

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vemlidy 25 mg apvalkotās tabletes.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 25 mg tenofovīra alafenamīda (*Tenofovir alafenamide*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 95 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Dzeltenas, apaļas formas apvalkotās tabletes, 8 mm diametrā, ar iespiestu uzrakstu „GSI“ vienā tabletes pusē un „25“ otrā tabletes pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vemlidy ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem un pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem, ar ķermeņa masu vismaz 35 kg), kuriem ir hronisks B hepatīts (HBH) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk HBH ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

#### Devas

Pieaugušie un pusaudži (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 35 kg): viena tablete vienreiz dienā.

#### *Ārstēšanas pārtraukšana*

Ārstēšanas pārtraukšanu var apsvērt šādos gadījumos (skatīt 4.4. apakšpunktu):

- HBeAg pozitīviem pacientiem bez cirozes ārstēšanu vajadzētu turpināt vismaz 6–12 mēnešus pēc tam, kad ir apstiprināta HBe serokonversija (HBeAg zudums un B hepatīta vīrusa (HBV) DNS zudums ar anti-HBe parādīšanos) vai līdz HBs serokonversijai, vai līdz brīdim, kad novēro efektivitātes zudumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir jāveic regulāras veselības pārbaudes, lai atklātu vēlīnu viroloģisku recidīvu.
- HBeAg negatīviem pacientiem bez cirozes ārstēšanu vajadzētu turpināt vismaz līdz HBs serokonversijai vai līdz brīdim, kad novēro efektivitātes zudumu. Ja tiek veikta ilgstoša ārstēšana, ilgāk kā 2 gadus, ieteicams veikt regulāras pārbaudes, lai apstiprinātu, ka izvēlētās terapijas turpināšana ir piemērota pacientam.

### *Izlaista deva*

Ja deva tika izlaista pirms mazāk nekā 18 stundām, pacientam pēc iespējas ātrāk jālieto šo zāļu deva, nākamo devu lietojot kā paredzēts. Ja deva tika izlaista pirms vairāk nekā 18 stundām, pacientam nav jālieto aizmirstā deva, bet nākamā deva jālieto kā paredzēts.

Ja 1 stundas laikā pēc šo zāļu lietošanas pacientam sākas vemšana, jālieto otra tablete. Ja vemšana pacientam sākas vēlāk kā 1 stundu pēc šo zāļu lietošanas, otra tablete nav jālieto.

### Īpašas populācijas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Nav nepieciešama šo zāļu devas pielāgošana pacientiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Nav nepieciešama šo zāļu devas pielāgošana pieaugušajiem vai pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg), kuriem paredzamais kreatinīna klīrenss ir (CrCl)  $\geq 15$  ml/min vai CrCl  $< 15$  ml/min un kuriem tiek veikta hemodialīze.

Tajās dienās, kad tiek veikta hemodialīze, šīs zāles jālieto pēc hemodialīzes procedūras (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem netiek veikta hemodialīze un kreatinīna klīrenss ir CrCl  $< 15$  ml/min, nav iespējams sniegt norādījumus par devām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Nav nepieciešama šo zāļu devas pielāgošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Vemlidy drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem un ar ķermeņa masu  $< 35$  kg, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Perorāla lietošana: Vemlidy apvalkotās tabletes jālieto maltītes laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### B hepatīta vīrusa (HBV) pārnešana

Pacienti ir jāinformē par to, ka šīs zāles nenovērš inficēšanās ar HBV risku citām personām dzimumkontakta ceļā vai ar asinīm. Tādēļ jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi.

### Pacienti ar dekompensētu aknu slimību

Dati par tenofovīra alafenamīda drošumu un efektivitāti ir ierobežoti, lietojot ar HBV inficētiem pacientiem, kam ir dekompensēta aknu slimība un kam Child-Pugh-Turcotte (CPT) vērtējums ir  $> 9$  (t. i., C klase). Šie pacienti ir pakļauti lielākam smagu nieru vai aknu darbības traucējumu rašanās riskam. Tādēļ šai pacientu populācijai ir rūpīgi jānovēro aknu, žultsceļu un nieru darbības parametri (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## Hepatīta paasinājums

### *Paasinājumi ārstēšanas laikā*

HBH spontāni paasinājumi ir relatīvi bieži, un tiem raksturīga ir pārejoša alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās serumā. Pēc pretvīrusu terapijas sākšanas dažiem pacientiem var paaugstināties ALAT līmenis serumā. Pacientiem ar kompensētu aknu slimību šīs ALAT līmeņa serumā paaugstināšanās laikā parasti nav vērojama bilirubīna koncentrācijas palielināšanās serumā vai aknu dekompensācija. Pacientiem ar aknu cirozi var būt augstāks aknu dekompensācijas risks pēc hepatīta paasināšanās, tāpēc terapijas laikā viņi rūpīgi jānovēro.

### *Paasinājumi pēc ārstēšanas pārtraukšanas*

Tiek ziņots par akūtiem hepatīta paasinājumiem pacientiem, kas pārtrauca HBH terapiju. Parasti tas tiek saistīts ar HBV DNS līmeņa plazmā paaugstināšanos. Lielākā daļa šādu gadījumu izrādījās pašierobežojoši, tomēr pēc HBH ārstēšanas pārtraukšanas var sākties smagi paasinājumi, tostarp ar letālām sekām. Aknu funkcija jākontrolē atkārtoti, izmeklējot gan klīniski, gan laboratoriski vismaz 6 mēnešus pēc HBH ārstēšanas pārtraukšanas. Ja nepieciešams, HBH ārstēšanu var atsākt.

Pacientiem ar progresējošu aknu saslimšanu vai cirozi nav ieteicama ārstēšanas pārtraukšana, jo hepatīta paasinājuma turpmākā ārstēšana var novest pie aknu funkciju dekompensācijas. Pacientiem ar dekompensētu aknu slimību paasinājumi ir īpaši smagi un dažkārt ar letālām sekām.

## Nieru darbības traucējumi

### *Pacienti ar kreatinīna klīrensu <30 ml/min*

Tenofovīra alafenamīda lietošana vienreiz dienā pacientiem ar  $\text{CrCl} \geq 15$  ml/min un  $< 30$  ml/min tiek pamatota ar 96. nedēļas analīzes datiem par efektivitāti un drošumu, pārejot no citas antivirālas shēmas uz tenofovīra alafenamīdu atvērta tipa klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās hroniski ar HBV inficēti pacienti ar vīrusu nomākumu (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Dati par tenofovīra alafenamīda drošumu un efektivitāti ar HBV inficētiem pacientiem, kuriem tiek veikta hroniska hemodialīze un  $\text{CrCl} < 15$  ml/min, ir ļoti ierobežoti (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar  $\text{CrCl} < 15$  ml/min, kam netiek veikta hemodialīze, lietot šīs zāles nav ieteicams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Nefrotoksicitāte

Pēc zāļu reģistrācijas ziņots par nieru darbības traucējumiem, tostarp akūtu nieru mazspēju un proksimālu nieru tubulopātiju, lietojot tenofovīra alafenamīdu saturošas zāles. Nevar izslēgt iespējamu, ar tenofovīra alafenamīda lietošanu saistītu, nefrotoksicitātes risku, kas rodas no hroniskas tenofovīra iedarbības mazās devās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pirms šīs terapijas vai uzsākot to, ieteicams visiem pacientiem novērtēt nieru darbību un klīniski atbilstoši uzraudzīt to visiem pacientiem arī terapijas laikā. Pacientiem, kuriem rodas klīniski nozīmīga nieru darbības pasliktināšanās vai ir proksimālās nieru tubulopātijas pazīmes, jāapsver šo zāļu lietošanas pārtraukšana.

## Pacienti, kas vienlaicīgi ir inficēti ar HBV un C vai D hepatīta vīrusu

Nav datu par tenofovīra alafenamīda drošumu un efektivitāti, lietojot pacientiem, kas vienlaicīgi ir inficēti ar C (HCV) vai D hepatīta (HDV) vīrusu. HCV hepatīta ārstēšanā jāņem vērā vienlaicīgas zāļu lietošanas vadlīnijas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

## Pacienti, kas vienlaicīgi ir inficēti ar HBV un cilvēka imūndeficīta vīrusu (*human immunodeficiency virus, HIV*)

Visiem ar HBV inficētajiem pacientiem, kam nav zināms HIV-1 infekcijas statuss, pirms ārstēšanas ar šīm zālēm jāpiedāvā veikt HIV antivielu testi. Pacientiem, kas vienlaicīgi inficēti ar HBV un HIV, šīs

zāles jālieto vienlaicīgi ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, lai nodrošinātu, ka pacients saņem pienācīgu HIV ārstēšanas režīmu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Lietošana kopā ar citām zālēm

Šīs zāles nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu, tenofovīra disoproksilu vai adefovīra dipivoksilu.

Šīs zāles nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar pretkrampju līdzekļiem (piemēram, karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu), pretmikobaktēriju līdzekļiem (piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu un rifapentīnu) vai asinszāli, jo tie visi ir P-glikoproteīna induktori (P-gp), kas var samazināt tenofovīra alafenamīda koncentrāciju plazmā.

Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, itrakonazolu, ketokonazolu), var palielināties tenofovīra alafenamīda koncentrācija plazmā. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

#### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Šīs zāles nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur tenofovīra disoproksilu, tenofovīra alafenamīdu vai adefovīra dipivoksilu.

#### Zāles, kas var ietekmēt tenofovīra alafenamīdu

Tenofovīra alafenamīdu transportē P-glikoproteīns (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīns (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Zāles, kas inducē P-gp (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, karbamazepīns, fenobarbitāls vai asinszāle), var samazināt tenofovīra alafenamīda koncentrāciju plazmā, tādējādi samazinot Vemlidy terapeitisko iedarbību. Vienlaicīga iepriekš minēto zāļu lietošana ar tenofovīra alafenamīdu nav ieteicama.

Vienlaicīgi lietojot tenofovīra alafenamīdu ar zālēm, kas inhibē P-gp un BCRP aktivitāti, var palielināt tenofovīra alafenamīda koncentrāciju plazmā. Tenofovīra alafenamīdu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem.

Tenofovīra alafenamīds ir OATP1B1 un OATP1B3 substrāts *in vitro*. Tenofovīra alafenamīda izplatību organismā var ietekmēt OATP1B1 un/vai OATP1B3 aktivitāte.

#### Tenofovīra alafenamīda ietekme uz citām zālēm

Tenofovīra alafenamīds nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6 inhibitors *in vitro*. Tas nav CYP3A inhibitors vai inducētājs *in vivo*.

Tenofovīra alafenamīds nav cilvēka uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) 1A1 inhibitors *in vitro*. Nav zināms, vai tenofovīra alafenamīds ir citu UGT enzīmu inhibitors.

Mijiedarbības starp Vemlidy sastāvdaļām un iespējami vienlaicīgi lietotām zālēm ir norādītas tālāk 1. tabulā (darbības pastiprināšanās apzīmēta ar „↑“; samazināšanās — ar „↓“; bez izmaiņām — ar „↔“; divreiz dienā — ar „b.i.d.“; viena deva — ar „s.d.“; vienreiz dienā — ar „q.d.“. Aprakstītā

mijiedarbība ir pamatota ar pētījumiem par tenofovīra alafenamīdu, vai atspoguļo iespējamo mijiedarbību, lietojot Vemlidy.

