

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vemlidy 25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 95 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vemlidy skirtas lėtiniam hepatitui B (LHB) gydyti suaugusiems ir vaikams nuo 6 metų ir vyresniems, sveriantiems ne mažiau kaip 25 kg (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis LHB gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusiems ir vaikams nuo 6 metų ir vyresniems, sveriantiems ne mažiau kaip 25 kg: po vieną tabletę kartą per parą.

Gydymo nutraukimas

Nutraukti gydymą gali reikėti (žr. 4.4 skyrių):

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

Praleista dozė

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

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

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

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

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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

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

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

Duomenų, kuriais remiantis būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas jaunesniems nei 12 metų vaikams, kurių kūno svoris mažesnis nei 35 kg ir kurių inkstų veikla sutrikusi, nėra.

Kepenų veiklos sutrikimas

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

Vaikų populiacija

Vemlidy saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 metų arba < 25 kg sveriantiems vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

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

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hepatito B viruso (HBV) perdavimas

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

Pacientai, sergantys dekompensuota kepenų liga

Apie tenofoviro alafenamido saugumą ir veiksmingumą HBV infekuotiems pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų liga, arba sergantiems kepenų liga, kuriems nustatytas > 9 laipsnis (t. y. C klasė) pagal Child-Pugh-Turcotte (CPT) skalę, duomenų yra nedaug. Tokiems pacientams gali kilti

didesnė rizika patirti sunkių su kepenimis arba inkstais susijusių nepageidaujamų reakcijų. Todėl šios populiacijos pacientams reikia atidžiai stebėti kepenų, tulžies ir inkstų rodmenis (žr. 5.2 skyrių).

Hepatito paūmėjimas

Pablogėjimas gydymo metu

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

Pablogėjimas nutraukus gydymą

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

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientai, kurių kreatinino klirensas < 30 ml/min.

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

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

Nefrotoksinis poveikis

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

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

Pacientai, koinfekuoti HBV ir hepatito C arba D virusais

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

HBV ir žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) koinfekcija

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

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

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

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

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

Vaikų populiacija

Kai kuriems 6 metų ir vyresniems, ne mažiau kaip 25 kg sveriantiems pediatriiniams pacientams, 48 savaites vartojusiems tenofoviro alafenamido (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius), pastebėtas juosmeninės stuburo dalies ir viso kūno kaulų mineralinio tankio sumažėjimas ($KMT \geq 4\%$). Ilgalais KMT pokyčių poveikis augančiam kaului, įskaitant lūžių riziką, neaiškus. Sprendžiant dėl tinkamos stebėsenos gydymo metu, rekomenduojama taikyti daugiadisciplininį požiūrį.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

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

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

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

Vaistiniai preparatai, galintys turėti įtakos tenofoviro alafenamido ekspozicijai

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

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

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

Tenofoviro alafenamido poveikis kitiems vaistiniams preparatams

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

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

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

1 lentelė. Vemlidy ir kitų vaistinių preparatų sąveika

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Poveikis vaistų koncentracijai.^{a, b} Vidutinis santykis (90 % pasikliautinis intervalas), susijęs su AUC, C_{max}, C_{min}	Vartojimo kartu su Vemlidy rekomendacija
Sertralinas (50 mg per burną, v.d.) Tenofoviras alafenamidas ^c (10 mg per burną 1x)	<i>Sertralinas</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,94; 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	
<i>PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</i>		
Itrakonazolas Ketokonazolas	Sąveika netirta. <i>Tikėtina:</i> ↑ tenofoviras alafenamidas	Vartoti kartu nerekomenduojama.
<i>ANTIMIKOBakteriniai vaistiniai preparatai</i>		
Rifampicinas Rifapentinas	Sąveika netirta. <i>Tikėtina:</i> ↓ tenofoviras alafenamidas	Vartoti kartu nerekomenduojama.
Rifabutinas	Sąveika netirta. <i>Tikėtina:</i> ↓ tenofoviras alafenamidas	Vartoti kartu nerekomenduojama.
<i>ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI NUO HCV</i>		
Sofosbuviras (400 mg per burną 1x)	Sąveika netirta. <i>Tikėtina:</i> ↔ sofosbuviras ↔ GS-331007	Vemlidy arba sofosbuviro dozės koreguoti nereikia.
Ledipasviras/sofosbuviras (90 mg/400 mg per burną 1x) Tenofoviras alafenamidas ^f (25 mg per burną 1x)	<i>Ledipasviras</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>Sofosbuviras</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>Tenofoviras alafenamidas</i> ↔ C _{max} 1,03 (0,94; 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40) <i>Tenofoviras</i> ↑ C _{max} 1,62 (1,56; 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69; 1,81) ↑ C _{min} 1,85 (1,78; 1,92)	Vemlidy arba ledipasviro/sofosbuviro dozės koreguoti nereikia.
Sofosbuviras/velpatasviras (400 mg/100 mg per burną 1x)	Sąveika netirta. <i>Tikėtina:</i> ↔ sofosbuviras ↔ GS-331007 ↔ velpatasviras ↑ tenofoviras alafenamidas	Vemlidy arba sofosbuviro/velpetasviro dozės koreguoti nereikia.

