

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vemlidy 25 mg filmtabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-fumarátot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

95 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Sárga, kerek, 8 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „GSI” jelzéssel, másik oldalán „25” jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vemlidy felnőttek, valamint 6 éves és idősebb, legalább 25 kg testtömegű gyermekek és serdülők krónikus hepatitis B-fertőzésének (CHB) kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést CHB-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elindítania.

Adagolás

Felnőttek, valamint 6 éves és idősebb, legalább 25 kg testtömegű gyermekek és serdülők: naponta egyszer egy tablettát.

A kezelés leállítása

A kezelés leállítását az alábbiak szerint kell megfontolni (lásd 4.4 pont):

- HBeAg-pozitív, cirrhosis nélküli betegeknél a kezelést a HBe-szerokonverzió (HBeAg eltűnése és HBV-DNS eltűnése HBe elleni antitest észlelésével) megerősítése után legalább 6–12 hónapig vagy a HBs-szerokonverzióig, illetve a hatásosság megszűnéséig kell alkalmazni (lásd 4.4 pont). A virológiai relapszus észlelése érdekében a kezelés leállítása után rendszeres kontroll javasolt.
- HBeAg-negatív, cirrhosis nélküli betegeknél a kezelést legalább a HBs-szerokonverzióig, illetve addig kell alkalmazni, amíg a hatásosság megszűnésének jelét nem észlelik. Elhúzódó, 2 évnél tovább tartó kezelés esetén rendszeres kontroll javasolt annak megerősítésére, hogy a választott kezelés továbbra is megfelelő a beteg számára.

Kihagyott dózis

Ha a beteg kihagy egy dózist, és a szokásos bevételi időpont óta kevesebb mint 18 óra telt el, akkor a betegnek minél hamarabb be kell vennie ezt a gyógyszert, majd a szokásos adagolást kell folytatnia.

Ha több mint 18 óra telt el a szokásos bevételi időpont óta, akkor a betegnek nem szabad bevennie a kihagyott dózist, hanem egyszerűen a szokásos adagolást kell folytatnia.

Ha a beteg a kezelés bevitelét követő 1 órán belül hány, akkor be kell vennie egy másik tablettát. Ha a beteg a kezelés bevitelét követő 1 órán túl hány, akkor nem kell bevennie egy másik tablettát.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Ennek a gyógyszernek a dózisát nem kell módosítani 65 éves és idősebb betegek esetén (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Ennek a gyógyszernek a dózisát nem kell módosítani ≥ 15 ml/perc becsült kreatinin-clearance-ű (CrCl-ű) felnőtt, valamint (legalább 12 éves és legalább 35 kg testtömegű) serdülők, illetve olyan betegek esetén, akiknél a CrCl < 15 ml/perc, és hemodialízisben részesülnek.

Hemodialízises napokon ezt a gyógyszert a hemodialízálás befejezése után kell bevenni (lásd 5.2 pont).

Nem tehető adagolási javaslat a < 15 ml/perc CrCl-ű, hemodialízisben nem részesülő betegek esetén (lásd 4.4 pont).

Nincsenek rendelkezésre álló adatok ahhoz, hogy 12 évesnél fiatalabb és 35 kg-nál kisebb testtömegű, vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél az adagolásra vonatkozóan ajánlásokat lehessen tenni.

Májkárosodás

Nincs szükség a gyógyszer dózisának módosítására májkárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Vemlidy biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél fiatalabb vagy 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Orális alkalmazásra. A Vemlidy filmtablettát étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hepatitis B-vírus (HBV)-transzmisszió

A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy ez a gyógyszer nem előzi meg a HBV nemi érintkezés útján vagy vérrel való szennyeződéssel történő átjutását másokra. Továbbra is megfelelő óvintézkedéseket kell tenni.

Dekompenzált májbetegségben szenvedők

A tenofovir-alafenamid biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre olyan HBV-fertőzött betegek esetén, akiknél dekompenzált májbetegség áll fenn, és akiknek Child–Pugh–Turcotte- (CPT) pontszáma > 9 (vagyis C stádium). Ezeknél a betegeknél

magasabb lehet a kockázata a májat, illetve vesét érintő komoly mellékhatásoknak. Ezért ebben a betegpopulációban szorosan követni kell a hepatobiliaris és renalis paramétereket (lásd 5.2 pont).

A hepatitis exacerbatiója

Fellángolások kezelés mellett

A CHB spontán exacerbatiói viszonylag gyakoriak, és a szérumban a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT, angolul alanin-aminotranszferáz/ALAT) szintjének átmeneti emelkedése jellemző rájuk. Az antivirális kezelés elindítása után néhány betegnél emelkedhet a szérumban a GPT- (ALAT) szintje. Kompenzált májbetegségben szenvedőknél a szérumban a GPT- (ALAT) szintjének ezen emelkedései általában nem járnak a szérumban a bilirubin-koncentrációjának emelkedésével vagy dekompenzációval. Cirrhosis fennállása esetén magasabb lehet a hepatitis exacerbatióját követő dekompenzáció kockázata, és ezért ezt szorosan ellenőrizni kell a kezelés alatt.

Fellángolások a kezelés leállítását követően

A hepatitis akut exacerbációjáról számoltak be olyan betegeknél, akiknél a CHB kezelését leállították, és ez általában a plazma emelkedő HBV-DNS-szintjével járt együtt. Az esetek többsége spontán gyógyul, de súlyos exacerbatio, amely halálos kimenetelű is lehet, a CHB kezelésének leállítását követően előfordulhat. A CHB kezelésének leállítását követően legalább 6 hónapig rendszeresen ellenőrizni kell a májfunkciót, mind klinikai, mind laboratóriumi kontrollvizsgálatokkal. Adott esetben a CHB kezelésének újraindítása válhat szükségessé.

Előrehaladott májbetegségben vagy cirrhosisban szenvedő betegeknél a kezelés leállítását nem javasolt, mivel a hepatitis kezelést követő exacerbatio hepaticus dekompenzációhoz vezethet. A májbetegségek fellángolása különösen súlyos, és időnként halálos kimenetelű a dekompenzált májbetegségben szenvedőknél.

Vesekárosodás

< 30 ml/perc kreatinin-clearance-ű (CrCl) betegek

A tenofovir-alafenamid napi egyszeri alkalmazása ≥ 15 ml/perc és < 30 ml/perc CrCl-ű betegeknél egy virológiailag szupprimált, HBV-fertőzött betegek körében végzett, nyílt klinikai vizsgálat 96. heti hatásossági és biztonságossági adatain alapul, ahol egy másik vírusellenes kezeléssel tenofovir-alafenamidra tértek át (lásd 4.8 és 5.1 pont). Nagyon korlátozott adatok állnak rendelkezésre a tenofovir-alafenamid biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan olyan HBV-fertőzött, krónikus hemodialízisben részesülő betegeknél, akiknél a CrCl < 15 ml/perc (lásd 4.8, 5.1 és 5.2 pont).

A gyógyszer alkalmazása nem javasolt < 15 ml/perc CrCl-ű, hemodialízisben nem részesülő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Nefrotoxicitás

A forgalomba hozatal után a tenofovir-alafenamidot tartalmazó készítményekkel kapcsolatban veseelégtelenségről számoltak be, beleértve az akut veseelégtelenséget és a proximális renalis tubulopathiát. A tenofovir-alafenamid alkalmazása miatti krónikus, alacsony koncentrációjú tenofovir-expozíció által eredményezett nefrotoxicitás potenciális kockázata nem zárható ki (lásd 5.3 pont).

E kezelés előtt vagy annak megkezdésekor a vesefunkciót minden betegnél javasolt megvizsgálni, majd a kezelés során klinikailag megfelelően monitorozni kell. A gyógyszeres kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akiknél a vesefunkció klinikailag jelentős károsodása vagy proximális renalis tubulopathia bizonyítéka alakul ki.

HBV-vel és hepatitis C- vagy D-vírussal egyidejűleg fertőzött betegek

A tenofovir-alafenamid biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok egyidejűleg hepatitis C- (HCV) vagy D-vírussal (HDV) is fertőzött betegek esetén. A HCV-

fertőzés kezelése esetén megadott, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekre vonatkozó utasításokat kell követni (lásd 4.5 pont).

HBV-vel és humán immundeficiencia vírussal (HIV-vel) egyidejűleg fertőzött betegek

Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés elindítása előtt HIV-antitest-vizsgálatot kell felajánlani minden olyan HBV-fertőzött betegnek, akinek HIV-1-fertőzöttségi státusza nem ismert. HBV-vel és HIV-vel egyidejűleg fertőzött betegek esetén a Vemlidy tablettát más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt kell adni annak biztosítása érdekében, hogy a beteg megfelelő HIV-ellenes kezelésben részesüljön (lásd 4.5 pont).

Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

Ezt a gyógyszert nem szabad együtt alkalmazni tenofovir-alafenamidot, tenofovir-dizoproxilt vagy adefovir-dipivoxilt tartalmazó más gyógyszerekkel.

Az ezen kezelés és bizonyos antiepileptikumok (például karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál és fenitoin), antimycobacterialis szerek (például rifampicin, rifabutin és rifapentin), illetve közönséges orbáncfű egyidejű alkalmazása nem javasolt, mert ezek mind a P-glikoprotein (P-gp) serkentői, és csökkenthetik a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját.

Az ezen kezelés és a P-gp erős gátlóinak (pl. itrakonazol és ketokonazol) egyidejű alkalmazása megnövelheti a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.

Gyermekek és serdülők

A lumbalis gerinc és a teljes test csontásványianyag-sűrűségének (bone mineral density, BMD) csökkenéséről (BMD \geq 4%) számoltak be néhány 6 éves és idősebb, legalább 25 kg testtömegű gyermeknél és serdülőnél, akik 48 hétig kaptak tenofovir-alafenamidot (lásd 4.8 és 5.1 pont). A BMD változásának a növekvő csontozatra gyakorolt hosszú távú hatásai, beleértve a törés kockázatát is, nem tisztázottak. A kezelés ideje alatti megfelelő monitorozásról javasolt multidiszciplináris megközelítéssel dönteni.

Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz-malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Ezt a gyógyszert nem szabad együtt alkalmazni tenofovir-dizoproxilt, tenofovir-alafenamidot vagy adefovir-dipivoxilt tartalmazó gyógyszerekkel.

Gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják a tenofovir-alafenamidot

A tenofovir-alafenamid transzportját a P-gp és az emlőrák-rezisztenciaprotein (BCRP) végzi. A P-gp-serkentő gyógyszerek (például a rifampicin, a rifabutin, a karbamazepin, a fenobarbitál, illetve a közönséges orbáncfű) várhatóan csökkentik a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációját, ami a Vemlidy terápiás hatásának csökkenéséhez vezethet. Az ilyen gyógyszerek és a tenofovir-alafenamid egyidejű alkalmazása nem javasolt.

A tenofovir-alafenamid egyidejű alkalmazása a P-gp-t és a BCRP-t gátló gyógyszerekkel emelheti a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációit. A tenofovir-alafenamid egyidejű alkalmazása a P-gp erős gátlóival nem javasolt.

A tenofovir-alafenamid *in vitro* az OATP1B1 és az OATP1B3 szubsztrátja. A tenofovir-alafenamid szervezetben belüli eloszlását befolyásolhatja az OATP1B1 és/vagy az OATP1B3 aktivitása.

A tenofovir-alafenamid más gyógyszerekre kifejtett hatása

A tenofovir-alafenamid *in vitro* nem gátolja a CYP1A2, a CYP2B6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19, illetve a CYP2D6 enzimet. *In vivo* nem gátolja és nem indukálja a CYP3A enzimet.

A tenofovir-alafenamid *in vitro* nem gátolja a humán uridin-difoszfát-glükuronoziltranszferáz (UGT) 1A1 enzimet. Nem ismert, hogy a tenofovir-alafenamid gátol-e más UGT enzimeket.

A Vemlidy és a potenciálisan egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek gyógyszer-kölcsönhatási információit a lenti, 1. táblázat foglalja össze (a növekedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változás hiányát pedig „↔” jelzi; a naponta kétszer rövidítése „n.k.”, az egyszeri dózis rövidítése „e.d.”, a naponta egyszer rövidítése „n.e.”). Az ismertetett gyógyszerkölcsönhatások a tenofovir-alafenamiddal végzett vizsgálatokon alapulnak, illetve a Vemlidy-vel potenciálisan bekövetkező gyógyszerkölcsönhatások.