### 1. tabula. Vemlidy mijiedarbība ar citām zālēm

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. <sup>a,b</sup> Vidējā (90% ticamības intervāls) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> attiecība	Ieteikumi lietošanai kopā ar Vemlidy
<b>PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI</b>		
Karbamazepīns (300 mg perorāli, b.i.d.)  Tenofovīra alafenamīds <sup>c</sup> (25 mg perorāli, s.d.)	<i>Tenofovīra alafenamīds</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,43 (0,36; 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51)  <i>Tenofovīrs</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,70 (0,65; 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74; 0,81)	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Okskarbazepīns Fenobarbitāls	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Tenofovīra alafenamīds	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama
Fenitoīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Tenofovīra alafenamīds	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama
Midazolāms <sup>d</sup> (2,5 mg perorāli, s.d.)  Tenofovīra alafenamīds <sup>c</sup> (25 mg perorāli, q.d.)	<i>Midazolāms</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,92; 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04; 1,23)	Midazolāma (lietojot perorāli vai intravenozi) devas pielāgošana nav nepieciešama.
Midazolāms <sup>d</sup> (1 mg intravenozi, s.d.)  Tenofovīra alafenamīds <sup>c</sup> (25 mg perorāli, q.d.)	<i>Midazolāms</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,89; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04; 1,14)	
<b>ANTIDEPRESANTI</b>		
Sertralīns (50 mg perorāli, s.d.)  Tenofovīra alafenamīds <sup>c</sup> (10 mg perorāli, q.d.)	<i>Tenofovīra alafenamīds</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,86; 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89; 1,03)  <i>Tenofovīrs</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)	Vemlidy vai sertralīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
Sertralīns (50 mg perorāli, s.d.)  Tenofovīra alafenamīds <sup>c</sup> (10 mg perorāli, q.d.)	<i>Sertralīns</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (0,94; 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	
<b>PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI</b>		
Itrakonazols Ketokonazols	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↑ Tenofovīra alafenamīds	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
<b>PRETMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI</b>		
Rifampicīns Rifapentīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Tenofovīra alafenamīds	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama
Rifabutināns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Tenofovīra alafenamīds	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama
<b>PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI HCV ĀRSTĒŠANAI</b>		
Sofosbuvīrs (400 mg perorāli, q.d.)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Sofosbuvīrs ↔ GS-331007	Vemlidy vai sofosbuvīra devas pielāgošana nav nepieciešama.

<b>Zāles pēc terapeitiskajām grupām</b>	<b>Ietekme uz zāļu līmeni.<sup>a,b</sup> Vidējā (90% ticamības intervāls) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> attiecība</b>	<b>Ieteikumi lietošanai kopā ar Vemlidy</b>
<p>Ledipasvīrs/sofosbuvīrs (90 mg/400 mg perorāli, q.d.)</p> <p>Tenofovīra alafenamīds<sup>f</sup> (25 mg perorāli, q.d.)</p>	<p><i>Ledipasvīrs</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)</p> <p><i>Sofosbuvīrs</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,89; 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09)</p> <p><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)</p> <p><i>Tenofovīra alafenamīds</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,94; 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40)</p> <p><i>Tenofovīrs</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)</p>	<p>Vemlidy vai ledipasvīra/sofosbuvīra devas pielāgošana nav nepieciešama.</p>
<p>Sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400 mg/100 mg perorāli, q.d.)</p>	<p>Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Sofosbuvīrs ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvīrs ↑ Tenofovīra alafenamīds</p>	<p>Vemlidy vai sofosbuvīra/velpatasvīra devas pielāgošana nav nepieciešama.</p>
<p>Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/ voksilaprevīrs (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg<sup>i</sup> perorāli, q.d.)</p> <p>Tenofovīra alafenamīds<sup>f</sup> (25 mg perorāli, q.d.)</p>	<p><i>Sofosbuvīrs</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,86; 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06)</p> <p><i>GS-331007<sup>g</sup></i> ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01; 1,06)</p> <p><i>Velpatasvīrs</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>Voksilaprevīrs</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>Tenofovīra alafenamīds</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,32 (1,17; 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43; 1,61)</p>	<p>Vemlidy vai sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra devas pielāgošana nav nepieciešama.</p>

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. <sup>a,b</sup> Vidējā (90% ticamības intervāls) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> attiecība	Ieteikumi lietošanai kopā ar Vemlidy
<b>HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKLI: PROTEĀZES INHIBITORI</b>		
Atazanavīrs/kobicistats (300 mg/150 mg perorāli, q.d.)  Tenofovīra alafenamīds <sup>c</sup> (10 mg perorāli, q.d.)	<i>Tenofovīra alafenamīds</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,80 (1,48; 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98)  <i>Tenofovīrs</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)  <i>Atazanavīrs</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)  <i>Kobicistats</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)	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Atazanavīrs/ritonavīrs (300 mg/100 mg perorāli, q.d.)  Tenofovīra alafenamīds <sup>c</sup> (10 mg perorāli, s.d.)	<i>Tenofovīra alafenamīds</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,77 (1,28; 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35)  <i>Tenofovīrs</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,12 (1,86; 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20)  <i>Atazanavīrs</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)	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Darunavīrs/kobicistats (800 mg/150 mg perorāli, q.d.)  Tenofovīra alafenamīds <sup>c</sup> (25 mg perorāli, q.d.)	<i>Tenofovīra alafenamīds</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,93 (0,72; 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,19)  <i>Tenofovīrs</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)  <i>Darunavīrs</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)  <i>Kobicistats</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)	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.



Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. <sup>a,b</sup> Vidējā (90% ticamības intervāls) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> attiecība	Ieteikumi lietošanai kopā ar Vemlidy
Darunavīrs/ritonavīrs (800 mg/100 mg perorāli, q.d.)  Tenofovīra alafenamīds <sup>c</sup> (10 mg perorāli, s.d.)	<i>Tenofovīra alafenamīds</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,42 (0,96; 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84; 1,35)  <i>Tenofovīrs</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,42 (1,98; 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54; 2,72)  <i>Darunavīrs</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)	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Lopinavīrs/ritonavīrs (800 mg/200 mg perorāli, q.d.)  Tenofovīra alafenamīds <sup>c</sup> (10 mg perorāli, s.d.)	<i>Tenofovīra alafenamīds</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,19 (1,72; 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17; 1,85)  <i>Tenofovīrs</i> ↑ C <sub>max</sub> 3,75 (3,19; 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50; 4,96)  <i>Lopinavīrs</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)	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Tipranavīrs/ritonavīrs	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Tenofovīra alafenamīds	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
<b>HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: INTEGRĀZES INHIBITORI</b>		
Dolutegravīrs (50 mg perorāli, q.d.)  Tenofovīra alafenamīds <sup>c</sup> (10 mg perorāli, s.d.)	<i>Tenofovīra alafenamīds</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,24 (0,88; 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96; 1,48)  <i>Tenofovīrs</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (0,96; 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06; 1,47)  <i>Dolutegravīrs</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 vai dolutegravīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
Raltegravīrs	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Tenofovīra alafenamīds ↔ Raltegravīrs	Vemlidy vai raltegravīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
<b>HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: NENUKLEOZĪDU REVERSĀS TRANSKRIPTĀZES INHIBITORI</b>		
Efavirens (600 mg perorāli, q.d.)  Tenofovīra alafenamīds <sup>h</sup> (40 mg perorāli, q.d.)	<i>Tenofovīra alafenamīds</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,78 (0,58; 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72; 1,02)  <i>Tenofovīrs</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>Paredzams:</i> ↔ Efavirens	Vemlidy vai efavirensa devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni <sup>a,b</sup> Vidējā (90% ticamības intervāls) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> attiecība	Ieteikumi lietošanai kopā ar Vemlidy
Nevirapīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Tenofovīra alafenamīds ↔ Nevirapīns	Vemlidy vai nevirapīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
Rilpivirīns (25 mg perorāli, q.d.)  Tenofovīra alafenamīds (25 mg perorāli, q.d.)	<i>Tenofovīra alafenamīds</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,84; 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09)  <i>Tenofovīrs</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>Rilpivirīns</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 vai rilpivirīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
<b>HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: CCR5 RECEPTORU ANTAGONISTI</b>		
Maraviroks	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Tenofovīra alafenamīds ↔ Maraviroks	Vemlidy vai maraviroka devas pielāgošana nav nepieciešama.
<b>ĀRSTNIECISKO AUGU PIEDEVAS</b>		
Asinszāle ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Tenofovīra alafenamīds	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama
<b>PERORĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI</b>		
Norgestimāts (0,180 mg/0,215 mg/ 0,250 mg perorāli, q.d.)  Etinilestradiols (0,025 mg perorāli, q.d.)  Tenofovīra alafenamīds <sup>c</sup> (25 mg perorāli, q.d.)	<i>Norelgestromīns</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)  <i>Norgestrels</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)  <i>Etinilestradiols</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)	Vemlidy vai norgestimāta/etinilestradiola devas pielāgošana nav nepieciešama.

a Visi mijiedarbības pētījumi veikti veselīgiem brīvprātīgajiem.

b Nav ietekmes: diapazons 70%–143%.

c Pētījumā tika izmantota emtricitabīna/tenofovīra alafenamīda fiksētas devas kombinācijas tablete.

d Jūtīgs CYP3A4 substrāts.

e Pētījumā tika izmantota elvitegravīra/kobicistata/emtricitabīna/tenofovīra alafenamīda fiksētas devas kombinācijas tablete.

f Pētījumā tika izmantota emtricitabīna/rilpivirīna/tenofovīra alafenamīda fiksētas devas kombinācijas tablete.

g Predominants sofosbuvīra cirkulējošs nukleotīda metabolīts.

h Pētījumā tika izmantoti 40 mg tenofovīra alafenamīda un 200 mg emtricitabīna.

i Pētījums veikts ar papildu voksilaprevīra 100 mg devu, lai sasniegtu voksilaprevīra koncentrāciju, kāda ir sagaidāma pacientiem ar HCV infekciju.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Dati par tenofovīra alafenamīda lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami. Tomēr dati par lielu skaitu (vairāk kā 1000 grūtniecības

iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda ne tenofovīra disoproksila radītas malformācijas, ne toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja nepieciešams, var apsvērt tenofovīra alafenamīda lietošanu grūtniecības laikā.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tenofovīra alafenamīds izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem novērots, ka tenofovīrs izdalās pienā. Informācija par tenofovīra ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama.

Nevar izslēgt risku ar krūti barotam jaundzimušajam/zīdaiņim, tādēļ tenofovīra alafenamīda lietošana nav ieteicama barošanas ar krūti laikā.

#### Fertilitāte

Dati par tenofovīra alafenamīda ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu tenofovīra alafenamīda ietekmi uz fertilitāti.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Vemlidy maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka tenofovīra alafenamīda lietošanas laikā ir ziņots par reiboni.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Novērtējot nevēlamās blakusparādības, tika izmantoti klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas dati. Apkopotajos datos par drošumu, kas iegūti 2 kontrolētos 3. fāzes pētījumos (GS-US-320-0108 un GS-US-320-0110; attiecīgi „108. pētījums“ un „110. pētījums“), visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības 96. dienas analīzē bija galvassāpes (12%), slikta dūša (6%) un nogurums (6%). Pēc 96. nedēļas pacienti turpināja saņemt sākotnējo maskēto ārstēšanu līdz 144. nedēļai vai saņēma zināmas zāles tenofovīra alafenamīdu.

*108. pētījumā, 110. pētījumā un kontrolētā 3. fāzes pētījumā GS-US\_320-4018 (4018. pētījums)* tenofovīra alafenamīda drošuma profils bija līdzīgs pacientiem ar vīrusu nomākumu, pārejot no tenofovīra dizoproksila uz tenofovīra alafenamīdu. Šajos pētījumos tika konstatētas izmaiņas lipīdu laboratoriskajos rādītājos, pārejot no tenofovīra dizoproksila (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Lietojot tenofovīra alafenamīdu pacientiem ar HBH tika novērotas tālāk minētās nevēlamās blakusparādības (2. tabula). Nevēlamās blakusparādības norādītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju un sastopamības biežumu, pamatojoties uz 96. nedēļas analīzi. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ) vai retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ).

