

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vemlidy 25 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 95 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žlté, okrúhle, filmom obalené tablety s priemerom 8 mm, ktoré majú na jednej strane tablety vtláčené označenie „GSI“ a na druhej strane tablety „25“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vemlidy je indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy B (CHB) u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 25 kg (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu má začať lekár so skúsenosťami s liečbou CHB.

Dávkovanie

Dospelí a pediatrickí pacienti vo veku najmenej 6 rokov a starší s telesnou hmotnosťou najmenej 25 kg: jedna tableta jedenkrát denne.

Ukončenie liečby

O ukončení liečby sa môže uvažovať v nasledujúcich prípadoch (pozri časť 4.4):

- U HbeAg pozitívnych pacientov bez cirhózy sa má v liečbe pokračovať aspoň 6 – 12 mesiacov po potvrdení sérokonverzie HBe (úbytok HBeAg a HBV DNA s detekciou protilátok anti-HBe) alebo do HBs sérokonverzie alebo do straty účinnosti (pozri časť 4.4). Po ukončení liečby sa odporúča pravidelné opätovné posúdenie na odhalenie virologickej recidívy.
- U HbeAg negatívnych pacientov bez cirhózy sa má v liečbe pokračovať aspoň do sérokonverzie HBs alebo do dokázania straty účinnosti. Pri predĺženej liečbe trvajúcej viac ako 2 roky sa odporúča pravidelne prehodnotiť, či je pokračovanie v zvolenej liečbe pre pacienta ešte vhodné.

Vynechaná dávka

Ak sa dávka vynechá a uplynulo menej ako 18 hodín od zvyčajného času užívania, má pacient užiť tento liek čo najskôr a potom ďalej pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme. Ak uplynulo viac ako

18 hodín od zvyčajného času užívania, pacient nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme.

Ak pacient vracia do 1 hodiny od užitia tejto liečby, má užiť ďalšiu tabletu. Ak pacient vracia po viac ako 1 hodine od užitia tejto liečby, nemusí užiť ďalšiu tabletu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 rokov a starších sa nevyžaduje žiadna úprava dávky tohto lieku (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U dospelých ani dospievajúcich (vo veku najmenej 12 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg) s odhadovaným klírensom kreatinínu (CrCl) ≥ 15 ml/min alebo u pacientov s CrCl < 15 ml/min, ktorí podstupujú hemodialýzu, sa nevyžaduje žiadna úprava dávky tohto lieku.

V dňoch hemodialýzy sa má tento liek podať po dokončení hemodialyzačnej liečby (pozri časť 5.2).

Pre pacientov s CrCl < 15 ml/min, ktorí nepodstupujú hemodialýzu, sa nemôžu poskytnúť žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania (pozri časť 4.4).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje, ktoré by umožňovali uviesť odporúčania na dávkovanie u detí s poruchou funkcie obličiek mladších ako 12 rokov a s telesnou hmotnosťou menej ako 35 kg.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky tohto lieku (pozri časť 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Vemlidy u detí mladších ako 6 rokov alebo s telesnou hmotnosťou < 25 kg neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie. Vemlidy filmom obalené tablety sa má užívať s jedlom (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Prenos vírusu hepatitídy B (HBV)

Pacienti musia byť oboznámení so skutočnosťou, že tento liek neposkytuje ochranu pred rizikom prenosu HBV na iných prostredníctvom sexuálneho kontaktu alebo kontaminovanej krvi. Musí sa pokračovať v používaní náležitých opatrení.

Pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene

K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti tenofovir-alafoenamidu u pacientov infikovaných vírusom HBV s dekompenzovaným ochorením pečene a Child-Pugh-Turcotteovým (CPT) skóre > 9 (t. j. trieda C). U týchto pacientov môže existovať vyššie riziko výskytu závažných hepatálnych alebo renálnych nežiaducich účinkov. Preto sa majú u tejto populácie pacientov dôkladne sledovať hepatobiliárne a renálne parametre (pozri časť 5.2).

Exacerbácia hepatitídy

Vypuknutie počas liečby

Spontánne exacerbácie CHB sú relatívne časté a sú charakterizované prechodným zvýšením sérovej hladiny alanínaminotransferázy (ALT). Po začatí antivírusovej terapie sa môže sérová hladina ALT u niektorých pacientov zvýšiť. U pacientov s kompenzovaným ochorením pečene tieto zvýšenia sérovej hladiny ALT obvykle nesprevádza zvýšenie koncentrácie sérového bilirubínu alebo dekompenzácie pečene. Pacienti s cirhózou môžu byť vystavení vyššiemu riziku dekompenzácie pečene po exacerbácii hepatitídy a preto majú byť počas liečby dôkladne sledovaní.

Vypuknutie po ukončení liečby

U pacientov, ktorí ukončili liečbu CHB, bola hlásená akútna exacerbácia hepatitídy, zvyčajne spojená so zvýšením hladiny HBV DNA v plazme. Väčšina prípadov je samoobmedzujúca, ale po ukončení liečby CHB sa môžu vyskytnúť závažné exacerbácie vrátane fatálnych následkov. Funkcia pečene sa má sledovať na základe klinických a laboratórnych vyšetrení v opakovaných intervaloch najmenej 6 mesiacov po ukončení liečby CHB. Ak je to potrebné, môže sa začať opätovná liečba CHB.

U pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou sa neodporúča ukončiť liečbu, pretože poliečebné exacerbácie hepatitídy môžu viesť k dekompenzáci pečene. Vypuknutia exacerbácií na pečeni sú obzvlášť závažné a niekedy smrteľné u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene.

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s klírensom kreatinínu < 30 ml/min

Použitie tenofovir-alfafenamidu jedenkrát denne u pacientov s $\text{CrCl} \geq 15$ ml/min a < 30 ml/min je založené na údajoch z 96. týždňa o účinnosti a bezpečnosti prechodu z iného režimu liečby antivírusovými liekmi na tenofovir-alfafenamid v otvorenej klinickej štúdii s pacientmi infikovanými vírusom HBV s virologickou supresiou (pozri časti 4.8 a 5.1). K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti tenofovir-alfafenamidu u pacientov infikovaných vírusom HBV s $\text{CrCl} < 15$ ml/min na chronickej hemodialýze (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

Použitie tohto lieku sa neodporúča u pacientov s $\text{CrCl} < 15$ ml/min, ktorí nepodstupujú hemodialýzu (pozri časť 4.2).

Nefrotoxicita

Pri užívaní liekov obsahujúcich tenofovir-alfafenamid boli po ich uvedení na trh hlásené prípady porúch funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek a proximálnej renálnej tubulopatie. Nie je možné vylúčiť potenciálne riziko nefrotoxicity vyplývajúce z chronickej expozície nízkym hladinám tenofoviru ako dôsledok podávania tenofovir-alfafenamidu (pozri časť 5.3).

Odporúča sa, aby sa u všetkých pacientov pred liečbou alebo pri začatí tejto liečby vyhodnotila funkcia obličiek a aby sa podľa klinickej potreby u všetkých pacientov monitorovala aj počas liečby. U pacientov, u ktorých dôjde ku klinicky významnému zhoršeniu funkcie obličiek alebo k dôkazu proximálnej renálnej tubulopatie, má sa zvážiť prerušenie liečby týmto liekom.

Pacienti súbežne infikovaní vírusom HBV a vírusom hepatitídy C alebo D

K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti tenofovir-alfafenamidu u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy C (HCV) alebo D (HDV). Pri liečbe HCV je potrebné dodržiavať odporúčania pre súbežné podávanie (pozri časť 4.5).

Súbežná infekcia vírusom HBV a vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV)

Testovanie na protilátky proti HIV sa má navrhnúť všetkým pacientom infikovaným vírusom HBV, u ktorých stav HIV-1 infekcie nie je známy pred začatím liečby týmto liekom. U pacientov súbežne

infikovaných vírusom HBV a HIV sa musí Vemlidy podávať súbežne s ďalšími antiretrovírusovými liekmi, aby sa zabezpečil vhodný režim liečby HIV u pacienta (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s inými liekmi

Tento liek sa nesmie súbežne podávať s liekmi obsahujúcimi tenofovir-afafenamid, tenofovir-dizoproxil alebo adefovir-dipivoxil.

Súbežné podávanie tejto liečby s určitými antikonvulzívami (napr. karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbitál a fenytoín), antimykobakteriálnymi liekmi (napr. rifampicín, rifabutín a rifapentín) alebo s ľubovníkom bodkovaným, keďže všetky sú induktormi P-glykoproteínu (P-gp) a môžu znížiť plazmatickú koncentráciu tenofovir-afafenamidu, sa neodporúča.

Súbežné podávanie tejto liečby so silnými inhibítormi P-gp (napr. itrakonazol a ketokonazol) môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu tenofovir-afafenamidu. Súbežné podávanie sa neodporúča.

Pediatrická populácia

U niektorých pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 25 kg, ktorí dostávali tenofovir-afafenamid počas 48 týždňov, bolo hlásené zníženie hustoty kostných minerálov (BMD ≥ 4 %) v lumbálnej chrbtici a v celom tele (pozri časti 4.8 a 5.1). Dlhodobé účinky zmien BMD na rastúcu kosť vrátane rizika zlomeniny nie sú jasné. Pri rozhodovaní o vhodnom sledovaní počas liečby sa odporúča multidisciplinárny prístup.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Tento liek sa nesmie súbežne podávať s liekmi obsahujúcimi tenofovir-dizoproxil, tenofovir-afafenamid alebo adefovir-dipivoxil.

Lieky, ktoré môžu ovplyvniť tenofovir-afafenamid

Tenofovir-afafenamid sa transportuje prostredníctvom P-gp a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP). U liekov, ktoré indukujú aktivitu P-gp (napr. rifampicín, rifabutín, karbamazepín, fenobarbitál alebo ľubovník bodkovaný), sa očakáva zníženie plazmatickej koncentrácie tenofovir-afafenamidu, čo môže viesť k strate terapeutického účinku Vemlidy. Súbežné podávanie takýchto liekov s tenofovir-afafenamidom sa neodporúča.

Súbežné podávanie tenofovir-afafenamidu s liekmi, ktoré inhibujú aktivitu P-gp a BCRP, môže zvýšiť plazmatické koncentrácie tenofovir-afafenamidu. Súbežné podávanie silných inhibítorov P-gp s tenofovir-afafenamidom sa neodporúča.

Tenofovir-afafenamid je substrátom OATP1B1 a OATP1B3 *in vitro*. Distribúcia tenofovir-afafenamidu v tele môže byť ovplyvnená aktivitou OATP1B1 a/alebo OATP1B3.

Účinnok tenofovir-afafenamidu na iné lieky

Tenofovir-afafenamid nie je inhibítorom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 alebo CYP2D6 *in vitro*. Nie je inhibítorom ani induktorom CYP3A *in vivo*.

Tenofovir-afafenamid nie je inhibítorom ľudskej uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy (UGT) 1A1 *in vitro*. Nie je známe, či je tenofovir-afafenamid inhibítorom iných UGT enzýmov.

Informácie o liekových interakciách Vemlidy s potenciálnymi súbežnými liekmi sú zhrnuté ďalej v tabuľke 1 (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“; dvakrát denne ako „b.i.d.“, jedenkrát denne ako „q.d.“, jednorazová dávka ako „s.d.“). Opísané liekové interakcie sa zakladajú na štúdiách vykonaných s tenofovir-afafenamidom alebo sú potenciálnymi liekovými interakciami, ktoré sa môžu vyskytnúť s Vemlidy.

Tabuľka 1: Interakcie medzi Vemlidy a inými liekmi

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liekov. ^{a,b} Priemerný pomer (90 % interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Vemlidy
ANTI-KONVULZÍVA		
Karbamazepín (300 mg perorálne, b.i.d.) Tenofovir-afafenamid ^c (25 mg perorálne, s.d.)	<i>tenofovir-afafenamid</i> ↓ C _{max} 0,43 (0,36, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51) <i>tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,70 (0,65, 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74, 0,81)	Súbežné podávanie sa neodporúča.
Oxkarbazepín Fenobarbitál	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ tenofovir-afafenamid	Súbežné podávanie sa neodporúča.
Fenytoín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ tenofovir-afafenamid	Súbežné podávanie sa neodporúča.
Midazolam ^d (2,5 mg perorálne, s.d.) Tenofovir-afafenamid ^c (25 mg perorálne, q.d.)	<i>midazolam</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,92, 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04, 1,23)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky midazolamu (podávaného perorálne alebo intravenózne).
Midazolam ^d (1 mg intravenózne, s.d.) Tenofovir-afafenamid ^c (25 mg perorálne, q.d.)	<i>midazolam</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	
ANTIDEPRESÍVA		
Sertralín (50 mg perorálne, s.d.) Tenofovir-afafenamid ^c (10 mg orálne, q.d.)	<i>tenofovir-afafenamid</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03) <i>tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C _{min} 1,01 (0,99, 1,03)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Vemlidy ani sertralínu.
Sertralín (50 mg perorálne, s.d.) Tenofovir-afafenamid ^c (10 mg perorálne, q.d.)	<i>sertralín</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,94, 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77, 1,13)	

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liekov. ^{a,b} Priemerný pomer (90 % interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Vemlidy
ANTIMYKOTIKÁ		
Itrakonazol Ketokonazol	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ tenofovir-afafenamid	Súbežné podávanie sa neodporúča.
ANTIMYKOBAKTERIÁLNE LIEKY		
Rifampicín Rifapentín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ tenofovir-afafenamid	Súbežné podávanie sa neodporúča.
Rifabutín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ tenofovir-afafenamid	Súbežné podávanie sa neodporúča.
ANTIVÍRUSOVÉ LIEKY PROTI HCV		
Sofosbuvir (400 mg perorálne, q.d.)	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ sofosbuvir ↔ GS-331007	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Vemlidy ani sofosbuviru.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg perorálne, q.d.) Tenofovir-afafenamid ^f (25 mg perorálne, q.d.)	<i>ledipasvir</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C _{min} 1,02 (0,98, 1,07) <i>sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09) <i>GS-331007^g</i> ↔ C _{max} 1,08 (1,05, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C _{min} 1,10 (1,07, 1,12) <i>tenofovir-afafenamid</i> ↔ C _{max} 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40) <i>tenofovir</i> ↑ C _{max} 1,62 (1,56, 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69, 1,81) ↑ C _{min} 1,85 (1,78, 1,92)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Vemlidy ani ledipasviru/sofosbuviru.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg perorálne, q.d.)	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ velpatasvir ↑ tenofovir-afafenamid	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Vemlidy ani sofosbuviru/velpatasviru.