1. táblázat: A Vemlidy és egyéb gyógyszerek közötti interakciók

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Gyógyszerszintre kifejtett hatások. ^{a,b} Az AUC- (görbe alatti terület), C _{max} -, C _{min} -értékekre vonatkozó átlagos arány (90%-os konfidenciaintervallum)	A Vemlidy-vel való egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ANTIPILEPTIKUMOK		
Karbamazepin (300 mg orálisan, n.k.) Tenofovir-alafenamid ^c (25 mg orálisan, e.d.)	<i>Tenofovir-alafenamid</i> ↓ C _{max} 0,43 (0,36; 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,70 (0,65; 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74; 0,81)	Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.
Oxkarbazepin Fenobarbitál	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Tenofovir-alafenamid	Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.
Fenitoin	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Tenofovir-alafenamid	Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.
Midazolám ^d (2,5 mg orálisan, e.d.) Tenofovir-alafenamid ^c (25 mg orálisan, n.e.)	<i>Midazolám</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04; 1,23)	A midazolám (orálisan vagy intravénásan alkalmazott) dózisának módosítása nem szükséges.
Midazolám ^d (1 mg intravénásan, e.d.) Tenofovir-alafenamid ^c (25 mg orálisan, n.e.)	<i>Midazolám</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,89; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04; 1,14)	

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Gyógyszerszintre kifejtett hatások. ^{a,b} Az AUC- (görbe alatti terület), C _{max} -, C _{min} -értékekre vonatkozó átlagos arány (90%-os konfidenciaintervallum)	A Vemlidy-vel való egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Szertralin (50 mg orálisan, e.d.) Tenofovir-alafenamid ^e (10 mg orálisan, n.e.)	<i>Tenofovir-alafenamid</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,86; 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89; 1,03) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,00; 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00; 1,04) ↔ C _{min} 1,01 (0,99; 1,03)	A Vemlidy, illetve a szertralin dózisának módosítása nem szükséges.
Szertralin (50 mg orálisan, e.d.) Tenofovir-alafenamid ^e (10 mg orálisan, n.e.)	<i>Szertralin</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,94; 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	
ANTIFUNGÁLIS SZEREK		
Itrakonazol Ketokonazol	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↑ Tenofovir-alafenamid	Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.
ANTIMYCOBACTERIÁLIS SZEREK		
Rifampicin Rifapentin	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Tenofovir-alafenamid	Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.
Rifabutin	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Tenofovir-alafenamid	Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.
HCV ANTIVIRÁLIS SZEREK		
Szofoszbuvir (400 mg orálisan, n.e.)	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Szofoszbuvir ↔ GS-331007	A Vemlidy, illetve a szofoszbuvir dózisának módosítása nem szükséges.
Ledipaszbuvir/szofoszbuvir (90 mg/400 mg orálisan, n.e.) Tenofovir-alafenamid ^f (25 mg orálisan, n.e.)	<i>Ledipaszbuvir</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>Szofoszbuvir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,89; 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) <i>GS-331007^g</i> ↔ C _{max} 1,08 (1,05; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06; 1,10) ↔ C _{min} 1,10 (1,07; 1,12) <i>Tenofovir-alafenamid</i> ↔ C _{max} 1,03 (0,94; 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 1,62 (1,56; 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69; 1,81) ↑ C _{min} 1,85 (1,78; 1,92)	A Vemlidy, illetve a ledipaszbuvir/szofoszbuvir dózisának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Gyógyszerszintre kifejtett hatások. ^{a,b} Az AUC- (görbe alatti terület), C _{max} -, C _{min} -értékekre vonatkozó átlagos arány (90%-os konfidenciaintervallum)	A Vemlidy-vel való egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Szofoszbuvir/velpataszvir (400 mg/100 mg orálisan, n.e.)	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↔ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpataszvir ↑ Tenofovir-alafenamid	A Vemlidy, illetve a szofoszbuvir/velpataszvir dózisának módosítása nem szükséges.
Szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg ⁱ orálisan, n.e.) Tenofovir-alafenamid ^f (25 mg orálisan, n.e.)	<i>Szofoszbuvir</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,86; 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06) <i>GS-331007^g</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01; 1,06) <i>Velpataszvir</i> ↔ C _{max} 1,05 (0,96; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,07) ↔ C _{min} 1,01 (0,95; 1,09) <i>Voxilaprevir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,84; 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84; 1,05) ↔ C _{min} 1,02 (0,92; 1,12) <i>Tenofovir-alafenamid</i> ↑ C _{max} 1,32 (1,17; 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43; 1,61)	A Vemlidy, illetve a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir dózisának módosítása nem szükséges.
HIV-ELLENES ANTIRETROVIRÁLIS SZEREK – PROTEÁZINHIBITOROK		
Atazanavir/kobicisztát (300 mg/150 mg orálisan, n.e.) Tenofovir-alafenamid ^e (10 mg orálisan, n.e.)	<i>Tenofovir-alafenamid</i> ↑ C _{max} 1,80 (1,48; 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29; 3,67) ↑ C _{min} 3,73 (3,54; 3,93) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,11) ↔ C _{min} 1,18 (1,06; 1,31) <i>Kobicisztát</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,92; 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00; 1,09) ↑ C _{min} 1,35 (1,21; 1,51)	Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg orálisan, n.e.) Tenofovir-alafenamid ^e (10 mg orálisan, e.d.)	<i>Tenofovir-alafenamid</i> ↑ C _{max} 1,77 (1,28; 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 2,12 (1,86; 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{max} 0,98 (0,89; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96; 1,01) ↔ C _{min} 1,00 (0,96; 1,04)	Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Gyógyszerszintre kifejtett hatások. ^{a,b} Az AUC- (görbe alatti terület), C _{max} -, C _{min} -értékekre vonatkozó átlagos arány (90%-os konfidenciaintervallum)	A Vemlidy-vel való egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Darunavir/kobicisztát (800 mg/150 mg orálisan, n.e.) Tenofovir-alafenamid ^c (25 mg orálisan, n.e.)	<i>Tenofovir-alafenamid</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,72; 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,19) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02; 3,47) ↑ C _{min} 3,21 (2,90; 3,54) <i>Darunavir</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,96; 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92; 1,07) ↔ C _{min} 0,97 (0,82; 1,15) <i>Kobicisztát</i> ↔ C _{max} 1,06 (1,00; 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03; 1,15) ↔ C _{min} 1,11 (0,98; 1,25)	Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg orálisan, n.e.) Tenofovir-alafenamid ^c (10 mg orálisan, e.d.)	<i>Tenofovir-alafenamid</i> ↑ C _{max} 1,42 (0,96; 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84; 1,35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 2,42 (1,98; 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54; 2,72) <i>Darunavir</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,91; 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (0,95; 1,34)	Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg orálisan, n.e.) Tenofovir-alafenamid ^c (10 mg orálisan, e.d.)	<i>Tenofovir-alafenamid</i> ↑ C _{max} 2,19 (1,72; 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17; 1,85) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,75 (3,19; 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50; 4,96) <i>Lopinavir</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,95; 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92; 1,09) ↔ C _{min} 0,98 (0,85; 1,12)	Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.
Tipranavir/ritonavir	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Tenofovir-alafenamid	Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.
HIV-ELLENES ANTIRETROVIRÁLIS SZEREK – INTEGRÁZINHIBITOROK		
Dolutegravir (50 mg orálisan, n.e.) Tenofovir-alafenamid ^c (10 mg orálisan, e.d.)	<i>Tenofovir-alafenamid</i> ↑ C _{max} 1,24 (0,88; 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96; 1,48) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (0,96; 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06; 1,47) <i>Dolutegravir</i> ↔ C _{max} 1,15 (1,04; 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08) ↔ C _{min} 1,05 (0,97; 1,13)	A Vemlidy, illetve a dolutegravir dózisának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Gyógyszerszintre kifejtett hatások. ^{a,b} Az AUC- (görbe alatti terület), C _{max} -, C _{min} -értékekre vonatkozó átlagos arány (90%-os konfidenciaintervallum)	A Vemlidy-vel való egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Raltegravir	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↔ Tenofovir-alafenamid ↔ Raltegravir	A Vemlidy, illetve a raltegravir dózisának módosítása nem szükséges.
HIV-ELLENES ANTIRETROVIRÁLIS SZEREK – NEM NUKLEOZID REVERZTRANZKRIPTÁZ- INHIBITOROK		
Efavirenz (600 mg orálisan, n.e.) Tenofovir-alafenamid ^h (40 mg orálisan, n.e.)	<i>Tenofovir-alafenamid</i> ↓ C _{max} 0,78 (0,58; 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72; 1,02) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,75 (0,67; 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73; 0,87) ↔ C _{min} 0,82 (0,75; 0,89) Várt: ↔ Efavirenz	A Vemlidy, illetve az efavirenz dózisának módosítása nem szükséges.
Nevirapin	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↔ Tenofovir-alafenamid ↔ Nevirapin	A Vemlidy, illetve a nevirapin dózisának módosítása nem szükséges.
Rilpivirin (25 mg orálisan, n.e.) Tenofovir-alafenamid (25 mg orálisan, n.e.)	<i>Tenofovir-alafenamid</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,84; 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09) <i>Tenofovir</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>Rilpivirin</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,87; 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (1,04; 1,23)	A Vemlidy, illetve a rilpivirin dózisának módosítása nem szükséges.
HIV-ELLENES ANTIRETROVIRÁLIS SZEREK – CCR5-RECEPTOR-ANTAGONISTÁK		
Maravirok	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↔ Tenofovir-alafenamid ↔ Maravirok	A Vemlidy, illetve a maravirok dózisának módosítása nem szükséges.
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Tenofovir-alafenamid	Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Gyógyszerszintre kifejtett hatások. ^{a,b} Az AUC- (görbe alatti terület), C _{max} -, C _{min} -értékekre vonatkozó átlagos arány (90%-os konfidenciaintervallum)	A Vemlidy-vel való egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Norgesztimát (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg orálisan, n.e.) Etinil-ösztadiol (0,025 mg orálisan, n.e.) Tenofovir-alafenamid ^c (25 mg orálisan, n.e.)	<i>Norelgesztromin</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>Norgesztrel</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>Etinil-ösztadiol</i> ↔ C _{max} 1,22 (1,15; 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,16) ↔ C _{min} 1,02 (0,93; 1,12)	A Vemlidy, illetve a norgesztimát/etinil-ösztadiol dózisának módosítása nem szükséges.

- Az összes interakciós vizsgálatot egészséges önkéntesekkel végezték
- Minden hatástalansági határérték 70–143%
- Emtricitabin/tenofovir-alafenamid fix dózisú kombinált tablettával végzett vizsgálat
- Szenzitív CYP3A4-szubsztrát
- Elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid fix dózisú, kombinált tablettával végzett vizsgálat
- Emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-alafenamid fix dózisú kombinált tablettával végzett vizsgálat
- A szofosbuvir domináns keringő nukleozid-metabolitja
- 40 mg tenofovir-alafenamiddal és 200 mg emtricitabinnal végzett vizsgálat
- További 100 mg voxilaprevirrel lefolytatott vizsgálat HCV-fertőzésben szenvedő betegek várható voxilaprevir-expozíciójának eléréséhez.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A tenofovir-alafenamid-expozíciónak kitett terhes nőknél rendelkezésre álló közepes mennyiségű adat (300–1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt sem malformatív, sem feto-/neonatalis toxicitást.

Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont).

A tenofovir-alafenamid alkalmazása szükség esetén megfontolható a terhesség alatt.

Szoptatás

A publikált adatok alapján a tenofovir-alafenamid és a tenofovir kismértékben kiválasztódik az anyatejbe tenofovir-alafenamiddal kezelt nőknél. A tenofovir újszülött gyermekre/csecsemőkre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért a tenofovir-alafenamid alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

A tenofovir-alafenamid termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatkísérletek nem igazolták a tenofovir-alafenamid káros hatását a termékenység tekintetében.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vemlidy kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a tenofovir-alafenamiddal végzett kezeléssel összefüggésben szédülésről számoltak be.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatások értékelése klinikai vizsgálati adatokon és a forgalomba hozatalt követő adatokon alapul. 2 kontrollos, III. fázisú vizsgálat (a GS-US-320-0108 és a GS-US-320-0110, a 108-as és a 110-es vizsgálat) összevont biztonságossági adataiban a leggyakrabban jelentett mellékhatások a 96. heti elemzés során a következők voltak: fejfájás (12%), hányinger (6%) és fáradtság (6%). A 96. hét után a betegek vagy az eredeti, vak elrendezésben alkalmazott kezelést kapták tovább legfeljebb a 144. hétig, vagy nyílt vizsgálati feltételek között tenofovir-alafenamidot kaptak.

A tenofovir-alafenamid biztonságossági profilja hasonló volt olyan, virológiailag szuppresszált betegek körében, akiket tenofovir-dizoproxilről állítottak át tenofovir-alafenamidra a 108-as, a 110-es vizsgálatban és egy kontrollos, III. fázisú vizsgálatban, a GS-US-320-4018 vizsgálatban („4018-as vizsgálat”). Ezekben a vizsgálatokban a tenofovir-dizoproxilről való átállást követően a lipidszintek laboratóriumi vizsgálatokkal mért változását figyelték meg (lásd 5.1 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi mellékhatásokat azonosították a tenofovir-alafenamiddal kapcsolatban CHB-fertőzésben szenvedő betegeknél (2. táblázat). A mellékhatásokat szervrendszer és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra az alábbiakban a 96. heti elemzés alapján. A gyakoriságok definíciója: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) vagy nem gyakori ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$).

2. táblázat: A tenofovir-alafenamiddal kapcsolatban azonosított mellékhatások

<i>Szervrendszer</i>	
Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori	Fejfájás
Gyakori	Szédülés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom, hasi distensio, flatulentia
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
Gyakori	Megemelkedett GPT- (ALAT) szint
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori	Kiütés, viszketés
Nem gyakori	Angiooedema ¹ , urticaria ¹
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori	Arthralgia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Gyakori	Fáradtság

¹ Ezt a mellékhatást a tenofovir-alafenamidot tartalmazó készítmények esetében a forgalomba hozatalt követő surveillance során azonosították.

A II. fázisú, nyílt vizsgálatban (GS-US-320-4035; „4035-ös vizsgálat”) egy másik antivirális kezeléssel tenofovir-alafenamidra történő átállás hatásosságának és biztonságosságának értékelésére virológiailag szuppresszált, HBV-fertőzésben szenvedő betegeknél az éhomi összcholeszterinszint, a direkt módszerrel mért kis denzitású lipoprotein- (LDL), nagy denzitású lipoprotein- (HDL) és trigliceridszintek kismértékű medián növekedését figyelték meg a kiindulástól a 96. hétig a közepes vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (A rész, 1. kohorsz) és a közepes vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (B rész), ami a 108-as és 110-es vizsgálatokban megfigyelt változásokkal összhangban volt. Az összcholeszterinszint, az LDL- és trigliceridszint

medián értékének kismértékű csökkenését figyelték meg a végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, hemodialízisben részesülő betegeknél az A rész, 2. kohorszban, míg a HDL-szint medián értékének kismértékű növekedését mérték a kiindulástól a 96. hétig. Az összkoleszterin-HDL-arány medián értékének kiindulástól a 96. hétig bekövetkezett (Q1, Q3) változása 0,1 (-0,4; 0,4) volt a közepes vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek csoportjában és -0,4 (-0,8; -0,1) a hemodialízisben részesülő, végstádiumú vesebetegségben (ESRD), valamint 0,1 (-0,2; 0,4) a közepes vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Metabolikus paraméterek

A kezelés során a testtömeg, illetve a vér lipid- és glükózsztintje növekedhet.