## 2. tabula. Nevēlamās blakusparādības, lietojot tenofovīra alafenamīdu

<i>Orgānu sistēmu klasifikācija</i>	
Sastopamības biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Galvassāpes
Bieži	Reibonis
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Bieži	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, flatulence
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Paaugstināts ALAT līmenis
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži	Izsitumi, nieze
Retāk	Angioedēma <sup>1</sup> , nātrene <sup>1</sup>
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži	Artralģija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Bieži	Nogurums

1 Šo nevēlamo blakusparādību konstatēja pēcreģistrācijas novērošanas laikā, lietojot tenofovīra alafenamīdu saturošas zāles.

Atklātā 2. fāzes pētījumā (GS-US-320-4035; “4035. pētījums”), lai izvērtētu pārejas no citām antivirālām shēmām uz tenofovīra alafenamīdu efektivitāti un drošumu hroniskiem ar HBV inficētiem pacientiem ar vīrusu nomākumu, pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (A daļa, 1. kohorta) un pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B daļa) tukšā dūšā novēroja nelielu mediānā kopējā holesterīna, tiešo ZBL, ABL un triglicerīdu pieaugumu no sākuma stāvokļa līdz 96. nedēļai, kas atbilst 108. un 110. pētījumā novērotajām izmaiņām. Neliels mediānais kopējā holesterīna, ZBL un triglicerīdu samazinājums tika novērots pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*end stage renal disease, ESRD*), kuriem tika veikta hemodialīze A daļas 2. kohortā, bet neliels mediānais ABL pieaugums tika novērots no sākuma stāvokļa līdz 96. nedēļai. Mediānās (Q1, Q3) izmaiņas no sākuma stāvokļa 96. nedēļā kopējā holesterīna un ABL attiecībā bija 0,1 (-0,4; 0,4) vidēji smagu vai smagu nieru darbības traucējumu grupā un -0,4 (-0,8; -0,1) pacientiem ar ESRD, kuriem tika veikta hemodialīze, un 0,1 (-0,2; 0,4) pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem.

### *Metabolisma rādītāji*

Ārstēšanas gaitā var palielināties ķermeņa masa, kā arī lipīdu un glikozes koncentrācija asinīs.

### Citas speciālas populācijas

4035. pētījumā pacientiem ar vīrusu nomākumu ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ pēc Kokrofta-Golta metodes 15 līdz 59 ml/min; A daļa, 1. kohorta, N = 78), nieru slimību beigu stadijā (ESRD) (GFĀ < 15ml/min), kuriem tiek veikta hemodialīze (A daļa, 2. kohorta, N = 15), un/vai vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh B vai C klase skrīninga laikā vai anamnēzē; B daļa, N = 31), kuri pārgāja no citas antivirālas shēmas uz tenofovīra alafenamīdu, citas nevēlamas blakusparādības, kas radās tenofovīra alafenamīda lietošanas laikā līdz 96. nedēļai ieskaitot, netika novērotas.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

## 4.9. Pārdozēšana

Ja notiek pārdozēšana, jāuzrauga, vai pacientam nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tenofovīra alafenamīda pārdozēšanas gadījumā jānodrošina parastā balstterapija, tostarp pacienta klīniskā stāvokļa novērošana un dzīvībai svarīgo pazīmju kontrolēšana.

Tenofovīru no organisma var efektīvi izvadīt, veicot hemodialīzi (izvadīšanas attiecība ir aptuveni 54%). Nav zināms, vai tenofovīru var izvadīt, veicot peritoneālo dialīzi.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi; nukleozīdie un nukleotīdie reversās transkriptāzes inhibitori; ATĶ kods: J05AF13.

#### Darbības mehānisms

Tenofovīra alafenamīds ir tenofovīra (2'-dezoksiadenozīna monofosfāta analogs) fosfonamidāta priekšzāles. Pasīvās difūzijas ceļā un ar transportproteīnu OATP1B1 un OATP1B3, kas nodrošina uzņemšanu aknās, tenofovīra alafenamīds spēj iekļūt galvenokārt hepatocītos. Tenofovīra alafenamīds karboksilesterāzes-1 ietekmē hepatocītos tiek metabolizēts līdz tenofovīram. Pēc tam intracelulāras fosforilācijas rezultātā tenofovīrs pārveidojas par farmakoloģiski aktīvu metabolītu tenofovīra difosfātu. Ar HBV reversās transkriptāzes palīdzību iekļaujoties vīrusa DNS, tenofovīra difosfāts nomāc HBV replikāciju, tādējādi pārtraucot DNS ķēdi.

Tenofovīra iedarbība ir specifiska pret HBV un HIV (HIV-1 un HIV-2). Tenofovīra difosfāts ir vājš zīdītāju DNS polimerāzes, tostarp mitohondriju DNS  $\gamma$  polimerāzes, inhibitors. Vairākās pārbaudēs, tostarp mitohondriju DNS analizēs, netika iegūti pierādījumi par mitohondriju toksicitāti *in vitro*.

#### Pretvīrusu aktivitāte

Tenofovīra alafenamīda pretvīrusu aktivitāte HepG2 šūnās tika novērtēta pret HBV klīnisko izolātu paneli, kurā pārstāvēti A–H genotipi. Tenofovīra alafenamīda EC<sub>50</sub> robežvērtības (50% efektīvā koncentrācija) ir no 34,7 līdz 134,4 nM, un vidējā EC<sub>50</sub> vērtība — 86,6 nM. CC<sub>50</sub> (50% citotoksiskā koncentrācija) HepG2 šūnās bija >44400 nM.

#### Rezistence

Tika veikta sākotnējā stāvokļa un ārstēšanas ar HBV izolātiem rezultātu salīdzinošā sekvencanalīze pacientiem, kuri lieto tenofovīra alafenamīdu un kuriem: tika novērots viroloģisks uzliesmojums (2 secīgi apmeklējumi ar HBV DNS  $\geq 69$  SV/ml, bet iepriekš <69 SV/ml, vai 1,0 log<sub>10</sub> vai lielāku HBV DNS pieaugumu, salīdzinot ar zemāko līmeni) vai arī 48. nedēļā vai 96. nedēļā, vai priekšlaicīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas laikā 24. nedēļā, vai pēc tās, HBV DNS līmenis bija  $\geq 69$  SV/ml.

108. un 110. pētījumā apkopoto datu analizē par pacientiem, kuri saņēma tenofovīra alafenamīdu, 48. nedēļā veiktajās analizēs (N = 20) un 96. nedēļā veiktajās analizēs (N = 72) šiem izolātiem netika novēroti nekādi aminoskābju aizvietotāji saistībā ar rezistenci pret tenofovīra alafenamīdu (genotipiskās un fenotipiskās analizēs).

4018. pētījumā pacientiem ar vīrusu nomākumu, kuri saņēma tenofovīra alafenamīdu pēc pāriešanas no ārstēšanas ar tenofovīra disoproksilu, vienam pacientam TAF-TAF grupā pēc 96 nedēļu ilgās tenofovīra alafenamīda terapijas tika novērota nosakāma virēmijas epizode (viens apmeklējums ar

HBV DNS  $\geq 69$  SV/ml), un vienam pacientam TDF-TAF grupā tika novērots viroloģisks uzliesmojums. 96 nedēļu ilgās terapijas laikā netika konstatēta HBV aminoskābju substitūcija, kas saistīta ar rezistenci pret TAF vai TDF.

#### *Krusteniskā rezistence*

Tenofovīra alafenamīda pretvīrusu aktivitāte tika novērtēta pret to izolātu paneli, kas HepG2 šūnās satur nukleoz(t)īda reversās transkriptāzes inhibitoru mutācijas. HBV izolāti ar rtV173L, rtL180M un rtM204V/I substitūcijām ir saistīti ar lamivudīna rezistenci, bet jutīgums pret tenofovīra alafenamīdu ir saglabāts (<2-kārtīgas EC<sub>50</sub> izmaiņas). HBV izolāti ar rtL180M, rtM204V un rtT184G, rtS202G vai rtM250V substitūcijām ir saistīti ar entekavīra rezistenci, bet jutīgums pret tenofovīra alafenamīdu ir saglabāts. HBV izolāti ar rtA181T, rtA181V vai rtN236T substitūcijām ir saistīti ar adefovīra rezistenci, bet jutīgums pret tenofovīra alafenamīdu ir saglabāts. Tomēr HBV izolātiemar rtA181V un rtN236T, novēroja samazinātu jutību pret tenofovīra alafenamīdu (3,7-kārtīgas EC<sub>50</sub> izmaiņas). Šo substitūciju klīniskā nozīme nav zināma.

#### Klīniskie dati

Dati par tenofovīra alafenamīda drošumu un efektivitāti, lietojot pacientiem ar HBH, tiek pamatoti ar 48 un 96 nedēļu datiem, kas iegūti divos randomizētos, dubultaklos, aktīvi kontrolētos pētījumos: „108. pētījums” un „110. pētījums”. Tenofovīra alafenamīda drošumu apstiprina arī apkopotie 108. un 110. pētījuma dati par pacientiem, kuri no 96. nedēļas līdz 144. nedēļai turpināja saņemt maskēto ārstēšanu, un papildu dati par pacientiem 108. un 110. pētījuma atklātajā fāzē no 96. nedēļas līdz 144. nedēļai (N = 360 turpināja lietot tenofovīra alafenamīdu; N = 180 no tenofovīra disoproksila 96. nedēļā pārgāja uz tenofovīra alafenamīdu).

*108. pētījumā* HBeAg negatīvi pacienti ar kompensētu aknu darbību, kas iepriekš nebija saņēmuši pretvīrusa ārstēšanu, un pacienti, kas iepriekš bija ārstēti, tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu tenofovīra alafenamīdu (25 mg; N = 285) vienreiz dienā vai tenofovīra disoproksilu (245 mg; N = 140) vienreiz dienā. Pacientu vidējais vecums bija 46 gadi, 61% pacientu bija vīrieši, 72% bija aziātu rases, 25% bija baltās rases un 2% (8 pacienti) bija melnās rases. 24%, 38% un 31% pacientu bija attiecīgi HBV genotips B, C un D. 21% pacientu iepriekš tika ārstēti (agrāk lietoja perorālus pretvīrusu līdzekļus, tostarp entekavīru (N = 41), lamivudīnu (N = 42), tenofovīra disoproksilu (N = 21) vai citus līdzekļus (N = 18)). Sākotnēji vidējais HBV DNS līmenis plazmā bija 5,8 log<sub>10</sub> SV/ml, vidējais ALAT līmenis serumā bija 94 v/l, savukārt 9% pacientu anamnēzē bija aknu ciroze.

*110. pētījumā* HBeAg pozitīvi pacienti ar kompensētu aknu darbību, kas iepriekš nebija saņēmuši pretvīrusa ārstēšanu, un pacienti, kas iepriekš tika ārstēti, tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu tenofovīra alafenamīdu (25 mg; N = 581) vienreiz dienā vai tenofovīra disoproksilu (245 mg; N = 292) vienreiz dienā. Pacientu vidējais vecums bija 38 gadi, 64% pacientu bija vīrieši, 82% bija aziātu rases, 17% bija baltās rases un <1% (5 pacienti) bija melnās rases. 17%, 52% un 23% pacientu bija attiecīgi HBV genotips B, C un D. 26% pacientu iepriekš tika ārstēti (agrāk lietoja perorālus pretvīrusu līdzekļus, tostarp adefovīru (N = 42), entekavīru (N = 117), lamivudīnu (N = 84), telbivudīnu (N = 25), tenofovīra disoproksilu (N = 70) vai citus līdzekļus (N = 17)). Sākotnēji vidējais HBV DNS līmenis plazmā bija 7,6 log<sub>10</sub> SV/ml, vidējais ALAT līmenis serumā bija 120 v/l, savukārt 7% pacientu anamnēzē bija aknu ciroze.

Abos pētījumos primārais mērķa kritērijs bija pacientu daļa ar HBV DNS līmeni plazmā zemāku par 29 SV/ml 48. nedēļā. Salīdzinot ar tenofovīra disoproksilu, tenofovīra alafenamīds atbilst līdzvērtīgas efektivitātes kritērijiem, sasniedzot HBV DNS līmeni, kas ir zemāks par 29 SV/ml.

