

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vemlidy 25 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra tenofoviro alafenamido fumarato, atitinkančio 25 mg tenofoviro alafenamido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 95 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Geltonos, apvalios 8 mm skersmens plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – „25“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Vemlidy skirtas lėtiniam hepatitui B (LHB) gydyti suaugusiesiems ir paaugliams (12 metų ir vyresniems, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg) (žr. 5.1 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis LHB gydymo patirties.

#### Dozavimas

Suaugusiesiems ir paaugliams (12 metų ir vyresniems, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg): po vieną tabletę kartą per parą.

#### *Gydymo nutraukimas*

Nutraukti gydymą gali reikėti (žr. 4.4 skyrių):

- Ciroze nesergantiems pacientams, kurių HBeAg tyrimo rezultatas teigiamas, gydymas skiriamas ne trumpiau kaip 6–12 mėnesių po HBe serokonversijos (HBeAg antigenai dingę, HBV DNR dingusi, o antikūnų prieš HBe randama) patvirtinimo arba iki HBs serokonversijos, arba kol vaistas nepraranda veiksmingumo (žr. 4.4 skyrių). Nutraukus gydymą patartina reguliariai pakartotinai atlikti tyrimus, siekiant nustatyti virusologinį atkrytį.
- Ciroze nesergantiems pacientams, kurių HBeAg tyrimo rezultatas neigiamas, gydymas tęsiamas bent iki HBs serokonversijos arba iki vaisto neveiksmingumo įrodymų. Vaisto vartojant ilgai (daugiau kaip 2 metus) patartina reguliariai atlikti tyrimus, siekiant nustatyti, ar pasirinktas gydymas tebėra tinkamas pacientui.

### *Praleista dozė*

Jeigu pacientas praleido dozę, o po jos įprasto vartojimo laiko praėjo ne daugiau nei 18 valandų, pacientas turi išgerti šį vaistinį preparatą kiek galima greičiau ir vartoti kitą dozę įprastu metu. Jeigu po įprasto dozės vartojimo laiko praėjo daugiau nei 18 valandų, pacientas turi nevartoti praleistos dozės ir vartoti kitą dozę įprastu metu.

Jeigu pacientas vemia per 1 valandą po šio vaistinio preparato vartojimo, jam reikia išgerti dar vieną tabletę. Jeigu pacientas vemia praėjus daugiau nei 1 valandai po šio vaistinio preparato vartojimo, dar vienos tabletės jam vartoti nereikia.

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyvi žmonės*

65 metų ir vyresniems pacientams šio vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Suaugusiesiems ar paaugliams (ne jaunesniems kaip 12 metų ir sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg), kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas (KrKl)  $\geq 15$  ml/min., arba pacientams, kurių KrKl  $< 15$  ml/min. ir kuriems atliekama hemodializė, šio vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia.

Hemodializės dienomis šis vaistinis preparatas vartojamas baigus hemodializę (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių KrKl  $< 15$  ml/min., bet hemodializė jiems neatliekama, vaisto dozavimo rekomendacijų nėra (žr. 4.4 skyrių).

#### *Kepenų veiklos sutrikimas*

Pacientams, kurie serga kepenų funkcijos sutrikimu, šio vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### *Vaikų populiacija*

Vemlidy saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų ir  $< 35$  kg sveriantiems vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Vemlidy plėvele dengtas tabletes reikia vartoti su maistu (žr. 5.2 skyrių).

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### Hepatito B viruso (HBV) perdavimas

Pacientams reikia nurodyti, kad šis vaistinis preparatas neapsaugo nuo rizikos užkrėsti HBV kitų asmenų lytinių santykių metu ar per kraują. Būtina ir toliau imtis tinkamų atsargumo priemonių.

### Pacientai, sergantys dekompensuota kepenų liga

Apie tenofoviro alafenamido saugumą ir veiksmingumą HBV infekuotiems pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų liga, arba sergantiems kepenų liga, kuriems nustatytas  $> 9$  laipsnis (t. y. C klasė) pagal Child-Pugh-Turcotte (CPT) skalę, duomenų yra nedaug. Tokiems pacientams gali kilti didesnė rizika patirti sunkių su kepenimis arba inkstais susijusių nepageidaujamų reakcijų. Todėl šios populiacijos pacientams reikia atidžiai stebėti kepenų, tulžies ir inkstų rodmenis (žr. 5.2 skyrių).

## Hepatito paūmėjimas

### *Pablogėjimas gydymo metu*

LHB spontaniškai paūmėja gana dažnai; tai pasireiškia padidėjusia alaninaminotransferazės (ALT) koncentracija serume. Pradėjus antivirusinį gydymą, kai kurių pacientų serume gali padidėti ALT koncentracija. Pacientams, sergantiems kompensuota kepenų liga, toks ALT koncentracijos serume padidėjimas paprastai nėra lydimas bilirubino koncentracijos serume padidėjimo arba kepenų dekomensacijos. Ciroze sergantiems pacientams po hepatito paūmėjimo gali kilti didesnė kepenų dekomensacijos rizika, todėl gydymo metu juos būtina atidžiai stebėti.

### *Pablogėjimas nutraukus gydymą*

Gauta pranešimų apie ūminius hepatito paūmėjimus pacientams, nutraukusiems gydymą nuo LHB. Tokie paūmėjimai paprastai susiję su HBV DNR koncentracijos plazmoje padidėjimu. Dauguma atvejų būklė pagerėja savaime, tačiau nutraukus LHB gydymą gali kilti sunkių paūmėjimų, įskaitant pasibaigusius mirtimi. Ne trumpiau nei 6 mėnesius po LHB gydymo nutraukimo kartotiniaisi intervalais reikia tirti kepenų funkciją stebint klinikinius ir laboratorinius rodiklius. Esant poreikiui, LHB gydymas gali būti atnaujinamas.

Pacientams, sergantiems pažengusia kepenų liga ar ciroze, gydymo nutraukti nerekomenduojama, nes po gydymo pasireiškiantis hepatito paūmėjimas gali sukelti kepenų dekomensaciją. Kepenų būklės pablogėjimai būna ypač sunkūs ir kartais mirtini pacientams, sergantiems dekomensuota kepenų liga.

## Inkstų funkcijos sutrikimas

### *Pacientai, kurių kreatinino klirensas < 30 ml/min.*

Tenofoviro alafenamido skyrimo kartą per parą pacientams, kurių  $KrKl \geq 15$  ml/min. ir  $< 30$  ml/min., informacija pagrįsta atviro klinikinio tyrimo veiksmingumo ir saugumo duomenimis, gautais 96 savaitę po kitų antivirusinių vaistinių preparatų pakeitimo tenofoviro alafenamidu, tyrime dalyvaujant lėtiniais HBV infekuotiems pacientams, kuriems pasiektas virusų slopinimas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Duomenų apie tenofoviro alafenamido saugumą ir veiksmingumą HBV infekuotiems pacientams, kurių  $KrKl < 15$  ml/min. ir kuriems taikoma nuolatinė hemodializė, yra labai nedaug (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių  $KrKl < 15$  ml/min., kuriems hemodializė neatliekama, šio vaistinio preparato skirti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

## Nefrotoksinis poveikis

Vaistinių preparatą pateikus į rinką, buvo pranešta apie inkstų funkcijos sutrikimo atvejus, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą ir proksimalinę inkstų tubulopatiją, kurie nustatyti vartojant tenofoviro alafenamido turinčius vaistinius preparatus. Negalima atmesti ilgalaikės tenofoviro ekspozicijos, susidarančios vartojant mažus tenofoviro alafenamido kiekius, keliamos nefrotoksinio poveikio rizikos (žr. 5.3 skyrių).

Rekomenduojama prieš gydymą šiuo vaistiniu preparatu arba jį pradėdant visiems pacientams įvertinti inkstų funkciją ir visiems pacientams ją stebėti gydymo metu pagal klinikinį poreikį. Tiems pacientams, kurių inkstų funkcija kliniškai reikšmingai susilpnėja arba išsivysto proksimalinės inkstų tubulopatijos požymių, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą.

## Pacientai, koinfekuoti HBV ir hepatito C arba D virusais

Tenofoviro alafenamido saugumo ir veiksmingumo duomenų pacientams, koinfekuotiems hepatito C (HCV) arba D (HDV) virusais, nėra. Reikia laikytis vaistinių preparatų vartojimo kartu rekomendacijų HCV gydyti (žr. 4.5 skyrių).

## HBV ir žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) koinfekcija

Prieš pradėdant gydymą šiuo vaistiniu preparatu, antikūnų prieš ŽIV tyrimą reikia pasiūlyti atlikti visiems HBV infekuotiems pacientams, kurių užsikrėtimo ŽIV 1 būklė nežinoma. Pacientams, koinfekuotiems HBV ir ŽIV, Vemlidy reikia skirti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, siekiant užtikrinti, kad pacientui būtų taikomas tinkamas ŽIV gydymo režimas (žr. 4.5 skyrių).

### Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Šio vaistinio preparato negalima vartoti su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, tenofoviro dizoproksilio arba adefoviro dipivoksilio.

Šio vaistinio preparato skirti kartu su tam tikrais vaistais nuo traukulių (pvz., karbamazepinu, okskarbazepinu, fenobarbitaliu ir fenitoinu), vaistais nuo mikobakterijų (pvz., rifampicinu, rifabutinu ir rifapentinu) arba jonažolės preparatais nerekomenduojama, nes jie visi yra P glikoproteino (P-gp) induktoriai ir gali sumažinti tenofoviro alafenamido koncentraciją plazmoje.

Šį vaistinių preparatą skiriant kartu su stipriais P-gp induktoriais (pvz., itrakonazolu ir ketokonazolu), gali padidėti tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje. Vartoti kartu nerekomenduojama.

### Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktazės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktazės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktazės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Šio vaistinio preparato negalima vartoti su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio, tenofoviro alafenamido arba adefoviro dipivoksilio.

### Vaistiniai preparatai, galintys turėti įtakos tenofoviro alafenamido ekspozicijai

Tenofovirą alafenamidą perneša P-gp ir atsparumo krūties vėžiui baltymas (angl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Tikėtina, kad P-gp indukuojantys vaistiniai preparatai (pvz., rifampicinas, rifabutinas, karbamazepinas, fenobarbitalis arba jonažolė) sumažina tenofoviro alafenamido koncentraciją plazmoje, todėl gali sumažėti terapinis Vemlidy poveikis. Tokių vaistinių preparatų nerekomenduojama vartoti kartu su tenofoviro alafenamidu.

Tenofovirą alafenamidą vartojant kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais P-gp ir BCRP, gali padidėti tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje. Stiprių P-gp induktorių skirti kartu su tenofoviro alafenamidu nerekomenduojama.

Tenofovirus alafenamidas *in vitro* veikia kaip OATP1B1 ir OATP1B3 substratas. Tenofoviro alafenamido pasiskirstymą organizme gali veikti OATP1B1 ir (arba) OATP1B3 aktyvumas.

### Tenofoviro alafenamido poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Tenofovirus alafenamidas *in vitro* neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 arba CYP2D6. Jis neslopina CYP3A ir nėra jo induktorius *in vivo*.

Tenofoviras alafenamidas *in vitro* neslopina žmogaus uridino difosfato gliukuronosiltransferazės (UGT) 1A1. Nežinoma, ar tenofoviras alafenamidas slopina kitus UGT fermentus.

Vemlidy vaistų sąveikos su kitais vaistiniais preparatais, kurie gali būti vartojami kartu, informacijos santrauka pateikta toliau esančioje 1 lentelėje (padidėjimas vaizduojamas „↑“, sumažėjimas – „↓“, pokyčio nebuvimas – „↔“; du kartus per parą – „2x“, vienkartinė dozė – „v.d.“; kartą per parą – „1x“). Aprašyta vaistų sąveika paremta tyrimais, atliktais su tenofoviru alafenamidu, arba tai – numatoma vaistų sąveika, galinti pasireikšti vartojant Vemlidy.