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liekov. ^{a,b} Priemerný pomer (90 % interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Vemlidy
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg ⁱ perorálne, q.d.) Tenofovir-afafenamid ^f (25 mg perorálne, q.d.)	<i>sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,86, 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,06) <i>GS-331007^g</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01, 1,06) <i>velpatasvir</i> ↔ C _{max} 1,05 (0,96, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,07) ↔ C _{min} 1,01 (0,95, 1,09) <i>voxilaprevir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,84, 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84, 1,05) ↔ C _{min} 1,02 (0,92, 1,12) <i>tenofovir-afafenamid</i> ↑ C _{max} 1,32 (1,17, 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43, 1,61)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Vemlidy ani sofosbuviru/ velpatasviru/voxilapreviru.
HIV ANTIRETROVÍRUSOVÉ LIEKY – INHIBITORY PROTEÁZY		
Atazanavir/kobicistát (300 mg/150 mg perorálne, q.d.) Tenofovir-afafenamid ^e (10 mg perorálne, q.d.)	<i>tenofovir-afafenamid</i> ↑ C _{max} 1,80 (1,48, 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55, 1,98) <i>tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29, 3,67) ↑ C _{min} 3,73 (3,54, 3,93) <i>atazanavir</i> ↔ C _{max} 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C _{min} 1,18 (1,06, 1,31) <i>kobicistát</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,92, 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00, 1,09) ↑ C _{min} 1,35 (1,21, 1,51)	Súbežné podávanie sa neodporúča.
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg perorálne, q.d.) Tenofovir-afafenamid ^e (10 mg perorálne, s.d.)	<i>tenofovir-afafenamid</i> ↑ C _{max} 1,77 (1,28, 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55, 2,35) <i>tenofovir</i> ↑ C _{max} 2,12 (1,86, 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14, 3,20) <i>atazanavir</i> ↔ C _{max} 0,98 (0,89, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96, 1,01) ↔ C _{min} 1,00 (0,96, 1,04)	Súbežné podávanie sa neodporúča.

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liekov. ^{a,b} Priemerný pomer (90 % interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Vemlidy
Darunavir/kobicistát (800 mg/150 mg perorálne, q.d.) Tenofovir-afafenamid ^c (25 mg perorálne, q.d.)	<i>tenofovir-afafenamid</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,72, 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,19) <i>tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C _{min} 3,21 (2,90, 3,54) <i>darunavir</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,96, 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C _{min} 0,97 (0,82, 1,15) <i>kobicistát</i> ↔ C _{max} 1,06 (1,00, 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03, 1,15) ↔ C _{min} 1,11 (0,98, 1,25)	Súbežné podávanie sa neodporúča.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg perorálne, q.d.) Tenofovir-afafenamid ^c (10 mg perorálne, s.d.)	<i>tenofovir-afafenamid</i> ↑ C _{max} 1,42 (0,96, 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84, 1,35) <i>tenofovir</i> ↑ C _{max} 2,42 (1,98, 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54, 2,72) <i>darunavir</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,91, 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (0,95, 1,34)	Súbežné podávanie sa neodporúča.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg perorálne, q.d.) Tenofovir-afafenamid ^c (10 mg perorálne, s.d.)	<i>tenofovir-afafenamid</i> ↑ C _{max} 2,19 (1,72, 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17, 1,85) <i>tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,75 (3,19, 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50, 4,96) <i>lopinavir</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,95, 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92, 1,09) ↔ C _{min} 0,98 (0,85, 1,12)	Súbežné podávanie sa neodporúča.
Tipranavir/ritonavir	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ tenofovir-afafenamid	Súbežné podávanie sa neodporúča.
HIV ANTIRETROVÍRUSOVÉ LIEKY – INHIBÍTORE INTEGRÁZY		
Dolutegravir (50 mg perorálne, q.d.) Tenofovir-afafenamid ^c (10 mg perorálne, s.d.)	<i>tenofovir-afafenamid</i> ↑ C _{max} 1,24 (0,88, 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48) <i>tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (0,96, 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47) <i>dolutegravir</i> ↔ C _{max} 1,15 (1,04, 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08) ↔ C _{min} 1,05 (0,97, 1,13)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Vemlidy ani dolutegraviru.

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liekov. ^{a,b} Priemerný pomer (90 % interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C _{min}	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Vemlidy
Raltegravir	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ tenofovir-afafenamid ↔ raltegravir	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Vemlidy ani raltegraviru.
HIV ANTIRETROVÍRUSOVÉ LIEKY – NENUKLEOZIDOVÉ INHIBÍTORE REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY		
Efavirenz (600 mg perorálne, q.d.) Tenofovir-afafenamid ^h (40 mg perorálne, q.d.)	<i>tenofovir-afafenamid</i> ↓ C _{max} 0,78 (0,58, 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1,02) <i>tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,75 (0,67, 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C _{min} 0,82 (0,75, 0,89) Očakáva sa: ↔ efavirenz	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Vemlidy ani efavirenz.
Nevirapín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ tenofovir-afafenamid ↔ nevirapín	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Vemlidy ani nevirapínu.
Rilpivirín (25 mg perorálne, q.d.) tenofovir-afafenamid (25 mg perorálne, q.d.)	<i>tenofovir-afafenamid</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,84, 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,09) <i>tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,13 (1,02, 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C _{min} 1,18 (1,13, 1,23) <i>rilpivirín</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (1,04, 1,23)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Vemlidy ani rilpivirínu.
HIV ANTIRETROVÍRUSOVÉ LIEKY – ANTAGONISTY RECEPTORA CCR5		
Maravirok	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ tenofovir-afafenamid ↔ maravirok	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Vemlidy ani maraviroku.
RASTLINNÉ PRODUKTY		
Lubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ tenofovir-afafenamid	Súbežné podávanie sa neodporúča.
PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA		
Norgestimát (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg perorálne, q.d.) Etinylestradiol (0,025 mg perorálne, q.d.) Tenofovir-afafenamid ^c (25 mg perorálne, q.d.)	<i>norelgestromin</i> ↔ C _{max} 1,17 (1,07, 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C _{min} 1,16 (1,08, 1,24) <i>norgestrel</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,02, 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01, 1,18) ↔ C _{min} 1,11 (1,03, 1,20) <i>etinylestradiol</i> ↔ C _{max} 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C _{min} 1,02 (0,93, 1,12)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Vemlidy ani norgestimátu/etinylestradiolu.

- a. Všetky interakčné štúdie sa vykonávajú u zdravých dobrovoľníkov.
- b. Všetky hranice bez účinku sú 70 % – 143 %.
- c. Štúdia vykonaná s kombinovanou tabletou s pevnou dávkou emtricitabínu/tenofovir-afafenamidu.
- d. Citlivý substrát CYP3A4.
- e. Štúdia vykonaná s kombinovanou tabletou s pevnou dávkou elvitegraviru/kobicistátu/emtricitabínu/tenofovir-afafenamidu.
- f. Štúdia vykonaná s kombinovanou tabletou s pevnou dávkou emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-afafenamidu.
- g. Hlavný cirkulujúci nukleozidový metabolit sofosbuviru.
- h. Štúdia vykonaná so 40 mg tenofovir-afafenamidu a 200 mg emtricitabínu.
- i. Štúdia vykonaná s dodatočným voxilaprevirom v dávke 100 mg na dosiahnutie expozícií voxilapreviru očakávaných u pacientov infikovaných vírusom HCV.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Malé množstvo údajov u gravidných žien vystavených tenofovir-afafenamidu (300 až 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu.

Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

O užívaní tenofovir-afafenamidu počas gravidity sa má uvažovať, iba ak je to nevyhnutné.

Dojčenie

Na základe publikovaných údajov sa tenofovir-afafenamid a tenofovir v malých množstvách vylučujú do materského mlieka žien, ktorým sa podáva tenofovir-afafenamid. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch tenofoviru u novorodencov/dojčiat.

Riziko u dojčených novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené; tenofovir-afafenamid sa preto nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku tenofovir-afafenamidu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nenaznačujú škodlivé účinky tenofovir-afafenamidu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vemlidy má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti by sa mali informovať, že pri liečbe tenofovir-afafenamidom boli hlásené závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Posudzovanie nežiaducich reakcií je založené na údajoch z klinických štúdií a údajoch po uvedení na trh. V zlúčených údajoch o bezpečnosti z 2 kontrolovaných štúdií fázy 3 (GS-US-320-0108 a GS-US-320-0110; „štúdia 108“ a „štúdia 110“) najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v analýze z 96. týždňa boli bolesť hlavy (12 %), nauzea (6 %) a únava (6 %). Po 96. týždni pacienti buď pokračovali v užívaní svojej pôvodnej zaslepanej liečby až do 144. týždňa, alebo dostali otvorený tenofovir-afafenamid.

Bezpečnostný profil tenofovir-afafenamidu bol podobný u pacientov s virologickou supresiou, ktorí prešli z tenofovir-disoproxilu na tenofovir-afafenamid v štúdiu 108, štúdiu 110 a kontrolovanej štúdiu fázy 3 GS-US-320-4018 („štúdia 4018“). V týchto štúdiách sa po prechode z tenofovir-disoproxilu pozorovali zmeny v laboratórnych testoch lipidov (pozri časť 5.1).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Pri použití tenofovir-afafenamidu u pacientov s CHB boli identifikované nasledujúce nežiaduce reakcie (tabuľka 2). Nežiaduce reakcie sú ďalej uvedené podľa triedy orgánových systémov a podľa frekvencie na základe analýzy v 96. týždni. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) alebo menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie identifikované pri použití tenofovir-afafenamidu

<i>Trieda orgánových systémov</i>	
Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Veľmi časté	Bolesť hlavy
Časté	Závraty
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Časté	Hnačka, vracanie, nauzea, abdominálna bolesť, abdominálna distenzia, flatulencia
<i>Hepatobiliárne poruchy</i>	
Časté	Zvýšená alanínaminotransferáza
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
Časté	Vyrážka, pruritus
Menej časté	Angioedém ¹ , urtikária ¹
<i>Muskuloskeletálne poruchy a poruchy spojivových tkanív</i>	
Časté	Artralgia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Časté	Únava

- Nežiaduca reakcia identifikovaná počas dohľadu po uvedení liekov obsahujúcich tenofovir-afafenamid na trh.

V otvorenej štúdii fázy 2 (GS-US-320-4035; „štúdiá 4035“) na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti prechodu z iného antivírusového režimu na tenofovir-afafenamid u pacientov s virologickou supresiou a infekciou HBV sa pozorovali malé zvýšenia mediánu celkového cholesterolu nalačno, priameho lipoproteínu s nízkou hustotou (LDL), lipoproteínu s vysokou hustotou (HDL) a triglyceridov od východiskovej hodnoty do 96. týždňa u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (časť A kohorta 1) a u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (časť B), ktoré boli v súlade so zmenami pozorovanými v štúdiách 108 a 110. U pacientov s ESRD na hemodialýze v časti A kohorte 2 sa pozorovali malé poklesy mediánu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triglyceridov, zatiaľ čo v prípade HDL-cholesterolu sa od východiskovej hodnoty do 96. týždňa pozorovali malé zvýšenia mediánu. Zmena mediánu (Q1, Q3) v pomere celkového cholesterolu k HDL-cholesterolu od východiskovej hodnoty do 96. týždňa bola 0,1 (-0,4; 0,4) v skupine so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek, -0,4 (-0,8; -0,1) u pacientov s ESRD na hemodialýze a 0,1 (-0,2; 0,4) u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene.

Metabolické parametre

Počas liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť, ako aj hladiny lipidov a glukózy v krvi.