Ārstēšanas rezultāti 108. pētījuma un 110. pētījuma 48. nedēļā ir apkopoti 3. un 4. tabulā.

3. tabula. HBV DNS efektivitātes parametri 48. nedēļā<sup>a</sup>

	108. pētījums (HBeAg negatīvi)		110. pētījums (HBeAg pozitīvi)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
<b>HBV DNA &lt;29 SV/mL</b>	94%	93%	64%	67%
Ārstēšanas atšķirība <sup>b</sup>	1,8% (95% CI = -3,6% līdz 7,2%)		-3,6% (95% CI = -9,8% līdz 2,6%)	
<b>HBV DNA ≥29 SV/mL</b>	2%	3%	31%	30%
<b>Sākotnējais HBV DNS</b> < 7 log <sub>10</sub> SV/ml ≥ 7 log <sub>10</sub> SV/ml	96% (221/230) 85% (47/55)	92% (107/116) 96% (23/24)	N/A	N/A
<b>Sākotnējais HBV DNS</b> < 8 log <sub>10</sub> SV/ml ≥ 8 log <sub>10</sub> SV/ml	N/A	N/A	82% (254/309) 43% (117/272)	82% (123/150) 51% (72/142)
Ar nukleozīdiem iepriekš neārstēti pacienti <sup>c</sup>	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	70% (156/223)
Ar nukleozīdiem ārstēti pacienti	93% (56/60)	93% (28/30)	50% (69/137)	57% (39/69)
<b>Nav datu par viroloģisko iznākumu 48. nedēļā</b>	4%	4%	5%	3%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana, jo netika novērota to efektivitāte	0	0	<1%	0
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana nevēlamas blakusparādības vai nāves dēļ	1%	1%	1%	1%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana citu iemeslu dēļ <sup>d</sup>	2%	3%	3%	2%
Trūkst datu par laika logu, bet pētījuma zāles tika lietotas	<1%	1%	<1%	0

N/A = nav attiecināms

TDF = tenofovīra disoproksils

TAF = tenofovīra alafenamīds

a Trūkst datu = ārstēšanas neveiksme.

b Koriģēts, ņemot vērā sākotnējās HBV DNS līmeņu plazmā kategorijas un perorālas vīrusa ārstēšanas statusu.

c Iepriekš neārstēti pacienti saņēma perorālu pretvīrusu terapiju < 12 nedēļas, lietojot nukleozīdu vai nukleotīdu analogu preparātu, tostarp tenofovīra disoproksilu vai tenofovīra alafenamīdu.

d Iekļauti pacienti, kuri pārtrauca pētījuma zāļu lietošanu tādu iemeslu dēļ, kas nebija saistīti ar nevēlamām blakusparādībām (NB), nāvi, vai arī tādēļ, ka netika novērota zāļu efektivitāte, piemēram, tika atsaukta informētā piekrišana, tika pārtraukta novērošana utt.

4. tabula. Papildu efektivitātes parametri 48. nedēļā<sup>a</sup>

	108. pētījums (HBeAg negatīvi)		110. pētījums (HBeAg pozitīvi)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
<b>ALAT</b>				
Normalizēts ALAT līmenis (centrālā laboratorijā) <sup>b</sup>	83%	75%	72%	67%
Normalizēts ALAT līmenis (AASLD) <sup>c</sup>	50%	32%	45%	36%
<b>Seroloģija</b>				
HBeAg samazinājums/serokonversija <sup>d</sup>	N/A	N/A	14%/10%	12%/8%
HBsAg samazinājums/serokonversija	0/0	0/0	1%/1%	<1%/0

N/A = nav attiecināms

TDF = tenofovīra disoproksils

TAF = tenofovīra alafenamīds

a Trūkst datu = ārstēšanas neveiksme.

b ALAT normalizēšanas analizē izmantotajā populācijā tika ietverti tikai tie pacienti, kuriem centrālajā laboratorijā sākotnēji tika noteikta ALAT normas augšējā robeža (NAR). Centrālās laboratorijas ALAT līmeņa NAR rādītāji ir šādi: ≤ 43 v/l no 18 līdz < 69 gadus veciem vīriešiem un ≤ 35 v/l ≥ 69 gadus veciem vīriešiem; ≤ 34 v/l 18 līdz < 69 gadus vecām sievietēm un ≤ 32 v/l ≥ 69 gadus vecām sievietēm.

c ALAT normalizēšanas analizē izmantotajā populācijā tika ietverti tikai tie pacienti, kuriem Amerikas Aknu slimību pētījumu apvienībā (*American Association of the Study of Liver Diseases* — AASLD) pēc 2016. gada kritērijiem sākotnēji tika noteikta ALAT normas augšējā robeža (NAR) (> 30 v/l vīriešiem un > 19 v/l sievietēm).

- d. Seroloģijas analīzē izmantotajā populācijā tika ietverti tikai tie pacienti, kuriem sākotnēji bija antigēna (HBeAg) pozitīvi, antivielu (HBeAb) negatīvi vai trūkstošī paraugi.

*Pieredze pēc 108. un 110. pētījuma 48. nedēļas*

96. nedēļā vīrusu nomākums, kā arī bioķīmiskā un seroloģiskā atbildes reakcija tika nodrošināta, turpinot ārstēšanu ar tenofovīra alafenamīdu (skatīt 5. tabulu).

**5. tabula. HBV DNS un papildu efektivitātes parametri 96. nedēļā<sup>a</sup>**

	<b>108. pētījums (HBeAg negatīvi)</b>		<b>110. pētījums (HBeAg pozitīvi)</b>	
	<b>TAF</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>TAF</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>HBV DNS &lt; 29 SV/ml</b>	90%	91%	73%	75%
<b>Sākotnējais HBV DNS</b>				
< 7 log <sub>10</sub> SV/ml	90% (207/230)	91% (105/116)	N/A	N/A
≥ 7 log <sub>10</sub> SV/ml	91% (50/55)	92% (22/24)		
<b>Sākotnējais HBV DNS</b>				
< 8 log <sub>10</sub> SV/ml	N/A	N/A	84% (260/309)	81% (121/150)
≥ 8 log <sub>10</sub> SV/ml			60% (163/272)	68% (97/142)
Ar nukleozīdiem iepriekš neārstēti pacienti <sup>b</sup>	90% (203/225)	92% (101/110)	75% (331/444)	75% (168/223)
Ar nukleozīdiem ārstēti pacienti	90% (54/60)	87% (26/30)	67% (92/137)	72% (50/69)
<b>ALAT</b>				
Normalizēts ALAT (Centrālā laboratorija) <sup>c</sup>	81%	71%	75%	68%
Normalizēts ALAT (AASLD) <sup>d</sup>	50%	40%	52%	42%
<b>Seroloģija</b>				
HBeAg samazinājums / serokonversija <sup>e</sup>	N/A	N/A	22% / 18%	18% / 12%
HBsAg samazinājums / serokonversija	<1% / <1%	0 / 0	1% / 1%	1% / 0

N/A = nav attiecināms

TDF = tenofovīra disopoksils

TAF = tenofovīra alafenamīds

a Trūkst datu = ārstēšanas neveiksme.

b Iepriekš neārstēti pacienti saņēma perorālu pretvīrusu terapiju < 12 nedēļas, lietojot nukleozīdu vai nukleotīdu analogu preparātu, tostarp tenofovīra dizopoksilu vai tenofovīra alafenamīdu.

c ALAT normalizēšanas analīzē izmantotajā populācijā tika ietverti tikai tie pacienti, kuriem centrālajā laboratorijā sākotnējais ALAT līmenis pārsniedza NAR. Centrālās laboratorijas ALAT līmeņa NAR rādītāji ir šādi: ≤ 43 v/l no 18 līdz < 69 gadus veciem vīriešiem un ≤ 35 v/l ≥ 69 gadus veciem vīriešiem; ≤ 34 V/l 18 līdz < 69 gadus vecām sievietēm un ≤ 32 v/l ≥ 69 gadus vecām sievietēm.

d ALAT normalizēšanas analīzē izmantotajā populācijā tika ietverti tikai tie pacienti, kuriem pēc AASLD 2016. gada kritērijiem sākotnēji tika noteikts ALAT līmenis, kas pārsniedza normas augšējo robežu (NAR) (>30 v/l vīriešiem un >19 v/l sievietēm).

e Seroloģijas analīzē izmantotajā populācijā tika ietverti tikai tie pacienti, kuriem sākotnēji bija antigēna (HBeAg) pozitīvi, antivielu (HBeAb) negatīvi vai trūkstošī paraugi.

*Izmaiņas kaulu minerālvielu blīvuma rādītājos 108. un 110. pētījumā*

Abos pētījumos tenofovīra alafenamīda lietošana tika saistīta ar mazāku vidējā kaulu minerālvielu blīvuma samazinājumu (KMB, saskaņā ar gūžas kaula un mugurkaula duālās enerģijas rentgena absorbcimetrijas [DXA] analīzes datiem), salīdzinot ar datiem par tenofovīra disopoksilu pēc 96 ārstēšanas nedēļām.

Pacientiem, kuriem pēc 96. nedēļas tika turpināta maskētā ārstēšana, KMB vidējās procentuālās izmaiņas katrā grupā 144. nedēļā bija līdzīgas tām, kas tika konstatētas 96. nedēļā. Abu pētījumu atklātajā fāzē KMB vidējās procentuālās izmaiņas no 96. līdz 144. nedēļai bija +0,4% mugurkaulam un -0,3% gūžas kaulam pacientiem, kuri turpināja lietot tenofovīra alafenamīdu, salīdzinot ar +2,0% mugurkaulam un +0,9% gūžas kaulam pacientiem, kuri 96. nedēļā pārgāja no tenofovīra disopoksila uz tenofovīra alafenamīdu.



### *Izmaiņas nieru darbības rādītājos 108. un 110. pētījumā*

Abos pētījumos tenofovīra alafenamīda lietošana tika saistīta ar mazāku ietekmi uz nieru drošuma rādītājiem (pēc Kokrofta-Golta metodes aprēķinātā CrCl mazāks mediānais samazinājums un retinolu saistošā proteīna un kreatinīna attiecības urīnā un bēta 2 mikroglobulīna un kreatinīna attiecības urīnā mazāks mediānais procentuālais pieaugums), salīdzinot ar datiem par tenofovīra disoproksilu pēc 96 ārstēšanas nedēļām (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem pēc 96. nedēļas tika turpināta maskētā ārstēšana 108. un 110. pētījumā, nieru laboratorisko rādītāju vērtību izmaiņas katrā grupā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, 144. nedēļā bija līdzīgas tām, kas tika konstatētas 96. nedēļā. 108. un 110. pētījuma atklātajā fāzē vidējās (SD) seruma kreatinīna izmaiņas no 96. nedēļas līdz 144. nedēļai bija +0,002 (0,0924) mg/dl pacientiem, kuri turpināja lietot tenofovīra alafenamīdu, salīdzinot ar -0,018 (0,0691) mg/dl pacientiem, kuri 96. nedēļā pārgāja no tenofovīra disoproksila uz tenofovīra alafenamīdu. Atklātajā fāzē mediānās izmaiņas aprēķinātajā glomerulārās filtrācijas ātrumā no 96. nedēļas līdz 144. nedēļai bija -1,2 ml/min pacientiem, kuri turpināja lietot tenofovīra alafenamīdu, salīdzinot ar +4,2 ml/min pacientiem, kuri 96. nedēļā pārgāja no tenofovīra disoproksila uz tenofovīra alafenamīdu.

### *Izmaiņas lipīdu laboratoriskajos rādītājos 108. pētījumā un 110. pētījumā*

Apkopotajā 108. un 110. pētījuma analizē abās ārstēšanas grupās tika novērotas lipīdu parametru mediānā līmeņa izmaiņas tukšā dūšā, vērtējot no sākuma stāvokļa līdz 96. nedēļai.