**1 lentelė. Vemlidy ir kitų vaistinių preparatų sąveika**

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Poveikis vaistų koncentracijai. <sup>a, b</sup> Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas), susijęs su AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Vartojimo kartu su Vemlidy rekomendacija
<b>VAISTINIAI PREPARATAI NUO TRAUKULIŲ</b>		
Karbamazepinas (300 mg per burną, 2x)	<i>Tenofoviras alafenamidas</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,43 (0,36; 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51)	Vartoti kartu nerekomenduojama.
Tenofoviras alafenamidas <sup>c</sup> (25 mg per burną, v.d.)	<i>Tenofoviras</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,70 (0,65; 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74; 0,81)	
Okskarbazepinas Fenobarbitalis	Sąveika netirta. <i>Tikėtina:</i> ↓ tenofoviras alafenamidas	Vartoti kartu nerekomenduojama.
Fenitoinas	Sąveika netirta. <i>Tikėtina:</i> ↓ tenofoviras alafenamidas	Vartoti kartu nerekomenduojama.
Midazolamas <sup>d</sup> (2,5 mg per burną, v.d.)	<i>Midazolamas</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,92; 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04; 1,23)	Midazolamo (skiriamo per burną arba į veną) dozės koreguoti nereikia.
Tenofoviras alafenamidas <sup>c</sup> (25 mg per burną 1x)		
Midazolamas <sup>d</sup> (1 mg į veną, v.d.)	<i>Midazolamas</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,89; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04; 1,14)	
Tenofoviras alafenamidas <sup>c</sup> (25 mg per burną 1x)		
<b>VAISTINIAI PREPARATAI NUO DEPRESIJOS</b>		
Sertralinas (50 mg per burną, v.d.)	<i>Tenofoviras alafenamidas</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,86; 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89; 1,03)	Vemlidy arba sertralino dozės koreguoti nereikia.
Tenofoviras alafenamidas <sup>c</sup> (10 mg per burną 1x)	<i>Tenofoviras</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,00; 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00; 1,04) ↔ C <sub>min</sub> 1,01 (0,99; 1,03)	
Sertralinas (50 mg per burną, v.d.)	<i>Sertralinas</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (0,94; 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	
Tenofoviras alafenamidas <sup>c</sup> (10 mg per burną 1x)		
<b>PRIŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Itrakonazolas Ketokonazolas	Sąveika netirta. <i>Tikėtina:</i> ↑ tenofoviras alafenamidas	Vartoti kartu nerekomenduojama.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Poveikis vaistų koncentracijai. <sup>a, b</sup> Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas), susijęs su AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Vartojimo kartu su Vemlidy rekomendacija
<b>ANTIMIKOBAKTERINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Rifampicinas Rifapentinas	Sąveika netirta. <i>Tikėtina:</i> ↓ tenofoviras alafenamidas	Vartoti kartu nerekomenduojama.
Rifabutinas	Sąveika netirta. <i>Tikėtina:</i> ↓ tenofoviras alafenamidas	Vartoti kartu nerekomenduojama.
<b>ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI NUO HCV</b>		
Sofosbuviras (400 mg per burną 1x)	Sąveika netirta. <i>Tikėtina:</i> ↔ sofosbuviras ↔ GS-331007	Vemlidy arba sofosbuviro dozės koreguoti nereikia.
Ledipasviras/sofosbuviras (90 mg/400 mg per burną 1x)  Tenofoviras alafenamidas <sup>f</sup> (25 mg per burną 1x)	<i>Ledipasviras</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,97; 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,02 (0,98; 1,07)  <i>Sofosbuviras</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,96 (0,89; 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09)  <i>GS-331007<sup>g</sup></i> ↔ C <sub>max</sub> 1,08 (1,05; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06; 1,10) ↔ C <sub>min</sub> 1,10 (1,07; 1,12)  <i>Tenofoviras alafenamidas</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,94; 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40)  <i>Tenofoviras</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,62 (1,56; 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69; 1,81) ↑ C <sub>min</sub> 1,85 (1,78; 1,92)	Vemlidy arba ledipasviro/sofosbuviro dozės koreguoti nereikia.
Sofosbuviras/velpatasviras (400 mg/100 mg per burną 1x)	Sąveika netirta. <i>Tikėtina:</i> ↔ sofosbuviras ↔ GS-331007 ↔ velpatasviras ↑ tenofoviras alafenamidas	Vemlidy arba sofosbuviro/velpetasviro dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Poveikis vaistų koncentracijai. <sup>a, b</sup> Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas), susijęs su AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Vartojimo kartu su Vemlidy rekomendacija
<p>Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg<sup>i</sup> per burną 1x)</p> <p>Tenofoviras alafenamidas<sup>f</sup> (25 mg per burną 1x)</p>	<p><i>Sofosbuviras</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,86; 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06)</p> <p><i>GS-331007<sup>s</sup></i> ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01; 1,06)</p> <p><i>Velpatasviras</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,96; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,07) ↔ C<sub>min</sub> 1,01 (0,95; 1,09)</p> <p><i>Voksilapreviras</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,84; 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84; 1,05) ↔ C<sub>min</sub> 1,02 (0,92; 1,12)</p> <p><i>Tenofoviras alafenamidas</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,32 (1,17; 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43; 1,61)</p>	<p>Vemlidy arba sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro dozės koreguoti nereikia.</p>
<b>ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI NUO ŽIV – PROTEAZĖS INHIBITORIAI</b>		
<p>Atazanaviras/kobicistatas (300 mg/150 mg per burną 1x)</p> <p>Tenofoviras alafenamidas<sup>c</sup> (10 mg per burną 1x)</p>	<p><i>Tenofoviras alafenamidas</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,80 (1,48; 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98)</p> <p><i>Tenofoviras</i> ↑ C<sub>max</sub> 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29; 3,67) ↑ C<sub>min</sub> 3,73 (3,54; 3,93)</p> <p><i>Atazanaviras</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,06; 1,31)</p> <p><i>Kobicistatas</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,92; 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00; 1,09) ↑ C<sub>min</sub> 1,35 (1,21; 1,51)</p>	<p>Vartoti kartu nerekomenduojama.</p>
<p>Atazanaviras/ritonaviras (300 mg/100 mg per burną 1x)</p> <p>Tenofoviras alafenamidas<sup>c</sup> (10 mg per burną, v.d.)</p>	<p><i>Tenofoviras alafenamidas</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,77 (1,28; 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35)</p> <p><i>Tenofoviras</i> ↑ C<sub>max</sub> 2,12 (1,86; 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20)</p> <p><i>Atazanaviras</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,89; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96; 1,01) ↔ C<sub>min</sub> 1,00 (0,96; 1,04)</p>	<p>Vartoti kartu nerekomenduojama.</p>



Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Poveikis vaistų koncentracijai. <sup>a, b</sup> Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas), susijęs su AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Vartojimo kartu su Vemlidy rekomendacija
<p>Darunaviras/kobicistatas (800 mg/150 mg per burną 1x)</p> <p>Tenofoviras alafenamidas<sup>c</sup> (25 mg per burną 1x)</p>	<p><i>Tenofoviras alafenamidas</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,72; 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,19)</p> <p><i>Tenofoviras</i> ↑ C<sub>max</sub> 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02; 3,47) ↑ C<sub>min</sub> 3,21 (2,90; 3,54)</p> <p><i>Darunaviras</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92; 1,07) ↔ C<sub>min</sub> 0,97 (0,82; 1,15)</p> <p><i>Kobicistatas</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (1,00; 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03; 1,15) ↔ C<sub>min</sub> 1,11 (0,98; 1,25)</p>	Vartoti kartu nerekomenduojama.
<p>Darunaviras/ritonaviras (800 mg/100 mg per burną 1x)</p> <p>Tenofoviras alafenamidas<sup>c</sup> (10 mg per burną, v.d.)</p>	<p><i>Tenofoviras alafenamidas</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,42 (0,96; 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84; 1,35)</p> <p><i>Tenofoviras</i> ↑ C<sub>max</sub> 2,42 (1,98; 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54; 2,72)</p> <p><i>Darunaviras</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,99 (0,91; 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C<sub>min</sub> 1,13 (0,95; 1,34)</p>	Vartoti kartu nerekomenduojama.
<p>Lopinaviras/ritonaviras (800 mg/200 mg per burną 1x)</p> <p>Tenofoviras alafenamidas<sup>c</sup> (10 mg per burną, v.d.)</p>	<p><i>Tenofoviras alafenamidas</i> ↑ C<sub>max</sub> 2,19 (1,72; 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17; 1,85)</p> <p><i>Tenofoviras</i> ↑ C<sub>max</sub> 3,75 (3,19; 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50; 4,96)</p> <p><i>Lopinaviras</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,95; 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92; 1,09) ↔ C<sub>min</sub> 0,98 (0,85; 1,12)</p>	Vartoti kartu nerekomenduojama.
Tipranaviras/ritonaviras	<p>Sąveika netirta.</p> <p><i>Tikėtina:</i> ↓ tenofoviras alafenamidas</p>	Vartoti kartu nerekomenduojama.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Poveikis vaistų koncentracijai. <sup>a, b</sup> Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas), susijęs su AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Vartojimo kartu su Vemlidy rekomendacija
<b>ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI NUO ŽIV – INTEGRAZĖS INHIBITORIAI</b>		
Dolutegraviras (50 mg per burną 1x)  Tenofoviras alafenamidas <sup>c</sup> (10 mg per burną, v.d.)	<i>Tenofoviras alafenamidas</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,24 (0,88; 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96; 1,48)  <i>Tenofoviras</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (0,96; 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06; 1,47)  <i>Dolutegraviras</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (1,04; 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08) ↔ C <sub>min</sub> 1,05 (0,97; 1,13)	Vemlidy arba dolutegraviro dozės koreguoti nereikia.
Raltegraviras	Sąveika netirta. <i>Tikėtina:</i> ↔ Tenofoviras alafenamidas ↔ Raltegraviras	Vemlidy arba raltegraviro dozės koreguoti nereikia.
<b>ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI NUO ŽIV – NE NUKLEOZIDŲ ATVIRKŠTINĖS TRANSKRIPTAZĖS INHIBITORIAI</b>		
Efavirenzas (600 mg per burną 1x)  Tenofoviras alafenamidas <sup>h</sup> (40 mg per burną 1x)	<i>Tenofoviras alafenamidas</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,78 (0,58; 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72; 1,02)  <i>Tenofoviras</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,75 (0,67; 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73; 0,87) ↔ C <sub>min</sub> 0,82 (0,75; 0,89)  <i>Tikėtina:</i> ↔ Efavirenzas	Vemlidy arba efavirenzos dozės koreguoti nereikia.
Nevirapinas	Sąveika netirta. <i>Tikėtina:</i> ↔ Tenofoviras alafenamidas ↔ Nevirapinas	Vemlidy arba nevirapino dozės koreguoti nereikia.
Rilpivirinas (25 mg per burną 1x)  Tenofoviras alafenamidas (25 mg per burną 1x)	<i>Tenofoviras alafenamidas</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,84; 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09)  <i>Tenofoviras</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,02; 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,14) ↔ C <sub>min</sub> 1,18 (1,13; 1,23)  <i>Rilpivirinas</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,93 (0,87; 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,13 (1,04; 1,23)	Vemlidy arba rilpivirino dozės koreguoti nereikia.
<b>ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI NUO ŽIV – CCR5 RECEPTORIŲ ANTAGONISTAS</b>		
Maravirokas	Sąveika netirta. <i>Tikėtina:</i> ↔ Tenofoviras alafenamidas ↔ Maravirokas	Vemlidy arba maraviroko dozės koreguoti nereikia.
<b>AUGALINIAI PAPILDAI</b>		
Paprastosios jonažolės (lot. <i>Hypericum perforatum</i> ) preparatai	Sąveika netirta. <i>Tikėtina:</i> ↓ tenofoviras alafenamidas	Vartoti kartu nerekomenduojama.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Poveikis vaistų koncentracijai. <sup>a, b</sup> Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas), susijęs su AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Vartojimo kartu su Vemlidy rekomendacija
<b>GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI</b>		
Norgestimatas (0,180 mg/0,215 mg/ 0,250 mg per burną 1x)	<i>Norelgestrominas</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,17 (1,07; 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 1,16 (1,08; 1,24)	Vemlidy arba norgestimato/etinilestradiolio dozės koreguoti nereikia.
Etinilestradiolis (0,025 mg per burną 1x)	<i>Norgestrelis</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,02; 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01; 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,11 (1,03; 1,20)	
Tenofoviras alafenamidas <sup>c</sup> (25 mg per burną 1x)	<i>Etinilestradiolis</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,22 (1,15; 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,16) ↔ C <sub>min</sub> 1,02 (0,93; 1,12)	

a Visi sąveikos tyrimai atlikti su sveikais savanoriais.

b Visų poveikio nebuvimo verčių ribos yra 70 % – 143 %.

c Tyrimas atliktas su emtricitabino/tenofoviru alafenamido fiksuotos dozės derinio tablete.

d Jautrus CYP3A4 substratas.

e Tyrimas atliktas su elvitegraviru/kobicistato/emtricitabino/tenofoviru alafenamido fiksuotos dozės derinio tablete.

f Tyrimas atliktas su emtricitabino/rilpivirino/tenofoviru alafenamido fiksuotos dozės derinio tablete.

g Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviuro nukleozidų metabolitas.

h Tyrimas atliktas su 40 mg tenofoviru alafenamido ir 200 mg emtricitabino.

i Tyrimas buvo atliktas skiriant papildomai 100 mg voksilapreviro, kad būtų pasiekta tokia voksilapreviro ekspozicija, kokios tikimasi HCV infekuotiems pacientams.

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

##### Nėštumas

Duomenų apie tenofoviru alafenamido vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Tačiau daug duomenų apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) nerodo poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui, susijusio su tenofoviru dizoproksilio vartojimu.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Jei būtina, galima apsvarstyti tenofoviru alafenamido vartojimą nėštumo metu.