Osobitné skupiny pacientov

V štúdii 4035 s pacientmi s virologickou supresiou a stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR podľa Cockcroftovej-Gaultovej metódy 15 až 59 ml/min; časť A, kohorta 1, N = 78), s koncovým štádiom ochorenia obličiek (ESRD) (eGFR < 15 ml/min) na hemodialýze (časť A, kohorta 2, N = 15) a/alebo so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda B alebo C pri skríningu alebo v anamnéze; časť B, N = 31), ktorí prešli z iného režimu liečby antivírusovými liekmi na tenofovir-afafenamid, neboli do 96. týždňa identifikované žiadne dodatočné nežiaduce reakcie na tenofovir-afafenamid.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť tenofovir-afafenamidu sa hodnotila u 88 pediatrických pacientov infikovaných vírusom HBV, ktorí v minulosti neboli liečení aj ktorí boli liečení, vo veku 12 až < 18 rokov s telesnou

hmotnosťou ≥ 35 kg (skupina s tenofovir-afafenamidom: N = 47, skupina s placebom: N = 23) a vo veku 6 až < 12 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 25 kg (skupina s tenofovir-afafenamidom: N = 12, skupina s placebom: N = 6) počas 24 týždňov v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií GS-US-320-1092 („štúdia 1092“). Po dvojito zaslepenej fáze pacienti prešli na otvorené užívanie tenofovir-afafenamidu v 24. týždni. Profil bezpečnosti tenofovir-afafenamidu u pediatrických pacientov bol porovnateľný s dospelými. U niektorých pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 25 kg, ktorí dostávali tenofovir-afafenamid počas 48 týždňov, bolo hlásené zníženie hustoty kostných minerálov ($BMD \geq 4\%$) v lumbálnej chrbtici a v celom tele (pozri časti 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient sa musí sledovať na príznaky toxicity (pozri časť 4.8).

Liečba predávkovania tenofovir-afafenamidom zahŕňa všeobecné podporné opatrenia vrátane sledovania životných funkcií, ako aj pozorovania klinického stavu pacienta.

Tenofovir sa účinne odstraňuje hemodialýzou s koeficientom extrakcie približne 54 %. Nie je známe, či sa tenofovir môže odstrániť peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotikum na systémové použitie, nukleozidové a nukleotidové inhibitory reverznej transkriptázy; ATC kód: J05AF13.

Mechanizmus účinku

Tenofovir-afafenamid je fosfonoamidátový prekurzor tenofovirusu (analog 2'-deoxyadenozinmonofosfátu). Tenofovir-afafenamid prechádza do primárnych hepatocytov pasívnou difúziou a transportérmi OATP1B1 a OATP1B3 v pečeni. Tenofovir-afafenamid sa primárne hydrolyzuje, pričom vytvára v primárnych hepatocytoch tenofovir prostredníctvom karboxylesterázy 1. Vnútrobunkový tenofovir sa následne fosforyluje na farmakologicky aktívny metabolit tenofovirdifosfát. Tenofovirdifosfát inhibuje replikáciu HBV jeho integráciou do vírusovej DNA prostredníctvom HBV reverznej transkriptázy, čo má za následok prerušenie reťazca DNA.

Tenofovir vykazuje špecifickú aktivitu proti HBV a HIV (HIV-1 a HIV-2). Tenofovirdifosfát je slabý inhibítor cicavčích DNA polymeráz, ktoré zahŕňajú mitochondriálnu DNA polymerázu γ a k dispozícii nie sú žiadne dôkazy o mitochondriálnej toxicite *in vitro* na základe niekoľkých testov vrátane analýz mitochondriálnej DNA.

Antivírusová aktivita

Antivírusová aktivita tenofovir-afafenamidu bola vyhodnotená v bunkách HepG2 proti panelu klinických izolátov HBV predstavujúcich genotypy A-H. Hodnoty EC_{50} (50%-ná účinná koncentrácia) pre tenofovir-afafenamid boli v rozsahu od 34,7 do 134,4 nM s celkovým priemerom EC_{50} 86,6 nM. CC_{50} (50%-ná cytotoxická koncentrácia) v bunkách HepG2 bola $> 44\,400$ nM.

Rezistencia

U pacientov užívajúcich tenofovir-alafenamid sa vykonala sekvenčná analýza na párovaných izolátoch na začiatku a počas liečby HBV u pacientov, ktorí zažili buď virologický prielom (2 za sebou nasledujúce návštevy s hodnotou HBV DNA ≥ 69 IU/ml po dosiahnutí hodnoty < 69 IU/ml alebo $1,0 \log_{10}$ alebo väčšom zvýšení hodnoty HBV DNA od najnižšej hodnoty), alebo pacientov s hodnotou HBV DNA ≥ 69 IU/ml v 48. týždni alebo v 96. týždni alebo pri predčasnom ukončení v 24. týždni alebo po 24. týždni.

V zlúčenej analýze pacientov užívajúcich tenofovir-alafenamid v štúdií 108 a štúdií 110 vykonaných v 48. týždni (N = 20) a 96. týždni (N = 72) sa v týchto izolátoch nezistili žiadne substitúcie aminokyselín súvisiace s rezistenciou voči tenofovir-alafenamidu (genotypová a fenotypová analýza).

U pacientov s virologickou supresiou užívajúcich tenofovir-alafenamid po prechode z liečby tenofovir-dizoproxilom v štúdií 4018 došlo do 96. týždňa liečby tenofovir-alafenamidom u jedného pacienta v skupine s tenofovir-alafenamidom-tenofovir-alafenamidom k virologickému výkyvu (jedna návšteva s hodnotou HBV DNA ≥ 69 IU/ml) a u jedného pacienta v skupine s tenofovir-dizoproxilom-tenofovir-alafenamidom došlo k virologickému prielomu. Do 96. týždňa liečby sa nezistili žiadne substitúcie aminokyselín HBV súvisiace s rezistenciou voči tenofovir-alafenamidu alebo tenofovir-dizoproxilom.

V pediatrickej štúdií 1092 bolo 30 pacientov vo veku 12 až < 18 rokov a 9 pacientov vo veku 6 až < 12 rokov dostávajúcich tenofovir-alafenamid spôsobilých na zaradenie do analýzy rezistencie v 24. týždni. Počas 24 týždňov liečby sa nezistili žiadne substitúcie aminokyselín HBV súvisiace s rezistenciou voči tenofovir-alafenamidu. V 48. týždni bolo 31 pacientov vo veku 12 až < 18 rokov a 12 pacientov vo veku 6 až < 12 rokov spôsobilých na zaradenie do analýzy rezistencie (zo skupiny s tenofovir-alafenamidom aj zo skupiny s placebom, ktorí prešli do skupiny s tenofovir-alafenamidom v 24. týždni). Počas 48 týždňov liečby sa nezistili žiadne substitúcie aminokyselín HBV súvisiace s rezistenciou voči tenofovir-alafenamidu.

Skrížená rezistencia

Antivírusová aktivita tenofovir-alafenamidu bola vyhodnotená proti panelu izolátov obsahujúcich mutácie nukleoz(t)idových inhibítorov reverznej transkriptázy v bunkách HepG2. Izoláty HBV exprimujúce substitúcie rtV173L, rtL180M a rtM204V/I súvisiace s rezistenciou voči lamivudínu ostali citlivé na tenofovir-alafenamid (< 2 -násobná zmena EC_{50}). Izoláty HBV exprimujúce substitúcie rtL180M, rtM204V plus rtT184G, rtS202G alebo rtM250V súvisiace s rezistenciou voči entekaviru ostali citlivé na tenofovir-alafenamid. Izoláty HBV exprimujúce jednotlivé substitúcie rtA181T, rtA181V alebo rtN236T súvisiace s rezistenciou voči adefoviru ostali citlivé na tenofovir-alafenamid; izolát HBV exprimujúci rtA181V plus rtN236T však prejavoval zníženú citlivosť na tenofovir-alafenamid (3,7-násobná zmena EC_{50}). Klinický význam týchto substitúcií nie je známy.

Klinické údaje

Účinnosť a bezpečnosť tenofovir-alafenamidu u pacientov s CHB sú založené na 48-týždňových a 96-týždňových údajoch z dvoch randomizovaných dvojito zaslepených aktívne kontrolovaných štúdií, štúdie 108 a štúdie 110. Bezpečnosť tenofovir-alafenamidu podporujú aj zlúčené údaje pacientov zo štúdií 108 a 110, ktorí pokračovali v užívaní zaslepenej liečby od 96. týždňa do 144. týždňa, ako aj údaje pacientov v otvorenej fáze štúdií 108 a 110 od 96. týždňa do 144. týždňa (N = 360 pokračovalo v užívaní tenofovir-alafenamidu a N = 180 prešlo z tenofovir-dizoproxilom na tenofovir-alafenamid v 96. týždni).

V štúdií 108 boli HBeAg negatívni pacienti s kompenzovanou funkciou pečene, ktorí v minulosti neboli liečení a pacienti, ktorí boli liečení, randomizovaní v pomere 2:1 na užívanie tenofovir-alafenamidu (25 mg; N = 285) jedenkrát denne alebo tenofovir-dizoproxilom (245 mg; N = 140) jedenkrát denne. Priemerný vek bol 46 rokov, 61 % pacientov tvorili muži, 72 % tvorili aziati, 25 % tvorili belosi a 2 % (8 pacientov) tvorili černoši; 24 % pacientov malo HBV genotyp B, 38 % malo

genotyp C a 31 % malo genotyp D. Dvadsaťjeden percent pacientov bolo liečených (predchádzajúca liečba perorálnymi antivirotikami vrátane entekaviru (N = 41), lamivudínu (N = 42), tenofovir-dizoproxilom (N = 21) alebo inými liekmi (N = 18)). Priemerná počiatočná plazmatická hladina HBV DNA bola 5,8 log₁₀ IU/ml, priemerná sérová hladina ALT bola 94 U/l a 9 % pacientov malo v anamnéze cirhózu.

V štúdiu 110 boli HbeAg pozitívni pacienti s kompenzovanou funkciou pečene, ktorí v minulosti neboli liečení a pacienti, ktorí boli liečení, randomizovaní v pomere 2:1 na užívanie tenofovir-alfenamid (25 mg; N = 581) jedenkrát denne alebo tenofovir-dizoproxilom (245 mg; N = 292) jedenkrát denne. Priemerný vek bol 38 rokov, 64 % pacientov tvorili muži, 82 % tvorili aziati, 17 % tvorili belosi a < 1 % (5 pacientov) tvorili černosi. Sedemdesať percent pacientov malo HBV genotyp B, 52 % malo genotyp C a 23 % malo genotyp D. Dvadsaťšesť percent pacientov bolo liečených (predchádzajúca liečba perorálnymi antivirotikami vrátane adefoviru (N = 42), entekaviru (N = 117), lamivudínu (N = 84), telbivudínu (N = 25) tenofovir-dizoproxilom (N = 70) alebo inými liekmi (N = 17)). Priemerná počiatočná plazmatická hladina HBV DNA bola 7,6 log₁₀ IU/ml, priemerná sérová hladina ALT bola 120 U/l a 7 % pacientov malo v anamnéze cirhózu.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v oboch štúdiách bol pomer pacientov s plazmatickou hladinou HBV DNA nižšou ako 29 IU/ml v 48. týždni. Tenofovir-alfenamid splnil kritériá nepodradenosti v dosiahnutí hladiny HBV DNA nižšej ako 29 IU/ml v porovnaní s tenofovir-dizoproxilom. Výsledky liečby v štúdiu 108 a štúdiu 110 do 48. týždňa sú uvedené v tabuľke 3 a v tabuľke 4.

Tabuľka 3: Parametre účinnosti na základe HBV DNA v 48. týždni^a

	Štúdia 108 (HbeAg negatívni)		Štúdia 110 (HbeAg pozitívni)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA < 29 IU/ml	94 %	93 %	64 %	67 %
Rozdiel v liečbe ^b	1,8 % (95 % IS = -3,6 % až 7,2 %)		-3,6 % (95 % IS = -9,8 % až 2,6 %)	
HBV DNA ≥ 29 IU/ml	2 %	3 %	31 %	30 %
Počiatočná HBV DNA < 7 log ₁₀ IU/ml ≥ 7 log ₁₀ IU/ml	96 % (221/230) 85 % (47/55)	92 % (107/116) 96 % (23/24)	N/A	N/A
Počiatočná HBV DNA < 8 log ₁₀ IU/ml ≥ 8 log ₁₀ IU/ml	N/A	N/A	82 % (254/309) 43 % (117/272)	82 % (123/150) 51 % (72/142)
V minulosti neliečení nukleozidmi ^c V minulosti liečení nukleozidmi	94 % (212/225) 93 % (56/60)	93 % (102/110) 93 % (28/30)	68 % (302/444) 50 % (69/137)	70 % (156/223) 57 % (39/69)
Bez virologických údajov v 48. týždni	4 %	4 %	5 %	3 %
Ukončenie užívania skúšaného liečiva z dôvodu nedostatočnej účinnosti	0	0	< 1 %	0
Ukončenie užívania skúšaného liečiva z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti	1 %	1 %	1 %	1 %
Ukončenie užívania skúšaného liečiva z iných dôvodov ^d	2 %	3 %	3 %	2 %
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného liečiva	< 1 %	1 %	< 1 %	0

N/A = neaplikovateľné

TDF = tenofovir-dizoproxil

TAF = tenofovir-alfenamid

a. Chýbajúce = neúspešná analýza.

b. Upravené podľa kategórií počiatočnej plazmatickej hladiny HBV DNA a vrstiev stavu perorálnej antivírusovej liečby.

c. Predtým neliečení pacienti dostávali po < 12 týždňov perorálnu antivírusovú liečbu ľubovoľným nukleozidovým alebo nukleotidovým analógom vrátane tenofovir-dizoproxilom alebo tenofovir-alfenamidom.