6. tabulā ir attēlotas kopējā holesterīna, augsta blīvuma lipīdu (ABL) holesterīna, zema blīvuma lipīdu (ZBL) holesterīna, triglicerīdu, kā arī kopējā holesterīna un ABL attiecības izmaiņas 96. nedēļā un 144. nedēļā salīdzinājumā ar dubultklās fāzes sākuma stāvokli pacientiem, kuri 96. nedēļā pārgāja uz atklātu ārstēšanu ar tenofovīra alafenamīdu un kuri sākotnēji tika randomizēti tenofovīra alafenamīda vai tenofovīra disoproksila grupā. 96. nedēļā dubultklās fāzes beigās tenofovīra alafenamīda grupā tika novērota tukšā dūšā noteikta kopējā holesterīna un ABL mediānā līmeņa samazināšanās, kā arī tiešā ZBL un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanās tukšā dūšā, savukārt tenofovīra disoproksila grupā bija vērojams visu rādītāju mediānā līmeņa samazinājums.

108. un 110. pētījuma atklātajā fāzē, kurā 96. nedēļā pacienti pārgāja uz atklātu ārstēšanu ar tenofovīra alafenamīdu, lipīdu rādītāji pacientiem, kuri turpināja lietot tenofovīra alafenamīdu, 144. nedēļā bija līdzīgi rādītājiem 96. nedēļā, bet pacientiem, kuri 96. nedēļā pārgāja no tenofovīra disoproksila uz tenofovīra alafenamīdu, tika novērota tukšā dūšā noteikta kopējā holesterīna, tiešā ZBL, ABL un triglicerīdu mediānā līmeņa paaugstināšanās. Atklātajā fāzē kopējā holesterīna un ABL attiecības mediānā līmeņa (1. kv., 3. kv.) izmaiņas no 96. nedēļas līdz 144. nedēļai bija 0,0 (-0,2; 0,4) pacientiem, kuri turpināja lietot tenofovīra alafenamīdu, un 0,2 (-0,2; 0,6) pacientiem, kuri 96. nedēļā pārgāja no tenofovīra disoproksila uz tenofovīra alafenamīdu.

### **6. tabula. Lipīdu laboratorisko rādītāju mediānās izmaiņas 96. nedēļā un 144. nedēļā salīdzinājumā ar dubultklās fāzes sākuma stāvokli pacientiem, kuri 96. nedēļā pārgāja uz atklātu ārstēšanu ar tenofovīra alafenamīdu**

	TAF-TAF (N = 360)		
	Dubultklās fāzes sākuma stāvoklis	96. nedēļa	144. nedēļa
	Mediāni (1. kv., 3. kv.) (mg/dl)	Mediānās izmaiņas (1. kv., 3. kv.)(mg/dl)	Mediānās izmaiņas (1. kv., 3. kv.)(mg/dl)
Kopējais holesterīns (tukšā dūšā)	185 (166; 210)	0 (-18; 17)	0 (-16; 18)
ABL holesterīns (tukšā dūšā)	59 (49; 72)	-5 (-12; 1) <sup>a</sup>	-5 (-12; 2) <sup>b</sup>
ZBL holesterīns (tukšā dūšā)	113 (95; 137)	6 (-8; 21) <sup>a</sup>	8 (-6; 24) <sup>b</sup>
Triglicerīdi (tukšā dūšā)	87 (67; 122)	8 (-12; 28) <sup>a</sup>	11 (-11; 40) <sup>b</sup>
Kopējā holesterīna un ABL attiecība	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)		
	Dubultaklās fāzes sākuma stāvoklis	96. nedēļa	144. nedēļa
	Mediāni (1. kv., 3. kv.) (mg/dl)	Mediānās izmaiņas (1. kv., 3. kv.) (mg/dl)	Mediānās izmaiņas (1. kv., 3. kv.) (mg/dl)
Kopējais holesterīns (tukšā dūšā)	189 (163; 215)	-23 (-40; -1) <sup>a</sup>	1 (-17; 20)
ABL holesterīns (tukšā dūšā)	61 (49; 72)	-12 (-19; -3) <sup>a</sup>	-8 (-15; -1) <sup>b</sup>
ZBL holesterīns (tukšā dūšā)	120 (95; 140)	-7 (-25; 8) <sup>a</sup>	9 (-5; 26) <sup>b</sup>
Triglicerīdi (tukšā dūšā)	89 (69; 114)	-11 (-31; 11) <sup>a</sup>	14 (-10; 43) <sup>b</sup>
Kopējā holesterīna un ABL attiecība	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 = tenofovīra alafenamīds

TDF = tenofovīra disoproksils

- p vērtība tika aprēķināta izmaiņām no dubultaklās fāzes sākuma stāvoklī līdz 96. nedēļai, izmantojot Vilksona rangu zīmju testu, un tā bija statistiski ticama ( $p < 0,001$ ).
- p vērtība tika aprēķināta izmaiņām no dubultaklās fāzes sākuma stāvoklī līdz 144. nedēļai, izmantojot Vilksona rangu zīmju testu, un tā bija statistiski ticama ( $p < 0,001$ ).

#### 4018. pētījums pieaugušajiem ar vīrusu nomākumu

Dati par tenofovīra alafenamīda efektivitāti un drošumu pieaugušajiem ar vīrusu nomākumu, kuriem ir hronisks B hepatīts, tiek pamatoti ar randomizēta, dubultakla, aktīvi kontrolēta pētījuma („4018. pētījums“) 48 nedēļu datiem (N=243 ar tenofovīra alafenamīdu; N=245 ar tenofovīra disoproksilu), ietverot datus no pacientiem, kuri piedalījās 4018. pētījuma atklātajā fāzē no 48. līdz 96. nedēļai (N=235 turpināja lietot tenofovīra alafenamīdu [TAF-TAF]; N=237 pārgāja no tenofovīra disoproksila uz tenofovīra alafenamīdu 48. nedēļā [TDF-TAF]).

4018. pētījumā tika iesaistīti pieaugušie ar vīrusu nomākumu (N = 488), kuriem ir hronisks B hepatīts un kuri iepriekš vismaz pēdējos 12 mēnešus bija reizi dienā lietojuši 245 mg tenofovīra disoproksila, ar HBV DNS < zemāko nosakāmo līmeni (*Lower Limit of Quantification* — LLOQ), kas noteikts vietējā laboratorijas analizē vismaz 12 nedēļas pirms skrīninga, un HBV DNS < 20 SV/ml skrīningā. Pacienti tika grupēti pēc HBeAg statusa (HBeAg pozitīvi un HBeAg negatīvi) un vecuma ( $\geq 50$  vai < 50 gadi) un randomizēti attiecībā 1:1, lai pārietu uz tenofovīra alafenamīda 25 mg (N = 243) vai turpinātu reizi dienā lietot 245 mg tenofovīra disoproksila (N = 245). Vidējais vecums bija 51 gads (22% bija  $\geq 60$  gadi), 71% bija vīrieši, 82% bija aziātu rases, 14% bija baltās rases un 68% bija HBeAg negatīvi. Sākotnēji iepriekšējās ārstēšanas ar tenofovīra disoproksilu mediānais ilgums bija 220 un 224 nedēļas attiecīgi tenofovīra alafenamīda un tenofovīra disoproksila grupās. Ārstēšanā iepriekš bija izmantoti arī tādi pretvīrusu līdzekļi kā interferons (N = 63), lamivudīns (N = 191), adefovīra dipivoksils (N = 185), entekavīrs (N = 99), telbivudīns (N = 48) un citi (N = 23). Sākotnēji vidējais ALAT līmenis serumā bija 27 v/l, mediānais pēc Kokrofta-Golta metodes aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums bija 90,5 ml minūtē; 16% pacientu anamnēzē bija aknu ciroze.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu daļa ar HBV DNS līmeni plazmā  $\geq 20$  SV/ml 48. nedēļā (to nosakot ar modificēto ASV FDA momentuzņēmuma algoritmu). Papildu efektivitātes mērķa kritēriji bija pacientu daļa ar HBV DNS līmeni < 20 SV/ml, normālu ALAT līmeni un ALAT normalizāciju, HBsAg samazinājumu un serokonversiju, kā arī HBeAg samazinājumu un serokonversiju. Tenofovīra alafenamīds neuzrādīja zemākus rezultātus attiecībā uz pacientu daļu ar HBV DNS  $\geq 20$  SV/ml 48. nedēļā salīdzinājumā ar tenofovīra disoproksilu, nosakot ar modificēto ASV FDA momentuzņēmuma algoritmu. Ārstēšanas rezultāti (HBV DNS < 20 SV/ml pēc rādītāja trūkst datu = ārstēšanas neveiksme) 48. nedēļā apakšgrupās pēc vecuma, dzimuma, rases, sākotnējā HBeAg statusa un ALAT abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi.

Ārstēšanas rezultāti 4018. pētījuma 48. nedēļā un 96. nedēļā ir apkopoti 7. un 8. tabulā.

7. tabula. HBV DNS efektivitātes parametri 48. nedēļā<sup>a,b</sup> un 96. nedēļā<sup>b,c</sup>

	TAF (N=243)	TDF (N=245)	TAF-TAF (N=243)	TDF-TAF (N=245)
	48. nedēļa		96. nedēļa	
<b>HBV DNS ≥ 20 SV/ml<sup>b,d</sup></b>	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Ārstēšanas atšķirība <sup>c</sup>	0,0% (95% CI = -1,9% līdz 2,0%)		0,0% (95% CI = -1,9% līdz 1,9%)	
<b>HBV DNS &lt; 20 SV/ml</b>	234 (96,3%)	236 (96,3%)	230 (94,7%)	230 (93,9%)
Ārstēšanas atšķirība <sup>c</sup>	0,0% (95% CI = -3,7% līdz 3,7%)		0,9% (95% CI = -3,5% līdz 5,2%)	
<b>Nav datu par viroloģisko iznākumu</b>	8 (3,3%)	8 (3,3%)	12 (4,9%)	14 (5,7%)
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana nevēlamas blakusparādības vai nāves dēļ un pēdējais pieejamais HBV DNS < 20 SV/ml	2 (0,8%)	0	3 (1,2%)	1 (0,4%)
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana citu iemeslu dēļ <sup>f</sup> un pēdējais pieejamais HBV DNS < 20 SV/ml	6 (2,5%)	8 (3,3%)	7 (2,9%)	11 (4,5%)
Trūkst datu par laika logu, bet pētījuma zāles tika lietotas	0	0	2 (0,8%)	2 (0,8%)

TDF = tenofovīra disoproksils

TAF = tenofovīra alafenamīds

a. 48. nedēļas logs ilgst no 295. līdz 378. dienai (ieskaitot).

b. Kā nosaka modificētais ASV FDA definētais momentuzņēmuma algoritms.

c. Atklātā fāze, 96. nedēļas logs ir starp 589. un 840. dienu (ietverot).

d. Neviens pacients nepārtrauca ārstēšanu tādēļ, ka netika novērota zāļu efektivitāte.

e. Koriģēts, ņemot vērā sākotnējā vecuma grupu (< 50, ≥ 50 gadi) un sākotnējo HBeAg statusu.

f. Iekļauti pacienti, kuri pārtrauca pētījuma zāļu lietošanu tādu iemeslu dēļ, kas nebija saistīti ar nevēlamām blakusparādībām, nāvi, vai arī tādēļ, ka netika novērota zāļu efektivitāte, piemēram, tika atsaukta informētā piekrišana, tika pārtraukta novērošana utt.