##### Žindymas

Nežinoma, ar tenofoviras alafenamidas išsiskiria į motinos pieną. Tačiau su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad tenofoviras į pieną išsiskiria. Nėra pakankamai duomenų apie tenofoviru poveikį naujagimiams/kūdikiams.

Pavojaus žindomiems naujagimiams/kūdikiams negalima atmesti, todėl tenofoviras alafenamidas neturi būti vartojamas žindymo metu.

##### Vaisingumas

Duomenų apie tenofoviru alafenamido poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais kenksmingo tenofoviru alafenamido poveikio vaisingumui neparodė.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vemlidy gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientus reikia informuoti, kad gydymo tenofoviru alafenamidu metu nustatytas galvos svaigimas.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamų reakcijų vertinimas atliktas remiantis klinikinių tyrimų duomenimis ir duomenimis vaistinių preparatų pateikus į rinką. Dviejų (2) kontroliuojamų 3-iosios fazės tyrimų (GS-US-320-0108 ir GS-US-320-0110; atitinkamai vadinami „108 tyrimu“ ir „110 tyrimu“) 96-osios savaitės apibendrinta saugumo duomenų analizė parodė, kad dažniausiai pranešta apie nepageidaujamas reakcijas galvos skausmą (12 %), pykinimą (6 %) ir nuovargį (6 %). Po 96-osios savaitės pacientams arba buvo tęsiamas anksčiau pradėtas dvigubai koduotas gydymas iki 144-osios savaitės, arba pritaikius atvirą modelį paskirtas tenofoviras alafenamidas.

Pacientams, kuriems pasiektas virusų slopinimas ir kurie 108 tyrimo, 110 tyrimo ir kontroliuojamo 3 fazės tyrimo GS-US-320-4018 (4018 tyrimo) metu vietoje tenofoviro dizoproksilio pradėjo vartoti tenofoviro alafenamido, tenofoviro alafenamido saugumo savybės buvo panašios. Šių tyrimų metu, pakeitus gydymą vietoje tenofoviro dizoproksilio, buvo stebimi lipidų laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai (žr. 5.1 skyrių).

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateikiamos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos LHB sergantiems pacientams, vartojantiems tenofoviro alafenamidą (2 lentelė). Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos toliau pagal organizmo organų sistemų klases ir dažnį, kuris grindžiamas 96-ąją savaitę atlikta analize. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1$  iš 10), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ) arba nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ).

#### 2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant tenofoviro alafenamidą

<b>Organų sistemų klasė</b>	
<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujama reakcija</b>
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažnas	Galvos skausmas
Dažnas	Galvos svaigimas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Dažnas	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, pilvo pūtimas, dujų kaupimasis
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</i>	
Dažnas	Padidėjusi ALT koncentracija
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažnas	Išbėrimas, niežulys
Nedažnas	Angioneurozinė edema <sup>1</sup> , dilgėlinė <sup>1</sup>
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Dažnas	Artralgija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažnas	Nuovargis

<sup>1</sup> Nepageidaujama reakcija nustatyta preparatų, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, poregistracinio stebėjimo metu.

Atvirame 2 fazės tyrime (GS-US-320-4035; „4035 tyrimas“), skirtame įvertinti kitų antivirusinių vaistinių preparatų pakeitimo tenofoviru alafenamidu veiksmingumą ir saugumą lėtiniais HBV infekuotiems pacientams, kuriems pasiektas virusų slopinimas, stebėtas nedidelis nevalgius išmatuotų bendrojo cholesterolio, tiesioginio MTL, DTL ir trigliceridų rodiklių medianos padidėjimas nuo pradinio lygio iki 96-osios savaitės tiriamiesiems, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (A dalis, 1 pacientų grupė), ir tiriamiesiems, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B dalis). Šie duomenys atitiko pokyčius, stebėtus 108 ir

*110 tyrimuose.* A dalies 2 pacientų grupėje tiriamiesiems, kuriems buvo GSIL ir taikoma hemodializė, nustatytas nedidelis bendrojo cholesterolio, MTL ir trigliceridų rodiklių medianos sumažėjimas ir nedidelis DTL medianos padidėjimas nuo pradinio lygio iki 96-osios savaitės. Bendrojo cholesterolio ir DTL santykio medianos (Q1, Q3) pokytis nuo pradinio lygio iki 96-osios savaitės buvo 0,1 (-0,4, 0,4) vidutinio sunkumo ar sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo grupėje, -0,4 (-0,8, -0,1) tiriamiesiems, kuriems buvo GSIL ir taikoma hemodializė, ir 0,1 (-0,2, 0,4) tiriamiesiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

#### *Medžiagų apykaitos parametrai*

Gydymo metu gali padidėti kūno svoris ir lipidų bei gliukozės kiekis kraujyje.

#### Kitos ypatingos populiacijos

*4035 tyrimo* metu pacientams, kuriems pasiektas virusų slopinimas ir yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (Cockcroft-Gault metodu apskaičiuotas eGFG yra nuo 15 iki 59 ml/min.; A dalis, 1 pacientų grupė, N = 78), galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) (eGFG < 15 ml/min.) taikant hemodializę (A dalis, 2 pacientų grupė, N = 15) ir (arba) vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (atrankos metu arba remiantis anamneze B arba C klasė pagal Child-Pugh; B dalis, N = 31), kitus antivirusinius vaistinius preparatus pakeitus į tenofovirą alafenamidą, iki 96 savaitės papildomų nepageidaujamų reakcijų į tenofovirą alafenamidą nenustatyta.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

## **4.9 Perdozavimas**

Perdozavus vaisto reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių).

Tenofoviro alafenamido perdozavimo gydymą sudaro bendrosios palaikomosios priemonės, įskaitant svarbių organizmo būklės rodiklių ir paciento klinikinės būklės stebėjimą.

Tenofovirą veiksmingai pašalina hemodializė, kraujo išvalymo koeficientas siekia maždaug 54 %. Nežinoma, ar tenofovirą šalina peritoninė dializė.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys antivirusiniai preparatai, nukleozidų ir nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai; ATC kodas – J05AF13.

#### Veikimo mechanizmas

Tenofoviras alafenamidas – tai fosfonamidatų tenofoviro provaistas (2'-deoksiadenozinmonofosfato analogas). Tenofoviras alafenamidas į pirminius hepatocitus patenka pasyvinės difuzijos keliu ir su kepenų pereinamosios membranos OATP1B1 ir OATP1B3. Daugiausia tenofoviro alafenamido į tenofovirą pirminiuose hepatocituose hidrolizuoja karboksilesterazė 1. Paskui viduląstelinis tenofoviras fosforilinamas į farmakologiškai veiklų metabolitą tenofoviro difosfatą. Tenofoviro difosfatas slopina HBV replikaciją įsiterpdamas į viruso DNR veikiant HBV atvirkštinei transkriptazei, todėl nutrūksta DNR grandinė.

Tenofovirusas veikia specifiškai HBV ir ŽIV (ŽIV 1 ir ŽIV 2). Tenofoviro difosfatas silpnai slopina žinduolių DNR polimerazes, įskaitant mitochondrijų DNR polimerazę  $\gamma$ . Remiantis keliais tyrimais, įskaitant mitochondrijų DNR analizės, *in vitro* toksinio poveikio mitochondrijoms nenustatyta.

### Antivirusinis veikimas

Tenofoviro alafenamido antivirusinis veikimas įvertintas HepG2 ląstelėse naudojant grupę HBV klinikinių izoliatų, priklausančių A–H genotipams. Tenofoviro alafenamido EC<sub>50</sub> (50 % veiksmingos koncentracijos) vertės buvo nuo 34,7 iki 134,4 nM, bendrasis EC<sub>50</sub> vidurkis – 86,6 nM. CC<sub>50</sub> (50 % citotoksiška koncentracija) HepG2 ląstelėse buvo > 44 400 nM.

### Atsparumas

Buvo atlikta pacientų, vartojančių tenofovirą alafenamidą, nuoseklioji analizė su poriniais pradinio įvertinimo ir gydymo metu gautais HBV izoliatų duomenimis, gautais iš pacientų, patyrusių virusologinį protrūkį (2 vizitai iš eilės, kai HBV DNR vertė pakilo iki  $\geq 69$  TV/ml po to, kai ankstesnė vertė buvo  $< 69$  TV/ml, arba nustatytas 1,0 log<sub>10</sub> ar didesnis HBV DNR padidėjimas, palyginti su žemiausia nustatyta verte) arba iš pacientų, kuriems 48-ąją savaitę, 96-ąją savaitę arba ankstyvo vaisto vartojimo nutraukimo metu 24-ąją savaitę arba po jos nustatyta HBV DNR vertė  $\geq 69$  TV/ml.

Atlikus pacientų, kurie vartojo tenofovirą alafenamidą 108 tyrimo ir 110 tyrimo metu, duomenų jungtinę analizę 48-ąją savaitę (N = 20) ir 96-ąją savaitę (N = 72) (genotipo ir fenotipo analizės) šių izoliatų aminorūgščių pakaitų, susijusių su atsparumu tenofovirui alafenamidui, nenustatyta.

Tarp pacientų, kuriems buvo pasiektas virusų slopinimas ir kurie vartojo tenofovirą alafenamidą po to, kai nutraukė tenofoviro dizoproksilio vartojimą 4018 tyrimo, per gydymo tenofoviru alafenamidu 96 savaites vienas pacientas TAF-TAF grupėje vartodamas patyrė trumpalaikį virusologinį pokytį (buvo vienas vizitas, kai HBV DNR vertė pakilo iki  $\geq 69$  TV/ml) ir vienas pacientas TDF-TAF grupėje patyrė virusologinį protrūkį. Per 96 gydymo savaites nebuvo nustatyta jokių HBV aminorūgščių pakaitimų, susijusių su atsparumu TAF ar TDF.

### *Kryžminis atsparumas*

Tenofoviro alafenamido antivirusinis veikimas įvertintas naudojant grupę izoliatų, turinčių susijusių su nukleoz(t)idų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių mutacijų HepG2 ląstelėse. HBV izoliatai, ekspresuojantys rtV173L, rtL180M ir rtM204V/I pakaitas, susijusias su atsparumu lamivudinui, išliko jautrūs tenofovirui alafenamidui ( $< 2$  kartų EC<sub>50</sub> pokytis). HBV izoliatai, išreiškiantys rtL180M, rtM204V plius rtT184G, rtS202G arba rtM250V pakaitas, susijusias su atsparumu entekavirui, išliko jautrūs tenofovirui alafenamidui. HBV izoliatai, ekspresuojantys rtA181T, rtA181V arba rtN236T atskiras pakaitas, susijusias su atsparumu adefovirui, išliko jautrūs tenofovirui alafenamidui, tačiau HBV izoliatai, ekspresuojantys rtA181V plius rtN236T, parodė mažesnę jautrumą tenofovirui alafenamidui (3,7 karto EC<sub>50</sub> pokytis). Šių pakaitų klinikinė reikšmė nežinoma.

### Klinikiniai duomenys

Tenofoviro alafenamido veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems LHB, paremtas 48 ir 96 savaičių duomenimis, gautais atliekant du atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, veikliuoju preparatu kontroliuojamus tyrimus: 108 tyrimą ir 110 tyrimą. Tenofoviro alafenamido saugumą taip pat patvirtina jungtiniai duomenys, gauti tiriant 108 ir 110 tyrimuose dalyvavusius pacientus, kuriems nuo 96-osios iki 144-osios savaitės taikytas dvigubai koduotas gydymas, ir pacientus, nuo 96-osios iki 144-osios savaitės dalyvavusius atviruose 108 ir 110 tyrimų etapuose (N = 360 toliau vartojo tenofovirą alafenamidą; N = 180 nuo 96-osios savaitės vietoj tenofoviro dizoproksilio pradėjo vartoti tenofovirą alafenamidą).

108 tyrimo anksčiau gydyti ir anksčiau negydyti pacientai, kuriems nenustatyta HBeAg, kuriems buvo kompensuotas kepenų funkcijos sutrikimas, atsitiktinių imčių būdu buvo santykiu 2:1 paskirti į tenofoviro alafenamido (25 mg; N = 285) kartą per parą grupę arba tenofoviro dizoproksilio (245 mg;

N = 140) kartą per parą grupę. Vidutinis amžius buvo 46 metai, 61 % dalyvių sudarė vyrai, 72 % – azijiečiai, 25 % – baltaodžiai, 2 % (8 tiriamieji) – juodaodžiai. 24 %, 38 % ir 31 % dalyvių atitinkamai turėjo B, C ir D genotipų HBV. 21 % dalyvių anksčiau buvo gydyti (ankstesnis gydymas per burną vartojamais antivirusiniais vaistais, įskaitant entekavirą (N = 41), lamivudiną (N = 42), tenofovirą dizoprosilį (N = 21), arba kitais (N = 18)). Pradinio įvertinimo metu HBV DNR vidurkis plazmoje siekė 5,8 log<sub>10</sub> TV/ml, vidutinė ALT vertė serume – 94 V/l, 9 % pacientų buvo nustatyta cirozė.