- d. Zahŕňa pacientov, ktorí liek prestali užívať z iných dôvodov ako je nežiaduca udalosť, smrť alebo nedostatočná či žiadna účinnosť, napr. stiahnutie súhlasu, nemožnosť sledovania atď.

Tabuľka 4: Dodatočné parametre účinnosti v 48. týždni^a

	Štúdia 108 (HBeAg negatívni)		Štúdia 110 (HBeAg pozitívni)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
ALT				
Normalizovaná hladina ALT (centrálne laboratórium) ^b	83 %	75 %	72 %	67 %
Normalizovaná hladina ALT (AASLD) ^c	50 %	32 %	45 %	36 %
Sérológia				
Strata HBeAg/sérokonverzia ^d	N/A	N/A	14 %/10 %	12 %/8 %
Strata HBsAg/sérokonverzia	0/0	0/0	1 %/1 %	< 1 %/0

N/A = neaplikovateľné

TDF = tenofovir-dizoproxil

TAF = tenofovir-afafenamid

a. Chýbajúce = neúspešná analýza.

- b. Populácia použitá na analýzu normalizácie hladiny ALT zahŕňala len pacientov s hladinou ALT vyššou ako je horný limit normálneho (*upper limit of normal*, ULN) rozsahu vo východiskovom bode podľa centrálneho laboratória. Horné limity normálneho rozsahu (ULN) podľa centrálneho laboratória pre ALT sú nasledujúce: ≤ 43 U/l pre mužov vo veku 18 až < 69 rokov a ≤ 35 U/l pre mužov ≥ 69 rokov; ≤ 34 U/l pre ženy od 18 do < 69 rokov a ≤ 32 U/l pre ženy vo veku ≥ 69 rokov.
- c. Populácia použitá na analýzu normalizácie hladiny ALT zahŕňala len pacientov s hladinou ALT vyššou ako ULN podľa kritérií Americkej asociácie pre štúdium pečeneových ochorení (*American Association of the Study of Liver Diseases*, AASLD) z roku 2016 (> 30 U/l muži a > 19 U/l ženy) vo východiskovom bode.
- d. Populácia použitá na sérologickú analýzu zahŕňala len antigén (HBeAg)-pozitívnych a na protilátky (HBeAb) negatívnych pacientov alebo s chýbajúcimi údajmi vo východiskovom bode.

Skúsenosti dlhšie ako 48 týždňov v štúdiu 108 a v štúdiu 110

V 96. týždni sa zachovala virologická supresia, ako aj biochemická a sérologická odpoveď pri pokračujúcej liečbe tenofovir-afafenamidom (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5: Parametre účinnosti na základe HBV DNA a dodatočné parametre účinnosti v 96. týždni^a

	Štúdia 108 (HBeAg negatívni)		Štúdia 110 (HBeAg pozitívni)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA < 29 IU/ml	90 %	91 %	73 %	75 %
Počiatková HBV DNA				
< 7 log ₁₀ IU/ml	90 % (207/230)	91 % (105/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ IU/ml	91 % (50/55)	92 % (22/24)		
Počiatková HBV DNA				
< 8 log ₁₀ IU/ml	N/A	N/A	84 % (260/309)	81 % (121/150)
≥ 8 log ₁₀ IU/ml			60 % (163/272)	68 % (97/142)
V minulosti neliečení nukleozidmi ^b	90 % (203/225)	92 % (101/110)	75 % (331/444)	75 % (168/223)
V minulosti liečení nukleozidmi	90 % (54/60)	87 % (26/30)	67 % (92/137)	72 % (50/69)
ALT				
Normalizovaná hladina ALT (centrálne laboratórium) ^c	81 %	71 %	75 %	68 %
Normalizovaná hladina ALT (AASLD) ^d	50 %	40 %	52 %	42 %
Sérológia				
Strata HBeAg/sérokonverzia ^e	N/A	N/A	22%/18%	18%/12%
Strata HBsAg/sérokonverzia	< 1 %/< 1 %	0/0	1 %/1 %	1 %/0

N/A = neaplikovateľné

TDF = tenofovir-dizoproxil

TAF = tenofovir-afafenamid

a. Chýbajúce = neúspešná analýza

- b. Predtým neliečení pacienti dostávali po < 12 týždňov perorálnu antivírusovú liečbu ľubovoľným nukleozidovým alebo nukleotidovým analógom vrátane tenofovir-dizoproxilom alebo tenofovir-afafenamidom.
- c. Populácia použitá na analýzu normalizácie hladiny ALT zahŕňala len pacientov s hladinou ALT vyššou ako je ULN rozsahu vo východiskovom bode podľa centrálného laboratória. Horné limity normálneho rozsahu (ULN) podľa centrálného laboratória pre ALT sú nasledujúce: ≤ 43 U/l pre mužov vo veku 18 až < 69 rokov a ≤ 35 U/l pre mužov ≥ 69 rokov; ≤ 34 U/l pre ženy od 18 do < 69 rokov a ≤ 32 U/l pre ženy vo veku ≥ 69 rokov.
- d. Populácia použitá na analýzu normalizácie hladiny ALT zahŕňala len pacientov s hladinou ALT vyššou ako ULN podľa kritérií AASLD z roku 2016 (> 30 U/l muži a > 19 U/l ženy) vo východiskovom bode.
- e. Populácia použitá na sérologickú analýzu zahŕňala len antigén (HBeAg)-pozitívnych a na protilátky (HBeAb) negatívnych pacientov alebo s chýbajúcimi údajmi vo východiskovom bode.

Zmeny v meraniach hustoty kostných minerálov v štúdiu 108 a štúdiu 110

Tenofovir-afafenamid bol v oboch štúdiách spojený s menším stredným percentuálnym znížením BMD (zistené analýzou duálnej röntgenovej absorpciometrie [DXA] v bedrovej a lumbálnej chrbtici) v porovnaní s tenofovir-dizoproxilom po 96 týždňoch liečby.

U pacientov, ktorí pokračovali v zaslepenej liečbe po 96. týždni, bola stredná percentuálna zmena v BMD v každej skupine v 144. týždni podobná zmene v 96. týždni. V otvorenej fáze oboch štúdií bola stredná percentuálna zmena v BMD od 96. týždňa do 144. týždňa u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe tenofovir-afafenamidom, +0,4 % v lumbálnej chrbtici a -0,3 % v bedrovej chrbtici, v porovnaní so zmenou +2,0 % v lumbálnej chrbtici a +0,9 % v bedrovej chrbtici u pacientov, ktorí v 96. týždni prešli z liečby tenofovir-dizoproxilom na liečbu tenofovir-afafenamidom.

Zmeny v meraniach funkcie obličiek v štúdiu 108 a štúdiu 110

Tenofovir-afafenamid bol v oboch štúdiách spojený s menšími zmenami parametrov bezpečnosti obličiek (menšie mediány zníženia odhadovanej hodnoty CrCl podľa Cockcrofta-Gaulta a menšie mediány percentuálneho zvýšenia pomeru retinol viažuceho proteínu v moči ku kreatinínu v moči a pomeru beta-2-mikroglobulínu v moči ku kreatinínu v moči) v porovnaní s tenofovir-dizoproxilom po 96 týždňoch liečby (pozri tiež časť 4.4).

U pacientov, ktorí pokračovali v zaslepenej liečbe po 96. týždni v štúdiách 108 a 110, boli zmeny hodnôt laboratórnych renálnych parametrov od východiskových hodnôt v každej skupine v 144. týždni podobné zmenám v 96. týždni. V otvorených fázach štúdií 108 a 110 bola stredná zmena (SD) v sérovom kreatiníne v období od 96. týždňa do 144. týždňa +0,002 (0,0924) mg/dl u tých, ktorí pokračovali v liečbe tenofovir-afafenamidom, v porovnaní s hodnotou -0,018 (0,0691) mg/dl u tých, ktorí v 96. týždni prešli z liečby tenofovir-dizoproxilom na liečbu tenofovir-afafenamidom.

V otvorenej fáze bol medián zmeny v eGFR v období od 96. týždňa do 144. týždňa -1,2 ml/min. u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe tenofovir-afafenamidom, v porovnaní s hodnotou +4,2 ml/min. u pacientov, ktorí v 96. týždni prešli z liečby tenofovir-dizoproxilom na liečbu tenofovir-afafenamidom.

Zmeny v laboratórnych testoch lipidov v štúdiu 108 a štúdiu 110

V súhrnnej analýze štúdií 108 a 110 sa v oboch liečebných skupinách pozorovali zmeny mediánu parametrov lipidov nalačno od východiskovej hodnoty do 96. týždňa. Pokiaľ ide o pacientov, ktorí v 96. týždni prešli na otvorené užívanie tenofovir-afafenamidom, zmeny celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridov a pomeru celkového cholesterolu k HDL od východiskového bodu s dvojito zaslepenou liečbou u pacientov randomizovaných pôvodne na užívanie tenofovir-afafenamidom a tenofovir-dizoproxilom do 96. týždňa a 144. týždňa sú uvedené v tabuľke 6. V 96. týždni na konci dvojito zaslepenej fázy sa v skupine užívajúcej tenofovir-afafenamidom pozorovalo zníženie mediánu celkového cholesterolu a HDL-cholesterolu nalačno a zvýšenie mediánu priameho LDL-cholesterolu a triglyceridov nalačno, zatiaľ čo v skupine užívajúcej tenofovir-disoproxilom sa zaznamenali zníženia mediánu u všetkých parametrov.

V otvorenej fáze štúdií 108 a 110, kde pacienti prešli na otvorenú liečbu tenofovir-afafenamidom v 96. týždni, boli lipidové parametre v 144. týždni u pacientov, ktorí pokračovali v užívaní tenofovir-afafenamidom, podobné ako v 96. týždni, zatiaľ čo u pacientov, ktorí prešli z tenofovir-disoproxilom na tenofovir-afafenamid v 96. týždni, sa pozorovali zvýšenia mediánu celkového cholesterolu nalačno, priameho LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridov. Zmena mediánu (Q1, Q3) v pomere celkového cholesterolu k HDL-cholesterolu od 96. týždňa do 144. týždňa v otvorenej fáze bola 0,0 (-

0,2, 0,4) u pacientov, ktorí pokračovali v užívaní tenofovir-afafenamidu, a 0,2 (-0,2, 0,6) u pacientov, ktorí v 96. týždni prešli z tenofovir-disoproxilom na tenofovir-afafenamid.

Tabuľka 6: Medián zmien v laboratórnych testoch lipidov od východiskového bodu s dvojito zaslepenou liečbou do 96. týždňa a 144. týždňa u pacientov, ktorí v 96. týždni prešli na otvorené užívanie tenofovir-afafenamidu

	TAF-TAF (N = 360)		
	Východiskový bod s dvojito zaslepenou liečbou	96. týždeň	144. týždeň
	Medián (Q1, Q3) (mg/dl)	Medián zmeny (Q1, Q3) (mg/dl)	Medián zmeny (Q1, Q3) (mg/dl)
Celkový cholesterol (nalačno)	185 (166, 210)	0 (-18, 17)	0 (-16, 18)
HDL-cholesterol (nalačno)	59 (49, 72)	-5 (-12, 1) ^a	-5 (-12, 2) ^b
LDL-cholesterol (nalačno)	113 (95, 137)	6 (-8, 21) ^a	8 (-6, 24) ^b
Triglyceridy (nalačno)	87 (67, 122)	8 (-12, 28) ^a	11 (-11, 40) ^b
Pomer celkového cholesterolu k HDL	3,1 (2,6; 3,9)	0,2 (0,0; 0,6) ^a	0,3 (0,0; 0,7) ^b
	TDF-TAF (N = 180)		
	Východiskový bod s dvojito zaslepenou liečbou	96. týždeň	144. týždeň
	Medián (Q1, Q3) (mg/dl)	Medián zmeny (Q1, Q3) (mg/dl)	Medián zmeny (Q1, Q3) (mg/dl)
Celkový cholesterol (nalačno)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1) ^a	1 (-17, 20)
HDL-cholesterol (nalačno)	61 (49, 72)	-12 (-19, -3) ^a	-8 (-15, -1) ^b
LDL-cholesterol (nalačno)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8) ^a	9 (-5, 26) ^b
Triglyceridy (nalačno)	89 (69, 114)	-11 (-31, 11) ^a	14 (-10, 43) ^b
Pomer celkového cholesterolu k HDL	3,1 (2,5; 3,7)	0,2 (-0,1; 0,7) ^a	0,4 (0,0; 1,0) ^b

TAF = tenofovir-afafenamid

TDF = tenofovir-dizoproxil

- a. Hodnota p sa vypočítala pre zmenu od východiskového bodu s dvojito zaslepenou liečbou do 96. týždňa z Wilcoxonovho znamienkového testu poradi a bola štatisticky významná ($p < 0,001$).
- b. Hodnota p sa vypočítala pre zmenu od východiskového bodu s dvojito zaslepenou liečbou do 144. týždňa z Wilcoxonovho znamienkového testu poradi a bola štatisticky významná ($p < 0,001$).