Különleges betegcsoportok

A 4035-ös vizsgálatban nem észleltek további mellékhatásokat a tenofovir-alafenamiddal összefüggésben a 96. hétig olyan virológiailag szupprimált, közepes–súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (eGFR Cockcroft-Gault módszerrel 15–59 ml/perc; A rész, 1. csoport, N = 78), végstádiumú vesebetegségben (ESRD) (eGFR < 15 ml/perc) szenvedő, hemodialízisben részesülő betegeknél (A rész, 2. csoport, N = 15), sem pedig közepes–súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh B vagy C osztály a beválasztáskor vagy a kórelőzmény alapján; B rész, N = 31), akiknél más vírusellenes kezeléstről váltottak tenofovir-alafenamidra.

Gyermekek és serdülők

A tenofovir-alafenamid biztonságosságát 88, HBV-fertőzésben szenvedő, korábban nem kezelt és korábban kezelt, 12 éves és < 18 éves életkor közötti, ≥ 35 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél (tenofovir-alafenamid-csoport N = 47, placebocsoport N = 23), illetve 6 éves és < 12 éves életkor közötti, ≥ 25 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél (tenofovir-alafenamid-csoport N = 12, placebocsoport N = 6) vizsgálták 24 héten át egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban (GS-US 320 1092, „1092-es vizsgálat”). A kettős vak fázis után a betegek nyílt elrendezésű tenofovir-alafenamid-kezelésre váltottak a 24. héten. A tenofovir-alafenamid biztonságossági profilja gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt a felnőttekéhez. A lumbalis gerinc és a teljes test csontásványianyag-sűrűségének csökkenéséről (BMD $\geq 4\%$) számoltak be néhány 6 éves és idősebb, legalább 25 kg testtömegű gyermeknél és serdülőnél, akik legfeljebb 48 hétig kaptak tenofovir-alafenamidot (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Ha túlادagolás történik, akkor a betegnél monitorozni kell a toxicitásra utaló jeleket (lásd 4.8 pont).

A tenofovir-alafenamid túlادagolásának kezelése általános, tüneti intézkedésekből áll, beleértve a vitális paraméterek monitorozását és a beteg klinikai állapotának megfigyelését.

A tenofovir hatékonyan eltávolítható hemodialízissel, az extrakciós együttható körülbelül 54%. Nem ismert, hogy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás antivirális szerek, nukleozid- és nukleotid-reverztranszkriptáz-inhibitorok; ATC-kód: J05AF13.

Hatásmechanizmus

A tenofovir-alafenamid a tenofovir foszfonamidát prodrugja (2'-deoxiadenozin-monofoszfát analóg). A tenofovir-alafenamid passzív diffúzióval, valamint az OATP1B1 és az OATP1B3 hepaticus felvevő transzporterrel jut be az elsődleges májsejtekbe. A tenofovir-alafenamidot elsősorban a karboxilészteráz-1 hidrolizálja tenofovorrá az elsődleges májsejtekben. Az intracelluláris tenofovir ezt követően a farmakológiailag aktív metabolittá, tenofovir-difoszfáttá foszforilálódik. A tenofovir-difoszfát úgy gátolja a HBV replikációját, hogy a HBV reverz transzkriptáz által beépül a vírus DNS-ébe, ami a DNS-lánc megszakítását eredményezi.

A tenofovir aktivitása a HBV-re és a HIV-re (HIV-1 és HIV-2) specifikus. A tenofovir-difoszfát gyengén gátolja az emlős DNS-polimerázokat, köztük a mitokondriális DNS-polimeráz- γ -t, és több vizsgálatban, így mitokondriális DNS-elemzésekben sem találták mitokondriális toxicitás jelét *in vitro*.

Antivirális hatás

A tenofovir-alafenamid antivirális hatását HepG2 sejtekben vizsgálták, egy sor klinikai, A–H genotípust reprezentáló HBV-izolátummal szemben. A tenofovir-alafenamid EC₅₀ (50%-ban hatásos koncentráció) értéke 34,7 és 134,4 nM között mozgott, és az összességében vett átlagos EC₅₀ 86,6 nM volt. A CC₅₀ (50%ban citotoxikus koncentráció) a HepG2 sejteknél > 44 400 nM volt.

Rezisztencia

A tenofovir-alafenamidot kapó betegeknél szekvenciaanalízist végeztek párosított kiindulási és kezelés melletti HBV-izolátumokon olyan betegeknél, akiknél vagy virológiai áttörés jelentkezett (2 egymást követő olyan vizit, amelyen a HBV-DNS-szintje ≥ 69 NE/ml, miután < 69 NE/ml volt, illetve 1,0 log₁₀ vagy nagyobb mértékű növekedés észlelhető a HBV-DNS-szintjében a mélyponthoz képest), vagy olyan betegeknél, akiknél a HBV-DNS-szintje ≥ 69 NE/ml volt a 48 héten vagy a 96. héten vagy a 24. héten vagy később bekövetkező idő előtti befejezéskor.

A 108-as és a 110-es vizsgálatban tenofovir-alafenamidot kapó betegek összevont elemzésében a 48. heti (N = 20) és a 96. heti (N = 72) adatok alapján nem azonosítottak a tenofovir-alafenamiddal szembeni rezisztenciával járó aminosavcserét ezekben az izolátumokban (genotípus- és fenotípus-elemzések).

A 4018-as vizsgálatban a tenofovir-alafenamidot kapó, virológiailag szuppresszált betegeknél a tenofovir-dizoproxil-kezelésről való átállítást követően, a tenofovir-alafenamid kezelés 96. hetéig a tenofovir-alafenamid-tenofovir-alafenamid-csoport egy betegénél alakult ki a vírusterhelés ideiglenes megnövekedése („blip”) (egyetlen viziten a HBV-DNS-szintje ≥ 69 NE/ml volt), és a tenofovir-dizoproxil-tenofovir-alafenamid-csoportban egyetlen betegnél észleltek virológiai áttörést. A 96 hétig tartó kezelés során egyetlen esetben sem észleltek tenofovir-alafenamid- vagy tenofovir-dizoproxil-rezisztenciával társuló HBV-aminosav-szubsztitúciót.

Az 1092-es gyermekgyógyászati vizsgálatban 30, tenofovir-alafenamidot kapó 12 éves és < 18 éves életkor közötti, illetve 9, 6 éves és < 12 éves életkor közötti beteg bizonyult alkalmasnak a rezisztencia elemzésére a 24. héten. Nem mutattak ki a tenofovir-alafenamiddal szembeni rezisztenciával járó HBV-aminosav-szubsztitúciókat a 24 hetes kezelés alatt. A 48. héten 31, 12 éves és < 18 éves életkor közötti, illetve 12, 6 éves és < 12 éves életkor közötti beteg bizonyult alkalmasnak a rezisztencia elemzésére (a tenofovir-alafenamid-csoport és a 24. héten placebóról tenofovir-alafenamidra váltó

csoport is). Nem mutattak ki a tenofovir-alafenamiddal szembeni rezisztenciával járó HBV-aminosavszubsztitúciókat a 48 hetes kezelés alatt.

Keresztrezisztencia

A tenofovir-alafenamid antivirális hatását HepG2 sejtek használatával megvizsgálták egy sor, nukleozid (nukleotid) reverztranszkriptáz-inhibitor mutációkat tartalmazó izolátumban. A lamivudinnal szembeni rezisztenciával járó rtV173L-, rtL180M- és rtM204V/I-cserét expresszáló HBV-izolátumok érzékenyek maradtak a tenofovir-alafenamidra (< 2-szeres változás az EC₅₀ értékben). Az entekavirral szembeni rezisztenciával járó rtL180M-, rtM204V + rtT184G-, rtS202G-, illetve rtM250V-cserét expresszáló HBV-izolátumok érzékenyek maradtak a tenofovir-alafenamidra. Az adefovirral szembeni rezisztenciával járó rtA181T-, rtA181V-, illetve rtN236T-cserét expresszáló HBV-izolátumok érzékenyek maradtak a tenofovir-alafenamidra; az rtA181V + rtN236T-cserét expresszáló HBV-izolátum azonban csökkent érzékenységet mutatott a tenofovir-alafenamidra (3,7-szeres változás az EC₅₀ értékben). Ezeknek a cseréknek a klinikai relevanciája nem ismert.

Klinikai adatok

A tenofovir-alafenamid hatásossága és biztonságossága CHB-fertőzésben szenvedő betegeknél két randomizált, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálatból, a *108-as vizsgálatból* és a *110-es vizsgálatból* származó, 48 és 96 héten át gyűjtött adaton alapul. A tenofovir-alafenamid biztonságosságát azok az összevont adatok is alátámasztják, amelyek a *108-as* és a *110-es vizsgálat* olyan betegeitől származnak, akik vak elrendezésben alkalmazott kezelésen maradtak a 96. héttől a 144. hétig, továbbá azok az adatok is, amelyek a *108-as* és *110-es vizsgálatok* nyílt fázisában lévő betegektől származnak a 96. héttől a 144. hétig (N = 360 tenofovir-alafenamidon maradt, N = 180 tenofovir-dizoproxil váltott tenofovir-alafenamidra a 96. héten).

A *108-as vizsgálatban* HbeAg-negatív, korábban nem kezelt, illetve korábban kezelt, kompenzált májfunkcióval rendelkező betegeket randomizáltak 2:1 arányban tenofovir-alafenamid (25 mg; N = 285) naponta egyszer, illetve tenofovir-dizoproxil (245 mg; N = 140) naponta egyszer történő alkalmazására. Az átlagos életkor 46 év volt, a betegek 61%-a volt férfi, 72%-a ázsiai, 25%-a fehér bőrű és 2%-a (8 beteg) fekete bőrű. A HBV B, C, illetve D genotípusával a betegek 24%-a, 38%-a, illetve 31%-a rendelkezett. A betegek 21%-át korábban már kezelték (orális antivirális szerrel, például entekavirral [N = 41], lamivudinnal [N = 42], tenofovir-dizoproxillal [N = 21], illetve más szerrel [N = 18]). A kiinduláskor a plazma átlagos HBV-DNS-szintje 5,8 log₁₀ NE/ml, a szérum átlagos GPT- (ALAT) szintje pedig 94 E/l volt, és a betegek 9%-ánál szerepelt cirrhosis a kórelőzményben.

A *110-es vizsgálatban* HbeAg-pozitív, korábban nem kezelt, illetve korábban kezelt, kompenzált májfunkcióval rendelkező betegeket randomizáltak 2:1 arányban tenofovir-alafenamid (25 mg; N = 581) naponta egyszer, illetve tenofovir-dizoproxil (245 mg; N = 292) naponta egyszer történő alkalmazására. Az átlagos életkor 38 év volt, a betegek 64%-a volt férfi, 82%-a ázsiai, 17%-a fehér és < 1%-a (5 beteg) fekete. A HBV B, C, illetve D genotípusával a betegek 17%-a, 52%-a, illetve 23%-a rendelkezett. A betegek 26%-át korábban már kezelték (orális antivirális szerrel, például adefovirral [N = 42], entekavirral [N = 117], lamivudinnal [N = 84], telbivudinnal [N = 25], tenofovir-dizoproxillal [N = 70], illetve más szerrel [N = 17]). A kiinduláskor a plazma átlagos HBV-DNS-szintje 7,6 log₁₀ NE/ml, a szérum átlagos GPT- (ALAT) szintje pedig 120 E/l volt, és a betegek 7%-ánál szerepelt cirrhosis a kórelőzményben.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban azoknak a betegeknél az aránya volt, akiknél a plazma HBV-DNS-szintje 29 NE/ml alá csökkent a 48. héten. A tenofovir-alafenamid a tenofovir-dizoproxillal összehasonlítva teljesítette a 29 NE/ml alatti HBV-DNS-szint elérésére vonatkozó noninferioritási kritériumokat. A *108-as vizsgálat* és a *110-es vizsgálat* kezelési eredményeit a 48. hétig a 3. és a 4. táblázat tartalmazza.

3. táblázat: HBV-DNS-re vonatkozó hatásossági paraméterek a 48. héten^a

	<i>108-as vizsgálat</i> (HbeAg-negatív)	<i>110-es vizsgálat</i> (HbeAg-pozitív)
--	--	--

	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV-DNS < 29 NE/ml	94%	93%	64%	67%
Kezelések közti különbség ^b	1,8% (95%-os CI = -3,6%; 7,2%)		-3,6% (95%-os CI = -9,8%; 2,6%)	
HBV-DNS ≥ 29 NE/ml	2%	3%	31%	30%
Kiindulási HBV-DNS				
< 7 log ₁₀ NE/ml	96% (221/230)	92% (107/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ NE/ml	85% (47/55)	96% (23/24)		
Kiindulási HBV-DNS				
< 8 log ₁₀ NE/ml	N/A	N/A	82% (254/309)	82% (123/150)
≥ 8 log ₁₀ NE/ml			43% (117/272)	51% (72/142)
Nukleozid naiv ^c	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	70% (156/223)
Nukleoziddal kezelt	93% (56/60)	93% (28/30)	50% (69/137)	57% (39/69)
Nem érhető el virológiai adat a 48. héten	4%	4%	5%	3%
A vizsgálati készítmény leállítása hatástalanság miatt	0	0	< 1%	0
A vizsgálati készítmény leállítása mellékhatás vagy halál miatt	1%	1%	1%	1%
A vizsgálati készítmény leállítása más okból ^d	2%	3%	3%	2%
Hiányzó adatok az időablakban, de a kezelés folyik	< 1%	1%	< 1%	0

N/A = nem releváns

TDF = tenofovir-dizoproxil

TAF = Tenofovir-alafenamid

a Hiányzó = sikertelen elemzés.

b A plazma kiindulási HBV-DNS-szintje szerinti kategóriákra és az orális antivirális kezelés státusza szerinti rétegekre korrigálva.

c A korábban kezelésben nem részesült betegek bármilyen nukleoziddal vagy nukleotid analóggal (beleértve a tenofovir-dizoproxilt, illetve a tenofovir-alafenamidot) folytatott < 12 hétig tartó orális antivirális kezelésben részesültek.

d Olyan betegek, akik nem nemkívánatos esemény (AE), haláleset, illetve hatástalanság vagy csökkent hatékonyság miatt hagyták abba a kezelést, például visszavonták a bejegyzést, eltűntek a követés alatt stb.