*110 tyrimo* anksčiau gydyti ir anksčiau negydyti pacientai, kuriems nustatyta HBeAg, kuriems buvo kompensuotas kepenų funkcijos sutrikimas, atsitiktinių imčių būdu buvo santykiu 2:1 paskirti į tenofoviro alafenamido (25 mg; N = 581) kartą per parą grupę arba tenofoviro dizoprosilio (245 mg; N = 292) kartą per parą grupę. Vidutinis amžius buvo 38 metai, 64 % dalyvių sudarė vyrai, 82 % – azijiečiai, 17 % – baltaodžiai, < 1 % (5 tiriamieji) – juodaodžiai. 17 %, 52 % ir 23 % dalyvių turėjo atitinkamai B, C ir D genotipų HBV. 26 % dalyvių anksčiau buvo gydyti (ankstesnis gydymas per burną vartojamais antivirusiniais vaistais, įskaitant adefovirą (N = 42), entekavirą (N = 117), lamivudiną (N = 84), telbivudiną (N = 25), tenofovirą dizoprosilį (N = 70), arba kitais (N = 17)). Pradinio įvertinimo metu HBV DNR vidurkis plazmoje siekė 7,6 log<sub>10</sub> TV/ml, vidutinė ALT vertė serume – 120 V/l, 7 % pacientų buvo nustatyta cirozė.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis abiejuose tyrimuose buvo pacientų, kurių plazmoje 48-ąją savaitę nustatyta mažesnė kaip 29 TV/ml HBV DNR koncentracija, dalis. Tenofoviras alafenamidas atitiko ne mažesnio veiksmingumo kriterijus siekiant mažesnės kaip 29 TV/ml HBV DNR vertės, palyginti su tenofoviro dizoprosiliu. *108 tyrimo* ir *110 tyrimo* rezultatai 48-ąją savaitę pateikiami 3 ir 4 lentelėse.

### 3 lentelė. Veiksmingumo parametrai pagal HBV DNR vertę 48-ąją savaitę<sup>a</sup>

	<i>108 tyrimas (HBeAg neigiami)</i>		<i>110 tyrimas (HBeAg teigiami)</i>	
	<b>TAF</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>TAF</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>HBV DNR &lt; 29 TV/ml</b>	94 %	93 %	64 %	67 %
Gydymo skirtumas <sup>b</sup>	1,8 % (95 % PI = nuo -3,6 % iki 7,2 %)		-3,6 % (95 % PI = nuo -9,8 % iki 2,6 %)	
<b>HBV DNR ≥ 29 TV/ml</b>	2 %	3 %	31 %	30 %
<b>Pradinė HBV DNR vertė</b> < 7 log <sub>10</sub> TV/ml ≥ 7 log <sub>10</sub> TV/ml	96 % (221 iš 230) 85 % (47 iš 55)	92 % (107 iš 116) 96 % (23 iš 24)	NT	NT
<b>Pradinė HBV DNR vertė</b> < 8 log <sub>10</sub> TV/ml ≥ 8 log <sub>10</sub> TV/ml	NT	NT	82 % (254 iš 309) 43 % (117 iš 272)	82 % (123 iš 150) 51 % (72 iš 142)
Nukleozidais anksčiau negydyti pacientai <sup>c</sup>	94 % (212 iš 225)	93 % (102 iš 110)	68 % (302 iš 444)	70 % (156 iš 223)
Nukleozidais anksčiau gydyti pacientai	93 % (56 iš 60)	93 % (28 iš 30)	50 % (69 iš 137)	57 % (39 iš 69)
<b>48-ąją savaitę virusologinių duomenų nebuvo</b>	4 %	4 %	5 %	3 %
Nutrauktas tiriamojo vaisto vartojimas dėl nepakankamo veiksmingumo	0	0	< 1 %	0
Nutrauktas tiriamojo vaisto vartojimas dėl NR arba mirties	1 %	1 %	1 %	1 %
Nutrauktas tiriamojo vaisto vartojimas dėl kitų priežasčių <sup>d</sup>	2 %	3 %	3 %	2 %
Nėra duomenų intervalų tarp vizitų metu, tačiau tiriamasis vaistas vartotas	< 1 %	1 %	< 1 %	0

NT = netaikoma

TDF = tenofoviras dizoprosilis

TAF = tenofoviras alafenamidas

- a Nėra duomenų = neveiksmingo gydymo analizė.  
 b Koreguota pagal pradinio įvertinimo HBV DNR plazmoje vertės kategorijas ir gydymo per burną vartojamais antivirusiniais vaistais sluoksnius.  
 c Anksčiau negydytiems tiriamiesiems < 12 savaičių buvo taikomas gydymas bet koku per burną vartojamu antivirusiniu nukleozido arba nukleotido analogu, įskaitant tenofovirą dizoproksilį arba tenofovirą alafenamidą.  
 d Įskaitant pacientus, kurie nutraukė vaisto vartojimą dėl priešasčių, nesusijusių su nepageidaujama reiškiniumi (NR), mirtimi arba veiksmingumo nebuvimo arba pradžios, pvz., sutikimo atšaukimo, nedalyvavimo stebėjime ir pan.

#### 4 lentelė. Papildomi veiksmingumo parametrai 48-ąją savaitę<sup>a</sup>

	<b>108 tyrimas (HBeAg neigiami)</b>		<b>110 tyrimas (HBeAg teigiami)</b>	
	<b>TAF</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>TAF</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>ALT</b>				
Atsistačiusi ALT norma (centrinė laboratorija) <sup>b</sup>	83 %	75 %	72 %	67 %
Atsistačiusi ALT norma (AASLD) <sup>c</sup>	50 %	32 %	45 %	36 %
<b>Serologiniai tyrimai</b>				
HBeAg dingimas/serokonversija <sup>d</sup>	NT	NT	14 %/10 %	12 %/8 %
HBsAg dingimas/serokonversija	0/0	0/0	1 %/1 %	< 1 %/0

NT = netaikoma

TDF = tenofoviras dizoproksilis

TAF = tenofoviras alafenamidas

a Nėra duomenų = neveiksmingo gydymo analizė.

b Į populiaciją, kurios duomenys naudoti analizuojant ALT vertės atsistatymą, įtraukti tik pacientai, kuriems pradinio įvertinimo metu nustatyta ALT vertė buvo didesnė už centrinės laboratorijos viršutinę normos ribą (VNR). Centrinės laboratorijos ALT VNR buvo: ≤ 43 V/l vyrams nuo 18 iki < 69 metų ir ≤ 35 V/l vyrams ≥ 69 metų; ≤ 34 V/l moterims nuo 18 iki < 69 metų ir ≤ 32 V/l moterims ≥ 69 metų.

c Į populiaciją, kurios duomenys naudoti analizuojant ALT vertės atsistatymą, įtraukti tik pacientai, kuriems pradinio įvertinimo metu nustatyta ALT vertė buvo didesnė už VNR pagal JAV kepenų ligų tyrimų asociacijos (angl. *American Association of the Study of Liver Diseases*, AASLD) 2016 m. kriterijus (> 30 V/l vyrams ir > 19 V/l moterims).

d Į populiaciją, kurios duomenys naudoti analizuojant serologinių tyrimų rezultatus, įtraukti tik pacientai, kuriems pradinio įvertinimo metu nustatyta antigenų (HBeAg), bet nenustatyta antikūnų (HBeAb) arba duomenų apie antikūnus nebuvo.

#### Patirtis po 48 savaičių trukmės 108 tyrimo ir 110 tyrimo

Tęsiant gydymą tenofoviru alafenamidu, 96-ąją savaitę nustatytas išlikęs virusų slopinamasis poveikis ir biocheminis bei serologinis atsakas (žr. 5 lentelę).

#### 5 lentelė. HBV DNR ir papildomi veiksmingumo parametrai 96-ąją savaitę<sup>a</sup>

	<b>108 tyrimas (HBeAg neigiami)</b>		<b>110 tyrimas (HBeAg teigiami)</b>	
	<b>TAF</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>TAF</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>HBV DNR &lt; 29 TV/ml</b>	90 %	91 %	73 %	75 %
<b>Pradinė HBV DNR vertė</b>				
< 7 log <sub>10</sub> TV/ml	90 % (207 iš 230)	91 % (105 iš 116)	NT	NT
≥ 7 log <sub>10</sub> TV/ml	91 % (50 iš 55)	92 % (22 iš 24)		
<b>Pradinė HBV DNR vertė</b>				
< 8 log <sub>10</sub> TV/ml	NT	NT	84 % (260 iš 309)	81 % (121 iš 150)
≥ 8 log <sub>10</sub> TV/ml			60 % (163 iš 272)	68 % (97 iš 142)
Nukleozidais anksčiau negydyti pacientai <sup>b</sup>	90 % (203 iš 225)	92 % (101 iš 110)	75 % (331 iš 444)	75 % (168 iš 223)
Nukleozidais anksčiau gydyti pacientai	90 % (54 iš 60)	87 % (26 iš 30)	67 % (92 iš 137)	72 % (50 iš 69)
<b>ALT</b>				
Atsistačiusi ALT norma (centrinė laboratorija) <sup>c</sup>	81 %	71 %	75 %	68 %
Atsistačiusi ALT norma (AASLD) <sup>d</sup>	50 %	40 %	52 %	42 %
<b>Serologija</b>				
HBeAg išnykimas / serokonversija <sup>e</sup>	NT	NT	22 % iš 18 %	18 % iš 12 %
HBsAg išnykimas /	< 1 % / < 1 %	0 / 0	1 % / 1 %	1 % / 0



	<b>108 tyrimas (HBeAg neigiami)</b>		<b>110 tyrimas (HBeAg teigiami)</b>	
	<b>TAF</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>TAF</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
serokonversija				

NT = netaikoma

TDF = tenofoviras dizoproksilis

TAF = tenofoviras alafenamidas

a Nėra duomenų = neveiksmingo gydymo analizė

b Anksčiau negydytiems tiriamiesiems < 12 savaičių buvo taikomas gydymas bet koku per burną vartojamu antivirusiniu nukleozido arba nukleotido analogu, įskaitant tenofovirą dizoproksilį arba tenofovirą alafenamidą.

c Į populiaciją, kurios duomenys naudoti analizuojant ALT vertės atsistatymą, įtraukti tik pacientai, kuriems pradinio įvertinimo metu nustatyta ALT vertė buvo didesnė už centrinės laboratorijos VNR. Centrinės laboratorijos ALT vertės VNR buvo: ≤ 43 V/l vyrams nuo 18 iki < 69 metų ir ≤ 35 V/l vyrams ≥ 69 metų; ≤ 34 V/l moterims nuo 18 iki < 69 metų ir ≤ 32 V/l moterims ≥ 69 metų.

d Į populiaciją, kurios duomenys naudoti analizuojant ALT vertės atsistatymą, įtraukti tik pacientai, kuriems pradinio įvertinimo metu nustatyta ALT vertė buvo didesnė už VNR pagal AASLD 2016 m. kriterijus (> 30 V/l vyrams ir > 19 V/l moterims).

e Į serologinių tyrimų analizę buvo įtraukti tik tie pacientai, kuriems pradinio įvertinimo metu nustatyta antigenų (HBeAg), bet nenustatyta antikūnų (HBeAb) arba duomenų apie antikūnus nebuvo.

#### *Kaulų mineralinio tankio rodmenų pokyčiai 108 tyrimo ir 110 tyrimo metu*

Po 96 gydymo savaičių abiejuose tyrimuose tenofoviras alafenamidas susietas su mažesniu kaulų mineralinio tankio (KMT, nustatytas šlaunikaulyje ir juosmeninėje stuburo dalyje dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbcimetrijos (angl. DXA) analizės būdu) vidutiniu sumažėjimu procentais, palyginti su tenofoviru dizoproksiliu.

Pacientams, kuriems po 96-osios savaitės toliau buvo taikomas dvigubai koduotas gydymas, vidutinis KMT pokytis procentais 144-ąją savaitę abiejose grupėse buvo panašus į 96-ąją savaitę nustatytą pokytį. Abiejų tyrimų atviruose etapuose vidutinis KMT pokytis procentais nuo 96-osios iki 144-osios savaitės tenofovirą alafenamidą visą laiką vartojusiems pacientams buvo +0,4 % stuburo juosmeninėje dalyje ir -0,3 % šlaunikaulyje, palyginti su +2,0 % stuburo juosmeninėje dalyje ir +0,9 % šlaunikaulyje pacientams, kurie nuo 96-osios savaitės pradėjo vartoti tenofovirą alafenamidą vietoj tenofovro dizoproksilio.