Dospelí pacienti s virologickou supresiou v štúdiu 4018

Účinnosť a bezpečnosť tenofovir-afafenamidu u dospelých s virologickou supresiou s chronickou hepatitídou B sú založené na 48-týždňových údajoch z randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdie, štúdie 4018 (N = 243 liečených tenofovir-afafenamidom; N = 245 liečených tenofovir-dizoproxilom), vrátane údajov pacientov, ktorí sa zúčastnili otvorenej fázy štúdie 4018 od 48. týždňa do 96. týždňa (N = 235 pokračovalo v liečbe tenofovir-afafenamidom [TAF-TAF]; N = 237 prešlo z liečby tenofovir-dizoproxilom na liečbu tenofovir-afafenamidom v 48. týždni [TDF-TAF]).

Do štúdie 4018 boli zaradení dospelí s virologickou supresiou s chronickou hepatitídou B (N = 488), ktorí boli predtým na udržiavacej liečbe s 245 mg tenofovir-dizoproxilom jedenkrát denne aspoň počas 12 mesiacov s hodnotou HBV DNA < dolný limit kvantifikácie (*lower limit of quantification*, LLOQ) podľa miestneho laboratórneho hodnotenia aspoň 12 týždňov pred skriningom a s hodnotou HBV DNA < 20 IU/ml pri skriningu. Pacienti boli stratifikovaní podľa stavu HBeAg (HBeAg pozitívni alebo HBeAg negatívni) a veku (≥ 50 alebo < 50 rokov) a randomizovaní v pomere 1:1 na prechod na tenofovir-afafenamid s dávkou 25 mg (N = 243) alebo na pokračovanie v užívaní 245 mg tenofovir-dizoproxilom jedenkrát denne (N = 245). Priemerný vek bol 51 rokov (22 % bolo vo veku ≥ 60 rokov), 71 % boli muži, 82 % boli ázijského pôvodu, 14 % boli belosi a 68 % boli HBeAg negatívni. Vo východiskovom bode bol medián trvania prechádzajúcej liečby tenofovir-dizoproxilom 220 týždňov v

skupine s tenofovir-afafenamidom a 224 týždňov v skupine s tenofovir-dizoproxilom. Predchádzajúca liečba antivirotikami zahŕňala tiež interferón (N = 63), lamivudín (N = 191), adefovir-dipivoxil (N = 185), entekavir (N = 99), telbivudín (N = 48) alebo iný liek (N = 23). Vo východiskovom bode bola priemerná sérová hladina ALT 27 U/l, medián eGFR podľa metódy Cockcrofta-Gaulta bol 90,5 ml/min a 16 % pacientov malo v anamnéze cirhózu.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov s plazmatickými hladinami HBV DNA ≥ 20 IU/ml v 48. týždni (na základe modifikovaného algoritmu Snapshot podľa amerického úradu FDA). Ďalšie koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali podiel pacientov s hladinami HBV DNA < 20 IU/ml, s normálnou hladinou ALT a normalizáciou ALT, so stratou a sérokonverziou HBsAg a so stratou a sérokonverziou HBeAg. Tenofovir-afafenamid bol v 48. týždni u pacientov s hladinou HBV DNA ≥ 20 IU/ml neinferiórny v porovnaní s tenofovir-dizoproxilom na základe modifikovaného algoritmu Snapshot podľa amerického úradu FDA. Výsledky liečby (HBV DNA < 20 IU/ml podľa pravidla „chýbajúce údaje = neúspešná analýza“) medzi liečebnými skupinami v 48. týždni boli podobné v podskupinách podľa veku, pohlavia, rasy, východiskového stavu HBeAg a ALT.

Výsledky liečby v štúdiu 4018 v 48. týždni a 96. týždni sú uvedené v tabuľke 7 a tabuľke 8.

Tabuľka 7: Parametre účinnosti na základe HBV DNA v 48. týždni^{a,b} a 96. týždni^{b,c}

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	48. týždeň		96. týždeň	
HBV DNA ≥ 20 IU/ml^{b,d}	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Rozdiel v liečbe ^e	0,0 % (95 % IS = -1,9 % až 2,0 %)		0,0 % (95 % IS = -1,9 % až 1,9 %)	
HBV DNA < 20 IU/ml	234 (96,3 %)	236 (96,3 %)	230 (94,7 %)	230 (93,9 %)
Rozdiel v liečbe ^e	0,0 % (95 % IS = -3,7 % až 3,7 %)		0,9 % (95 % IS = -3,5 % až 5,2 %)	
Žiadne virologické údaje	8 (3,3 %)	8 (3,3 %)	12 (4,9 %)	14 (5,7 %)
Skúšaný liek vysadený z dôvodu nežiaducej udalosti alebo úmrtia a posledná dostupná hodnota HBV DNA < 20 IU/ml	2 (0,8 %)	0	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)
Skúšaný liek vysadený z iných dôvodov ^f a posledná dostupná hodnota HBV DNA < 20 IU/ml	6 (2,5 %)	8 (3,3 %)	7 (2,9 %)	11 (4,5 %)
Chýbajúce údaje počas daného obdobia, ale skúšaný liek sa užíva	0	0	2 (0,8 %)	2 (0,8 %)

TDF = tenofovir-dizoproxil

TAF = tenofovir-afafenamid

a. Obdobie 48. týždňa bolo od 295. do 378. dňa (vrátane).

b. Na základe modifikovaného algoritmu Snapshot definovaného americkým úradom FDA.

c. Otvorená fáza, obdobie 96. týždňa bolo od 589. do 840. dňa (vrátane).

d. Žiaden pacient neukončil liečbu z dôvodu nedostatočnej účinnosti.

e. Upravené podľa vekových skupín vo východiskovom bode (< 50 , ≥ 50 rokov) a vrstvy stavu HBeAg vo východiskovom bode.

f. Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov ako nežiaduca udalosť, úmrtie alebo nedostatočná účinnosť, ako je napr. stiahnutie súhlasu, nedostavenie sa na kontrolu atď.

Tabuľka 8: Ďalšie parametre účinnosti v 48. týždni a 96. týždni^a

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	48. týždeň		96. týždeň	
ALT				
Normálna hladina ALT (centrálne lab.)	89 %	85 %	88 %	91 %
Normálna hladina ALT (AASLD)	79 %	75 %	81 %	87 %
Normalizovaná ALT (centrálne lab.) ^{b,c,d}	50 %	37 %	56 %	79 %
Normalizovaná ALT (AASLD) ^{e,f,g}	50 %	26 %	56 %	74 %
Sérológia				
Strata/sérokonverzia HBeAg ^h	8 %/3 %	6 %/0	18 %/5 %	9 %/3 %
Strata/sérokonverzia HBsAg	0/0	2 %/0	2 %/1 %	2 %/< 1 %

TDF = tenofovir-dizoproxil

TAF = tenofovir-afafenamid

a. Chýbajúce údaje = neúspešná analýza.

b. Populácia použitá na analýzu normalizácie ALT zahŕňala len pacientov s hladinou ALT vyššou ako horný limit normálu (*upper limit of normal*, ULN) podľa rozsahu centrálného laboratória (> 43 U/l muži vo veku 18 až < 69 rokov a > 35 U/l muži vo veku ≥ 69 rokov; > 34 U/l ženy vo veku 18 až < 69 rokov a > 32 U/l ženy vo veku ≥ 69 rokov) vo východiskovom bode.

c. Podiel pacientov v 48. týždni: TAF 16/32, TDF 7/19.

d. Podiel pacientov v 96. týždni: TAF, 18/32; TDF, 15/19.

e. Populácia použitá na analýzu normalizácie ALT zahŕňala len pacientov s hodnotou ALT vyššou ako ULN podľa kritérií Americkej asociácie pre štúdium pečenej choroby (*American Association of the Study of Liver Diseases*, AASLD) z roku 2018 (35 U/l muži a 25 U/l ženy) vo východiskovom bode.

f. Podiel pacientov v 48. týždni: TAF 26/52, TDF 14/53.

g. Podiel pacientov v 96. týždni: TAF, 29/52; TDF, 39/53

h. Populácia použitá na sérologickú analýzu zahŕňala len pacientov pozitívnych na antigén (HBeAg) a negatívnych na protilátku (HBeAb) alebo s chýbajúcimi údajmi vo východiskovom bode.

Zmeny v hustote kostných minerálov v štúdiu 4018

Priemerná percentuálna zmena v BMD od východiskového bodu do 48. týždňa na základe DXA v lumbálnej chrbtici bola +1,7 % s tenofovir-afafenamidom v porovnaní s -0,1 % s tenofovir-dizoproxilom a v celej bedrovej oblasti bola +0,7 % v porovnaní s -0,5 %. Pokles BMD o viac ako 3 % v lumbálnej chrbtici mali v 48. týždni 4 % pacientov užívajúcich tenofovir-afafenamid a 17 % pacientov užívajúcich tenofovir-dizoproxil. Pokles BMD o viac ako 3 % v celej bedrovej oblasti mali v 48. týždni 2 % pacientov užívajúcich tenofovir-afafenamid a 12 % pacientov užívajúcich tenofovir-dizoproxil.

V otvorenej fáze bola priemerná percentuálna zmena v BMD od východiskového bodu do 96. týždňa u pacientov, ktorí ďalej užívali tenofovir-afafenamid, +2,3 % v lumbálnej chrbtici a +1,2 % v celej bedrovej oblasti v porovnaní s +1,7 % v lumbálnej chrbtici a +0,2 % v celej bedrovej oblasti u pacientov, ktorí v 48. týždni prešli z tenofovir-dizoproxilu na tenofovir-afafenamid.

Zmeny v renálnych laboratórnych testoch v štúdiu 4018

Zmena mediánu eGFR podľa metódy Cockcrofta-Gaulta od východiskového bodu do 48. týždňa bola +2,2 ml za minútu v skupine s tenofovir-afafenamidom a -1,7 ml za minútu u pacientov užívajúcich tenofovir-dizoproxil. V 48. týždni došlo k zvýšeniu mediánu sérovej hladiny kreatinínu oproti východiskovému bodu u pacientov randomizovaných na pokračovanie v liečbe tenofovir-dizoproxilom (0,01 mg/dl) v porovnaní so znížením mediánu od východiskového bodu u pacientov, ktorí prešli na tenofovir-afafenamid (-0,01 mg/dl).

V otvorenej fáze bola zmena mediánu eGFR od východiskového bodu do 96. týždňa 1,6 ml/min u pacientov, ktorí ďalej užívali tenofovir-afafenamid, v porovnaní s +0,5 ml/min u pacientov, ktorí prešli z tenofovir-dizoproxilu na tenofovir-afafenamid v 48. týždni. Zmena mediánu sérovej hladiny kreatinínu oproti východiskovému bodu bola do 96. týždňa -0,02 mg/dl u pacientov, ktorí ďalej užívali

tenofovir-alafenamid, v porovnaní s -0,01 mg/dl u pacientov, ktorí prešli z tenofovir-dizoproxil na tenofovir-alafenamid v 48. týždni.

Zmeny v laboratórnych testoch lipidov v štúdiu 4018

Zmeny celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridov a pomeru celkového cholesterolu k HDL od dvojito zaslepeného východiskového bodu do 48. týždňa a 96. týždňa sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Medián zmien v laboratórnych testoch lipidov v 48. týždni a 96. týždni

	TAF (N = 236)	TAF (N = 226)	TAF-TAF (N = 220)	TDF (N = 230)	TDF (N = 222)	TDF-TAF N = 219)
	Východiskový bod	48. týždeň	96. týždeň	Východiskový bod	48. týždeň	96. týždeň
	(Q1, Q3) (mg/dl)	Medián zmeny ^a (Q1, Q3) (mg/dl)	Medián zmeny (Q1, Q3) (mg/dl)	(Q1, Q3) (mg/dl)	Medián zmeny ^a (Q1, Q3) (mg/dl)	Medián zmeny (Q1, Q3) (mg/dl)
Celkový cholesterol (nalačno)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
HDL- cholesterol (nalačno)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
LDL- cholesterol (nalačno)	102 (87, 123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Triglyceridy (nalačno) ^b	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Pomer celkového cholesterolu k HDL	3,4 (2,9; 4,2)	0,2 (-0,1; 0,5)	0,0 (-0,3, 0,3)	3,4 (2,9; 4,2)	0,0 (-0,3; 0,3)	0,0 (-0,3, 0,3)

TDF = tenofovir-dizoproxil

TAF = tenofovir-alafenamid

- a. Hodnota p sa vypočítala pre rozdiel medzi skupinou s TAF a skupinou s TDF v 48. týždni z Wilcoxonovho testu súčtu poradi a bola štatisticky významná ($p < 0,001$) pre medián zmien (Q1, Q3) v celkovom cholesterolu, HDL-cholesterole, LDL-cholesterole, triglyceridoch a pomere celkového cholesterolu k HDL od východiskového bodu.
- b. Počet pacientov pre triglyceridy (nalačno) v skupine TAF bol N = 235 vo východiskovom bode, N = 225 v 48. týždni a N = 218 v skupine TAF-TAF v 96. týždni.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene v štúdiu 4035

Štúdia 4035 bola otvorená klinická štúdia na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti prechodu z iného režimu liečby antivírusovými liekmi na tenofovir-alafenamid u pacientov infikovaných vírusom HBV s virologickou supresiou. Časť A štúdie zahŕňala pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR podľa Cockcroftovej-Gaultovej metódy medzi 15 až 59 ml/min; kohorta 1, N = 78) alebo ESRD (eGFR podľa Cockcroftovej-Gaultovej metódy < 15 ml/min) na hemodialýze (kohorta 2, N = 15). Časť B štúdie zahŕňala pacientov (N = 31) so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B alebo C pri skríningu alebo skóre CPT v anamnéze ≥ 7 s akýmkoľvek skóre CPT ≤ 12 pri skríningu).