4. táblázat: További hatásossági paraméterek a 48. héten^a

	108-as vizsgálat (HbeAg-negatív)		110-es vizsgálat (HbeAg-pozitív)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
GPT (ALAT)				
Normalizálódott GPT (ALAT) (központi labor) ^b	83%	75%	72%	67%
Normalizálódott GPT (ALAT) (AASLD) ^c	50%	32%	45%	36%
Szerológia				
HbeAg eltűnése/szerokonverzió ^d	N/A	N/A	14%/10%	12%/8%
HbsAg eltűnése/szerokonverzió	0/0	0/0	1%/1%	< 1%/0

N/A = nem releváns

TDF = tenofovir-dizoproxil

TAF = tenofovir-alafenamid

a Hiányzó = sikertelen elemzés.

b A GPT (ALAT) normalizálódásának elemzésére szolgáló populáció csak olyan betegeket tartalmazott, akiknél a vizsgálat megkezdésekor az GPT (ALAT) értéke meghaladta a központi laboratóriumban érvényes normálérték felső határát. A központi laboratórium GPT (ALAT) esetében meghatározott felső határértékei a következők voltak: ≤ 43 E/l a 18 és kevesebb, mint 69 év közötti férfiaknál és ≤ 35 E/l a 69 éves, és annál idősebb férfiaknál; ≤ 34 E/l a 18 és kevesebb, mint 69 év közötti nőknél, és ≤ 32 E/l a 69 éves, és annál idősebb nőknél.

c A GPT (ALAT) normalizálódásának elemzésére szolgáló populáció csak olyan betegeket tartalmazott, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a GPT (ALAT) értéke meghaladta a 2016-os AASLD (American Association of the Study of Liver Diseases) kritériumok szerinti normálérték felső határát (> 30 E/l férfiaknál és > 19 E/l nőknél).

d A szerológiai elemzésre szolgáló populáció csak olyan betegeket tartalmazott, akiknél a vizsgálat megkezdésekor az antigén (HbeAg)-kimutatás eredménye pozitív, az antitest (HbeAb)-kimutatás eredménye pedig negatív volt vagy hiányzott.

A 108-as vizsgálat és a 110-es vizsgálat 48. hetén túli tapasztalat

A tenofovir-alafenamiddal végzett kezelés folytatása mellett a 96. héten továbbra is fennállt a víruszsuppresszió, valamint a biokémiai és szerológiai válasz (lásd: 5. táblázat).

5. táblázat: HBV-DNS és további hatásossági paraméterek a 96. héten^a

	108-as vizsgálat (HbeAg-negatív)		110-es vizsgálat (HbeAg-pozitív)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV-DNS < 29 NE/ml	90%	91%	73%	75%
Kiindulási HBV-DNS				
< 7 log ₁₀ NE/ml	90% (207/230)	91% (105/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ NE/ml	91% (50/55)	92% (22/24)		
Kiindulási HBV-DNS				
< 8 log ₁₀ NE/ml	N/A	N/A	84% (260/309)	81% (121/150)
≥ 8 log ₁₀ NE/ml			60% (163/272)	68% (97/142)
Nukleoziddal nem kezelt ^b	90% (203/225)	92% (101/110)	75% (331/444)	75% (168/223)
Nukleoziddal kezelt	90% (54/60)	87% (26/30)	67% (92/137)	72% (50/69)
GPT (ALAT)				
Normalizálódott GPT (ALAT) (Központi laboratórium) ^c	81%	71%	75%	68%
Normalizálódott GPT (ALAT) (AASLD) ^d	50%	40%	52%	42%
Szerológia				
HbeAg veszteség / szerokonverzió ^e	N/A	N/A	22% / 18%	18% / 12%
HbsAg veszteség / szerokonverzió	<1% / <1%	0 / 0	1% / 1%	1% / 0

N/A = nem releváns

TDF = tenofovir-dizoproxil

TAF = tenofovir-alafenamid

a Hiányzó = sikertelen elemzés.

b A korábban kezelésben nem részesült betegek bármilyen nukleoziddal vagy nukleotid-analóggal (beleértve a tenofovir-dizoproxil, illetve a tenofovir-alafenamidot) folytatott < 12 hétig tartó orális antivirális kezelésben részesültek.

c A GPT (ALAT) normalizálódásának elemzésére szolgáló betegpopuláció csak olyan betegeket tartalmazott, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a GPT (ALAT) értéke meghaladta a központi laboratórium által meghatározott normálérték felső határát. A központi laboratórium GPT (ALAT) esetében meghatározott felső határértékei a következők: ≤ 43 E/l a 18 és kevesebb, mint 69 év közötti férfiaknál és ≤ 35 E/l a 69 éves, vagy annál idősebb férfiaknál; ≤ 34 E/l a 18 és kevesebb, mint 69 év közötti nőknél, és ≤ 32 E/l a 69 éves, vagy annál idősebb nőknél.

d A GPT (ALAT) normalizálódásának elemzésére szolgáló populáció csak olyan betegeket tartalmazott, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a GPT (ALAT) értéke meghaladta a 2016-os AASLD kritériumok szerinti normálérték felső határát (> 30 E/l férfiaknál és > 19 E/l nőknél).

e A szerológiai elemzésre szolgáló populáció csak olyan betegeket tartalmazott, akiknél a vizsgálat megkezdésekor az antigén (HbeAg)-kimutatás eredménye pozitív, az antitest (HbeAb)-kimutatás eredménye pedig negatív volt vagy hiányzott.

A csontsűrűség mutatóinak változásai a 108-as és a 110-es vizsgálatban

A tenofovir-alafenamid a tenofovir-dizoproxilhoz képest 96 hét kezelést követően mindkét vizsgálatban a BMD (a medence és az ágyéki gerinc kettős energiájú röntgen-abszorpciometriás [DXA] elemzése alapján) kisebb átlagos arányú csökkenésével járt.

Azoknál a betegeknél, akik vak elrendezésben alkalmazott kezelésen maradtak a 96. hét után is, a csontsűrűség átlagos százalékos változása a 144. héten mindegyik csoportban hasonló volt a 96. hetihez. Mindkét vizsgálat nyílt fázisában a csontsűrűség átlagos százalékos változása a 96. héttől a 144. hétig azoknál a betegeknél, akik tenofovir-alafenamidra kezelésen maradtak, +0,4% volt az ágyéki gerincnél és -0,3% a teljes csípőnél, összehasonlítva az ágyéki gerinc +2,0%-os és a teljes csípő +0,9%-os változásával azoknál a betegeknél, akik a 96. héten tenofovir-dizoproxilról váltottak tenofovir-alafenamidra.

A vesefunkció mutatóinak változásai a 108-as és a 110-es vizsgálatban

A tenofovir-alafenamid a tenofovir-dizoproxilhoz képest 96 hét kezelést követően mindkét vizsgálatban a vesével kapcsolatos biztonságossági paraméterek kisebb mértékű változásával (a Cockcroft–Gault-képlettel becsült CrCl kisebb mértékű medián csökkenésével, valamint a vizelet

retinolkötő fehérje/kreatinin, illetve béta-2-mikroglobulin/kreatinin arányának kisebb arányú medián növekedésével) járt (lásd még 4.4 pont).

Azoknál a betegeknél, akik a 108-as és a 110-es vizsgálat 96. hetén túl vak elrendezésben alkalmazott kezelésen maradtak, a laboratóriumi veseparaméterek értékeinek változása a kiindulástól a 144. hétig mindegyik csoportban hasonló volt a 96. heti változásokhoz. A 108-as és 110-es vizsgálat nyílt fázisában a szérum kreatininszint átlagos (SD) változása a 96. hétről a 144. hétre +0,002 (0,0924) mg/dl volt azoknál, akik tenofovir-alafenamid kezelésen maradtak, és –0,018 (0,0691) mg/dl volt azoknál, akik tenofovir-dizoproxilról váltottak tenofovir alafenamidra a 96. héten. A nyílt fázisban az eGFR medián változása a 96. héttől a 144. hétig –1,2 ml/perc volt azoknál a betegeknél, akik tenofovir-alafenamid kezelésen maradtak, és +4,2 ml/perc volt azoknál a betegeknél, akik tenofovir-dizoproxilról váltottak tenofovir-alafenamidra a 96. héten.

A lipidszintek laboratóriumi vizsgálatokkal mért változásai a 108-as és 110-es vizsgálatokban

A 108-as és a 110-es vizsgálat összesített elemzésében mindkét kezelési csoportban megfigyelték az éhomi lipidparaméterek medián értékének változását a kiindulástól a 96. hétig. Azon betegeknél, akiket nyílt tenofovir-alafenamid kezelésre váltottak a vizsgálat 96. hetében, a kettős vak kezdeti elrendezéshez viszonyított változások az eredetileg tenofovir-alafenamidra és tenofovir-dizoproxilra randomizáltak a 96. héten és a 144. héten az összkoleszterin, a HDL-koleszterin, az LDL-koleszterin, a trigliceridek és az összkoleszterin–HDL-arány a 6. táblázatban láthatók. A 96. héten, a kettős vak fázis végén a tenofovir-alafenamid csoportban az éhomi medián összkoleszterinszint és HDL-szint csökkenését, illetve a direkt módszerrel mért éhomi LDL- és trigliceridszintek medián értékének emelkedését figyelték meg, míg a tenofovir-dizoproxil csoportban valamennyi paraméter medián értéke csökkent.

A 108-as és a 110-es vizsgálat nyílt szakaszában, amelyben a betegeket a nyílt tenofovir-alafenamid-kezelésre állították át a 96. héten, a tenofovir-alafenamid csoportban maradt betegeknél a lipidparaméterek a 144. héten hasonlóak voltak a 96. héten mért értékekhez, míg az éhomi összkoleszterinszint medián értékének, továbbá a direkt módszerrel mért LDL, HDL és trigliceridek értékének növekedését figyelték meg azoknál, akiket a 96. héten tenofovir-dizoproxilról tenofovir-alafenamid kezelésre állították át. A nyílt szakaszban az összkoleszterin-HDL-arány medián értékének 96. héttől a 144. hétig bekövetkezett (Q1, Q3) változása 0,0 volt (–0,2; 0,4) azoknál, akik a tenofovir-alafenamid csoportban maradtak, míg a 96. héten a tenofovir-dizoproxilról tenofovir-alafenamid kezelésre átállított betegeknél az arány változása 0,2 (–0,2; 0,6) volt.

6. táblázat: A lipidszintek laboratóriumi vizsgálatokkal mért medián változásai a kettős vak kiindulási értékekhez képest a 96. és a 144. héten a nyílt tenofovir-alafenamid kezelésre váltott betegeknél

	TAF-TAF (N = 360)		
	Kettős vak kiindulási érték	96. hét	144. hét
	Medián (Q1, Q3) (mg/dl)	Medián változás (Q1, Q3) (mg/dl)	Medián változás (Q1, Q3) (mg/dl)
Összkoleszterin (éhom)	185 (166, 210)	0 (–18, 17)	0 (–16, 18)
HDL-koleszterin (éhom)	59 (49, 72)	–5 (–12, 1) ^a	–5 (–12, 2) ^b
LDL-koleszterin (éhom)	113 (95, 137)	6 (–8, 21) ^a	8 (–6, 24) ^b
Trigliceridek (éhom)	87 (67, 122)	8 (–12, 28) ^a	11 (–11, 40) ^b
Összkoleszterin-HDL-arány	3,1 (2,6; 3,9)	0,2 (0,0; 0,6) ^a	0,3 (0,0; 0,7) ^b

	TDF-TAF (N = 180)		
	Kettős vak kiindulási érték	96. hét	144. hét
	Medián (Q1, Q3) (mg/dl)	Medián változás (Q1, Q3) (mg/dl)	Medián változás (Q1, Q3) (mg/dl)
Összkoleszterin (éhom)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1) ^a	1 (-17, 20)
HDL-koleszterin (éhom)	61 (49, 72)	-12 (-19, -3) ^a	-8 (-15, -1) ^b
LDL-koleszterin (éhom)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8) ^a	9 (-5, 26) ^b
Trigliceridek (éhom)	89 (69, 114)	-11 (-31, 11) ^a	14 (-10, 43) ^b
Összkoleszterin-HDL- arány	3,1 (2,5; 3,7)	0,2 (-0,1; 0,7) ^a	0,4 (0,0; 1,0) ^b

TAF = tenofovir-alafenamid

TDF = tenofovir-dizoproxil

a A P-értéket a kettős vak kiindulási értékhez viszonyítva a 96. héten a Wilcoxon Signed Rank teszttel számították ki és statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,001$).

b A P-értéket a kettős vak kiindulási értékhez viszonyítva a 144. héten a Wilcoxon Signed Rank teszttel számították ki és statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,001$).