#### *Inkstų funkcijos rodmenų pokyčiai 108 tyrimo ir 110 tyrimo metu*

Po 96 gydymo savaičių abiejuose tyrimuose tenofoviras alafenamidas susietas su mažesniais inkstų saugumo parametrų pokyčiais (mažesnis pagal Cockcroft-Gault apskaičiuotojo KrKl medianos sumažėjimas ir mažesnis šlapimo retinolių sujungiančių baltymų santykio su albuminiais bei šlapimo beta-2-mikroglobulino santykio su kreatininu medianos padidėjimas procentais), palyginti su tenofoviru dizoproksiliu (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems po 96-osios savaitės 108 ir 110 tyrimų metu toliau buvo taikomas dvigubai koduotas gydymas, inkstų funkcijos laboratorinių tyrimų parametrų vertės abiejose grupėse 144-ąją savaitę buvo panašios į registruotąsias 96-ąją savaitę. Atviruose 108 ir 110 tyrimų etapuose vidutinis kreatinino kiekio serume pokytis (SN) nuo 96-osios iki 144-osios savaitės tenofovirą alafenamidą visą laiką vartojusių pacientų grupėje buvo +0,002 (0,0924) mg/dl, palyginti su -0,018 (0,0691) mg/dl pokyčiu pacientams, kurie nuo 96-osios savaitės vietoj tenofovro dizoproksilio pradėjo vartoti tenofovirą alafenamidą. Atvirame tyrimo etape eGFG medianos pokytis nuo 96-osios iki 144-osios savaitės buvo -1,2 ml/min. pacientams, kurie visą laiką vartojo tenofovirą alafenamidą, palyginti su +4,2 ml/min. pacientams, kurie nuo 96-osios savaitės vietoj tenofovro dizoproksilio pradėjo vartoti tenofovirą alafenamidą.

#### *Lipidų laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai 108 tyrimo ir 110 tyrimo metu*

Atlikus jungtinę 108 ir 110 tyrimų analizę, buvo pastebėta, kad nuo tyrimo pradžios iki 96-osios savaitės abiejose gydymo grupėse pakito nevalgius nustatytų lipidų parametrų medianos. Pacientų, kuriems iš pradžių atsiktinių imčių būdu buvo paskirta vartoti tenofovirą alafenamidą arba tenofovirą dizoproksilį ir kurie 96-ąją savaitę pradėjo vartoti nekoduoatą tenofovirą alafenamidą, bendrojo cholesterolio, didelio tankio lipidų (DTL) cholesterolio, mažo tankio lipidų (MTL) cholesterolio, trigliceridų ir bendrojo cholesterolio bei DTL santykio pokyčiai nuo dvigubai koduoto tyrimo pradžios iki 96-osios savaitės ir 144-osios savaitės pateikti 6 lentelėje. 96-ąją savaitę, baigiantis dvigubai

koduotai tyrimo fazei, pastebėta, kad tenofoviro alafenamido grupėje sumažėjo nevalgius nustatyto bendrojo cholesterolio bei DTL medianos ir padidėjo nevalgius nustatyto tiesioginio MTL bei trigliceridų medianos, o tenofoviro dizoproksilio grupėje visų šių parametrų medianos sumažėjo.

108 ir 110 tyrimų atviroje fazėje, kai 96-ąją savaitę pacientų gydymas buvo pakeistas į gydymą nekoduotu tenofoviru alafenamidu, pacientams, kuriems buvo tęsiamas gydymas tenofoviru alafenamidu, 144-ąją savaitę nustatyti lipidų parametrai buvo panašūs į nustatytuosius 96-ąją savaitę, o pacientams, kuriems 96-ąją savaitę tenofovirus dizoproksilis pakeistas į tenofovirą alafenamidą, padidėjo nevalgius nustatyto bendrojo cholesterolio, tiesioginių MTL, DTL ir trigliceridų medianos. Pacientams, kuriems buvo tęsiamas gydymas tenofoviru alafenamidu, bendrojo cholesterolio ir DTL santykio medianos (Q1, Q3) pokytis nuo 96-osios iki 144-osios savaitės atviroje fazėje buvo 0,0 (-0,2, 0,4), o pacientams, kuriems 96-ąją savaitę tenofovirus dizoproksilis pakeistas į tenofovirą alafenamidą, šis pokytis buvo 0,2 (-0,2, 0,6).

**6 lentelė. Pacientų, kurie 96-ąją savaitę pradėjo vartoti nekoduotą tenofovirą alafenamidą, lipidų laboratorinių tyrimų rezultatų medianos pokyčiai nuo dvigubai koduoto tyrimo pradžios iki 96-osios ir 144-osios savaitės**

	TAF-TAF (N = 360)		
	Dvigubai koduoto tyrimo pradžia	96-oji savaitė	144-oji savaitė
	Mediana (Q1, Q3) (mg/dl)	Medianos pokytis (Q1, Q3) (mg/dl)	Medianos pokytis (Q1, Q3) (mg/dl)
Bendrasis cholesterolis (nevalgius)	185 (166, 210)	0 (-18, 17)	0 (-16, 18)
DTL cholesterolis (nevalgius)	59 (49, 72)	-5 (-12, 1) <sup>a</sup>	-5 (-12, 2) <sup>b</sup>
MTL cholesterolis (nevalgius)	113 (95, 137)	6 (-8, 21) <sup>a</sup>	8 (-6, 24) <sup>b</sup>
Trigliceridai (nevalgius)	87 (67, 122)	8 (-12, 28) <sup>a</sup>	11 (-11, 40) <sup>b</sup>
Bendrojo cholesterolio ir DTL santykis	3,1 (2,6, 3,9)	0,2 (0,0, 0,6) <sup>a</sup>	0,3 (0,0, 0,7) <sup>b</sup>
	TDF-TAF (N = 180)		
	Dvigubai koduoto tyrimo pradžia	96-oji savaitė	144-oji savaitė
	Mediana (Q1, Q3) (mg/dl)	Medianos pokytis (Q1, Q3) (mg/dl)	Medianos pokytis (Q1, Q3) (mg/dl)
Bendrasis cholesterolis (nevalgius)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1) <sup>a</sup>	1 (-17, 20)
DTL cholesterolis (nevalgius)	61 (49, 72)	-12 (-19, -3) <sup>a</sup>	-8 (-15, -1) <sup>b</sup>
MTL cholesterolis (nevalgius)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8) <sup>a</sup>	9 (-5, 26) <sup>b</sup>
Trigliceridai (nevalgius)	89 (69, 114)	-11 (-31, 11) <sup>a</sup>	14 (-10, 43) <sup>b</sup>
Bendrojo cholesterolio ir DTL santykis	3,1 (2,5, 3,7)	0,2 (-0,1, 0,7) <sup>a</sup>	0,4 (0,0, 1,0) <sup>b</sup>

TAF = tenofovirus alafenamidas

TDF = tenofovirus dizoproksilis

a P reikšmė buvo apskaičiuota pokyčiui nuo dvigubai koduoto tyrimo pradžios iki 96-osios savaitės, naudojant Vilkssono rangų testą (angl. *Wilcoxon Signed Rank test*), ir buvo statistiškai reikšminga ( $p < 0,001$ ).

b P reikšmė buvo apskaičiuota pokyčiui nuo dvigubai koduoto tyrimo pradžios iki 144-osios savaitės, naudojant Vilkssono rangų testą, ir buvo statistiškai reikšminga ( $p < 0,001$ ).

4018 tyrime dalyvavę suaugę pacientai, kuriems buvo pasiektas virusų slopinimas

Tenofoviro alafenamido veiksmingumas ir saugumas lėtiniu hepatitu B sergantiems suaugusiesiems, kuriems pasiektas virusų slopinimas, pagrįstas 48 savaitžių duomenimis, gautais iš atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, veikliuotu preparatu kontroliuojamo tyrimo – 4018 tyrimo (N = 243 vartoto

tenofoviro alafenamido; N = 245 vartojo tenofoviro dizoproksilio), įskaitant duomenis pacientų, kurie dalyvavo atviroje 4018 tyrimo fazėje, nuo 48-osios savaitės iki 96-osios savaitės (N = 235 toliau vartojo tenofoviro alafenamido [TAF-TAF]; N = 237 tenofovirą dizoproksilį pakeitė tenofoviru alafenamidu 48-ąją savaitę] TDF-TAF)).

Į 4018 tyrimą buvo įtraukti lėtiniu hepatitu B sergantys suaugusieji, kuriems pasiektas virusų slopinimas (N = 488), anksčiau vartoję 245 mg tenofoviro dizoproksilio kartą per parą mažiausiai 12 mėnesių, ir kurių HBV DNR kiekis mažiausiai 12 savaitių iki atrankos pagal vietinės laboratorijos vertinimą buvo < už apatinę kiekybinio nustatymo ribą (angl. *lower limit of quantification*, LLOQ), o HBV DNR kiekis atrankos metu buvo < 20 TV/ml. Pacientai buvo stratifikuoti pagal HBeAg nustatymą (HBeAg teigiami ar HBeAg neigiami) ir amžių (≥ 50 arba < 50 metų) bei randomizuoti santykiu 1:1 keisti gydymą ir pradėti vartoti tenofoviro alafenamido 25 mg dozę (N = 243) arba toliau vartoti 245 mg tenofoviro dizoproksilio kartą per parą (N = 245). Vidutinis amžius buvo 51 metai (22 % buvo ≥ 60 metų), 71 % buvo vyrai, 82 % buvo azijiečiai, 14 % buvo baltieji ir 68 % buvo HBeAg neigiami. Tyrimo pradžioje ankstesnio gydymo tenofoviru dizoproksiliu trukmės mediana buvo atitinkamai 220 ir 224 savaitės tenofoviro alafenamido ir tenofoviro dizoproksilio grupėse. Ankstesnio priešvirusinio gydymo metu pacientai taip pat vartojo interferoną (N = 63), lamivudiną (N = 191), adefovirą dipivoksilį (N = 185), entekavirą (N = 99), telbivudiną (N = 48) arba kitą vaistinių preparatą (N = 23). Tyrimo pradžioje vidutinė ALT koncentracija serume buvo 27 V/l, aGFG mediana pagal Cockcroft-Gault buvo 90,5 ml/min.; 16 % pacientų buvo nustatyta cirozė.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kurių HBV DNR kiekis plazmoje 48-ąją savaitę buvo ≥ 20 TV/ml (skaičiuojant pagal modifikuotą JAV FDA „Snapshot“ algoritimą). Papildomos veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo dalis pacientų, kurių HBV DNR kiekis buvo < 20 TV/ml, kurių ALT kiekis buvo normalus ir ALT normalizavosi, kurie neteko HBsAg ir jiems įvyko serokonversija ir kurie neteko HBeAg ir jiems įvyko serokonversija. Pagal tiriamųjų, kurių HBV DNR kiekis 48-ąją savaitę buvo ≥ 20 TV/ml, dalį tenofoviro alafenamido poveikis nebuvo prastesnis už tenofoviro dizoproksilio poveikį, vertinimui naudojant modifikuotą JAV FDA „Snapshot“ algoritimą. Gydymo rezultatai (HBV DNR kiekis < 20 TV/ml, kai duomenų nebuvimas = neveiksmingas gydymas) 48-ąją savaitę lyginant gydymo grupes pagal tokius pogrūpius kaip amžius, lytis, rasė, HBeAg nustatymas gydymo pradžioje ir ALT kiekis buvo panašūs.

4018 tyrimo gydymo rezultatai 48-ąją ir 96-ąją savaitėmis pateikiami 7 lentelėje ir 8 lentelėje.

**7 lentelė. Veiksmingumo parametrai pagal HBV DNR vertę 48-ąją savaitę<sup>a, b</sup> ir 96-ąją savaitę<sup>b, c</sup>**

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	<b>48-oji savaitė</b>		<b>96-oji savaitė</b>	
<b>HBV DNR ≥ 20 TV/ml<sup>b, d</sup></b>	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Gydymo skirtumas <sup>e</sup>	0,0 % (95 % PI = nuo -1,9 % iki 2,0 %)		0,0 % (95 % CI = -1,9 % iki 1,9 %)	
<b>HBV DNR &lt; 20 TV/ml</b>	234 (96,3 %)	236 (96,3 %)	230 (94,7 %)	230 (93,9 %)
Gydymo skirtumas <sup>e</sup>	0,0 % (95 % PI = nuo -3,7 % iki 3,7 %)		0,9 % (95 % PI = -3,5 % iki 5,2 %)	
<b>Virusologinių duomenų nebuvo</b>	8 (3,3 %)	8 (3,3 %)	12 (4,9 %)	14 (5,7 %)
Nutrauktas tiriamojo vaisto vartojimas dėl NR arba mirties ir paskutinis žinomas HBV DNR kiekis buvo < 20 TV/ml	2 (0,8 %)	0	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)
Nutrauktas tiriamojo vaisto vartojimas dėl kitų priežasčių <sup>f</sup> ir paskutinis žinomas HBV DNR kiekis buvo < 20 TV/ml	6 (2,5 %)	8 (3,3 %)	7 (2,9 %)	11 (4,5 %)
Nėra duomenų intervalų tarp vizitų metu, tačiau tiriamasis vaistas vartotas	0	0	2 (0,8 %)	2 (0,8 %)

TDF = tenofoviras dizoproksilis

TAF = tenofoviras alafenamidas

a 48-osios savaitės langas buvo nuo 295-osios dienos iki 378-osios dienos (imtinai).