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s HBV DNA < 20 IU/ml v 24. týždni. Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti v 24. a 96. týždni zahŕňali podiel pacientov s HBV DNA < 20 IU/ml a zistenou/nezistenou HBV DNA (t. j. < LLOD), podiel pacientov s biochemickou odpoveďou (normálna hladina ALT a normalizovaná hladina ALT), podiel pacientov so sérologickou odpoveďou (strata HBsAg a sérokonverzia na anti-HBs a strata HBeAg a sérokonverzia na anti-HBe u HBeAg pozitívnych pacientov) a zmena oproti východiskovému stavu v skóre CPT a skóre modelu pre konečné štádium ochorenia pečene (*Model for End Stage Liver Disease*, MELD) u pacientov s hepatálnym poškodením v časti B.

Dospelí pacienti s poruchou funkcie obličiek v štúdiu 4035, časť A

Na začiatku malo 98 % (91/93) pacientov v časti A HBV DNA < 20 IU/ml a 66 % (61/93) malo nedetegovateľnú hladinu HBV DNA. Medián veku bol 65 rokov, 74 % tvorili muži, 77 % Ázijčania, 16 % belosi a 83 % bolo HBeAg negatívnych. Medzi najčastejšie používané perorálne antivirotiká proti HBV patrili tenofovir-dizoproxil (N = 58), lamivudín (N = 46), adefovir dipivoxil (N = 46) a entekavir (N = 43). Na začiatku malo 97 % pacientov na základe kritérií centrálného laboratória a 95 % pacientov na základe kritérií AASLD z roku 2018 ALT ≤ ULN; medián eGFR podľa Cockcrofta-Gaulta bol 43,7 ml/min (45,7 ml/min v skupine 1 a 7,32 ml/min v skupine 2) a 34 % pacientov malo v anamnéze cirhózu.

Výsledky liečby v štúdiu 4035 časť A v 24. a 96. týždni sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10: Parametre účinnosti u pacientov s poruchou funkcie obličiek v 24. a 96. týždni

	Kohorta 1 ^a (N = 78)		Kohorta 2 ^b (N = 15)		Spolu (N = 93)	
	24. týždeň	96. týždeň	24. týždeň	96. týždeň	24. týždeň	96. týždeň ^d
HBV DNA^c						
HBV DNA < 20 IU/ml	76/78 (97,4 %)	65/78 (83,3 %)	15/15 (100,0 %)	13/15 (86,7 %)	91/93 (97,8 %)	78/93 (83,9 %)
ALT^c						
Normálna hladina ALT (centrálne 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 %)
Normálna hladina ALT (AASLD) ^e	68/78 (87,2 %)	58/78 (74,4 %)	14/15 (93,3 %)	13/15 (86,7 %)	82/93 (88,2 %)	71/93 (76,3 %)

a. V kohorte 1 časti A boli zaradení pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek.

b. V kohorte 2 časti A boli zaradení pacienti s ESRD na hemodialýze.

c. Chýbajúce = chyba analýzy

d. Menovateľ zahŕňa 12 pacientov (11 v kohorte 1 a 1 v kohorte 2), ktorí predčasne ukončili užívanie skúšaného lieku.

e. Kritériá Americkej asociácie pre štúdiu ochorenia pečene (AASLD) z roku 2018

Dospelí pacienti s poruchou funkcie pečene v štúdiu 4035, časť B

Na začiatku malo 100 % (31/31) pacientov v časti B HBV DNA < 20 IU/ml a 65 % (20/31) malo nedetegovateľnú hladinu HBV DNA. Medián veku bol 57 rokov (19 % ≥ 65 rokov), 68 % tvorili muži, 81 % Ázijčania, 13 % belosi a 90 % bolo HBeAg negatívnych. Medzi najčastejšie používané perorálne antivirotiká proti HBV patrili tenofovir-dizoproxil (N = 21), lamivudín (N = 14), entekavir (N = 14) a adefovir dipivoxil (N = 10). Na začiatku malo 87 % pacientov na základe kritérií centrálného laboratória a 68 % pacientov na základe kritérií AASLD z roku 2018 ALT ≤ ULN. Medián eGFR podľa Cockcrofta-Gaulta bol 98,5 ml/min; 97 % pacientov malo v anamnéze cirhózu, medián (rozsah) CPT skóre bol 6 (5 – 10) a medián (rozsah) MELD skóre bol 10 (6 – 17).

Výsledky liečby v štúdiu 4035 časť B v 24. a 96. týždni sú uvedené v tabuľke 11.

Tabuľka 11: Parametre účinnosti u pacientov s poruchou funkcie pečene v 24. a 96. týždni

	Časť B (N = 31)	
	24. týždeň	96. týždeň ^b
HBV DNA^a		
HBV DNA < 20 IU/ml	31/31 (100,0 %)	24/31 (77,4 %)
ALT^a		
Normálna hladina ALT (centrálne lab.)	26/31 (83,9 %)	22/31 (71,0 %)
Normálna hladina ALT (AASLD) ^c	25/31 (80,6 %)	18/31 (58,1 %)
Skóre CPT a MELD		
Priemerná zmena skóre CPT (SD) oproti východiskovej hodnote	0 (1,1)	0 (1,2)
Priemerná zmena skóre MELD (SD) oproti východiskovej hodnote	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh-Turcotteova klasifikácia;

MELD = Model pre konečné štádium ochorenia pečene

a. Chýbajúce = chyba analýzy

b. Menovateľ zahŕňa 6 pacientov, ktorí predčasne ukončili užívanie skúšaného lieku.

c. Kritériá Americkej asociácie pre štúdium ochorení pečene (AASLD) z roku 2018

Zmeny v laboratórnych testoch lipidov v štúdiu 4035

Malé zvýšenia mediánu celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridov a pomeru celkového cholesterolu k HDL u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene od východiskovej hodnoty do 24. týždňa a 96. týždňa sú v súlade s výsledkami pozorovanými v iných štúdiách zahŕňajúcich prechod na tenofovir-afafenamid (pozri štúdie 108, 110 a 4018 v časti 5.1), zatiaľ čo u pacientov s ESRD na hemodialýze sa v 24. týždni a 96. týždni pozorovali zníženia celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridov a pomeru celkového cholesterolu k HDL oproti východiskovým hodnotám.

Pediatrická populácia

V štúdiu 1092 sa hodnotili účinnosť a bezpečnosť tenofovir-afafenamidu v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdiu u pacientov infikovaných vírusom HBV, ktorí v minulosti neboli liečení aj ktorí boli liečení, vo veku 12 až < 18 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg (kohorta 1, N = 47 tenofovir-afafenamid, N = 23 placebo) a vo veku 6 až < 12 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 25 kg (kohorta 2, N = 12 tenofovir-afafenamid, N = 6 placebo). Pacienti boli randomizovaní na podávanie tenofovir-afafenamidu alebo zodpovedajúceho placeba jedenkrát denne. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia HBV boli medzi oboma liečebnými skupinami porovnateľné, 58 % bolo mužov, 66 % Ázijcov a 25 % belochov, 7%, 23%, 24%, a 44% malo HBV genotyp A, B, C, resp. D. Celkovo bolo 99 % pozitívnych na HBeAg. Na začiatku bol medián hodnoty HBV DNA 8,1 \log_{10} IU/ml, priemerná hladina ALT bola 107 U/l a medián hodnoty HBsAg bol 4,5 \log_{10} IU/ml. Predchádzajúca liečba zahŕňala perorálne antivirotiká (23 %) vrátane entekaviru (N = 10), lamivudínu (N = 12) a tenofovir-dizoproxililu (N = 3) a/alebo interferóny (15 %). Potom ako pacienti dostávali 24 týždňov dvojito zaslepenú liečbu (tenofovir-afafenamid alebo placebo), prešli bez prerušenia na otvorenú liečbu tenofovir-afafenamidom.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov s HBV DNA v plazme < 20 IU/ml v 24. týždni. Ďalšie koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali zmenu oproti východiskovej hodnote HBV DNA a ALT, normalizáciu ALT, stratu a sérokonverziu HBeAg a stratu a sérokonverziu HbsAg.

Výsledky liečby v štúdiu 1092 v 24. týždni a 48. týždni sú uvedené v tabuľke 12 a tabuľke 13.

Tabuľka 12: Parametre účinnosti u pediatrických pacientov v 24. týždni

	TAF			Placebo		
	Kohorta 1 (N = 47)	Kohorta 2 Skupina 1 (N = 12)	Spolu (N = 59)	Kohorta 1 (N = 23)	Kohorta 2 Skupina 1 (N = 6)	Spolu (N = 29)
HBV DNA						
HBV DNA < 20 IU/ml ^a	10/47 (21 %)	1/12 (8 %)	11/59 (19 %)	0/23 (0 %)	0/6 (0 %)	0/29 (0 %)
Priemerná (SD) zmena oproti východiskovej hodnote HBV DNA (\log_{10} IU/ml)	-5,04 (1,544)	-4,76 (1,466)	-4,98 (1,520)	-0,13 (0,689)	0,00 (0,346)	-0,10 (0,636)

	TAF			Placebo		
	Kohorta 1 (N = 47)	Kohorta 2 Skupina 1 (N = 12)	Spolu (N = 59)	Kohorta 1 (N = 23)	Kohorta 2 Skupina 1 (N = 6)	Spolu (N = 29)
ALT						
Medián (Q1, Q3) zmeny oproti východiskovej hladine ALT (U/l)	-32,0 (-63,0; -13,0)	-29,0 (-81,0; -5,5)	-32,0 (-65,0; -7,0)	1,0 (-10,0; 25,0)	-12,0 (-22,0; -2,0)	-2,5 (-15,0; 22,0)
Normalizovaná hladina ALT (centrálne laboratórium) ^{a,b}	28/42 (67 %)	7/10 (70 %)	35/52 (67 %)	1/21 (5 %)	0/6	1/27 (4 %)
Normalizovaná hladina ALT (AASLD) ^{a,c,d}	20/46 (44 %)	5/10 (50 %)	25/56 (45 %)	0/22	0/6	0/28 (0 %)
Sérológia^e						
Strata a sérokonverzia HBeAg ^{a,f}	3/46 (7 %)	1/12 (8 %)	4/58 (7 %)	1/23 (4 %)	0/6 (0 %)	1/29 (3 %)

TAF = tenofovir-afafenamid

a. Chýbajúce údaje = neúspešná analýza

b. Populácia použitá na analýzu normalizácie hladiny ALT zahŕňala len pacientov s hladinou ALT vyššou ako ULN podľa rozsahu centrálného laboratória na začiatku štúdie. Hodnoty ULN podľa centrálného laboratória pre hladiny ALT sú: 34 U/l u žien vo veku 2 roky alebo starších alebo mužov vo veku 1 – 9 rokov a 43 U/l u mužov starších ako 9 rokov.

c. Populácia použitá na analýzu normalizácie hladiny ALT zahŕňala len pacientov s hladinou ALT vyššou ako ULN podľa kritérií AASLD (30 U/l u mužov a žien na základe rozsahu pre pediatrických pacientov) na začiatku štúdie.

d. Kritériá Americkej asociácie pre štúdium pečenečných ochorení (*American Association of the Study of Liver Diseases, AASLD*).

e. U žiadneho pacienta v žiadnej zo skupín nedošlo k strate ani sérokonverzii HBeAg v 24. týždni.

f. Populácia použitá na sérologickú analýzu zahŕňala len pacientov pozitívnych na antigén (HBeAg) a negatívnych na protilátku (HBeAb) alebo s chýbajúcimi údajmi na začiatku štúdie.