A 4018-as vizsgálatba bevont virológiailag szuppresszált felnőtt betegek

A tenofovir-alafenamid hatásossági és biztonságossági adatai a krónikus hepatitis B-fertőzéses és virológiailag szuppresszált felnőtteknél a randomizált, kettős vak, aktív kontrollos 4018-as vizsgálat 48-hetes eredményein alapulnak (N = 243 beteg kapott tenofovir-alafenamidot és N = 245 beteg kapott tenofovir-dizoproxil), beleértve azoknak a betegeknek az adatait is, akik a 4018-as vizsgálat nyílt szakaszában vettek részt a 48. héttől a 96. hétig (N = 235 folytatta a tenofovir-alafenamid [TAF-TAF] kezelést és N = 237 váltott át tenofovir-dizoproxilről tenofovir-alafenamidra [TDF-TAF] a 48. héten).

A 4018-as vizsgálatba krónikus hepatitis B-fertőzéses, virológiailag szuppresszált felnőtteket válogattak be (N = 488), akik korábban legalább 12 hónapon át naponta egyszer 245 mg tenofovir-dizoproxil kaptak, és HBV-DNS-szintjük a kvantifikálás alsó határa (LLOQ) alatt maradt a helyi laboratórium mérései szerint legalább 12 hétig a szűrés előtt, és a HBV-DNS-szintje 20 NE/ml alatt volt szűréskor. A betegeket HbeAg-státuszuk (HbeAg-pozitív vagy HbeAg-negatív) és életkoruk (≥ 50 vagy < 50 év) szerint rétegezték, és 1:1 arányban randomizálták a 25 mg-os tenofovir-alafenamid kezelésre (N = 243) vagy a napi egyszer adott 245 mg-os tenofovir-dizoproxil-kezelés folytatására (N = 245). Az átlagos életkor 51 év volt (a betegek 22%-a legalább 60 éves volt), 71% férfi, 82% ázsiai, 14% fehér bőrű és 68% HbeAg-negatív volt. Kiinduláskor az előzőleg adott tenofovir-dizoproxil-kezelés medián időtartama 220 hét volt a tenofovir-alafenamid csoportban és 224 hét volt a tenofovir-dizoproxil csoportban. A korábban alkalmazott antivirális kezelések között volt az interferon (N = 63), a lamivudin (N = 191), az adefovir-dipivoxil (N = 185), az entekavir (N = 99), a telbivudin (N = 48) és más szerek (N = 23). Kiinduláskor a GPT (ALAT) átlagos szérumszintje 27 E/l, a Cockcroft–Gault-képlettel számolt eGFR medián értéke 90,5 ml/perc volt. A betegek 16%-nak kórtörténetében szerepelt cirrhosis.

Az elsődleges hatásossági végpont azon betegek aránya volt, akiknél a plazma HBV-DNS-szintje elérte vagy meghaladta a 20 NE/ml értéket a 48. héten (az FDA módosított Snapshot algoritmus alapján). A további hatásossági végpontok közé tartozott azon betegek aránya, akiknél a HBV-DNS-szintje 20 NE/ml alatt maradt, a GPT- (ALAT) értéke normális volt vagy normalizálódott, a HbsAg eltűnt és szerokonverzió alakult ki, valamint a HbeAg eltűnt és szerokonverzió alakult ki. A tenofovir-alafenamid non-inferioritását mutatták ki a tenofovir-dizoproxilhez képest azon betegek arányának tekintetében, akiknél a HBV-DNS-szintje elérte vagy meghaladta a 20 NE/ml értéket a 48. héten az FDA módosított Snapshot algoritmus alapján. A 48. héten mért kezelési eredmények (HBV-DNS-szintje 20 NE/ml érték alatt, a hiányzó érték = sikertelenség elvének alkalmazásával) hasonlóak voltak a kezelési csoportok életkor, nem, rassz, kiinduláskori HbeAg-státusz és GPT- (ALAT) érték szerinti alcsoportjaiban.

A 4018-as vizsgálat 48. és 96. héten mért kezelési eredményeit a 7. és 8. táblázat mutatja.

7. táblázat: HBV-DNS-re vonatkozó hatásossági paraméterek a 48.^{a,b} és a 96. héten^{b,c}

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	48. hét		96. hét	
HBV-DNS \geq 20 NE/ml^{b,d}	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Kezelések közti különbség ^c	0,0% (95%-os CI = -1,9%; 2,0%)		0,0% (95%-os CI = -1,9%; 1,9%)	
HBV-DNS < 20 NE/ml	234 (96,3%)	236 (96,3%)	230 (94,7%)	230 (93,9%)
Kezelések közti különbség ^c	0,0% (95%-os CI = -3,7%; 3,7%)		0,9% (95%-os CI = -3,5%; 5,2%)	
Nem érhető el virológiai adat	8 (3,3%)	8 (3,3%)	12 (4,9%)	14 (5,7%)
A vizsgálati készítmény leállítására nemkívánatos esemény vagy halál miatt, az utolsó rendelkezésre álló HBV-DNS-érték < 20 NE/ml	2 (0,8%)	0	3 (1,2%)	1 (0,4%)
A vizsgálati készítmény leállítására más okból ^f és az utolsó rendelkezésre álló HBV-DNS-érték < 20 NE/ml	6 (2,5%)	8 (3,3%)	7 (2,9%)	11 (4,5%)
Hiányzó adatok az időablakban, de a kezelés folytatódott	0	0	2 (0,8%)	2 (0,8%)

TDF = tenofovir-dizoproxil

TAF = tenofovir-alafenamid

a A 48. heti időablak a 295. naptól a 378. napig tartott (bezárólag).

b A módosított FDA snapshot algoritmussal számolva.

c Nyílt szakasz, a 96. heti időablak az 589. naptól a 840. napig tartott (bezárólag).

d Hatástalanság miatt egyetlen beteg sem szakította meg a kezelést.

e A kiinduláskori életkor csoportokra (50 évesnél fiatalabb és idősebb) és a kiinduláskori HbeAg-státusz rétegekre kiigazított adatok.

f Olyan betegek, akik nem nemkívánatos esemény (AE), halál vagy hatástalanság miatt hagyták abba a kezelést, például visszavonták a beleegyezést, eltűntek a követés alatt stb.

8. táblázat: További hatásossági paraméterek a 48. és a 96. héten^a

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	48. hét		96. hét	
GPT (ALAT)				
Normál GPT (ALAT) (Központi laboratórium)	89%	85%	88%	91%
Normál GPT (ALAT) (AASLD)	79%	75%	81%	87%
Normalizálódott GPT (ALAT) (Központi laboratórium) ^{b,c,d}	50%	37%	56%	79%
Normalizálódott GPT (ALAT) (AASLD) ^{e,f,g}	50%	26%	56%	74%
Szerológia				
HbeAg eltűnése / szerokonverzió ^h	8% / 3%	6% / 0	18% / 5%	9% / 3%
HbsAg eltűnése / szerokonverzió	0 / 0	2% / 0	2% / 1%	2% / < 1%

TDF = tenofovir-dizoproxil

TAF = tenofovir-alafenamid

a Hiányzó = sikertelen elemzés.

b A GPT- (ALAT) szint normalizálódásának elemzésére szolgáló populáció csak olyan betegeket tartalmazott, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a GPT-érték meghaladta a központi laboratóriumban érvényes normálérték felső határát. A központi laboratórium GPT (ALAT) esetében meghatározott felső határértékei a következők voltak: > 43 E/l 18-69 év közötti férfiaknál és > 35 E/l 69 évesnél idősebb férfiaknál, valamint > 34 U/l 18-69 év közötti nőknél és > 32 E/l/69 évesnél idősebb nőknél.

c Betegek aránya a 48. héten: TAF, 16/32; TDF, 7/19.

d Betegek aránya a 96. héten: TAF, 18/32; TDF, 15/19.

e A GPT (ALAT) normalizálódásának elemzésére szolgáló populáció csak olyan betegeket tartalmazott, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a GPT (ALAT) értéke meghaladta a 2018-as AASLD (American Association of the Study of Liver Diseases) kritériumok szerinti normálérték felső határát (35 E/l férfiaknál és 25 E/l nőknél).

f Betegek aránya a 48. héten: TAF, 26/52; TDF, 14/53.

g Betegek aránya a 96. héten: TAF, 29/52; TDF, 39/53.

- h A szerológiai elemzésre szolgáló populáció csak olyan betegeket tartalmazott, akiknél a vizsgálat megkezdésekor az antigén (HbeAg)-kimutatás eredménye pozitív, az antitest (HbeAb)-kimutatás eredménye pedig negatív volt vagy hiányzott.

A csontsűrűség mutatóinak változásai a 4018-as vizsgálatban

A csontsűrűség (BMD) kiindulástól a 48. hétig DXA-val mért átlagos százalékos változása +1,7% volt a tenofovir-alafenamid csoportban a -0,1%-hoz képest a tenofovir-dizoproxil csoporthoz képest az ágyéki gerincben, valamint +0,7% volt a -0,5%-hoz képest a csípőcsontban. A BMD 3%-ot meghaladó csökkenését az ágyéki gerincben a tenofovir-alafenamiddal kezelt betegek 4%-ánál figyelték meg, míg a tenofovir-dizoproxil-csoportban ez a csökkenés 17% volt a 48. héten. A BMD 3%-ot meghaladó csökkenését a csípőcsontban a tenofovir-alafenamiddal kezelt betegek 2%-ánál figyelték meg, míg a tenofovir-dizoproxil-csoportban ez a csökkenés 12% volt a 48. héten.

A nyílt szakaszban a BMD kiindulástól a 96. hétig mért átlagos százalékos változása +2,3% volt az ágyéki gerincben és +1,2% volt a csípőcsontban azoknál, akik folytatták a tenofovir-alafenamid kezelést, azokhoz képest, akiket átállítottak tenofovir-alafenamidra tenofovir-dizoproxilről a 48. héten, és akiknél a változás +1,7% volt az ágyéki gerincben és +0,2% volt a csípőcsontban.

A vesefunkció mutatóinak változása a 4018-as vizsgálatban

A Cockcroft–Gault-képlettel számolt eGFR-érték kiindulástól a 48. hétig mért medián változása +2,2 ml/perc volt a tenofovir-alafenamid-csoportban és -1,7 ml/perc volt a tenofovir-dizoproxil-csoportban. A 48. héten a tenofovir-dizoproxil-kezelés folytatására randomizált betegeknél a kiinduláshoz képest a szérum-kreatininszint medián növekedését figyelték meg (0,01 mg/dl) a tenofovir-alafenamid-kezelésre átváltott csoporthoz képest, amelyben a kiinduláshoz képest a medián csökkenését figyelték meg (-0,01 mg/dl).

A nyílt szakaszban az eGFR-érték kiindulástól a 96. hétig mért medián változása 1,6 ml/perc volt a tenofovir-alafenamid-kezelést folytató csoportban, szemben a +0,5 ml/perc értékkel, amit azoknál a betegeknél mértek, akiket a 48. héten átállítottak tenofovir-alafenamidra tenofovir-dizoproxilről. A szérum-kreatininszint kiindulástól a 96. hétig mért medián változása -0,02 mg/dl volt a tenofovir-alafenamid-kezelést folytató csoportban, szemben a -0,01 mg/dl értékkel, amit azoknál a betegeknél mértek, akiket a 48. héten átállítottak tenofovir-alafenamidra tenofovir-dizoproxilről.

A lipidszintek laboratóriumi vizsgálatokkal mért változásai a 4018-as vizsgálatban

Az összkoleszterin-szint, a HDL-koleszterin, az LDL-koleszterin, a triglicerid értékek és az összkoleszterin-HDL-arány változásait a kettős vak kiindulási értéktől a 48. és a 96. hétig a 9. táblázat mutatja be.

9. táblázat: A lipidszintek laboratóriumi vizsgálatokkal mért változásai a 48. és a 96. héten

	TAF (N = 236)	TAF (N = 226)	TAF-TAF (N = 220)	TDF (N = 230)	TDF (N = 222)	TDF-TAF (N = 219)
	Kiindulási érték	48. hét	96. hét	Kiindulási érték	48. hét	96. hét
	(Q1, Q3) (mg/dl)	Medián változás ^a (Q1, Q3) (mg/dl)	Medián változás (Q1, Q3) (mg/dl)	(Q1, Q3) (mg/dl)	Medián változás ^a (Q1, Q3) (mg/dl)	Medián változás (Q1, Q3) (mg/dl)
Összkoleszterin (éhom)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
HDL-koleszterin (éhom)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
LDL-koleszterin (éhom)	102 (87, 123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Trigliceridek (éhom)	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Összkoleszterin-HDL- arány	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 = tenofovir-dizoproxil

TAF = tenofovir-alafenamid

- a A P-érték a TAF- és a TDF-csoportok közötti különbségre a 48. héten a Wilcoxon–Rank–Sum-tesztből került kiszámításra és statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,001$) a kiinduláshoz viszonyított medián változásokra (Q1, Q3) az összkoleszterinszint, a HDL-koleszterin-, az LDL-koleszterin-, a triglicerid-értékek és az összkoleszterin–HDL-arány tekintetében.
- b Az (éhom) triglicerid-értékeket a TAF-csoportban kiinduláskor $N = 235$, a 48. héten $N = 225$ és a TAF-TAF-csoportban a 96. héten $N = 218$ betegnél mérték.

Vese- és/vagy májkárosodás a 4 035-ös vizsgálatban

A 4035-ös vizsgálat egy virológiailag szupprimált, HBV-fertőzésben szenvedő betegek körében végzett, nyílt klinikai vizsgálat volt egy másik vírusellenes kezeléssel tenofovir-alafenamidra való áttérés hatásosságának és biztonságosságának az értékelésére. A vizsgálat A része közepes–súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeket vont be (eGFR Cockcroft–Gault-módszerrel 15–59 ml/perc; 1. csoport, $N = 78$) vagy hemodialízisben részesülő ESRD betegeket (eGFR Cockcroft–Gault-módszerrel < 15 ml/perc) (2. csoport, $N = 15$). A vizsgálat B része közepes vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeket ($N = 31$) vont be (Child–Pugh B vagy C osztály a bevonáskor vagy korábbi CPT-pontszám ≥ 7 , mely szűréskor ≤ 12).