- b Nustatyta pagal modifikuotą JAV FDA „Snapshot“ algoritmą.
- c Atviroji fazė, 96-osios savaitės langas yra tarp 589 ir 840 dienų (imtinai).
- d Nė vienas iš pacientų nenutraukė gydymo dėl veiksmingumo stokos.
- e Koreguota pagal amžiaus grupes tyrimo pradžioje (< 50, ≥ 50 metų) ir HBeAg nustatymo tyrimo pradžioje sluoksnius.
- f Apimą pacientus, kurie nutraukė vaisto vartojimą dėl priežasčių, nesusijusių su NR, mirtimi arba veiksmingumo nebuvimu, pvz., atšaukė sutikimą dalyvauti tyrime, nebuvo toliau stebimi ir pan.

### 8 lentelė. Papildomi veiksmingumo parametrai 48-ąją savaitę ir 96-ąją savaitę<sup>a</sup>

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	48-oji savaitė		96-oji savaitė	
<b>ALT</b>				
ALT kiekis normalus (centrinė laboratorija)	89 %	85 %	88 %	91 %
ALT kiekis normalus (AASLD)	79 %	75 %	81 %	87 %
Atsistačiusi ALT kiekio norma (centrinė laboratorija) <sup>b,c,d</sup>	50 %	37 %	56 %	79 %
Atsistačiusi ALT kiekio norma (AASLD) <sup>e,f,g</sup>	50 %	26 %	56 %	74 %
<b>Serologiniai tyrimai</b>				
HBeAg išnykimas / serokonversija <sup>h</sup>	8 % / 3 %	6 % / 0	18 % / 5 %	9 % / 3 %
HBsAg išnykimas / serokonversija	0 / 0	2 % / 0	2 % / 1 %	2 % / < 1 %

TDF = tenofoviras dizoproksilis

TAF = tenofoviras alafenamidas

a Nėra duomenų = neveiksmingo gydymo analizė

b Į populiaciją, kurios duomenys naudoti analizuojant ALT vertės atsistatymą, įtraukti tik pacientai, kuriems pradinio įvertinimo metu nustatyta ALT vertė buvo didesnė už centrinės laboratorijos viršutinę normos ribą (VNR) (> 43 V/l vyrams nuo 18 iki < 69 metų, > 35 V/l vyrams ≥ 69 metų; > 34 V/l moterims nuo 18 iki < 69 metų ir > 32 V/l moterims ≥ 69 metų).

c Pacientų dalis 48-ąją savaitę: TAF, 16/32; TDF, 7/19.

d Pacientų dalis 96-ąją savaitę: TAF, 18/32; TDF, 15/19.

e Į populiaciją, kurios duomenys naudoti analizuojant ALT vertės atsistatymą, įtraukti tik pacientai, kuriems pradinio įvertinimo metu nustatyta ALT vertė buvo didesnė už VNR pagal JAV kepenų ligų tyrimų asociacijos (angl. *American Association of the Study of Liver Diseases*, AASLD) 2018 m. kriterijus (35 V/l vyrams ir 25 V/l moterims).

f Pacientų dalis 48-ąją savaitę: TAF, 26/52; TDF, 14/53.

g Pacientų dalis 96-ąją savaitę: TAF, 29/52; TDF, 39/53.

h Į populiaciją, kurios duomenys naudoti analizuojant serologinių tyrimų rezultatus, įtraukti tik pacientai, kuriems pradinio įvertinimo metu nustatyta antigenų (HBeAg), bet nenustatyta antikūnų (HBeAb) arba duomenų apie antikūnus nebuvo.

#### Kaulų mineralinio tankio pokyčiai 4018 tyrimo metu

Vidutinis procentinis KMT pokytis nuo tyrimo pradžios iki 48-osios savaitės, vertinant pagal DXA, juosmeninėje stuburo dalyje buvo +1,7 % vartojant tenofovirą alafenamidą, palyginti su -0,1 % vartojant tenofovirą dizoproksilį, o šlaunikaulyje atitinkamai +0,7 % ir -0,5 %. Didesnis nei 3 % juosmeninės stuburo dalies KMT sumažėjimas 48-ąją savaitę nustatytas 4 % tenofovirą alafenamidą vartojusių pacientų ir 17 % tenofovirą dizoproksilį vartojusių pacientų. Didesnis nei 3 % šlaunikaulio KMT sumažėjimas 48-ąją savaitę nustatytas 2 % tenofovirą alafenamidą vartojusių pacientų ir 12 % tenofovirą dizoproksilį vartojusių pacientų.

Atvirosios fazės metu pacientų, kurie vartojo tenofoviro alafenamido, KMT vidutinis procentinis pokytis nuo tyrimo pradžios iki 96-osios savaitės buvo +2,3 % juosmeninėje stuburo dalyje ir +1,2 % šlaunikaulyje, palyginti su +1,7 % juosmeninėje stuburo dalyje ir +0,2 % šlaunikaulyje tiems, kurie 48-ąją savaitę pakeitė tenofoviro dizoproksilį į tenofovirą alafenamidą.

#### Inkstų laboratorinių rodiklių pokyčiai 4018 tyrimo metu

Nuo tyrimo pradžios iki 48-osios savaitės Cockcroft-Gault metodu apskaičiuoto aGFG medianos pokytis buvo +2,2 mililitro per minutę tenofoviro alafenamido vartojusiųjų grupėje ir -1,7 mililitro per minutę tenofoviro dizoproksilio vartojusiųjų grupėje. Tarp pacientų, kurie buvo randomizuoti tęsti gydymą tenofoviru dizoproksiliu, kreatinino koncentracijos serume mediana nuo tyrimo pradžios iki 48-osios savaitės padidėjo (0,01 mg/dl), o tarp tų, kurie pradėjo vartoti tenofovirą alafenamidą, mediana nuo tyrimo pradžios sumažėjo (-0,01 mg/dl).

Atvirosios fazės metu aGFG medianos pokytis nuo tyrimo pradžios iki 96-osios savaitės buvo 1,6 mililitro per minutę pacientams, kurie toliau vartojo tenofoviro alafenamido, palyginti su

+0,5 mililitro per minutę pacientams, kurie 48-ąją savaitę pakeitė tenofovirą dizoproksilį į tenofovirą alafenamidą. Kreatinino koncentracijos serume mediana nuo tyrimo pradžios iki 96-osios savaitės sumažėjo 0,02 mg/dl tiems, kurie toliau vartojo tenofoviro alafenamido, palyginti su 0,01 mg/dl sumažėjimu tiems, kurie 48-ąją savaitę pakeitė tenofovirą dizoproksilį į tenofovirą alafenamidą.

*Lipidų laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai 4018 tyrimo metu*

Bendrojo cholesterolio, DTL cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų ir bendrojo cholesterolio bei DTL santykio pokyčiai nuo dvigubai koduoto tyrimo pradžios iki 48-osios ir 96-osios savaičių pateikti 9 lentelėje.

**9 lentelė. Lipidų laboratorinių tyrimų rezultatų medianos pokyčiai 48-ąją ir 96-ąją savaitę**

	TAF (N = 236)	TAF (N = 226)	TAF-TAF (N = 220)	TDF (N = 230)	TDF (N = 222)	TDF-TAF N = 219)
	Tyrimo pradžia	48-oji savaitė	96-oji savaitė	Tyrimo pradžia	48-oji savaitė	96-oji savaitė
	(Q1, Q3) (mg/dl)	Medianos (Q1, Q3) pokytis <sup>a</sup> (mg/dl)	Medianos (Q1, Q3) pokytis (mg/dl)	(Q1, Q3) (mg/dl)	Medianos (Q1, Q3) pokytis <sup>a</sup> (mg/dl)	Medianos (Q1, Q3) pokytis (mg/dl)
Bendrasis cholesterolis (nevalgus)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
DTL cholesterolis (nevalgus)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
MTL cholesterolis (nevalgus)	102 (87, 123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Trigliceridai (nevalgus) <sup>b</sup>	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Bendrojo cholesterolio ir DTL santykis	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 = tenofoviras dizoproksilis

TAF = tenofoviras alafenamidas

a Buvo apskaičiuota skirtumo tarp TAF ir TDF grupių p reikšmė 48-ąją savaitę, naudojant Vilkoksono rangų sumos testą; ji buvo statistiškai reikšminga ( $p < 0,001$ ), vertinant bendrojo cholesterolio, DTL cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų ir bendrojo cholesterolio bei DTL santykio medianos (Q1, Q3) pokyčius nuo tyrimo pradžios.

b Pacientų, kuriems išmatuotas trigliceridų rodiklis (nevalgus), skaičius TAF grupėje buvo N = 235 tyrimo pradžioje, N = 225 48-ąją savaitę ir N = 218 TAF-TAF grupėje 96-ąją savaitę.

*Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimo tyrimas 4035*

Tyrimas 4035 buvo atviras klinikinis tyrimas, skirtas įvertinti kitų antivirusinių vaistinių preparatų pakeitimo tenofoviro alafenamidu veiksmingumą ir saugumą lėtiniais HBV infekuotiems pacientams, kuriems pasiektas virusų slopinimas. Šio tyrimo A dalyje dalyvavo pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (Cockcroft-Gault metodu apskaičiuotas eGFG yra nuo 15 iki 59 ml/min.; 1 pacientų grupė, N = 78) arba GSIL (Cockcroft-Gault metodu apskaičiuotas eGFG yra <15 ml/min.) taikant hemodializę (2 pacientų grupė, N = 15). Šio tyrimo B dalyje dalyvavo pacientai (N = 31), kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B arba C klasė pagal Child-Pugh atrankos metu arba buvęs CPT rodiklis  $\geq 7$ , kuris atrankos metu buvo  $\leq 12$ ).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų, kuriems 24-ąją savaitę nustatyta < 20 TV/ml HBV DNR koncentracija, dalis. Papildomos veiksmingumo vertinamosios baigtys 24-ąją ir 96-ąją savaitėmis apėmė tiriamųjų, kuriems nustatyta < 20 TV/ml ir tikslinė aptinkama / neaptinkama (t. y. < už apatinę aptikimo ribą [angl. *lower limit of detection*, LLOD]) HBV DNR koncentracija, dalį, tiriamųjų, kuriems nustatytas biocheminis atsakas (ALT norma ir atsistačiusi ALT norma), dalį, tiriamųjų, kuriems nustatytas serologinis atsakas (HBsAg išnykimas ir serokonversija į anti-HBs bei HBeAg išnykimas ir serokonversija į anti-HBe pacientams, kurių HBeAg tyrimo rezultatas teigiamas), dalį ir B dalies tiriamųjų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, CPT bei galutinės stadijos kepenų ligos modelio (angl. *Model for End Stage Liver Disease*, MELD) rodiklių pokytį nuo pradinio lygio.

*Suaugę pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi, 4035 tyrime, A dalis*

Tyrimo pradžioje 98 % (91/93) A dalies pacientų nustatyta < 20 TV/ml HBV DNR koncentracija, o 66 % (61/93) pacientų HBV DNR koncentracija buvo neaptinkama. Amžiaus mediana buvo 65 metai, 74 % buvo vyrai, 77 % buvo azijiečiai, 16 % buvo baltieji ir 83 % buvo HBeAg neigiami. Dažniausiai vartojami geriamieji priešvirusiniai vaistai nuo HBV buvo TDF (N = 58), lamivudinas (N = 46), adefoviras dipivoksilis (N = 46) ir entekaviras (N = 43). Tyrimo pradžioje atitinkamai 97 % ir 95 % pacientų ALT buvo ≤ VNR, remiantis centrinės laboratorijos kriterijais ir 2018 m. AASLD kriterijais; aGFG mediana pagal Cockcroft-Gault buvo 43,7 ml/min. (45,7 ml/min. 1 pacientų grupėje ir 7,32 ml/min. 2 pacientų grupėje); o 34 % pacientų buvo nustatyta cirozė.

4035 tyrimo A dalies gydymo rezultatai 24-ąją ir 96-ąją savaitėmis pateikiami 10 lentelėje.

