoissa

Kummassakin tutkimuksessa tenofoviirialafenamidin käytön yhteydessä munuaisten turvallisuusparametrit muuttuivat vähemmän (Cockcroft-Gaultin kaavalla arvioidun CrCl:n vähenemän mediaani oli pienempi ja virtsan retinolia sitovan proteiinin jakreatiniinin välisessä suhteessa ja virtsan beeta-2-mikroglobuliinin kreatiniinin välisessä suhteessa havaittujen prosentuaalisten suurenemien mediaani oli pienempi) verrattuna tenofoviiridisoproksiilifumaraattiin 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 120 kohdalla yhtä suuria kuin viikon 96 kohdalla. *Tutkimusten 108 ja 110* avoimessa vaiheessa seerumin kreatiniinin keskimääräinen muutos (\pm keskihajonta) viikosta 96 viikkoon 120 oli -0,002 (0,10) mg/dl Vemlidy-valmisteen käyttöä jatkaneilla ja -0,008 (0,09) mg/dl potilailla, joiden tenofoviiridisoproksiilifumaraattihoito vaihdettiin Vemlidy-valmisteseen viikon 96 kohdalla. Avoimessa vaiheessa glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) muutoksen mediaani viikosta 96 viikkoon 120 oli -0,6 ml/min Vemlidy-valmisteen käyttöä jatkaneilla ja +1,8 ml/min potilailla, joiden tenofoviiridisoproksiilifumaraattihoito vaihdettiin Vemlidy-valmisteseen viikon 96 kohdalla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Vemlidy-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän kroonisen hepatiitti B:n hoidossa (ks. kohdista 4.2 ja 5.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun Vemlidy-valmistetta annettiin suun kautta paaston jälkeen aikuispotilaille, joilla oli krooninen hepatiitti B, tenofoviirialafenamidin plasman huippupitoisuudet todettiin noin 0,48 tuntia annoksen antamisen jälkeen. Kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla tehdyn vaiheen 3 populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tenofoviirialafenamidin (N = 698) vakaan tilan keskimääräinen AUC₀₋₂₄ 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 µg/ml ja tenofoviirin 0,02 µg/ml. Paastotilaan verrattuna Vemlidy-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 µg/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) karboksyyliesteraasi-1:n vaikutuksesta maksasoluissa sekä katepsiini A:n vaikutuksesta perifeerisen 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

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tenofoviiralafenamidin 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 tenofoviiralafenamiditutkimuksissa.

Pediatriset potilaat

Tenofoviiralafenamidin tai tenofoviirin farmakokinetiikkaa arvioitiin nuorilla HIV-1-infektiopotilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa ja jotka saivat tenofoviiralafenamidia (10 mg) elvitegraviirin, kobisistaatin 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 tenofoviiridisoproksiilifumaraattiin verrattuna, karsinogeenisuustutkimukset ja peri-postnataalinen tutkimus rotilla tehtiin vain tenofoviiridisoproksiilifumaraatilla. 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. Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti 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 mahasuolikanavassa 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

Vemlidy-tabletit on pakattu suuritiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettuihin purkkeihin, jotka on suljettu polypropeenista valmistetulla lapsiturvallisella kierrekorkilla ja tiivistetty induktioaktivoitulla 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

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 määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää 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 tenofoviiralafenamidi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat 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 tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. 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 *tenofoviiralafenamidia*. Se on *viruslääke*, joka tunnetaan *nukleotidisena käänteiskopioijaentsyymien 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. Vemlidy 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** tenofoviiralafenamidille 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. Vemlidy ei pienennä hepatiitti B:n tartuntariskiä sukupuoliteitse 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 hoidon aloittamista tai hoidon aikana lääkäri saattaa määrätä otettavaksi verikokeita munuaisten toiminnan seuraamiseksi.
- **Kerro lääkärille, jos sinulla on myös hepatiitti C tai D.** Vemlidy-valmistetta 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 Vemlidy-valmistetta hepatiitti B:n hoitoon.

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

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 12-vuotiaille tai alle 35 kg:n painoisille lapsille. Vemlidy-valmistetta 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 tai 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

Älä ota Vemlidy-valmistetta muiden lääkkeiden kanssa, jotka sisältävät:

- **tenofoviirialafenamidia**
- **tenofoviiridisoproksiilifumaraattia**
- **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
- **rohdosvalmisteita**, 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 neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Vältä raskaaksi tulemista** Vemlidy-hoidon aikana. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää. Kerro lääkärille välittömästi, jos tulet raskaaksi.
- **Älä imetä Vemlidy-hoidon aikana.** On suositeltavaa, ettei 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.

3. Miten Vemlidy-valmistetta otetaan

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

Suositteltu annos on **yksi tabletti kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä.** 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 unohtat ottaa Vemlidy-valmistetta

On tärkeää, ettei yksikään Vemlidy-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 Vemlidy-valmisteen ottamisen, sinun on käytävä säännöllisesti lääkärintarkastuksissa ja verikokeissa useiden kuukausien ajan hepatiitti B -infektioilanteen tarkistamiseksi.

- **Keskustele lääkärin kanssa** ennen kuin lopetat Vemlidy-valmisteen 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 haittavaikutukset

(voivat ilmetä yli 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky.

Yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

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

Melko harvinaiset haittavaikutukset

(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.

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 tule 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 pakkauskoost

Kalvopäällysteiset Vemlidy-tabletit ovat keltaisia, pyöreitä ja niiden toiselle puolelle on painettu (tai merkitty) ”GSI” ja toiselle puolelle ”25”. Vemlidy 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 pakkauskoost: ulkopakkaus, jossa on yksi 30 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä purkki, ja ulkopakkaus, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin purkkia). Kaikkia pakkauskoostia 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 SPRL-BVBA
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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Τämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

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