Az elsődleges végpont HBV DNS < 20 NE/ml-es szintjével rendelkező betegek aránya volt a 24. héten. A másodlagos hatásossági végpontok a 24. és 96. héten a következők voltak: a HBV DNS < 20 NE/ml-es szintjével rendelkező betegek aránya és a HBV DNS (target DNS) kimutatott/nem kimutatott aránya (azaz a kimutathatósági határ alatti, $< \text{LLOD}$), a biokémiai választ (normál GPT- [ALAT] vagy normalizált GPT- [ALAT] szint) mutató betegek aránya, a szerológiai választ (HBsAg eltűnése és szerokonveziótól az anti-HBs antitestek megjelenéséig és a HBeAg eltűnésétől és szerokonveziótól az anti-HBe-antitestek megjelenéséig a HBeAg-pozitív betegeknél) mutató betegek aránya és a kiinduláshoz képest mért változás a CPT és a MELD (végstádiumú májbetegség modellje) pontszámokban a májkárosodásban szenvedő betegeknél a B részben.

Vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegek a 4035-ös vizsgálatban, A rész

A kiinduláskor az A részben a betegek 98%-a (91/93) rendelkezett < 20 NE/ml-es HBV DNS-szinttel és 66%-ának (61/93) volt nem kimutatható HBV DNS-szintje. A medián életkor 65 év volt, az alanyok 74%-a volt férfi, 77%-a ázsiai, 16%-a fehér bőrű és 83%-a HBeAg-negatív. A leggyakrabban alkalmazott orális vírusellenes HBV-gyógyszer a tenofovir-dizoproxil ($N = 58$), a lamivudin ($N = 46$), adefovir-dipivoxil ($N = 46$), és az entekavir ($N = 43$) volt. A kiinduláskor a betegek 97%-a, illetve 95%-a rendelkezett GPT (ALAT) $\leq \text{ULN}$ szintekkel a központi laboratóriumi, illetve a 2018 AASLD kritériumok szerint; a Cockcroft–Gault-képlettel számolt medián eGFR 43,7 ml/perc (45,7 ml/perc az 1. kohorszban és 7,32 ml/perc a 2. kohorszban); és a betegek 34%-ánál szerepelt a cirrhosis a kórelőzményben.

A 4035-ös vizsgálat A részének a 24. és a 96. héten mért kezelési eredményeit a 10. táblázat tartalmazza.

10. táblázat: A vesekárosodásban szenvedő betegeknél mért hatásossági paraméterek a 24. és a 96. héten

	1. kohorsz ^a (N = 78)		2. kohorsz ^b (N = 15)		Összesen (N = 93)	
	24. hét	96. hét	24. hét	96. hét	24. hét	96. hét ^d
HBV-DNS^c						
HBV-DNS < 20 NE/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%)
GPT (ALAT)^c						
Normál GPT (ALAT) (Központi laboratórium)	72/78 (92,3%)	64/78 (82,1%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	86/93 (92,5%)	77/93 (82,8%)
Normál GPT (ALAT) (AASLD) ^c	68/78 (87,2%)	58/78 (74,4%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	82/93 (88,2%)	71/93 (76,3%)

a. A rész 1. kohorsz tartalmazta a közepes vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeket

b. A rész 2. kohorsz tartalmazta a hemodialízisben részesülő, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegeket

c. Hiányzó = Sikertelen elemzés

- d. A nevező tartalmaz 12 beteget (11 az 1. kohorszban és 1 a 2. kohorszban), akik idő előtt abbahagyták a vizsgálati gyógyszer szedését
- e. AASLD (American Association of the Study of Liver Diseases) 2018-as kritériumai

Májkárosodásban szenvedő felnőtt betegek a 4035-ös vizsgálatban, B rész

A kiinduláskor a B részben a betegek 100%-a (31/31) rendelkezett < 20 NE/ml-es HBV-DNS-szinttel és 65%-ának (20/31) volt nem kimutatható HBV-DNS-szintje. A medián életkor 57 év volt (19% volt 65 év feletti, az alanyok 68%-a volt férfi, 81%-a ázsiai, 13%-a fehér bőrű és 90%-a HBeAg-negatív. A leggyakrabban alkalmazott orális vírusellenes HBV gyógyszer a tenofovir-dizoproxil (N = 21), a lamivudin (N = 14), az entekavir (N = 14) és az adefovir-dipivoxil (N = 10) volt. Kiinduláskor a betegek 87%-a és 60%-a rendelkezett GPT (ALAT) ≤ ULN szintekkel a központi laboratóriumi, illetve a 2018 AASLD kritériumok szerint; a Cockcroft–Gault-képlettel számolt medián eGFR 98,5 ml/perc volt és a betegek 97%-ánál szerepelt a cirrhosis a kórelőzményben, a medián (tartomány) CPT-pontszám 6 volt (5–10), a medián (tartomány) MELD-pontszám pedig 10 (6–17).

A 4035-ös vizsgálat B részének a 24. és a 96. héten mért kezelési eredményeit a 11. táblázat tartalmazza.

11. táblázat: A májkárosodásban szenvedő betegeknél mért hatásossági paraméterek a 24. és a 96. héten

	B rész (N = 31)	
	24. hét	96. hét ^b
HBV-DNS^a		
HBV-DNS < 20 NE/ml	31/31 (100,0%)	24/31 (77,4%)
GPT (ALAT)^a		
Normál GPT (ALAT) (Központi laboratórium)	26/31 (83,9%)	22/31 (71,0%)
Normál GPT (ALAT) (AASLD) ^c	25/31 (80,6%)	18/31 (58,1%)
CPT és MELD pontszám		
A CPT-pontszám átlagos változás a kiinduláshoz képest (SD)	0 (1,1)	0 (1,2)
A MELD-pontszám átlagos változás a kiinduláshoz képest (SD)	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;

MELD = Végstádiumú májbetegség modellje (Model for End-Stage Liver Disease)

a. Hiányzó = Sikertelen elemzés

b. A nevező tartalmaz 6 beteget, akik idő előtt abbahagyták a vizsgálati gyógyszer szedését

c. AASLD (American Association of the Study of Liver Diseases) 2018-as kritériumai

A lipidekre vonatkozó laboratóriumi eredmények változásai a 4035-ös vizsgálatban

A medián érték kismértékű növekedését figyelték meg a kiindulástól a 24. és a 96. hétig az összkoleszterin-, HDL-koleszterin-, LDL-koleszterin-, a trigliceridszintek és az összkoleszterin-HDL arányában a vese- és májkárosodásban szenvedő betegeknél, ami összhangban van a tenofovir-alafenamidra történő átváltást értékelő más vizsgálatokban megfigyelt eredményekkel (lásd 5.1 rész, a 108-as, a 110-es és a 4018-as vizsgálatokról), miközben az összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, a triglicerid-szintek és az összkoleszterin-HDL-arány kiinduláshoz viszonyított csökkenését figyelték meg a hemodialízisben részesülő, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegeknél a 24. és a 96. héten.

Gyermekek és serdülők

Az 1092-es vizsgálatban a tenofovir-alafenamid hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban értékelték korábban nem kezelt, illetve korábban kezelt, HBV-fertőzésben szenvedő, 12 éves és < 18 éves életkor közötti, ≥ 35 kg testtömegű betegeknél (1. kohorsz; N = 47 tenofovir-alafenamid, N = 23 placebo), illetve 6 éves és < 12 éves életkor közötti, ≥ 25 kg testtömegű betegeknél (2. kohorsz 1. csoport, N = 12 tenofovir-alafenamid, N = 6 placebo). A betegeket napi egyszeri tenofovir-alafenamidra vagy az annak megfelelő placebóra

randomizálták. A kiindulási demográfiai és HBV-betegségjellemzők hasonlóak voltak a két kezelési kar között; 58%-uk fiú, 66%-uk ázsiai és 25%-uk fehér volt; 7%-uk A, 23%-uk B, 24%-uk C és 44%-uk D genotípusú HBV-fertőzésben szenvedett. Összességében 99%-uk volt HBeAg-pozitív. A kiinduláskor a medián HBV-DNS 8,1 log₁₀ NE/ml volt, az átlagos GPT- (ALAT) szint 107 E/l, a medián HBsAg 4,5 log₁₀ NE/ml volt. A korábbi kezeléseik közé tartoztak az orális antivirális szerek (23%), ideértve az entekavirt (N = 10), a lamivudint (N = 12) és a tenofovir-dizoproxilt (N = 3), illetve az interferonokat (15%). A 24 hétig történő kettős vak kezelés (tenofovir-alafenamid vagy placebo) után a betegeket a kezelés megszakítása nélkül átállították nyílt elrendezésű tenofovir-alafenamidra.

Az elsődleges hatásossági végpont azon betegek aránya volt, akik plazma-HBV-DNS-szintje a 24. héten < 20 NE/ml volt. A további hatásossági végpontok közé tartozott a HBV-DNS és a GPT (ALAT) szintjének változása a kiindulási értékekhez képest, a GPT (ALAT) normalizálódása, illetve a HBeAg-eltűnés és szerokonverzió, valamint a HBsAg-eltűnés és szerokonverzió.

Az 1092-es vizsgálat 24. és 48. héten mért kezelési eredményeit a 12. és a 13. táblázat mutatja be.

12. táblázat: Hatásossági paraméterek gyermekeknél és serdülőknél a 24. héten

	TAF			Placebo		
	1. kohorsz (N = 47)	2. kohorsz 1. csoport (N = 12)	Összesen (N = 59)	1. kohorsz (N = 23)	2. kohorsz 1. csoport (N = 6)	Összesen (N = 29)
HBV-DNS						
HBV-DNS < 20 NE/ml ^a	10/47 (21%)	1/12 (8%)	11/59 (19%)	0/23 (0%)	0/6 (0%)	0/29 (0%)
A HBV-DNS (log ₁₀ NE/ml) átlagos (SD) változása a kiinduláshoz képest	-5,04 (1,544)	-4,76 (1,466)	-4,98 (1,520)	-0,13 (0,689)	0,00 (0,346)	-0,10 (0,636)
GPT (ALAT)						
A GPT (ALAT) (E/l) átlagos (1. né., 3. né.) változása a kiinduláshoz képest	-32,0 (-63,0; -13,0)	-29,0 (-81,0; -5,5)	-32,0 (-65,0; -7,0)	1,0 (-10,0; 25,0)	-12,0 (-22,0; -2,0)	-2,5 (-15,0; 22,0)
Normalizálódott GPT (ALAT) (központi laboratórium) ^{a,b}	28/42 (67%)	7/10 (70%)	35/52 (67%)	1/21 (5%)	0/6	1/27 (4%)
Normalizálódott GPT (ALAT) (AASLD) ^{a,c,d}	20/46 (44%)	5/10 (50%)	25/56 (45%)	0/22	0/6	0/28 (0%)
Szerológia^e						
HBeAg eltűnés és szerokonverzió ^{a,f}	3/46 (7%)	1/12 (8%)	4/58 (7%)	1/23 (4%)	0/6 (0%)	1/29 (3%)

TAF = tenofovir-alafenamid

- Hiányzó = sikertelenség elemzése
- A GPT- (ALAT) normalizáció elemzéséhez alkalmazott betegcsoportba csak olyan betegek tartoztak, akiknek a GPT- (ALAT) értéke a központi laboratórium ULN-tartománya fölött volt a kiinduláskor. A központi laboratórium GPT- (ALAT) ULN-értékei a következők: 34 E/l 2 éves és idősebb lányok vagy 1–9 éves fiúk esetén, illetve 43 E/l 9 évesnél idősebb fiúk esetén.
- A GPT- (ALAT) normalizáció elemzéséhez alkalmazott betegcsoportba csak olyan betegek tartoztak, akiknek a GPT- (ALAT) értéke az AASLD-kritériumok ULN-értéke fölött volt (30 E/l fiúk és lányok esetén a gyermekgyógyászati résztvevők számára megállapított tartomány alapján) a kiinduláskor.
- American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) kritériumok.
- Egyik csoportban sem tapasztalt egy beteg sem HBsAg-eltűnést vagy szerokonverziót a 24. héten.
- A szerológiai elemzéshez alkalmazott betegcsoportba csak olyan betegek tartoztak, akik a kiinduláskor antigén- (HBeAg) pozitívak és antitest- (HBeAb) negatívak voltak, vagy az utóbbi értékük hiányzott.