**10 lentelė. Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, veiksmingumo parametrai 24-ąją ir 96-ąją savaitėmis**

	1 pacientų grupė <sup>a</sup> (N = 78)		2 pacientų grupė <sup>b</sup> (N = 15)		Iš viso (N = 93)	
	24-oji savaitė	96-oji savaitė	24-oji savaitė	96-oji savaitė	24-oji savaitė	96-oji savaitė <sup>d</sup>
<b>HBV DNR<sup>c</sup></b>						
HBV DNR < 20 TV/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 %)
<b>ALT<sup>c</sup></b>						
ALT norma (centrinė laboratorija)	72/78 (92,3 %)	64/78 (82,1 %)	14/15 (93,3 %)	13/15 (86,7 %)	86/93 (92,5 %)	77/93 (82,8 %)
ALT norma (AASLD) <sup>e</sup>	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 dalies 1 pacientų grupę sudaro pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

b. A dalies 2 pacientų grupę sudaro pacientai, kuriems yra GSIL ir taikoma hemodializė

c. Nėra duomenų = neveiksmingo gydymo analizė

d. Į rodiklį įeina 12 tiriamųjų (11 – 1 pacientų grupėje ir 1 – 2 pacientų grupėje), kurie pirma laiko nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą.

e. JAV kepenų ligų tyrimų asociacijos (AASLD) 2018 m. kriterijai

*Suaugę pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi, 4035 tyrime, B dalis*

Tyrimo pradžioje 100 % (31/31) B dalies pacientų nustatyta < 20 TV/ml HBV DNR koncentracija, o 65 % (20/31) pacientų HBV DNR koncentracija buvo neaptinkama. Amžiaus mediana buvo 57 metai (19 % buvo ≥ 65 metų), 68 % buvo vyrai, 81 % buvo azijiečiai, 13 % buvo baltieji ir 90 % buvo HBeAg neigiami. Dažniausiai vartojami geriamieji priešvirusiniai vaistai nuo HBV buvo TDF (N = 21), lamivudinas (N = 14), entekaviras (N = 14) ir adefoviras dipivoksilis (N = 10). Tyrimo pradžioje atitinkamai 87 % ir 68 % pacientų ALT buvo ≤ VNR, remiantis centrinės laboratorijos kriterijais ir 2018 m. AASLD kriterijais; aGFG mediana pagal Cockcroft-Gault buvo 98,5 ml/min., 97 % pacientų buvo nustatyta cirozė, CPT rodiklio mediana (ribos) buvo 6 (5–10), o MELD rodiklio mediana (ribos) buvo 10 (6–17).

4035 tyrimo B dalies gydymo rezultatai 24-ąją ir 96-ąją savaitėmis pateikiami 11 lentelėje.

**11 lentelė. Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, veiksmingumo parametrai 24-ąją ir 96-ąją savaitėmis**

	B dalis (N = 31)	
	24-oji savaitė	96-oji savaitė <sup>b</sup>
<b>HBV DNR<sup>a</sup></b>		
HBV DNR < 20 TV/ml	31/31 (100,0 %)	24/31 (77,4 %)
<b>ALT<sup>a</sup></b>		
ALT norma (centrinė laboratorija)	26/31 (83,9 %)	22/31 (71,0 %)
ALT norma (AASLD) <sup>c</sup>	25/31 (80,6 %)	18/31 (58,1 %)
<b>CPT ir MELD rodikliai</b>		

	<b>B dalis (N = 31)</b>	
	24-oji savaitė	96-oji savaitė <sup>b</sup>
Vidutinis CPT rodiklio pokytis nuo pradinio lygio (SN)	0 (1,1)	0 (1,2)
Vidutinis MELD rodiklio pokytis nuo pradinio lygio (SN)	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;

MELD = Galutinės stadijos kepenų ligos modelis

a. Nėra duomenų = neveiksmingo gydymo analizė

b. Į rodiklį įeina 6 tiriamieji, kurie pirma laiko nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą

c. JAV kepenų ligų tyrimų asociacijos (AASLD) 2018 m. kriterijai

#### *Lipidų laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai 4035 tyrimo metu*

Nedidelis bendrojo cholesterolio, DTL cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų bei bendrojo cholesterolio ir DTL santykio medianų padidėjimas nuo pradinio lygio iki 24-osios ir 96-osios savaitės pacientams, kuriems yra inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas, atitiko rezultatus, nustatytus kituose tyrimuose, kuriuose gydymas buvo pakeistas į TAF (žr. 5.1 skyriaus dalis apie 0108, 0110 ir 4018 tyrimus), tačiau pacientams, kuriems buvo GSIL ir taikoma hemodializė, 24-ąją savaitę ir 96-ąją savaitę nustatytas bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų bei bendrojo cholesterolio ir DTL santykio rodiklių sumažėjimas nuo pradinio lygio.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Vemlidy tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis lėtiniam hepatitui B gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 ir 5.2 skyriuose).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Lėtinio hepatitu B sergantiems suaugusiems pacientams nevalgius išgėrus tenofoviro alafenamido, didžiausia tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje pastebėta praėjus maždaug 0,48 val. po vartojimo. Remiantis 3 fazės populiacijos farmakokinetikos analize, atlikta lėtinio hepatitu B sergantiems tiriamiesiems, esant pusiausvyrinei koncentracijai vidutinė  $AUC_{0-24}$  vartojant tenofovirą alafenamidą (N = 698) ir tenofovirą (N = 856) buvo atitinkamai 0,22  $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$  ir 0,32  $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$ . Esant pusiausvyrinei koncentracijai,  $C_{\text{max}}$  vartojant tenofovirą alafenamidą ir tenofovirą buvo atitinkamai 0,18 ir 0,02  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Palyginti su vartojimu nevalgius, vienkartinės tenofoviro alafenamido dozės vartojimas su riebiu maistu 65 % padidino tenofoviro alafenamido ekspoziciją.

### Pasiskirstymas

Maždaug 80 % tenofoviro alafenamido mėginiuose, paimtuose klinikinių tyrimų metu, jungiasi su žmogaus plazmos baltymais. Su žmogaus plazmos baltymais jungiasi mažiau kaip 0,7 % tenofoviro, šis junginysis nepriklauso nuo koncentracijos, kai diapazonas yra 0,01–25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

### Biotransformacija

Pagrindinis tenofoviro alafenamido šalinimo būdas žmogaus organizme – metabolizmas, taip pašalinama > 80 % per burną suvartotos dozės. *In vitro* tyrimai parodė, kad tenofoviras alafenamidas metabolizuojamas į tenofovirą (pagrindinį metabolitą) hepatocituose dalyvaujant karboksilesterazei 1 ir periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse (PKVL) bei makrofaguose dalyvaujant katepsinui A. Tenofoviras alafenamidas *in vivo* ląstelėse hidrolizuojamas ir sudaro tenofovirą (pagrindinį metabolitą), kuris fosforilinamas į veiklųjį metabolitą tenofoviro difosfatą.

*In vitro* tenofoviro alafenamido nemetabolizavo CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 arba CYP2D6. Minimalų kiekį tenofoviro alafenamido metabolizuoja CYP3A4.

## Eliminacija

Nepakitusio tenofoviro alafenamido per inkstus išsiskiria mažai – < 1 % dozės pašalinama su šlapimu. Daugiausia tenofoviro alafenamido pašalinama jį metabolizavus į tenofovirą. Tenofoviro alafenamido pusinės eliminacijos laiko plazmoje mediana yra 0,51 val., o tenofoviro – 32,37 val. Tenofovirą iš organizmo šalina inkstai glomerulų filtracijos ir aktyviosios kanalėlių sekrecijos būdais.

## Tiesinis/netiesinis pobūdis

Tenofoviro alafenamido ekspozicija tiesiogiai proporcinga dozei vartojant nuo 8 iki 125 mg dozes.

## Farmakokinetika ypatingose populiacijose

### *Amžius, lytis ir etninė kilmė*

Kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų pagal amžių arba rasę nenustatyta. Farmakokinetikos skirtumai pagal lytį nebuvo laikomi kliniškai reikšmingais.

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, bendroji tenofoviro alafenamido ir tenofoviro koncentracija plazmoje yra mažesnė nei tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija nesutrikusi. Pakoregavus vertes pagal jungimąsi su baltymais, nesusijungusio (laisvo) tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje esant sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui būna panaši kaip esant normaliai kepenų funkcijai.

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Tenofoviro alafenamido tyrimuose kliniškai reikšmingų tenofoviro alafenamido arba tenofoviro farmakokinetikos skirtumų lyginant sveikus tiriamuosius ir pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis KrKl > 15, bet < 30 ml/min.), nenustatyta (12 lentelė).

Tiriamiesiems, sergantiems GSIL (apskaičiuotas kreatinino klirensas < 15 ml/min.), kuriems taikyta nuolatinė hemodializė ir kurie vartojo tenofoviro alafenamido (N = 5), tenofoviro ekspozicija buvo žymiai didesnė negu tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija buvo normali (12 lentelė). Kliniškai reikšmingų tenofoviro alafenamido farmakokinetikos skirtumų GSIL sergantiems pacientams, kuriems taikoma nuolatinė hemodializė, ir pacientams, kurių inkstų funkcija normali, nenustatyta.

## **12 lentelė. Tenofoviro alafenamido ir jo metabolito tenofoviro farmakokinetika tiriamiesiems, kurių sutrikusi inkstų funkcija, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali**

	AUC (µg·val. /ml) Vidurkis (VK%)		
	Normali inkstų funkcija ≥ 90 ml per minutę (N = 13) <sup>b</sup>	Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas 15–29 ml per minutę (N = 14) <sup>b</sup>	GSIL, kai taikoma hemodializė < 15 ml per minutę (N = 5) <sup>c</sup>
Apskaičiuotas kreatinino klirensas <sup>a</sup>			
Tenofoviras alafenamidas	0,27 (49,2) <sup>d</sup>	0,51 (47,3) <sup>d</sup>	0,30 (26,7) <sup>e</sup>
Tenofoviras	0,34 (27,2) <sup>d</sup>	2,07 (47,1) <sup>d</sup>	18,8 (30,4) <sup>f</sup>

VK = variacijos koeficientas

a Taikant Cockcroft-Gault metodą.

b Farmakokinetika buvo vertinama tyrimo GS-US-120-0108 metu, kai tiriamieji, kurių inkstų funkcija normali, ir tiriamieji, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, pavartojo vienkartinę TAF 25 mg dozes.

c Farmakokinetika buvo vertinama tyrimo GS-US-320-4035 metu, prieš atliekant hemodializę 5 HBV infekuotiems tiriamiesiems, vartojusiems daugkartinę TAF 25 mg dozes. Tyrimo pradžioje šių tiriamųjų eGFG, nustatytas Cockcroft-Gault metodu, buvo 7,2 ml/min. (ribos: nuo 4,8 iki 12,0).

d AUC<sub>inf</sub>.

e AUC<sub>last</sub>.

f AUC<sub>tau</sub>.



### *Vaikų populiacija*

Tenofoviro alafenamido ir tenofoviro farmakokinetinės savybės vertintos ŽIV-1 infekuotiems anksčiau negydytiems paaugliams, kuriems buvo skiriama tenofoviro alafenamido (10 mg) kartu su elvitegraviru, kobicistatu ir emtricitabinu fiksuotųjų dozių kombinuotąja tablete (E/K/F/TAF; Genvoya). Kliniškai reikšmingų tenofoviro alafenamido arba tenofoviro farmakokinetikos skirtumų lyginant ŽIV-1 infekuotus tiriamuosius paauglius ir suaugusiuosius nenustatyta.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Ikiklinikiniai tyrimai su žiurkėmis ir šunimis parodė, kad didžiausią toksinį poveikį patiriantys organai yra kaulai ir inkstai. Toksinis poveikis kaulams nustatytas pagal sumažėjusį KMT žiurkėms ir šunims, kai tenofoviro ekspozicija organizme buvo ne mažiau kaip keturis kartus didesnė už tikėtiną ekspoziciją suvartojus tenofoviro alafenamido. Minimali histiocitų infiltracija šunų akyse nustatyta, kai tenofoviro alafenamido ir tenofoviro ekspozicija organizme buvo atitinkamai maždaug 4 ir 17 kartų didesnė už tikėtiną ekspoziciją suvartojus tenofoviro alafenamido.

Atliekant standartinius genotoksiškumo tyrimus, mutageninio arba klastogeninio tenofoviro alafenamido poveikio nenustatyta.