Tabuľka 13: Parametre účinnosti u pediatrických pacientov v 48. týždni

	TAF			Prechod z placeba na TAF		
	Kohorta 1 (N = 47)	Kohorta 2 Skupina 1 (N = 12)	Spolu (N = 59)	Kohorta 1 (N = 23)	Kohorta 2 Skupina 1 (N = 6)	Spolu (N = 29)
HBV DNA						
HBV DNA < 20 IU/ml ^a	19/47 (40 %)	3/12 (25 %)	22/59 (37 %)	5/23 (22 %)	1/6 (17 %)	6/29 (21 %)
Priemerná (SD) zmena oproti východiskovej hodnote HBV DNA (log ₁₀ IU/ml)	-5,65 (1,779)	-5,88 (0,861)	-5,70 (1,626)	-5,06 (1,703)	-4,16 (2,445)	-4,88 (1,867)
ALT						
Medián (Q1, Q3) zmeny oproti východiskovej hladine ALT (U/l)	-38,0 (-70,0; -12,0)	-30,0 (-82,0; -2,5)	-37,0 (-70,0; -8,0)	-26,0 (-55,0; -9,0)	-30,5 (-53,0; -12,0)	-26 (-54,0; -12,0)
Normalizovaná hladina ALT (centrálne laboratórium) ^{a,b}	33/42 (79 %)	7/10 (70 %)	40/52 (77 %)	13/21 (62 %)	4/6 (67 %)	17/27 (63 %)
Normalizovaná hladina ALT (AASLD) ^{a,c,d}	25/46 (54 %)	5/10 (50 %)	30/56 (54 %)	9/22 (41 %)	2/6 (33 %)	11/28 (39 %)
Sérológia^e						
Strata a sérokonverzia HBeAg ^{a,f}	7/46 (15 %)	3/12 (25 %)	10/58 (17 %)	2/23 (9 %)	0/6 (0 %)	2/29 (7 %)

TAF = tenofovir-afafenamid

a. Chýbajúce údaje = neúspešná analýza

- b. Populácia použitá na analýzu normalizácie ALT zahŕňala len pacientov s hladinou ALT vyššou ako ULN podľa rozsahu centrálného laboratória na začiatku štúdie. Hodnoty ULN podľa centrálného laboratória pre hladiny ALT sú: 34 U/l u žien vo veku 2 roky alebo starších alebo mužov vo veku 1 – 9 rokov a 43 U/l u mužov starších ako 9 rokov.
- c. Populácia použitá na analýzu normalizácie ALT zahŕňala len pacientov s hladinou ALT vyššou ako ULN podľa kritérií AASLD (30 U/l u mužov a žien na základe rozsahu pre pediatrických pacientov) na začiatku štúdie.
- d. Kritériá Americkej asociácie pre štúdium pečenej choroby (AASLD).
- e. U žiadneho pacienta v žiadnej zo skupín nedošlo k strate ani sérokonverzii HBsAg v 48. týždni.
- f. Populácia použitá na sérologickú analýzu zahŕňala len pacientov pozitívnych na antigén (HBeAg) a negatívnych na protilátku (HBeAb) alebo s chýbajúcimi údajmi na začiatku štúdie.

Zmeny v hustote kostných minerálov v štúdiu 1092

U pacientov liečených tenofovir-afafenamidom a pacientov, ktorým bolo podávané placebo, bol priemerný percentuálny nárast BMD v 24. týždni oproti východiskovej hodnote +1,6 % (N = 48) a +1,9 % (N = 23) v lumbálnej chrbtici a +1,9 % (N = 50) a +2,0 % (N = 23) v celom tele, v uvedenom poradí. V 24. týždni boli priemerné zmeny skóre Z BMD oproti východiskovej hodnote +0,01 a -0,07 v lumbálnej chrbtici, a -0,04 a -0,04 v celom tele pre skupiny s tenofovir-afafenamidom a placebom, v uvedenom poradí.

V otvorenej fáze bol priemerný percentuálny nárast BMD v 48. týždni oproti východiskovej hodnote v lumbálnej chrbtici a v celom tele +3,8 % (N = 52) a +3,0 % (N = 54) u pacientov, ktorí pokračovali v užívaní tenofovir-afafenamidu, v porovnaní s +2,8 % (N = 27) a +3,7 % (N = 27) u pacientov, ktorí v 24. týždni prešli z placeba na tenofovir-afafenamid, v uvedenom poradí. V 48. týždni boli priemerné zmeny v skóre Z BMD oproti východiskovej hodnote v lumbálnej chrbtici a v celom tele -0,05 a -0,15 u pacientov, ktorí pokračovali v užívaní tenofovir-afafenamidu, v porovnaní s -0,12 a -0,07 u pacientov, ktorí prešli z placeba na tenofovir-afafenamid, v uvedenom poradí.

Poklesy BMD o 4 % alebo viac v lumbálnej chrbtici a v celom tele v 24. týždni a 48. týždni sú uvedené v tabuľke 14.

Tabuľka 14: Poklesy hustoty kostných minerálov o 4 % alebo viac u pediatrických pacientov v 24. a 48. týždni (súbor na analýzu DXA pre celé telo/lumbálnu chrbticu)

	TAF			Prechod z placeba na TAF v 24. týždni		
	Kohorta 1 (N = 44 ^a)	Kohorta 2 Skupina 1 (N = 12)	Spolu (N = 56)	Kohorta 1 (N = 21)	Kohorta 2 Skupina 1 (N = 6)	Spolu (N = 27)
24. týždeň						
Pokles najmenej 4 % v celom tele ^b	0/39	1/11 (9,1 %)	1/50 (2,0 %)	0/18	0/5	0/23
Pokles najmenej 4 % v lumbálnej chrbtici ^c	0/37	3/11 (27,3 %)	3/48 (6,3 %)	0/18	0/5	0/23
48. týždeň						
Pokles najmenej 4 % v celom tele ^b	1/42 (2,4 %)	0/12	1/54 (1,9 %)	1/21 (4,8 %)	0/6	1/27 (3,7 %)
Pokles najmenej 4 % v lumbálnej chrbtici ^c	0/40	2/12 (16,7 %)	2/52 (3,8 %)	0/21	1/6 (16,7 %)	1/27 (3,7 %)

TAF = tenofovir-afafenamid

Menovateľ je počet pacientov s nechýbajúcimi hodnotami po začatí štúdie.

- a. N = 42 pre súbor na analýzu DXA pre lumbálnu chrbticu v kohorte 1 s TAF.
- b. Do súboru na analýzu DXA pre celé telo boli zaradení iba pacienti s nechýbajúcou hodnotou hustoty kostných minerálov v celom tele na začiatku štúdie.
- c. Do súboru na analýzu DXA pre lumbálnu chrbticu boli zaradení iba pacienti s nechýbajúcou hodnotou hustoty kostných minerálov v lumbálnej chrbtici na začiatku štúdie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní tenofovir-afafenamidu nalačno u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou B sa pozorovali maximálne plazmatické koncentrácie tenofovir-afafenamidu približne 0,48 hodiny po podaní dávky. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy fázy 3 u pacientov s

chronickou hepatitídou B boli priemerné ustálené hodnoty AUC_{0-24} pre tenofovir-afafenamid (N = 698) a tenofovir (N = 856) $0,22 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a $0,32 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, v uvedenom poradí. Ustálené hodnoty C_{max} pre tenofovir-afafenamid a tenofovir boli $0,18$ a $0,02 \mu\text{g}/\text{ml}$, v uvedenom poradí. Na rozdiel od užívania lieku nalačno, podanie jednej dávky tenofovir-afafenamidu s jedlom s vysokým obsahom tuku viedlo k 65 % zvýšeniu expozície tenofovir-afafenamidu.

Distribúcia

Väzba tenofovir-afafenamidu na ľudské plazmatické proteíny vo vzorkách odobratých počas klinických štúdií bola približne 80 %. Väzba tenofovirov na ľudské plazmatické proteíny je menej než 0,7 % a nie je závislá od koncentrácie v rozmedzí $0,01 - 25 \mu\text{g}/\text{ml}$.

Biotransformácia

Metabolizmus je hlavnou dráhou eliminácie tenofovir-afafenamidu u ľudí, pričom predstavuje > 80 % z perorálnej dávky. *In vitro* štúdie preukázali, že tenofovir-afafenamid sa metabolizuje na tenofovir (hlavný metabolit) prostredníctvom karboxylesterázy-1 v hepatocytoch; a prostredníctvom katepsínu A v mononukleárných bunkách periférnej krvi (PBMC) a makrofágoch. *In vivo* sa tenofovir-afafenamid hydrolyzuje v bunkách, pričom vytvára tenofovir (hlavný metabolit), ktorý sa fosforyluje na aktívny metabolit, tenofovirdifosfát.

In vitro sa tenofovir-afafenamid nemetabolizuje prostredníctvom CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6. Tenofovir-afafenamid sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 iba minimálne.

Eliminácia

Renálna exkrécia intaktného tenofovir-afafenamidu je zanedbateľná cesta eliminácie s < 1 % dávky vylúčenej v moči. Tenofovir-afafenamid sa eliminuje hlavne po metabolizovaní na tenofovir. Tenofovir-afafenamid a tenofovir majú strednú hodnotu plazmatického polčasu na úrovni 0,51 hodiny a 32,37 hodiny, v uvedenom poradí. Tenofovir sa eliminuje z tela obličkami prostredníctvom glomerulárnej filtrácie aj aktívnej tubulárnej sekrécie.

Linearita/nelinearita

Expozície tenofovir-afafenamidu sú úmerné dávke v dávkovom rozsahu 8 až 125 mg.

Farmakokinetika osobitných populácií

Vek, pohlavie a etnikum

Nezistili sa klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike v závislosti na veku alebo etnickej príslušnosti. Rozdiely vo farmakokinetike v závislosti na pohlaví neboli považované za klinicky významné.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sú celkové plazmatické koncentrácie tenofovir-afafenamidu a tenofovirov nižšie ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. Po korekcii vzhľadom na väzbu proteínu sú nenaviazané (voľné) plazmatické koncentrácie tenofovir-afafenamidu pri ťažkej poruche funkcie pečene a pri normálnej funkcii pečene podobné.

Porucha funkcie obličiek

Medzi zdravými pacientmi a pacientmi s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná hodnota $\text{CrCl} > 15$, ale < $30 \text{ ml}/\text{min}$) sa v štúdiách s tenofovir-afafenamidom nepozorovali klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach tenofovir-afafenamidu alebo tenofovirov (tabuľka 15).

Expozície tenofovirov u pacientov s ESRD (odhadovaný klírens kreatinínu < $15 \text{ ml}/\text{min}$) na chronickej hemodialýze, ktorí dostali tenofovir-afafenamid (N = 5) boli podstatne vyššie než u pacientov

s normálnou funkciou obličiek (tabuľka 15). U pacientov s ESRD na chronickej hemodialýze neboli pozorované žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike tenofovir-afafenamidu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Tabuľka 15: Farmakokinetika tenofovir-afafenamidu a jeho metabolitu tenofovirusu u pacientov s poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek

Odhadovaný klírens kreatinínu ^a	AUC (mcg•hodina na ml) Priemer (CV %)		
	Normálna funkcia obličiek ≥ 90 ml za minútu (N = 13) ^b	Závažná porucha funkcie obličiek 15 – 29 ml za minútu (N = 14) ^b	ESRD na hemodialýze < 15 ml za minútu (N = 5) ^c
tenofovir-afafenamid	0,27 (49,2) ^d	0,51 (47,3) ^d	0,30 (26,7) ^e
tenofovir	0,34 (27,2) ^d	2,07 (47,1) ^d	18,8 (30,4) ^f

CV = koeficient variácie

a. Podľa Cockcroftovej-Gaultovej metódy.

b. FK vyhodnotená na jednej dávke tenofovir-afafenamidu 25 mg u pacientov s normálnou funkciou obličiek a pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek v štúdií GS-US-120-0108.

c. FK vyhodnotená pred hemodialýzou po podaní niekoľkých dávok tenofovir-afafenamidu 25 mg 5 pacientom infikovaných vírusom HBV v štúdií GS-US-320-4035. Títo pacienti mali východiskový medián eGFR podľa Cockcroftovej-Gaultovej metódy 7,2 ml/min (rozsah 4,8 až 12,0).

d. AUC_{inf}

e. AUC_{last}

f. AUC_{tau}

Pediatrická populácia

Farmakokinetika tenofovir-afafenamidu a jeho metabolitu tenofovirusu v rovnovážnom stave sa vyhodnocovala u pediatrických pacientov infikovaných vírusom HBV vo veku 12 až < 18 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg a vo veku 6 až < 12 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 25 kg (tabuľka 16).