13. táblázat: Hatásossági paraméterek gyermekeknél és serdülőknél a 48. héten

	TAF			Váltás placebóról TAF-ra		
	1. kohorsz (N = 47)	2. kohorsz 1. csoport (N = 12)	Összesen (N = 59)	1. kohorsz (N = 23)	2. kohorsz 1. csoport (N = 6)	Összesen (N = 29)
HBV-DNS						
HBV-DNS < 20 NE/ml ^a	19/47 (40%)	3/12 (25%)	22/59 (37%)	5/23 (22%)	1/6 (17%)	6/29 (21%)
A HBV-DNS (log ₁₀ NE/ml) átlagos (SD) változása a kiinduláshoz képest	-5,65 (1,779)	-5,88 (0,861)	-5,70 (1,626)	-5,06 (1,703)	-4,16 (2,445)	-4,88 (1,867)
GPT (ALAT)						
A GPT (ALAT) (E/l) átlagos (1. né., 3. né.) változása a kiinduláshoz képest	-38,0 (- 70,0; -12,0)	-30,0 (- 82,0; -2,5)	-37,0 (- 70,0; -8,0)	-26,0 (- 55,0; -9,0)	-30,5 (- 53,0; -12,0)	-26 (- 54,0; - 12,0)
Normalizálódott GPT (ALAT) (központi laboratórium) ^{a,b}	33/42 (79%)	7/10 (70%)	40/52 (77%)	13/21 (62%)	4/6 (67%)	17/27 (63%)
Normalizálódott GPT (ALAT) (AASLD) ^{a,c,d}	25/46 (54%)	5/10 (50%)	30/56 (54%)	9/22 (41%)	2/6 (33%)	11/28 (39%)
Szerológia^e						
HBeAg eltűnés és szerokonverzió ^{a,f}	7/46 (15%)	3/12 (25%)	10/58 (17%)	2/23 (9%)	0/6 (0%)	2/29 (7%)

TAF = tenofovir-alafenamid

- Hiányzó = sikertelenség elemzése
- A GPT- (ALAT) normalizáció elemzéséhez alkalmazott betegcsoportba csak olyan betegek tartoztak, akiknek a GPT- (ALAT) értéke a központi laboratórium ULN-tartománya fölött volt a kiinduláskor. A központi laboratórium GPT- (ALAT) ULN-értékei a következők: 34 E/l 2 éves és idősebb lányok vagy 1–9 éves fiúk esetén, illetve 43 E/l 9 évesnél idősebb fiúk esetén.
- A GPT- (ALAT) normalizáció elemzéséhez alkalmazott betegcsoportba csak olyan betegek tartoztak, akiknek a GPT- (ALAT) értéke az AASLD-kritériumok ULN-értéke fölött volt (30 E/l fiúk és lányok esetén a gyermekgyógyászati résztvevők számára megállapított tartomány alapján) a kiinduláskor.
- American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) kritériumok.
- Egyik csoportban sem tapasztalt egy beteg sem HBeAg-eltűnést vagy szerokonverziót a 48. héten.
- A szerológiai elemzéshez alkalmazott betegcsoportba csak olyan betegek tartoztak, akik a kiinduláskor antigén- (HBeAg) pozitívak és antitest- (HBeAb) negatívak voltak, vagy az utóbbi értékük hiányzott.

A csontásványianyag-sűrűség mutatóinak változásai az 1092-es vizsgálatban

A tenofovir-alafenamiddal és placebóval kezelt betegek körében a BMD átlagos százalékos emelkedése a kiindulástól a 24. hétig a lumbalis gerincen sorrendben +1,6% (N = 48) és +1,9% (N = 23) volt, illetve a teljes testre nézve sorrendben +1,9% (N = 50) és +2,0% (N = 23) volt. A 24. héten a BMD Z-pontszámok átlagos változása a kiindulástól +0,01 és -0,07 volt a lumbalis gerincen, valamint -0,04 és -0,04 a teljes testre nézve a tenofovir-alafenamid, illetve a placebo csoportban.

A nyílt elrendezésű szakaszban a BMD átlagos százalékos emelkedése a kiindulástól a 48. hétig +3,8% (N = 52) volt a lumbalis gerincen és +3,0% (N = 54) a teljes testre nézve azoknál a betegeknél, akik továbbra is tenofovir-alafenamid-kezelést kaptak, szemben a +2,8%-os (N = 27) és +3,7%-os (N = 27) értékekkel azoknál a betegeknél, akik a 24. héten váltottak placebóról tenofovir-alafenamidra. A 48. héten a BMD Z-pontszámok átlagos változása a kiindulástól -0,05 volt a lumbalis gerincen és -0,15 volt a teljes testre nézve azoknál a betegeknél, akik továbbra is tenofovir-alafenamid-kezelést kaptak, szemben a -0,12 és -0,07 értékekkel azoknál a betegeknél, akik tenofovir-alafenamidra váltottak.

A lumbalis gerincnél és a teljes testnél a 24. és a 48. héten tapasztalt 4%-os vagy nagyobb mértékű BMD-csökkenést a 14. táblázat mutatja be.

14. táblázat: A csontásványianyag-sűrűség 4%-os vagy nagyobb mértékű csökkenése gyermekeknél és serdülőknél a 24. és a 48. héten (teljes test/lumbalis gerinc DXA elemzési csoport)

	TAF			Váltás placebóról TAF-ra a 24. héten		
	1. kohorsz (N = 44 ^a)	2. kohorsz 1. csoport (N = 12)	Összesen (N = 56)	1. kohorsz (N = 21)	2. kohorsz 1. csoport (N = 6)	Összesen (N = 27)
24. hét						
Teljes test, legalább 4%-os csökkenés ^b	0/39	1/11 (9,1%)	1/50 (2,0%)	0/18	0/5	0/23
Lumbalis gerinc, legalább 4%-os csökkenés ^c	0/37	3/11 (27,3%)	3/48 (6,3%)	0/18	0/5	0/23
48. hét						
Teljes test, legalább 4%-os csökkenés ^b	1/42 (2,4%)	0/12	1/54 (1,9%)	1/21 (4,8%)	0/6	1/27 (3,7%)
Lumbalis gerinc, legalább 4%-os csökkenés ^c	0/40	2/12 (16,7%)	2/52 (3,8%)	0/21	1/6 (16,7%)	1/27 (3,7%)

TAF = tenofovir-alafenamid

A nevező azon betegek száma, akiknél nem hiányoznak a kiindulás utáni értékek.

- N = 42 a lumbalis gerinc DXA elemzési csoportban az 1. kohorsz TAF-betegeinél
- A teljes test DXA elemzési csoportba csak olyan betegeket választottak be, akiknél nem hiányzott a teljes test csontásványianyag-sűrűség-értéke a kiinduláskor.
- A lumbalis gerinc DXA elemzési csoportba csak olyan betegeket választottak be, akiknél nem hiányzott a lumbalis gerinc csontásványianyag-sűrűség-értéke a kiinduláskor.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő felnőtt betegeknél a tenofovir-alafenamid éhgyomorra történő orális alkalmazását követően a tenofovir-alafenamid csúcskoncentrációját a plazmában 0,48 órával a dózis bevétele után figyelték meg. Krónikus hepatitis B-fertőzött betegeknél végzett 3. fázisú populáció-farmakokinetikai elemzés alapján az átlagos dinamikus egyensúlyi állapot AUC_{0-24} -értéke a tenofovir-alafenamid (n = 698) esetében $0,22 \mu\text{g} \times \text{h}/\text{ml}$, a tenofovir (n = 856) esetében pedig $0,32 \mu\text{g} \times \text{h}/\text{ml}$ volt. A dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} a tenofovir-alafenamid esetében 0,18, a tenofovir esetében pedig 0,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ volt. Az éhgyomorra való bevételhez képest a tenofovir-alafenamid egyszeri dózisének nagy zsírtartalmú étkezéssel történő alkalmazása a tenofovir-alafenamid expozíciójának 65%-os növekedését eredményezte.

Eloszlás

A tenofovir-alafenamid kötődése az emberi plazmafehérjékhez a klinikai vizsgálatok során gyűjtött mintákban körülbelül 80%-os volt. A tenofovir kötődése az emberi plazmafehérjékhez kisebb mint 0,7%-os, és a 0,01–25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ -es tartományban független a koncentrációtól.

Biotranszformáció

A metabolizmus a tenofovir-alafenamid fő eliminációs útvonala emberben, és egy orális dózis > 80%-ának eliminálásáért felel. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a tenofovir-alafenamidot májsejtekben a karboxilészteráz-1, a perifériás vér mononukleáris sejteiben és a makrofágokban pedig a katepszin A metabolizálja tenofovorrá (a fő metabolittá). *In vivo* a tenofovir-alafenamid a sejtekben hidrolizálódik tenofovorrá (a fő metabolittá), amely az aktív metabolittá, tenofovir-difoszfáttá foszforilálódik.

A tenofovir-alafenamidot *in vitro* nem metabolizálja a CYP1A2, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19, illetve a CYP2D6 enzim. A tenofovir-alafenamidot minimális mértékben metabolizálja a CYP3A4 enzim.

Elimináció

Az intakt tenofovir-alafenamid vesén keresztüli kiválasztódása kisebb jelentőségű eliminációs útvonal, a dózis < 1%-a eliminálódik vizelettel. A tenofovir-alafenamid főként tenofovírrá metabolizálódás után eliminálódik. A tenofovir-alafenamid és a tenofovir medián felezési ideje a plazmában 0,51, illetve 32,37 óra. A tenofovir a vesén keresztül eliminálódik a szervezetből, mind glomeruláris filtráció, mind aktív tubuláris szekréció útján.

Linearitás/nem linearitás

A tenofovir-alafenamid expozíciója a 8–125 mg-os dózistartományban arányos a dózissal.

Farmakokinetika különleges betegcsoportok esetében

Életkor, nem és etnikai hovatartozás

Nem azonosítottak életkor, illetve etnikai hovatartozás következtében fellépő, klinikailag releváns farmakokinetikai különbségeket. A nemek közötti farmakokinetikai különbségek klinikailag nem tekinthetők relevánsnak.

Májkárosodás

Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a tenofovir-alafenamid és a tenofovir teljes plazmakoncentrációja alacsonyabb, mint a normál májfunkcióval rendelkező betegeknél. Fehérjekötődésre való korrigálásakor a nem kötött (szabad) tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációja súlyos fokú májkárosodás és normál májfunkció esetén hasonló.

Vesekárosodás

A tenofovir-alafenamid vizsgálataiban nem figyeltek meg klinikailag releváns különbségeket a tenofovir-alafenamid, illetve a tenofovir farmakokinetikája szempontjából az egészséges betegek és a súlyos fokú vesekárosodásban szenvedők (becsült CrCl > 15, de < 30 ml/perc) között (15. táblázat).

A tenofovir expozíciója lényegesen magasabb volt az ESRD-ben szenvedő, krónikus hemodialízisben részesülő betegek esetében (becsült kreatinin-clearance < 15 ml/perc), akik tenofovir-alafenamidot (N = 5) kaptak, mint az ép vesefunkciójú betegeknél (15. táblázat). Hosszú időn át hemodializált, ESRD-ben szenvedő betegeknél nem figyeltek meg klinikailag releváns különbségeket a tenofovir-alafenamid farmakokinetikájában az ép vesefunkciójú alanyokhoz képest.

15. táblázat: A tenofovir-alafenamid és metabolitja, a tenofovir farmakokinetikája vesekárosodásban szenvedő betegeknél, ép vesefunkciójú betegekkel összehasonlítva

	AUC (mikrogramm•óra/ml) Középérték (CV%)		
	Normális vesefunkció ≥ 90 ml/perc (N = 13) ^b	Súlyos fokú vesekárosodás 15–29 ml/perc (N = 14) ^b	ESRD hemodialízissel < 15 ml/perc (N = 5) ^c
Tenofovir-alafenamid	0,27 (49,2) ^d	0,51 (47,3) ^d	0,30 (26,7) ^e
Tenofovir	0,34 (27,2) ^d	2,07 (47,1) ^d	18,8 (30,4) ^f

CV = variációs együttható

a Cockcroft–Gault-módszerrel.

b A PK-t egyszeri 25 mg tenofovir-alafenamid-dózissal mérték fel ép vesefunkciójú és súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a GS-US-120-0108 vizsgálatban.

c A PK-t a hemodialízis előtt, 25 mg tenofovir-alafenamid többszöri adagolása után mérték fel 5 HBV-fertőzött betegnél a GS-US-320-4035 vizsgálatban. Ezeknek a betegeknél a medián kiindulási eGFR-értéke a Cockcroft–Gault-módszer szerint 7,2 ml/perc volt (tartomány: 4,8–12,0).

- d AUC_{inf}
 e AUC_{utolsó}.
 f AUC_{tau}.

Gyermekek és serdülők

A tenofovir-alafenamid és metabolitja, a tenofovir dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikáját HBV-fertőzésben szenvedő, 12 éves és < 18 éves életkor közötti, ≥ 35 kg testtömegű, valamint 6 éves és < 12 éves életkor közötti, ≥ 25 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél értékelték (16. táblázat).

16. táblázat: A tenofovir-alafenamid és metabolitja, a tenofovir farmakokinetikája 6 éves és < 18 éves életkor közötti gyermekeknél és serdülőknél, illetve felnőtteknél

Paraméter átlag (CV%)	6 éves és < 12 éves életkor közötti, ≥ 25 kg testtömegű ^a		12 éves és < 18 éves életkor közötti, ≥ 35 kg testtömegű ^a		Felnőttek ^b	
	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir
C _{max} (µg/ml)	0,185 (77,7)	0,017 (19,7)	0,169 (80,9)	0,015 (27,4)	0,178 (53,4)	0,017 (35,2)
AUC _{tau} (µg×óra/ml)	0,206 (61,3)	0,298 (23,1)	0,215 (91,3)	0,251 (23,6)	0,216 (66,6)	0,322 (31,5)
C _{mélyponti} (µg/ml)	NA	0,010 (29,5)	NA	0,009 (25,6)	NA	0,011 (33,0)

CV = variációs együttható; TAF = tenofovir-alafenamid; NA = nem alkalmazható

- a. Populációs PK-származtatott paraméterek az 1092-es vizsgálatból (6 éves és < 12 éves életkor közötti, ≥ 25 kg testtömegű betegek, N = 12; 12 éves és < 18 éves életkor közötti, ≥ 35 kg testtömegű betegek, N = 47).
 b. Populációs PK-származtatott paraméterek a 108-as és a 110-es vizsgálatból (TAF: N = 698, Tenofovir: N = 856).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokkal és kutyákkal végzett nem klinikai vizsgálatokban a csont és a vese bizonyult elsődleges toxicitási célszervnek. A csonttoxicitás csökkent csontsűrűségként jelentkezett patkányoknál és kutyáknál, legalább négyszer nagyobb tenofovir-expozíció mellett, mint ami a tenofovir-alafenamid alkalmazása után várható. Minimális mértékű hisztiocitabeszűrődést észleltek kutyák szemében, körülbelül 4-szer nagyobb tenofovir-alafenamid-expozíció, illetve 17-szer nagyobb tenofovir-expozíció mellett, mint ami a tenofovir-alafenamid alkalmazása után várható.

A tenofovir a hagyományos genotoxicitási vizsgálatokban nem volt mutagén vagy klasztogén.