8. tabula. Papildu efektivitātes parametri 48. un 96. nedēļā<sup>a</sup>

	TAF (N=243)	TDF (N=245)	TAF-TAF (N=243)	TDF-TAF (N=245)
	48. nedēļa		96. nedēļa	
<b>ALAT</b>				
Normāls ALAT līmenis (centrālā laboratorija)	89%	85%	88%	91%
Normāls ALAT līmenis (AASLD)	79%	75%	81%	87%
Normalizēts ALAT līmenis (centrālā laboratorija) <sup>b,c,d</sup>	50%	37%	56%	79%
Normalizēts ALAT līmenis (AASLD) <sup>e,f,g</sup>	50%	26%	56%	74%
<b>Seroloģija</b>				
HBeAg samazinājums/ serokonversija <sup>h</sup>	8% / 3%	6% / 0	18% / 5%	9% / 3%
HBsAg samazinājums/ serokonversija	0 / 0	2% / 0	2% / 1%	2% / < 1%

TDF = tenofovīra disoproksils

TAF = tenofovīra alafenamīds

a. Trūkst datu = ārstēšanas neveiksme

b. ALAT normalizēšanas analīzē izmantotajā populācijā tika ietverti tikai tie pacienti, kuriem centrālajā laboratorijā sākotnēji tika noteikta ALAT normas augšējā robeža (NAR) (> 43 v/l 18 līdz < 69 gadus veciem vīriešiem un > 35 v/l ≥ 69 gadus veciem vīriešiem; > 34 v/l 18 līdz < 69 gadus vecām sievietēm un > 32 v/l ≥ 69 gadus vecām sievietēm).

c. Pacientu daļa 48. nedēļā: TAF, 16/32; TDF, 7/19.

- d. Pacientu daļa 96. nedēļā: TAF, 18/32; TDF, 15/19.
- e. ALAT normalizēšanas analīzē izmantotajā populācijā tika ietverti tikai tie pacienti, kuriem Amerikas Aknu slimību pētījumu apvienībā (*American Association of the Study of Liver Diseases* — AASLD) pēc 2018. gada kritērijiem sākotnēji tika noteikta ALAT normas augšējā robeža (NAR) (35 v/l vīriešiem un 25 v/l sievietēm).
- f. Pacientu daļa 48. nedēļā: TAF, 26/52; TDF, 14/53.
- g. Pacientu daļa 96. nedēļā: TAF, 29/52; TDF, 39/53.
- h. Seroloģijas analīzē izmantotajā populācijā tika ietverti tikai tie pacienti, kuriem sākotnēji bija antigēna (HBeAg) pozitīvi, antivielu (HBeAb) negatīvi vai trūkstoši paraugi.

#### *Izmaiņas kaulu minerālvielu blīvuma rādītājos 4018. pētījumā*

KMB vidējās procentuālās izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 48. nedēļai saskaņā ar DXA analīzes datiem bija +1,7% (lietojot tenofovīra alafenamīdu) salīdzinājumā ar -0,1% (lietojot tenofovīra disoproksilu) mugurkaulam un +0,7% salīdzinājumā ar -0,5% gūžas kaulam. 48. nedēļā KMB samazinājums, kas pārsniedz 3% mugurkaulam, tika novērots 4% tenofovīra alafenamīda pacientu un 17% tenofovīra disoproksila pacientu. 48. nedēļā KMB samazinājums, kas pārsniedz 3% gūžas kaulam, tika novērots 2% tenofovīra alafenamīda pacientu un 12% tenofovīra disoproksila pacientu.

Atklātajā fāzē KMB vidējās procentuālās izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 96. nedēļai pacientiem, kuri turpināja lietot tenofovīra alafenamīdu, bija +2,3% mugurkaulam un +1,2% gūžas kaulam salīdzinājumā ar +1,7% mugurkaulam un +0,2% gūžas kaulam tiem pacientiem, kuri pārgāja no tenofovīra disoproksila uz tenofovīra alafenamīdu 48. nedēļā.

#### *Izmaiņas nieru darbības rādītājos 4018. pētījumā*

Mediānās izmaiņas pēc Kokrofta-Golta metodes aprēķinātajā glomerulārās filtrācijas ātrumā no sākuma stāvokļa līdz 48. nedēļai bija +2,2 ml minūtē tenofovīra alafenamīda grupā un -1,7 ml minūtē pacientiem, kuri saņēma tenofovīra disoproksilu. 48. nedēļā bija paaugstinājies mediānais seruma kreatinīna līmenis (salīdzinot ar sākuma stāvokli) pacientiem, kuri bija randomizēti turpināt ārstēšanu ar tenofovīra disoproksilu (0,01 mg/dl), bet mediānais līmenis samazinājās (salīdzinot ar sākuma stāvokli) tiem pacientiem, kuri pārgāja uz tenofovīra alafenamīdu (-0,01 mg/dl).

Atklātajā fāzē GFĀ mediānās izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 96. nedēļai bija 1,6 ml minūtē pacientiem, kuri turpināja lietot tenofovīra alafenamīdu, salīdzinot ar +0,5 ml minūtē pacientiem, kuri pārgāja no tenofovīra disoproksila uz tenofovīra alafenamīdu 48. nedēļā. Mediānās izmaiņas seruma kreatinīnā no sākuma stāvokļa līdz 96. nedēļai bija -0,02 mg/dl tiem pacientiem, kuri turpināja lietot tenofovīra alafenamīdu, salīdzinot ar -0,01 mg/dl tiem pacientiem, kuri pārgāja no tenofovīra disoproksila uz tenofovīra alafenamīdu 48. nedēļā.

#### *Izmaiņas lipīdu laboratoriskajos rādītājos 4018. pētījumā*

Kopējā holesterīna, ABL holesterīna, ZBL holesterīna, triglicerīdu, kā arī kopējā holesterīna un ABL attiecības izmaiņas no dubultakla sākuma stāvokļa līdz 48. nedēļai un 96. nedēļai, ir attēlotas 9. tabulā.

**9. tabula. Mediānās izmaiņas lipīdu laboratoriskajos rādītājos 48. nedēļā un 96. nedēļā**

	TAF (N=236)	TAF (N=226)	TAF-TAF (N=220)	TDF (N=230)	TDF (N=222)	TDF-TAF N=219)
	Sākuma stāvoklis	48. nedēļa	96. nedēļa	Sākuma stāvoklis	48. nedēļa	96. nedēļa
	(1. kv., 3. kv.) (mg/dl)	Mediānās izmaiņas <sup>a</sup> (1. kv., 3. kv.) (mg/dl)	Mediānās izmaiņas (1. kv., 3. kv.) (mg/dl)	(1. kv., 3. kv.) (mg/dl)	Mediānās izmaiņas <sup>a</sup> (1. kv., 3. kv.) (mg/dl)	Mediānās izmaiņas (1. kv., 3. kv.) (mg/dl)
Kopējais holesterīns (tukšā dūšā)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
ABL holesterīns (tukšā dūšā)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
ZBL holesterīns (tukšā dūšā)	102 (87,123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Triglicerīdi (tukšā dūšā) <sup>b</sup>	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Kopējā holesterīna un ABL attiecība	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 = tenofovīra disoproksils

TAF = tenofovīra alafenamīds

- a. p vērtība tika aprēķināta atšķirībai starp TAF un TDF grupu 48. nedēļā, izmantojot Vilksona rangu zīmju testu, un tā bija statistiski nozīmīga ( $p < 0,001$ ) attiecībā uz kopējā holesterīna, ABL holesterīna, ZBL holesterīna, triglicerīdu un kopējā holesterīna un ABL attiecības mediānām izmaiņām (1. kv., 3. kv.) salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.
- b. Pacientu skaits ar triglicerīdiem (tukšā dūšā) TAF grupā bija N=235 sākuma stāvoklī, N=225 48. nedēļā un N=218 TAF-TAF grupā 96. nedēļā.

#### 4035. pētījums ar pacientiem, kuriem ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi

4035. pētījums bija atvērta tipa pētījums, lai izvērtētu pārejas no citām antivirālām shēmām uz tenofovīra alafenamīdu efektivitāti un drošumu hroniskiem ar HBV inficētiem pacientiem ar vīrusu nomākumu. Pētījuma A daļā bija iekļauti pacienti ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ pēc Kokrofta-Golta metodes 15 līdz 59 ml/min; 1. kohorta, N = 78), vai ESRD (GFĀ < 15 ml/min), kuriem tiek veikta hemodialīze (2. kohorta, N = 15). Pētījuma B daļā bija iekļauti pacienti (N = 31) ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh B vai C klase skrīninga laikā vai  $\geq 7$  CPT punkti anamnēzē ar jebkādu CPT punktu skaitu  $\leq 12$  skrīningā).

Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem 24. nedēļā bija HBV DNS < 20 SV/ml. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji 24. un 96. nedēļā ietvēra to pacientu daļu, kuru HBV DNS bija < 20 SV/ml un mērķis tika atklāts/netika atklāts (t.i. < LLOD), pacientu daļa ar bioķīmisko reakciju (normāls ALAT un normalizēts ALAT), to pacientu daļa, kuriem ir seroloģiska reakcija (HBsAg zudums un serokonversija pret anti-HBs un HBeAg zudums un serokonversija pret anti-HBe HBeAg pozitīviem pacientiem) un izmaiņas CPT un aknu beigu stadijas slimības rādītāju modelī (*Model for End Stage Liver Disease, MELD*) pacientiem ar aknu darbības traucējumiem B daļā.

#### *Pieaugušie pacienti ar nieru darbības traucējumiem – 4035. pētījuma A daļa*

Sākuma stāvoklī 98% (91/93) A daļas pacientu HBV DNS bija < 20 SV/ml un 66% (61/93) bija nenosakāms HBV DNS līmenis. Mediānais vecums bija 65 gadi, 74% bija vīrieši, 77% bija aziāti, 16% bija baltie un 83% bija HBeAg negatīvi. Visbiežāk lietotie HBV perorālie pretvīrusu līdzekļi bija TDF (N = 58), lamivudīns (N = 46), adefovīra dipivoksils (N = 46) un entekavīrs (N = 43). Sākuma stāvoklī 97% un 95% pacientu bija ALAT  $\leq$  NAR, attiecīgi balstoties uz centrālās laboratorijas kritērijiem un 2018. gada AASLD kritērijiem; mediānais GFĀ pēc Kokrofta-Golta bija 43,7 ml/min (45,7 ml/min 1. kohortā un 7,32 ml/min 2. kohortā); un 34% pacientu anamnēzē bija ciroze.

4035. pētījuma A daļas ārstēšanas rezultāti 24. un 96. nedēļā ir parādīti 10. tabulā.

**10. tabula. Efektivitātes parametri pacientiem ar nieru darbības traucējumiem 24. un 96. nedēļā**

	1. <sup>a</sup> kohorta (N = 78)		2. <sup>b</sup> kohorta (N = 15)		Kopā (N = 93)	
	24. nedēļa	96. nedēļa	24. nedēļa	96. nedēļa	24. nedēļa	96. nedēļa <sup>d</sup>
<b>HBV DNS<sup>c</sup></b>						
HBV DNS < 20 SV/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>ALAT<sup>c</sup></b>						
Normāls ALAT (centrālā lab.)	72/78 (92,3%)	64/78 (82,1%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	86/93 (92,5%)	77/93 (82,8%)
Normāls ALAT (AASLD) <sup>c</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 daļas 1. kohorta ietver pacientus ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem  
 b. A daļas 2. kohorta ietver pacientus ar ESRD, kuriem tiek veikta hemodialīze  
 c. Trūkst datu = ārstēšanas neveiksmes analīze  
 d. Saucējā iekļauti 12 pacienti, (11 1. kohortā un 1 2. kohortā), kuri priekšlaicīgi pārtrauca pētāmo zāļu lietošanu  
 e. Amerikas Aknu slimību pētījumu apvienības (*American Association of the Study of Liver Diseases – AASLD*) 2018. gada kritēriji

*Pieaugušie pacienti ar aknu darbības traucējumiem – 4035. pētījuma B daļa*

Sākuma stāvoklī 100% (31/31) B daļas pacientu sākotnējais HBV DNS bija < 20 SV/ml un 65% (20/31) bija nenosakāms HBV DNS līmenis. Mediānais vecums bija 57 gadi (19% ≥ 65 gadi), 68% bija vīrieši, 81% bija aziāti, 13% bija baltie un 90% bija HBeAg negatīvi. Visbiežāk lietotie HBV perorālie pretvīrusu līdzekļi bija TDF (N = 21), lamivudīns (N = 14), entekavīrs (N = 14) un adefovīra dipivoksils (N = 10). Sākuma stāvoklī 87% un 68% pacientu bija ALAT ≤ NAR, attiecīgi balstoties uz centrālās laboratorijas kritērijiem un 2018. gada AASLD kritērijiem; mediānais GFĀ pēc Kokrofta-Golta bija 98,5 ml/min; 97% pacientu anamnēzē bija ciroze, mediānais (diapazons) CPT rādītājs bija 6 (5–10) un mediānais (diapazons) MELD rādītājs bija 10 (6–17).