Tabuľka 16. Farmakokinetika tenofovir-afafenamidu a jeho metabolitu tenofovirusu u pediatrických pacientov vo veku 6 až < 18 rokov a dospelých

Priemerná hodnota parametra (CV %)	6 až < 12 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 25 kg ^a		12 až < 18 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg ^a		Dospelí ^b	
	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir
C _{max} (µg/ml)	0,185 (77,7)	0,017 (19,7)	0,169 (80,9)	0,015 (27,4)	0,178 (53,4)	0,017 (35,2)
AUC _{tau} (µg•h/ml)	0,206 (61,3)	0,298 (23,1)	0,215 (91,3)	0,251 (23,6)	0,216 (66,6)	0,322 (31,5)
C _{trough} (µg/ml)	NA	0,010 (29,5)	NA	0,009 (25,6)	NA	0,011 (33,0)

CV = koeficient variácie; TAF = tenofovir-afafenamid; NA = neaplikovateľné

a. Populačné FK parametre odvodené zo štúdie 1092 (6 až < 12 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 25 kg, N = 12; 12 až < 18 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg, N = 47).

b. Populačné FK parametre odvodené zo štúdií 108 a 110 (TAF: N = 698, tenofovir: N = 856).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie u potkanov a psov odhalili, že kosť a obličky sú primárnymi cieľovými orgánmi postihovanými toxicitou. Toxicita voči kostiam sa u potkanov a psov pozorovala ako znížená hodnota BMD pri expozíciách tenofovirusu, ktoré boli najmenej štyrikrát vyššie než expozície očakávané po podaní tenofovir-afafenamidu. Minimálna infiltrácia histiocytov bola prítomná v oku psov pri expozíciách tenofovir-afafenamidu a tenofovirusu, ktoré boli približne 4- a 17-krát vyššie, v uvedenom poradí, než expozície očakávané po podaní tenofovir-afafenamidu.

Tenofovir-alafenamid nebol mutagénny ani klastogénny v obvyklých analýzach genotoxicity.

Keďže u potkanov a myší sa po podaní tenofovir-alafenamidu v porovnaní s tenofovir-dizoproxilom pozoruje nižšia expozícia tenofovirusu, štúdie karcinogenity a peri-postnatálna štúdia u potkanov sa uskutočnili len s použitím tenofovir-dizoproxilom. Obvyklé štúdie karcinogénneho potenciálu s tenofovir-dizoproxilom (vo forme fumarátu) a štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity s tenofovir-dizoproxilom (vo forme fumarátu) alebo tenofovir-alafenamidom neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity u potkanov a králikov nepreukázali žiadne účinky na parametre párenia, fertility, gravidity alebo plodu. Tenofovir-dizoproxil však znížil index životaschopnosti a telesnej hmotnosti mláďat v peri-postnatálnej štúdii toxicity v dávkach toxických pre matky. V dlhodobej štúdii perorálnej karcinogenity u myší sa preukázal nízky výskyt nádorov dvanástnika, ktorý sa považoval za pravdepodobne súvisiaci s vysokými lokálnymi koncentraciami v gastrointestinálnom trakte pri vysokej dávke 600 mg/kg/deň. Mechanizmus tvorby nádorov u myší a možný význam pre ľudí nie sú jasné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E460(i))
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal

polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
makrogol (E1521)
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým závitom, detským bezpečnostným viečkom a vložkou z indukčne aktivovanej hliníkovej fólie. Každá fľaša obsahuje silikagélové vysušadlo a polyesterovú vatku.

K dispozícii sú tieto veľkosti balenia: škatule s 1 fľašou po 30 filmom obalených tabliet a škatule s 90 (3 fľaše po 30) filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. január 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. december 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE A ŠKATULE

1. NÁZOV LIEKU

Vemlidy 25 mg filmom obalené tablety
tenofovir-alafenamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. **Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet.

90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Vysušovadlo nepreháťajte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1154/001 30 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1154/002 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vemlidy [iba vonkajší obal]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Vemlidy 25 mg filmom obalené tablety tenofovir-afafenamid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Vemlidy a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vemlidy
3. Ako užívať Vemlidy
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Vemlidy
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Ak bol Vemlidy predpísaný vášmu dieťaťu, majte na pamäti, že všetky informácie v tejto písomnej informácii sa týkajú vášho dieťaťa (v takom prípade namiesto „vy“ čítajte „vaše dieťa“).

1. Čo je Vemlidy a na čo sa používa

Vemlidy obsahuje liečivo *tenofovir-afafenamid*. Je to *antivírusový liek*, známy ako *nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy (NtRTI)*.

Vemlidy sa používa na **liečbu chronickej (dlhodobej) hepatitídy B** u dospelých a detí vo veku 6 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 25 kg. Hepatitída B je infekcia postihujúca pečeň, zapríčinená vírusom hepatitídy B. U pacientov s hepatitídou B tento liek kontroluje infekciu tak, že zastavuje množenie vírusu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vemlidy

Neužívajte Vemlidy

- **Ak ste alergický** na tenofovir-afafenamid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

→ Ak je to váš prípad, **neužívajte Vemlidy a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Upozornenia a opatrenia

- **Dávajte pozor, aby ste nepreniesli hepatitídu B na iných ľuďoch.** Môžete druhých nakaziť napriek tomu, že užívate tento liek. Tento liek neznižuje riziko prenosu hepatitídy B na iných ľuďoch prostredníctvom sexuálneho kontaktu alebo nakazenou krvou. Musíte i naďalej dodržiavať opatrenia, aby sa predišlo nakazeniu ostatných. Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

- **Ak máte v anamnéze ochorenie pečene, povedzte to svojmu lekárovi.** Pacienti s ochorením pečene, ktorí sa liečia na hepatitídu B antivírusovými liekmi, majú vyššie riziko závažných a potenciálne smrteľných komplikácií pečene. Váš lekár možno bude musieť vykonávať krvné testy na sledovanie funkcie vašej pečene.
 - **Informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak ste mali pred liečbou alebo počas nej ochorenie obličiek alebo ak testy preukazovali problémy s vašimi obličkami.** Pred začiatkom liečby a počas liečby Vemlidy môže váš lekár nariadiť krvné testy alebo testy z moču, aby posúdil funkciu vašich obličiek.
 - **Ak máte aj hepatitídu C alebo D, obráťte sa na svojho lekára.** Tento liek sa netestoval na pacientoch, ktorí majú hepatitídu C alebo D súbežne s hepatitídou B.
 - **Ak máte tiež HIV, obráťte sa na svojho lekára.** Ak si nie ste istý, či máte HIV, váš lekár by vám mal ponúknuť test na HIV predtým, ako začnete užívať tento liek na hepatitídu B.
- Ak je niečo z uvedeného váš prípad, **obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Vemlidy.**

Existuje možnosť, že sa u vás pri dlhodobom užívaní Vemlidy vyskytnú problémy s obličkami (pozri časť *Upozornenia a opatrenia*).

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 6 rokov alebo s nižšou hmotnosťou ako 25 kg. Tento liek sa netestoval u detí mladších ako 6 rokov alebo s nižšou hmotnosťou ako 25 kg.

Problémy s kosťami. U niektorých detí, ktoré dostávali Vemlidy, bola hlásená strata kostnej hmoty. Účinky na dlhodobé zdravie kostí a budúce riziko zlomenín u detí nie sú známe. Váš lekár bude toto možné riziko sledovať. Ak sa vyskytne akákoľvek bolesť kostí alebo zlomeniny, povedzte to svojmu lekárovi.

Iné lieky a Vemlidy

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Vemlidy môže vzájomne pôsobiť s inými liekmi. V dôsledku toho môžu byť zmenené množstvá Vemlidy alebo iných liekov vo vašej krvi. To môže zastaviť správny účinok vašich liekov alebo zhoršiť niektoré vedľajšie účinky.

Lieky používané na liečbu infekcie vírusom hepatitídy B

Neužívajte tento liek s inými liekmi obsahujúcimi:

- **tenofovir-alafenamid**
- **tenofovir-dizoproxil**
- **adefovir-dipivoxil**

Iné typy liekov

Obráťte sa na svojho lekára, ak užívate:

- **antibiotiká** používané na liečbu bakteriálnych infekcií vrátane tuberkulózy, ktoré obsahujú:
 - rifabutin, rifampicin alebo rifapentin
- **protivírusové lieky používané na liečbu HIV** ako sú:
 - ritonavir alebo darunavir posilnený kobicistátom, lopinavir alebo atazanavir
- **antikonvulzíva** používané na liečbu epilepsie ako sú:
 - karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbitál alebo fenytoín
- **rastlinné prípravky** používané na liečbu depresie a úzkosti obsahujúce:
 - ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

- **antimykotiká** používané na liečbu plesňových infekcií obsahujúce:
 - ketokonazol alebo itrakonazol

→ **Ak užívate tieto alebo akékoľvek iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi.**

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Ak otehotníte, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
- **Počas liečby liekom Vemlidy nedojčíte.** Odporúča sa nedojčiť, aby sa zabránilo prechodu tenofovir-alafenamidu alebo tenofovirusu na dieťa cez materské mlieko.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Vemlidy môže spôsobiť závraty. Ak máte počas užívania Vemlidy pocit závratu, nevedzte vozidlo, nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

Vemlidy obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že trpíte neznášanlivosťou na niektoré cukry, skontaktujte sa s ním predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vemlidy obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Vemlidy

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je **jedna tableta jedenkrát denne s jedlom**. Vemlidy je najlepšie užívať s jedlom, aby sa do vášho tela dostala správna hladina účinnej látky. Liečba má trvať tak dlho, ako určí lekár. Liečba zvyčajne trvá najmenej 6 až 12 mesiacov a môže trvať aj mnoho rokov.

Ak užijete viac Vemlidy, ako máte

Ak náhodne užijete viac ako odporúčanú dávku Vemlidy, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu možných vedľajších účinkov tohto lieku (pozri časť 4. *Možné vedľajšie účinky*).

Okamžite sa spojte so svojim lekárom alebo s najbližším oddelením pohotovosti, aby vám poradili. Vezmite si fľašu s tabletami so sebou, aby ste mohli jednoduchšie popísať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Vemlidy

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku. Ak vynecháte dávku, zistite, aký dlhý čas uplynul od času, keď ste ju mali užiť.

- **Ak je to menej ako 18 hodín** odvtedy, ako zvyčajne užívate Vemlidy, užite dávku čo najskôr ako môžete a potom užite vašu nasledujúcu dávku ako obvykle.

- **Ak je to viac ako 18 hodín** odvtedy, ako zvyčajne užívate Vemlidy, neužívajte vynechanú dávku. Počkajte a užite nasledujúcu dávku v obvyklom čase. **Neužívajte dvojnásobnú dávku**, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak vám je nevoľno (vraciate) do 1 hodiny po užití Vemlidy, užite ďalšiu tabletu. Ak vám je nevoľno (vraciate) po viac ako 1 hodine po užití Vemlidy, nemusíte užít ďalšiu tabletu.

Ak prestanete užívať Vemlidy

Neprestávajte užívať Vemlidy bez toho, aby ste sa poradili s lekárom. Zastavenie liečby liekom Vemlidy môže spôsobiť zhoršenie hepatitídy B. U niektorých pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo s cirhózou by to mohlo ohroziť život. Ak prestanete užívať tento liek, budete musieť niekoľko mesiacov pravidelne absolvovať zdravotné prehliadky a krvné testy na kontrolu infekcie hepatitídy B.

- **Obráťte sa na svojho lekára** skôr, než z akéhokoľvek dôvodu ukončíte užívanie tohto lieku, najmä ak zaznamenáte akékoľvek vedľajšie účinky alebo máte ešte inú chorobu.
- **Informujte okamžite svojho lekára** o nových alebo nezvyčajných príznakoch potom ako ukončíte liečbu, najmä o príznakoch, ktoré spájate s infekciou hepatitídy B.
- **Obráťte sa na svojho lekára** predtým, ako začnete znova užívať tablety Vemlidy.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Veľmi časté

(môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- Bolesť hlavy

Časté

(môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- Hnačka
- Nevoľnosť (vracanie)
- Pocit nevoľnosti (nauzea)
- Závraty
- Bolesť žalúdka
- Bolesť kĺbov (artralgia)
- Vyrážka
- Svrbenie
- Pocit nadúvania
- Vetry (flatulencia)
- Pocit únavy

Menej časté

(môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- Opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla (angioedém)
- Žihľavka (*urtikária*)

Testy tiež môžu ukázať:

- Zvýšená hladina pečeňového enzýmu (ALT) v krvi

→ Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, povedzte to svojmu lekárovi.

Počas liečby HBV sa môže zvýšiť hmotnosť, ako aj hladiny lipidov a/alebo glukózy v krvi merané nalačno. Váš lekár vás vyšetří z hľadiska týchto zmien.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Vemlidy

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po {EXP}. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Vemlidy obsahuje

Liečivo je tenofovir-alafenamid. Každá filmom obalená tableta Vemlidy obsahuje tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

Ďalšie zložky sú

Jadro tablety:

monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza (E460(i)), sodná soľ kroskarmelózy (E468), stearát horečnatý (E470b).

Filmový obal:

polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol (E1521), mastenec (E553b), žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Vemlidy a obsah balenia

Vemlidy filmom obalené tablety sú žlté, okrúhle tablety, ktoré majú na jednej strane tablety vytlačené (alebo uvedené) označenie „GSI“ a na druhej strane tablety „25“. Dodáva sa vo fľašiach s 30 tabletami (so silikagélovým vysušovadlom, ktoré treba uchovávať vo fľaši na ochranu tabliet). Silikagélové vysušovadlo je v samostatnom vrecku alebo v nádobke a nesmie sa užiť.

K dispozícii sú nasledovné veľkosti balenia: škatule s obsahom 1 fľaše s 30 filmom obalenými tabletami a škatule s obsahom 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Lietuva

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

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 (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.