Mivel patkányoknál és egereknél tenofovir-alafenamid alkalmazása után alacsonyabb a tenofovir-expozíció, mint tenofovir-dizoproxil alkalmazása után, karcinogénitási vizsgálatokat és patkányokkal egy peri-posztntális vizsgálatot végeztek csak tenofovir-dizoproxil alkalmazásával. Hagyományos vizsgálatokban nem találtak embereket fenyegető különleges veszélyeket a karcinogén potenciál szempontjából tenofovir-dizoproxil-fumarát alkalmazása mellett, illetve reprodukciós és fejlődési szempontból toxicitást tenofovir-dizoproxil-fumarát vagy tenofovir-alafenamid alkalmazása mellett. Patkányokkal és nyulakkal végzett reproduktív toxicitási vizsgálatok nem mutattak pázásra, fertilitásra, vemhességre, illetve magzati paraméterekre kifejtett hatásokat. A tenofovir-dizoproxil azonban csökkentette az utódok életképességi indexét és testsúlyát egy peri-posztntális toxicitási vizsgálatban, amelyben az anyaállatra nézve toxikus dózissokat alkalmaztak. Egy egerekkel végzett hosszú távú, orális karcinogénitási vizsgálat duodenalis tumorok alacsony incidenciáját mutatta, ami valószínűleg a nagy, 600 mg/ttkg/nap dózis mellett a gasztrointesztinális traktusban kialakuló magas lokális koncentrációkkal függ össze. A daganatképződés mechanizmusa egerekben, illetve a potenciális jelentőség embereknél bizonytalan.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz (E460(i))
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Polivinil-alkohol (E1203)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Talkum (E553b)
Sárga vasoxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem releváns.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Az eredeti csomagolásban tárolandó a nedvességtől való védelem érdekében. A tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilén, végtelenített menetes, gyermekbiztos kupakkal és indukciós alumínium zárófoliával rendelkező, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály. Minden tartály szilikagél nedvességmegkötő anyagot és poliészter vattát tartalmaz.

A következő kiszerelések állnak rendelkezésre: 1 darab, 30 filmtablettát tartalmazó tartály, dobozban, valamint 3 darab, összesen 90 (egyenként 30) filmtablettát tartalmazó tartály, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1154/001

EU/1/16/1154/002

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. január 09.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. december 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található:
<http://www.ema.europa.eu>.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vemlidy 25 mg filmtabletta
tenofovir-alafenamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-fumarátot tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. **További információért lásd a betegtájékoztatót.**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta.

90 (3 tartályban 30) filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

Ne nyelje le a nedvességmegkötő anyagot.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti csomagolásban tárolandó, a nedvességtől való védelem érdekében. A tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1154/001 30 filmtabletta
EU/1/16/1154/002 90 (3 tartályban 30) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Vemlidy [Csak a külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Vemlidy 25 mg filmtabletta tenofovir-alafenamid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vemlidy, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vemlidy szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vemlidy-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vemlidy-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Ha a Vemlidy-t az Ön gyermekének írták fel, felhívjuk figyelmét arra, hogy az ebben a betegtájékoztatóban található valamennyi információ az Ön gyermekének szól (ebben az esetben az „Ön” helyett az „Ön gyermeke” értendő).

1. Milyen típusú gyógyszer a Vemlidy, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Vemlidy hatóanyaga a *tenofovir-alafenamid*. Ez egy *vírusellenes gyógyszer*, úgynevezett *nukleotid-reverztranszkriptáz-inhibitor* (NtRTI).

A Vemlidy felnőttek és 6 éves vagy idősebb, legalább 25 kg testtömegű gyermekek és serdülők **krónikus (hosszan tartó) hepatitisz B-fertőzésének kezelésére** szolgál. A hepatitisz B a májat érintő fertőzés, amelyet a hepatitisz B-vírus okoz. A hepatitisz B-fertőzésben szenvedő betegeknél ez a gyógyszer úgy kezeli a fertőzést, hogy megakadályozza a vírus szaporodását.

2. Tudnivalók a Vemlidy szedése előtt

Ne szedje a Vemlidy-t

- **ha allergiás** a tenofovir-alafenamidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

→ Amennyiben ez igaz Önre, **ne vegye be a Vemlidy-t, és azonnal beszéljen kezelőorvosával.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- **Ügyeljen arra, hogy ne fertőzzön meg más embereket hepatitisz B-vel.** A gyógyszer szedése alatt is megfertőzhet másokat. Ez a gyógyszer nem csökkenti a hepatitisz B nemi érintkezés útján vagy vérrel történő átjutásának kockázatát. Továbbra is óvintézkedéseket kell tennie ennek elkerülésére. Beszélje meg kezelőorvosával az annak elkerüléséhez szükséges óvintézkedéseket, hogy másokat megfertőzzön.

- **Mondja el kezelőorvosának, ha kórelőzményeiben májbetegség szerepel.** A hepatitisz B miatt vírusellenes gyógyszerekkel kezelt májbetegeknél nagyobb a kockázata a súlyos és potenciálisan halálos májszövődményeknek. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie az Ön májműködésének ellenőrzésére.
- **Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha vesebetegsége volt, vagy ha a vizsgálatok veseproblémákat mutattak a kezelés előtt vagy alatt.** A Vemlidy-kezelés elkezdése előtt és a kezelés alatt kezelőorvosa vér- vagy vizeletvizsgálatokat rendelhet el a veseműködés figyelése érdekében.
- **Beszéljen kezelőorvosával, ha hepatitisz C- vagy D-fertőzése is van.** Ezt a gyógyszert nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél a hepatitisz B-fertőzés mellett hepatitisz C- vagy D-fertőzés is fennáll.
- **Beszéljen kezelőorvosával, ha HIV-fertőzése is van.** Ha Ön nem biztos abban, hogy HIV-fertőzött-e, akkor a kezelőorvosának fel kell ajánlania a HIV-tesztet, mielőtt Ön elkezdene ennek a gyógyszernek a szedését a hepatitisz B kezelésére.

→ Amennyiben ezek bármelyike igaz Önre, akkor **beszéljen kezelőorvosával, mielőtt bevinné a Vemlidy-t.**

A Vemlidy hosszú időn át történő szedése alatt fennáll a veseproblémák előfordulásának lehetősége (lásd *Figyelmeztetések és óvintézkedések*).

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 6 évesnél fiatalabb vagy 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek. Ezt a gyógyszert nem vizsgálták 6 évesnél fiatalabb vagy 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél.

Csontproblémák. A csonttömeg csökkenéséről számoltak be néhány gyermeknél és serdülőnél, aki Vemlidy-t kapott. Az, hogy ennek milyen hatásai vannak a gyermekeknél a csontok hosszú távú egészségére és később a csonttörések kockázatára, még bizonytalan. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezt az esetleges kockázatot. Mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen csontfájdalom vagy törés lép fel.

Egyéb gyógyszerek és a Vemlidy

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. A Vemlidy kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel. Ez azt eredményezheti, hogy a Vemlidy vagy más gyógyszerek mennyisége megváltozik a vérben. Ez megakadályozhatja gyógyszerei megfelelő hatását, illetve az esetleges mellékhatások rosszabbodhatnak.

A hepatitisz B-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek

Nem szabad ezt a gyógyszert egyidejűleg szednie az alábbi hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekkel:

- **tenofovir-alafenamid,**
- **tenofovir-dizoproxil,**
- **adefovir-dipivoxil.**

Más típusú gyógyszerek

Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön az alábbiakat szedi:

- bakteriális fertőzések, köztük tüdőgümőkór (tbc) kezelésére alkalmazott, az alábbiakat tartalmazó **antibiotikumokat**:
 - rifabutin, rifampicin vagy rifapentin;
- **HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott antivirális gyógyszereket, például:**
 - ritonavirrel vagy kobicisztáttal felerősített darunavir, lopinavir vagy atazanavir;

- epilepszia kezelésére alkalmazott **görcsroham elleni szereket**, például:
 - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál vagy fenitoin;
- depresszió és szorongás kezelésére alkalmazott, az alábbi tartalmazó **gyógynövénykészítményeket**:
 - közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*);
- gombás fertőzések kezelésére alkalmazott, az alábbiakat tartalmazó **gombaellenes gyógyszereket**:
 - ketokonazol vagy itrakonazol.

→ Mondja el kezelőorvosának, ha ezeket alkalmazza, vagy más gyógyszereket szed.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha teherbe esik.
- **Tilos szoptatnia a Vemlidy-vel történő kezelés ideje alatt.** Javasolt a szoptatás kerülése, hogy megelőzze a tenofovir-alafenamid, illetve a tenofovir csecsemőbe jutását az anyatej által.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vemlidy szédülést okozhat. Ha a Vemlidy szedése közben szédülést tapasztal, akkor ne vezessen, és ne használjon semmilyen szerszámot vagy gépet.

A Vemlidy laktózt tartalmaz.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Vemlidy nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Vemlidy-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja **naponta egyszer egy tablettá, étkezés közben.** Annak érdekében, hogy a szervezetben a megfelelő hatóanyagszintet érje el, a legjobb, ha étkezés közben veszi be a Vemlidy-t. A kezelést addig kell folytatni, amíg kezelőorvosa mondja. Ez általában legalább 6–12 hónapot jelent, de a kezelés sok éven át is tarthat.

Ha az előírtnál több Vemlidy-t vett be

Ha a Vemlidy ajánlott adagjánál véletlenül többet vesz be, akkor fokozódhat a gyógyszer lehetséges mellékhatásainak kockázata (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*).

Azonnal keresse fel kezelőorvosát vagy a legközelebbi sürgősségi osztályt tanácsért. Legyen Önnél a gyógyszer tartálya, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Vemlidy-t

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen adagot sem. Ha kihagyott egy adagot, akkor számolja ki, hogy mennyi idő telt el azóta, hogy be kellett volna vennie.

- **Ha kevesebb mint 18 óra telt el** a Vemlidy bevételének szokásos időpontja óta, akkor vegye be minél hamarabb, majd a következő adagot a szokásos időpontban vegye be.
- **Ha több mint 18 óra eltelt** a Vemlidy bevételének szokásos időpontja óta, akkor ne vegye be a kihagyott adagot. A következő adag bevételével várja meg a szokásos időpontot. **Ne vegyen be kétszeres adagot** a kihagyott tablettá pótlására.

Ha a Vemlidy bevételét követő 1 órán belül hány, vegyen be egy újabb tablettát. Nem kell bevennie újabb tablettát, ha több mint 1 órával a Vemlidy bevétele után hány.

Ha idő előtt abbahagyja a Vemlidy szedését

Ne hagyja abba a Vemlidy szedését kezelőorvosa javaslata nélkül. A Vemlidy szedésének idő előtti abbahagyása következtében hepatitisz B-fertőzése rosszabbodhat. Előrehaladott májbetegségben vagy májsugorodásban szenvedő egyes betegeknél ez életveszélyes lehet. Ha abbahagyja ennek a gyógyszernek a szedését, akkor több hónapon át rendszeres egészségügyi és vérvizsgálatokra lesz szükség hepatitisz B-fertőzésének ellenőrzése érdekében.

- **Beszéljen kezelőorvosával**, mielőtt bármilyen okból abbahagyná a gyógyszer szedését, különösen akkor, ha valamilyen mellékhatást tapasztal, vagy más megbetegedésben szenved.
- **Azonnal számoljon be kezelőorvosának** minden új vagy szokatlan tünetről a kezelés abbahagyása után, különösen azokról a tünetekről, amelyeket a hepatitisz B-fertőzésnek tulajdonít.
- **Beszéljen kezelőorvosával**, mielőtt újra elkezdené a Vemlidy tabletták szedését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori (10 beteg közül 1-nél többet érinthet):

- fejfájás.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- hasmenés,
- hányás,
- hányinger,
- szédülés,
- gyomorfájás,
- ízületi fájdalom (*arthralgia*),
- kiütés,
- viszketés,
- puffadásérzés,
- bélgázképződés,
- fáradtság.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- az arc, az ajak, a nyelv és a torok vizenyője (*angioödéma*);
- csalánkiütés (*urtikária*).

A vizsgálatok az alábbiakat mutathatják ki:

- egy májenzim (glutámát-piruvát transzamináz/GPT) megemelkedett szintje a vérben.

→ Ha ezen mellékhatások bármelyike komollyá válik, mondja el kezelőorvosának.

A hepatitisz B-fertőzés kezelése során növekedhet a testsúly, megemelkedhetnek az éhomi vérszűr-és/vagy vércukorszintek. Orvosa vizsgálatokat fog végezni a változások követése érdekében.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vemlidy-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az eredeti csomagolásban tárolja, hogy nedvességtől védje. Tartsa a tartályt szorosan lezárva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vemlidy?

A készítmény **hatóanyaga** a *tenofovir-alafenamid*. Minden egyes Vemlidy filmtabletta 25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-fumarátot tartalmaz.

Egyéb összetevők:

Tablettamag:

Laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz (E460(i)), kroszkarmellóz-nátrium (E468), magnézium-sztearát (E470b).

Filmbevonat:

poli(vinil-alkohol) (E1203), titán-dioxid (E171), makrogol (E1521), talkum (E553b), sárga vasoxid (E172).

Milyen a Vemlidy külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Vemlidy filmtabletta sárga, kerek, egyik oldalán nyomtatott (vagy jelölt) „GSI” jelzéssel, másik oldalán „25” jelzéssel. 30 tablettát tartalmazó tartályokban kerül forgalmazásra (szilikagél

páramegkötővel, amelyet a tartályban kell tartani, hogy megvédje a tablettákat). A szilikagél páramegkötő külön tasakban vagy tartóban van, és azt nem szabad lenyelni.

A következő kiszerelések állnak rendelkezésre: 1 darab, 30 filmtablettát tartalmazó tartály, külső dobozban, valamint 3 darab, összesen 90 (egyenként 30) filmtablettát tartalmazó tartály, külső dobozban. Előfordulhat, hogy nem minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel.: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.