4035. pētījuma B daļas ārstēšanas rezultāti 24. un 96. nedēļā ir parādīti 11. tabulā.

**11. tabula. Efektivitātes parametri pacientiem ar aknu darbības traucējumiem 24. un 96. nedēļā**

	B daļa (N = 31)	
	24. nedēļa	96. <sup>b</sup> nedēļa
<b>HBV DNS<sup>a</sup></b>		
HBV DNS < 20 SV/ml	31/31 (100,0%)	24/31 (77,4%)
<b>ALAT<sup>a</sup></b>		
Normāls ALAT (centrālā lab.)	26/31 (83,9%)	22/31 (71,0%)
Normāls ALAT (AASLD) <sup>c</sup>	25/31 (80,6%)	18/31 (58,1%)
<b>CPT un MELD rādītājs</b>		
CPT rādītāja (SD) vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	0 (1,1)	0 (1,2)
MELD rādītāja (SD) vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = *Child-Pugh Turcotte*;

MELD = terminālas aknu slimības modelis

- a. Trūkst datu = ārstēšanas neveiksmes analīze  
 b. Saucējā iekļauti 6 pacienti, kuri priekšlaicīgi pārtrauca pētāmo zāļu lietošanu  
 c. Amerikas Aknu slimību pētījumu apvienības (*American Association of the Study of Liver Diseases – AASLD*) 2018. gada kritēriji

*Izmaiņas lipīdu laboratorijas testos 4035. pētījumā*

Neliels mediānā kopējā holesterīna, ABL holesterīna, ZBL holesterīna, triglicerīdu rādītāju un kopējā holesterīna un ABL attiecības pieaugums no sākuma stāvokļa līdz 24. nedēļai un 96. nedēļai pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem ir konsekvents, salīdzinot ar rezultātiem, kas novēroti citos pētījumos par pārēju uz TAF (skatīt 5.1. apakšpunktu par pētījumiem 0108, 0110 un 4018), turpretim 24. un 96. nedēļā pacientiem ar ESRD, kuriem tika veikta hemodialīze, tika novērota

kopējā holesterīna, ZBL holesterīna, triglicerīdu rādītāju un kopējā holesterīna un ABL attiecības samazināšanās salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

### Pediatriiskā populācijā

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Vemlidy vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās hroniska B hepatīta ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Pieaugušiem pacientiem ar hronisku B hepatītu, perorāli lietojot tenofovīra alafenamīdu tukšā dūšā, maksimālā tenofovīra alafenamīda koncentrācija plazmā tika novērota 0,48 stundas pēc devas lietošanas. Vadoties pēc 3. fāzes populācijas farmakokinētikas analīzes datiem pacientiem ar hronisku B hepatītu, tenofovīra alafenamīda (N = 698) un tenofovīra (N = 856) vidējā AUC<sub>0-24</sub> vērtība līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 0,22 un 0,32 µg·h/ml. Tenofovīra alafenamīda un tenofovīra C<sub>max</sub> vērtība līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 0,18 un 0,02 µg/ml. Attiecībā uz zāļu lietošanu tukšā dūšā, lietojot vienu tenofovīra alafenamīda devu kopā ar augsta tauku satura maltīti, tika novērota tenofovīra alafenamīda iedarbības palielināšanās par 65%.

### Izkliede

Klīniskajos pētījumos paņemtajos paraugos ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistījās apmēram 80% tenofovīra alafenamīda. Ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistījās mazāk nekā 0,7% tenofovīra, un šī saistīšanās nav atkarīga no koncentrācijas diapazonā 0,01–25 µg/ml.

### Biotransformācija

Metabolisms ir galvenais tenofovīra alafenamīda eliminācijas ceļš cilvēka organismā; tādā veidā eliminējas >80% no perorāli lietotas devas. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka tenofovīra alafenamīds A katēpsīna ietekmē perifēro asiņu mononukleārajās šūnās (PAMŠ) un makrofāgos, kā arī karboksilesterāzes-1 ietekmē hepatocītos, tiek metabolizēts līdz tenofovīram (galvenais metabolīts). *In vivo* šūnās notiek tenofovīra alafenamīda hidrolīze, veidojoties tenofovīram (galvenais metabolīts), kura fosforilācijas rezultātā veidojas aktīvais metabolīts tenofovīra difosfāts.

*In vitro* tenofovīra alafenamīdu nemetabolizē CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6. Tenofovīra alafenamīdu minimāli metabolizē CYP3A4.

### Eliminācija

Neizmainīts tenofovīra alafenamīds tiek izvadīts nelielā daudzumā caur nierēm; <1% no lietotās devas izdalās ar urīnu. Tenofovīra alafenamīds tiek izvadīts galvenokārt pēc metabolizēšanas līdz tenofovīram. Tenofovīra alafenamīda un tenofovīra mediānais koncentrācijas plazmā eliminācijas pusperiods ir attiecīgi no 0,51 līdz 32,37 stundām. Tenofovīrs no organisma izvadās caur nierēm, gan ar glomerulārās filtrācijas, gan aktīvas tubulārās sekrēcijas starpniecību.

### Linearitāte/nelinearitāte

Tenofovīra alafenamīda iedarbība ir proporcionāla devai, ja devas diapazons ir no 8 līdz 125 mg.

## Farmakokinētika īpašām populācijām

### Vecums, dzimums un etniskā piederība

Nav konstatētas klīniski nozīmīgas farmakokinētikas atšķirības atkarībā no vecuma vai etniskās piederības. No dzimuma atkarīgas farmakokinētikas atšķirības netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem kopējā tenofovīra alafenamīda vai tenofovīra koncentrācija plazmā ir zemāka par koncentrāciju cilvēkiem ar normālu aknu darbību. Pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem, koriģējot līmeni pēc saistīšanās ar olbaltumvielām, nesaistītā (tīrā) tenofovīra alafenamīda koncentrācija plazmā, bija līdzīga koncentrācijai cilvēkiem ar normālu aknu darbību.

### Nieru darbības traucējumi

Pētījumos ar tenofovīra alafenamīdu nav konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības tenofovīra alafenamīda vai tenofovīra farmakokinētikas rādītājos veseliem cilvēkiem un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais CrCl >15, bet <30 ml/min) (12. tabula).

Tenofovīra iedarbība pacientiem ar ESRD (aprēķinātais kreatinīna klīrenss <15 ml/min) un hronisku hemodialīzi, kuri saņēma tenofovīra alafenamīdu (N = 5), bija būtiski augstāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību (12. tabula). Klīniski nozīmīgas atšķirības tenofovīra alafenamīda farmakokinētikā pacientiem ar ESRD un hronisku hemodialīzi, salīdzinot ar tiem, kam ir normāla nieru darbība, netika novērotas.

## 12. tabula: Tenofovīra alafenamīda un tā metabolīta tenofovīra farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība

	AUC (mcg•stundā uz ml) Vidējais (CV%)		
	Normāla nieru darbība ≥90 ml minūtē (N = 13) <sup>b</sup>	Smagi nieru darbības traucējumi 15–29 ml minūtē (N = 14) <sup>b</sup>	ESRD ar hemodialīzi <15 ml minūtē (N = 5) <sup>c</sup>
Tenofovīra alafenamīds	0,27 (49,2) <sup>d</sup>	0,51 (47,3) <sup>d</sup>	0,30 (26,7) <sup>e</sup>
Tenofovīrs	0,34 (27,2) <sup>d</sup>	2,07 (47,1) <sup>d</sup>	18,8 (30,4) <sup>f</sup>

CV = variācijas koeficients

a. Pēc Kokrofta-Golta metodes.

b. Novērtētais PK ar vienu TAF 25 mg devu pacientiem ar normālu nieru darbību un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem pētījumā GS-US-120-0108.

c. Novērtētais PK pirms hemodialīzes, kam seko TAF 25 mg vairāku devu lietošana 5 HBV inficētiem pacientiem pētījumā GS-US-320-4035. Šiem pacientiem bija vidējs sākotnējais GFĀ pēc Kokrofta-Golta 7,2 ml/min (4,8 līdz 12,0 robežās).

d. AUC<sub>inf</sub>.

e. AUC<sub>last</sub>.

f. AUC<sub>tau</sub>.

### Pediātriskā populācijā

Tenofovīra alafenamīda un tenofovīra farmakokinētiskās īpašības tika novērtētas ar HIV-1 inficētiem un iepriekš neārstētiem pusaudžiem, kas tenofovīra alafenamīdu (10 mg) lietoja kopā ar elvitegravīru, kobicistatu un emtricitabīnu fiksētas devas kombinētas tabletes (E/C/F/TAF; Genvoya) veidā. Ar HIV-1 inficētiem pusaudžiem un pieaugušajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas tenofovīra alafenamīda vai tenofovīra farmakokinētisko īpašību atšķirības.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskos pētījumos ar žurkām un suņiem tika atklāts, ka galvenie toksicitātes mērķorgāni ir kauli un nieres. Toksiskā ietekme uz kauliem tika novērota kā samazināts kaulu minerālvielu blīvums žurkām un suņiem, kad tenofovīra iedarbība bija vismaz četras reizes lielāka par to, kāda paredzama



pēc tenofovīra alafenamīda lietošanas. Suņiem pēc tenofovīra alafenamīda un tenofovīra iedarbības, kas bija attiecīgi apmēram 4–17 reizes lielāka par to, kāda paredzama pēc tenofovīra alafenamīda lietošanas, novēroja minimālu histiocītu infiltrāciju acīs.

Konvencionālajos genotoksicitātes testos tenofovīra alafenamīdam netika konstatēta mutagenitāte vai klastogenitāte.

Pēc tenofovīra alafenamīda lietošanas tenofovīra iedarbība ir mazāka nekā pēc tenofovīra dizoproksila lietošanas, tādēļ kancerogenitātes pētījumi un perinatālais un postnatālais pētījums ar žurkām veikts tikai ar tenofovīra disoproksilu. Standartpētījumos iegūtie dati par tenofovīra disoproksila (kā fumarāta) vai tenofovīra alafenamīda iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkiem. Reproductīvās toksicitātes pētījumi žurkām un trušiem neuzrādīja ietekmi uz pārošanās, auglības, grūsnības vai augļa parametriem. Tomēr perinatālās un postnatālās toksicitātes pētījumā tenofovīra disoproksils mazināja mazuļu dzīvotspējas indeksu un ķermeņa masu, lietojot mātītēm toksiskas devas. Ilgstošā perorālās lietošanas kancerogenitātes pētījumā ar pelēm tika atklāta neliela divpadsmitpirkstu zarnas audzēju sastopamība, ko saistīja ar augsto lokālo koncentrāciju kuņģa-zarnu traktā, lietojot devu 600 mg/kg/dienā. Audzēja veidošanās mehānisms nav zināms, tādēļ iespējama saistība ar cilvēka veselību nav noteikta.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts  
Mikrokristāliskā celuloze (E460(i))  
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)  
Magnija stearāts (E470b)

#### Apvalks

Polivinilspirts (E1203)  
Titāna dioksīds (E171)  
Makrogols (E1521)  
Talks (E553b)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari ar vītņi, kas no iekšpuses klāta ar indukcijas aktivētu alumīnija folijas pārklājumu. Katrā pudelē ir silikagēla mitruma absorbents un poliestera gredzens.