Kadangi žiurkėms ir pelėms davus tenofoviro alafenamido tenofoviro ekspozicija būna mažesnė, palyginti su ekspozicija davus tenofoviro dizoproksilio, kancerogeniškumo tyrimai ir žiurkių perinatalinio ir postnatalinio laikotarpio tyrimai atlikti naudojant tik tenofovirą dizoproksilį. Standartiniai tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu) galimo kancerogeniškumo ir tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu) arba tenofoviro alafenamido toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimai specifinio pavojaus žmogui neparodė. Su žiurkėmis ir triušiais atlikti toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai neparodė poveikio poravimuisi, vaisingumui, vaikingumui arba vaisių parametrams. Tačiau atliekant toksinio poveikio perinataliniu ir postnataliniu laikotarpiu tyrimą nustatyta, kad tenofovirus dizoproksilis sumažino jauniklių gyvybingumo indeksą ir svorį duodant patelei toksiškas dozes. Atliekant ilgalaikį sušeriamų dozių kancerogeniškumo tyrimą su pelėmis, nustatytas nedidelis skaičius dvylikapirštės žarnos navikų. Manoma, kad šį poveikį sukelia didelė vietinė vaisto koncentracija virškinimo trakte, susidaranti duodant didelę 600 mg/kg per parą dozę. Navikų susidarymo pelėms mechanizmas ir galima reikšmė žmonėms nežinoma.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas  
Mikrokristalinė celiuliozė (E460(i))  
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)  
Magnio stearatas (E470b)

#### Plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)  
Titano dioksidas (E171)  
Makrogolis (E1521)  
Talkas (E553b)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

4 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno dangteliu su ištininiu sriegiu, apgaubti indukcijos būdu pritvirtinta aliuminio folija. Visuose buteliukuose yra silikagelio sausiklis ir susuktas poliesterio pluoštas.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių, ir išorinės dėžutės, kuriose yra 90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30 tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO/PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2017 m. sausio 09 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2021 m. gruodžio. 16 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ŽENKLINIMAS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vemlidy 25 mg plėvele dengtos tabletės  
tenofoviras alafenamidas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra tenofoviro alafenamido fumarato, atitinkančio 25 mg tenofoviro alafenamido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. **Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių.

**90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.**

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Nenurykite sausiklio.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/16/1154/001 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/16/1154/002 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vemlidy [tik išorinė pakuotė]

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC {numeris}  
SN {numeris}  
NN {numeris}



## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Vemlidy 25 mg plėvele dengtos tabletės tenofoviras alafenamidas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Vemlidy ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vemlidy
3. Kaip vartoti Vemlidy
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vemlidy
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Vemlidy ir kam jis vartojamas

Vemlidy sudėtyje yra veikliosios medžiagos *tenofoviro alafenamido*. Tai *antivirusinis vaistas*, vadinamas *nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi* (NtATI).

Vemlidy vartojamas **lėtiniam (ilgalaikiam) hepatitui B gydyti** suaugusiesiems ir 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg. Hepatitas B – tai hepatito B viruso sukeliama infekcinė liga, pažeidžianti kepenis. Pacientų, sergančių hepatitu B, organizme šis vaistas kontroliuoja infekciją slopindamas virusų dauginimąsi.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Vemlidy

##### Vemlidy vartoti negalima

- **jeigu yra alergija** tenofovirui alafenamidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

→ Jeigu Jums tinka šis punktas, **nevertokite Vemlidy ir nedelsdami pasakykite gydytojui.**

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- **Imkitės atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte hepatitu B kitų žmonių.** Net ir vartodami šį vaistą galite užkrėsti kitus. Šis vaistas nesumažina kitų asmenų užkrėtimo hepatitu B rizikos lytinių santykių metu ar per kraują. Turite ir toliau imtis atsargumo priemonių infekcijos perdavimui išvengti. Aptarkite su gydytoju reikiamas atsargumo priemones, kad neužkrėstumėte kitų.
- **Pasakykite gydytojui, jeigu esate sirgę kepenų ligomis.** Pacientams, sergantiems kepenų ligomis, gydomiems antivirusiniais vaistais nuo hepatito B, kyla didesnė rizika, kad išsivystys sunkios ir potencialiai mirtinos kepenų komplikacijos. Gydytojui gali reikėti atlikti kraujo tyrimus kepenų funkcijai stebėti.

- **Jeigu sergate inkstų liga arba tyrimai prieš gydymą arba jo metu parodė inkstų funkcijos sutrikimus, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.** Prieš pradėdamas gydymą ir gydymo Vemlidy metu gydytojas gali skirti kraujo arba šlapimo tyrimus inkstų funkcijai stebėti.
- **Pasakykite gydytojui, jeigu taip pat sergate hepatitu C arba D.** Šio vaisto vartojimas pacientams, sergantiems hepatitu C arba D ir hepatitu B, neištirtas.
- **Pasakykite gydytojui, jeigu taip pat sergate ŽIV.** Jeigu abejojate, ar sergate ŽIV, gydytojas prieš Jums pradėdamas vartoti šį vaistą nuo hepatito B turi pasiūlyti išsitiirti dėl ŽIV.

→ Jeigu Jums tinka bent vienas iš šių punktų, **pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Vemlidy.**

Inkstų sutrikimai Jums gali pasireikšti vartojant Vemlidy ilgą laiką (žr. *Ispėjimai ir atsargumo priemonės*).

### Vaikams ir paaugliams

**Vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 12 metų ir sveriantiems mažiau kaip 35 kg, šio vaisto duoti negalima.** Jo vartojimas jaunesniems kaip 12 metų ir sveriantiems mažiau kaip 35 kg vaikams neištirtas.

### Kiti vaistai ir Vemlidy

**Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.** Vemlidy gali sąveikauti su kitais vaistais. Todėl gali pakisti Vemlidy arba kitų vaistų kiekis kraujyje. Todėl vaistai gali nustoti veikti tinkamai arba gali pasunkėti tam tikras šalutinis poveikis.

### Vaistai, skirti hepatito B infekcijai gydyti

Šio vaisto negalima vartoti kartu su kitais vaistais, į kurių sudėtį įeina:

- **tenofoviras alafenamidas**
- **tenofoviras dizoproksilis**
- **adefoviras dipivoksilis**

### Kitų rūšių vaistai

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate:

- **antibiotikų**, skirtų bakterinėms infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti, kurių sudėtyje yra:
  - rifabutino, rifampicino arba rifapentino;
- **antivirusinių vaistų, skirtų ŽIV gydyti**, pvz.:
  - ritonaviro arba kobicistatu sustiprinto darunaviro, lopinaviro arba atazanaviro;
- **vaistų nuo traukulių**, skirtų epilepsijai gydyti, pvz.:
  - karbamazepino, okskarbazepino, fenobarbitalio arba fenitoino;
- **žolinių preparatų**, skirtų depresijai ir nerimui gydyti, kurių sudėtyje yra:
  - paprastosios jonažolės (lot. *Hypericum perforatum*);
- **priešgrybelinių vaistų**, skirtų grybelinėms infekcijoms gydyti, kurių sudėtyje yra:
  - ketokonazolo arba itrakonazolo.

→ Jeigu vartojate šiuos ar bet kuriuos kitus vaistus, apie tai pasakykite gydytojui.

### Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Jeigu pastojote, nedelsdama apie tai pasakykite gydytojui.

- **Negalima žindyti gydymo Vemlidy metu.** Rekomenduojama nežindyti kūdikio, kad kūdikis negautų tenofoviro alafenamido arba tenofoviro su pienu.

### Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vemlidy gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu vartodami Vemlidy juntate galvos svaigimą, nevairuokite, nenaudokite instrumentų ir nevaldykite mechanizmų.

### Vemlidy sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

### Vemlidy sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## 3. Kaip vartoti Vemlidy

**Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas.** Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra **viena tabletė kartą per parą valgio metu.** Vemlidy geriausia vartoti valgio metu, kad organizme susidarytų reikiama veikliosios medžiagos koncentracija. Tęskite gydymą tiek laiko, kiek nurodys gydytojas. Paprastai gydymas tęsiamas ne trumpiau kaip 6–12 mėnesių ir gali trukti daug metų.

### Ką daryti pavartojus per didelę Vemlidy dozę?

Netyčia pavartojus didesnę už rekomenduojamą Vemlidy dozę, gali padidėti galimo šio vaisto šalutinio poveikio pasireiškimo rizika (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią greitosios medicininės pagalbos skyrių. Su savimi turėkite tablečių buteliuką, kad būtų lengviau paaiškinti, ką vartojote.

### Pamiršus pavartoti Vemlidy

Svarbu nepraleisti dozės vartojimo. Jeigu praleidote dozę, sužinokite, kiek laiko praėjo po paskutinės dozės vartojimo.

- **Jeigu praėjo mažiau nei 18 valandų** nuo įprasto Vemlidy vartojimo laiko, vartokite dozę kiek galima greičiau, tada vartokite kitą dozę įprastu metu.
- **Jeigu praėjo daugiau nei 18 valandų** nuo įprasto Vemlidy vartojimo laiko, praleistos dozės nebevartokite. Palaukite ir vartokite kitą dozę įprastu metu. **Negalima vartoti dvigubos dozės** norint kompensuoti praleistą tabletę.

**Jeigu supykino (vemiata) nepraėjus 1 valandai po Vemlidy vartojimo,** išgerkite dar vieną tabletę. Jeigu supykino (vemiata) praėjus daugiau kaip 1 valandai po Vemlidy vartojimo, Jums nereikia gerti dar vienos tabletės.

### Nustojus vartoti Vemlidy

**Negalima nustoti vartoti Vemlidy, kol nenurodys gydytojas.** Nutraukus gydymą Vemlidy, gali pasunkėti hepatitas B. Tai gali būti pavojinga kai kurių pacientų, sergančių pažengusia kepenų liga

arba ciroze, gyvybei. Nustojus vartoti šį vaistą, kelis mėnesius reikės reguliariai tikrintis sveikatą ir tirtis kraują, kad būtų stebima hepatito B infekcijos būklė.

- **Pasitarkite su gydytoju**, prieš nustodami vartoti šį vaistą dėl bet kokios priežasties, ypač jeigu pasireiškė šalutinis poveikis ar sergate kita liga.
- **Nedelsdami pasakykite gydytojui** apie naujus ar neįprastus simptomus, pasireiškusių nustojus vartoti, ypač simptomus, kuriuos Jūs siejate su hepatito B infekcija.
- **Pasitarkite su gydytoju**, prieš vėl pradėdami vartoti Vemlidy tabletes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

##### Labai dažnas

*(gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)*

- Galvos skausmas

##### Dažnas

*(gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių)*

- Viduriavimas
- Pykinimas (*vėmimas*)
- Bloga savijauta (*pykinimas*)
- Galvos svaigimas
- Pilvo skausmas
- Sąnarių skausmas (*artralgija*)
- Išbėrimas
- Niežėjimas
- Vidurių pūtimas
- Dujų kaupimasis
- Nuovargio pojūtis

##### Nedažnas

*(gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 100 žmonių)*

- Veido, lūpų, liežuvio ir ryklės patinimas (*angioneurozinė edema*)
- Dilgėlinė (*urtikarija*)

*Tyrimai taip pat gali rodyti:*

- padidėjusią kepenų fermento (ALT) koncentraciją kraujyje

→ **Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis, kreipkitės į gydytoją.**

HBV gydymo metu gali padidėti kūno svoris, lipidų ir (arba) gliukozės kiekis kraujyje (matuojamas nevalgius). Jūsų gydytojas tikrins, ar yra tokių pokyčių.

#### Pranešimas apie šalutinį poveikį

**Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis**, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Vemlidy

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko po {EXP} ir dėžutės po {Tinka iki} nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba *su* buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Vemlidy sudėtis

**Veiklioji medžiaga yra tenofovirus alafenamidas.** Kiekvienoje Vemlidy plėvele dengtoje tabletėje yra tenofoviro alafenamido fumarato, atitinkančio 25 mg tenofoviro alafenamido.

### Pagalbinės medžiagos

*Tabletės šerdis:*

laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė (E460(i)), kroskarmeliozės natrio druska (E468), magnio stearatas (E470b).

*Plėvelė:*

polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), makrogolis (E1521), talkas (E553b), geltonasis geležies oksidas (E172).

### Vemlidy išvaizda ir kiekis pakuotėje

Vemlidy plėvele dengtos tabletės yra geltonos, apvalios tabletės, kurių vienoje pusėje išspausdinta (arba pažymėta) „GSI“, o kitoje pusėje – „25“. Jis tiekiamas buteliukuose su 30 tablečių (su silikagelio sausikliu, kurį reikia laikyti buteliuke, kad būtų apsaugotos tabletės). Silikagelio sausiklis yra atskirame paketyje arba dėžutėje; negalima jo praryti.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių, ir išorinės dėžutės, kuriose yra 90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30 tablečių). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Airija

### Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.



#### **IV PRIEDAS**

### **MOKSLINĒS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĒJIMO (-Ū) SĀLYGŪ KEITIMO PAGRINDAS**

## **Mokslinės išvados**

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) tenofoviro alafenamido periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Dabartiniai vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, informaciniai dokumentai rodo, kad taikant tenofoviro terapiją, reikalinga dažnai tirti inkstų funkciją. Vis dėlto, remiantis suminiais apžvalgų duomenimis, yra tikslinga atnaujinti esamą įspėjimą dėl nefrotoksinio poveikio, kad vaistinių preparatų išrašantys gydytojai būtų informuoti apie ūminio inkstų nepakankamumo ir proksimalinės inkstų tubulopatijos atvejus, kurie nustatyti vaistinių preparatą pateikus į rinką.

*CHMP* pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

### **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

*CHMP*, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl tenofoviro alafenamido, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CHMP* rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.