Pieejami šāda lieluma iepakojumi: kartona kastītes, kurās ir 1 pudele ar 30 apvalkotām tabletēm, un kartona kastītes, kurās ir 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Īrija

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2017. gada 9. janvārī  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 16. decembrī

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELES UN KASTĪTES MARKĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vemlidy 25 mg apvalkotās tabletes  
tenofovīr alafenamīde

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 25 mg tenofovīra alafenamīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes monohidrātu. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 apvalkotās tabletes.

**90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes.**

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Nenorīt mitruma absorbentu.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1154/001 30 apvalkotās tabletes  
EU/1/16/1154/002 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes.

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Vemlidy [Tikai ārējais iepakojums]

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC {numurs}  
SN {numurs}  
NN {numurs}



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija:informācija lietotājam

### Vemlidy 25 mg apvalkotās tabletes. tenofovīr alafenamīde

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Vemlidy un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vemlidy lietošanas
3. Kā lietot Vemlidy
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vemlidy
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Vemlidy un kādam nolūkam to lieto**

Vemlidy satur aktīvo vielu *tenofovīra alafenamīdu*. Tās ir *pretvīrusu zāles*, kas zināmas kā *nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NtRTI)*.

Vemlidy lieto **hroniska (ilgstoša) B hepatīta ārstēšanai** pieaugušajiem un pusaudžiem, sākot no 12 gadu vecuma, ja viņu ķermeņa masa ir vismaz 35 kg. B hepatīts ir infekcija, kas skar aknas, un to izraisa B hepatīta vīruss. Pacienti, kuri ir slimi ar B hepatītu, šīs zāles lieto, lai apturētu vīrusa vairošanos, kontrolētu infekciju.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Vemlidy lietošanas**

**Nelietojiet Vemlidy šādos gadījumos:**

- **ja Jums ir alerģija** pret tenofovīra alafenamīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

→ Ja iepriekš minētais norādījums attiecas uz Jums, **nelietojiet Vemlidy un nekavējoties pastāstiet par to ārstam.**

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

- **Uzmanieties, lai neinficētu ar B hepatīta vīrusu citas personas.** Risks inficēt citas personas saglabājas arī tad, ja tiek lietotas šīs zāles. Šīs zāles nenovērš risku inficēt citas personas ar B hepatīta vīrusu dzimumkontakta ceļā vai ar asinīm. Ievērojiet piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas. Pārrunājiet ar ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu personu inficēšanas.
- **Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijusi aknu slimība.** Pacienti ar aknu slimību, kuri tiek ārstēti ar B hepatīta pretvīrusu zālēm, ir palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknu darbību saistītu komplikāciju rašanās risks. Lai uzraudzītu Jūsu aknu darbību, ārsts var Jums veikt asins analīzes.

- **Ja Jums ir bijusi nieru slimība vai izmeklējumos ir atklāti nieru darbības traucējumi, pirms ārstēšanas vai tās laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.** Pirms ārstēšanas ar Vemlidy un tās laikā Jūsu ārsts var Jums veikt asins vai urīna analīzes, lai uzraudzītu nieru darbību.
  - **Konsultējieties ar ārstu, ja esat inficējies arī ar C vai D hepatīta vīrusu.** Šo zāļu iedarbība nav pārbaudīta pacientiem, kuriem vienlaicīgi ar B hepatīta vīrusu ir arī C vai D hepatīta vīruss.
  - **Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir arī HIV infekcija.** Ja nezināt, vai jums ir arī HIV infekcija, pirms šo zāļu lietošanas B hepatīta vīrusa ārstēšanai, Jūsu ārstam būtu jāpiedāvā Jums veikt HIV analīzes.
- Ja kāds no iepriekš minētajiem apstākļiem attiecas uz jums, **pirms Vemlidy lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.**

Pastāv iespēja, ka, lietojot Vemlidy ilgāku laika periodu, Jums varētu rasties nieru darbības traucējumi (skatīt *Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*).

### Bērni un pusaudži

**Nedodiet šīs zāles bērniem, kuri ir jaunāki par 12 gadiem un kuriem ķermeņa masa ir mazāka par 35 kg.** To iedarbība bērniem, kuri ir jaunāki par 12 gadiem un kuriem ķermeņa masa ir mazāka par 35 kg, līdz šim nav pārbaudīta.

### Citas zāles un Vemlidy

**Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.** Iespējama Vemlidy mijiedarbība ar citām zālēm. Tādējādi var mainīties Vemlidy vai citu zāļu daudzums asinīs. Tas var traucēt normālu zāļu darbību vai pastiprināt blakusparādības.

### Zāles B hepatīta infekcijas ārstēšanai

Šīs zāles nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kuru sastāvā ir:

- **tenofovīra alafenamīds;**
- **tenofovīra disoproksils;**
- **adefovīra dipivoksils.**

### Citi zāļu veidi

Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs lietojat šādas zāles:

- **antibiotikas**, kuras lieto baktēriju infekciju, tostarp tuberkulozes, ārstēšanai:
  - rifabuīnu, rifampicīnu vai rifapentīnu;
- **pretvīrusu līdzekļus, ko lieto HIV ārstēšanai**, piemēram:
  - ritonavīru vai kobicistata pastiprinātu darunavīru, lopinavīru vai atazanavīru;
- **pretkrampju līdzekļus**, kurus lieto epilepsijas ārstēšanai, piemēram:
  - karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenobarbitālu vai fenitoīnu;
- **augu izcelsmes līdzekļus**, ko lieto depresijas un trauksmes ārstēšanai:
  - asinszāle (*hypericum perforatum*);
- **pretsēnīšu līdzekļus**, kurus lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai:
  - ketokonazolu vai itrakonazolu.

→ Pastāstiet ārstam, ja lietojat šīs vai jebkādas citas zāles.

### Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Ja Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet savu ārstu.
- **Vemlidy lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti.** Ieteicams nebarot bērnu ar krūti, lai izvairītos no tenofovīra alafenamīda vai tenofovīra nokļūšanas bērna organismā ar mātes pienu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Vemlidy var izraisīt reiboni. Ja pēc Vemlidy lietošanas jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

### **Vemlidy satur laktozi**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

### **Vemlidy satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Vemlidy**

**Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis.** Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir **viena tablete vienu reizi dienā kopā ar uzturu.** Vemlidy vislabāk ir lietot kopā ar uzturu, lai organismā iegūtu pareizu aktīvās vielas līmeni. Ārstēšana jāturpina tik ilgi, cik to noteicis ārsts. Parasti šīs zāles jālieto vismaz 6–12 mēnešus un, iespējams, pat vairākus gadus.

### **Ja esat lietojis Vemlidy vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat lietojis Vemlidy vairāk par ieteikto devu, Jūs esat pakļauts paaugstinātam šo zāļu iespējamo blakusparādību riskam (skatīt 4. sadaļu, *Iespējamās blakusparādības*).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Nemiet līdz tablešu pudeli, lai varētu pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

### **Ja esat aizmirsis lietot Vemlidy**

Ir svarīgi neizlaist nevienu devu. Ja esat izlaidis devu, aprēķiniet, cik ilgs laiks ir pagājis kopš pēdējās šo zāļu lietošanas reizes.

- **Ja ir pagājušas mazāk kā 18 stundas** kopš paredzētā Vemlidy lietošanas laika, ieņemiet tableti, cik ātri vien iespējams. Nākamo devu lietojiet ierastajā laikā.
- **Ja ir pagājušas vairāk kā 18 stundas** kopš paredzētā Vemlidy lietošanas laika, nelietojiet nokavēto devu. Nogaidiet un lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. **Nelietojiet dubultu devu,** lai aizvietotu aizmirsto tableti.

**Ja 1 stundas laikā pēc Vemlidy lietošanas Jums kļūst slikti (sākas vemšana),** lietojiet vēl vienu tableti. Ja vemšana sākas vairāk nekā 1 stundu pēc Vemlidy lietošanas, vēl viena tablete nav jālieto.

### **Ja pārtraucat lietot Vemlidy**

**Nepārtrauciet Vemlidy lietošanu, vispirms neapsprīžoties ar savu ārstu.** Pārtraucot šo zāļu lietošanu, B hepatīts var pasliktināties. Dažiem pacientiem ar progresējošu aknu saslimšanu vai aknu

cirozi tādējādi var tikt apdraudēta dzīvība. Vairākus mēnešus pēc Vemlidy lietošanas pārtraukšanas Jums regulāri jāveic veselības pārbaudes un asins analīzes, lai pārbaudītu B hepatīta stāvokli.

- Pirms pārtraucat lietot šīs zāles, **konsultējieties ar ārstu** neatkarīgi no iemesla, jo īpaši, ja novērojāt jebkādas blakusparādības vai Jums tika atklāta cita slimība.
- **Nekavējoties informējiet ārstu** par jauniem vai neparastiem simptomiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, it īpaši par simptomiem, ko Jūs saistāt ar B hepatīta infekciju.
- Pirms Vemlidy tablešu lietošanas atsākšanas **konsultējieties ar ārstu**.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

##### **Ļoti biežas**

(var rasties vismaz 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes

##### **Biežas**

(var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Caureja
- Slikta dūša (*vemšana*)
- Nelabums (*slikta dūša*)
- Reibonis
- Sāpes vēderā
- Locītavu sāpes (*artralģija*)
- Izsitumi
- Nieze
- Vēdera uzpūšanās sajūta
- Gāzu izdalīšanās
- Noguruma sajūta

##### **Retākas**

(var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums (*angioedēma*)
- nātrene (*urticaria*)

*Analīzes var uzrādīt arī šādus rezultātus:*

- paaugstināts aknu enzīmu (ALAT) līmenis asinīs.

→ **Ja kāda no šīm blakusparādībām pastiprinās, pastāstiet to ārstam.**

HBV ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa, lipīdu un/vai glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā. Ārsts veiks šo izmaiņu testēšanu.

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

**Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.** Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Vemlidy

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc „Der. līdz“. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Vemlidy satur

**Aktīvā viela ir tenofovīra alafenamīds.** Katra Vemlidy apvalkotā tablete satur tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 25 mg tenofovīra alafenamīda.

### Citas sastāvdaļas ir:

*Tabletes kodols:*

laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze (E460(i)), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), magnija stearāts (E470b).

*Apvalks:*

polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), makrogols (E1521), talks (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

### Vemlidy ārējais izskats un iepakojums

Vemlidy apvalkotās tabletes ir dzeltenas, apaļas formas tabletes ar iespiestu uzrakstu „GSI“ vienā tabletes pusē un „25“ otrā tabletes pusē. Tās ir pieejamas pudelēs pa 30 tabletēm (ar silikagēla mitruma absorbentu, kas jāglabā pudelē, lai aizsargātu tabletes). Silikagēla mitruma absorbents ir ievietots atsevišķā maisiņā vai kārbā, un to nedrīkst norīt.

Pieejami šāda lieluma iepakojumi: kartona kastītes, kurās ir 1 pudele ar 30 apvalkotām tabletēm, un kartona kastītes, kurās ir 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Īrija

### Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.



#### **IV PIELIKUMS**

### **ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS**

## **Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par tenofovīra alafenamīda PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Tenofovīra alafenamīdu saturošu zāļu esošā zāļu informācija ietver norādes par nepieciešamību tenofovīra terapijas laikā veikt nieru darbības uzraudzību. Tomēr, balstoties uz kumulatīvajiem pārskata datiem, tiek uzskatīts, ka ir pamatota nepieciešamība papildināt esošo brīdinājumu par nefrotoksicitāti, lai informētu zāļu parakstītājus par novērotajiem akūtas nieru mazspējas un proksimālas nieru tubulopātijas gadījumiem pēcreģistrācijas periodā.

*CHMP* piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

## **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par tenofovīra alafenamīdu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu tenofovīra alafenamīdu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.