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

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

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

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

a Visi sąveikos tyrimai atlikti su sveikais savanoriais.

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

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

d Jautrus CYP3A4 substratas.

e Tyrimas atliktas su elvitegraviro/kobicistato/emtricitabino/tenofoviro alafenamido fiksuotos dozės derinio tablete.

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

g Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviro nukleozidų metabolitas.

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nedidelis kiekis duomenų (apie 300 – 1000 nėštumų baigtis) nerodo tenofoviro alafenamido poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui.

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

Jei būtina, galima apsvarstyti tenofoviro alafenamido vartojimą nėštumo metu.

Žindymas

Remiantis paskelbtais duomenimis, mažai tenofoviro alafenamido ir tenofoviro išsiskiria į motinos pieną moterims, vartojusioms tenofoviro alafenamido. Nėra pakankamai duomenų apie tenofoviro poveikį naujagimiams/kūdikiams.

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

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

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

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

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

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant tenofovirą alafenamidą

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

1 Nepageidaujama reakcija nustatyta preparatų, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, poregistracinio stebėjimo metu.

Atvirame 2 fazės tyrime (GS-US-320-4035; „4035 tyrimas“), skirtame įvertinti kitų antivirusinių vaistinių preparatų pakeitimo tenofoviru alafenamidu veiksmingumą ir saugumą HBV infekuotiems pacientams, kuriems pasiektas virusų slopinimas, stebėtas nedidelis nevalgius išmatuotų bendrojo cholesterolio, tiesioginio mažo tankio lipoproteinų (MTL), didelio tankio lipoproteinų (DTL) ir trigliceridų rodiklių medianos padidėjimas nuo pradinio lygio iki 96-osios savaitės pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (A dalis, 1 pacientų grupė), ir pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B dalis). Šie duomenys atitiko pokyčius, stebėtus 108 ir 110 tyrimuose. A dalies 2 pacientų grupėje pacientams, kuriems buvo GSIL ir taikoma hemodializė, nustatytas nedidelis bendrojo cholesterolio, MTL ir trigliceridų rodiklių medianos sumažėjimas ir nedidelis DTL medianos padidėjimas nuo pradinio lygio iki 96-osios savaitės. Bendrojo cholesterolio ir DTL santykio medianos (Q1, Q3) pokytis nuo pradinio lygio iki 96-osios savaitės buvo 0,1 (-0,4, 0,4) vidutinio sunkumo ar sunkaus inkstų funkcijos

sutrikimo grupėje, -0,4 (-0,8, -0,1) pacientams, kuriems buvo GSIL ir taikoma hemodializė, ir 0,1 (-0,2, 0,4) pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

Medžiagų apykaitos parametrai

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

Ypatingos populiacijos

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

Vaikų populiacija

Tenofoviro alafenamido saugumas buvo įvertintas 88 HBV infekuotiems anksčiau negydytiems ir anksčiau gydytiems vaikams nuo 12 iki < 18 metų amžiaus, sveriantiems ≥ 35 kg (tenofoviro alafenamido grupė N = 47, placebo grupė N = 23) ir nuo 6 iki < 12 metų amžiaus, sveriantiems ≥ 25 kg (tenofoviro alafenamido grupė N = 12, placebo grupė N = 6), iki 24 savaitės randomizuotame, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame klinikiname tyrime GS-US-320-1092 (toliau – *tyrimas 1092*). Pasibaigus dvigubai koduotam etapui, 24 savaitę pacientams buvo paskirtas atviras tenofoviro alafenamidas. Tenofoviro alafenamido saugumo profilis pediatriiniams pacientams buvo panašus į suaugusiųjų. Kai kuriems 6 metų ir vyresniems, ne mažiau kaip 25 kg sveriantiems pediatriiniams pacientams, gavusiems tenofoviro alafenamido iki 48 savaičių, pastebėtas juosmeninės stuburo dalies ir viso kūno kaulų mineralinio tankio sumažėjimas (KMT ≥ 4 %) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

4.9 Perdozavimas

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

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

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

Tenofoviras veikia specifiskai HBV ir ŽIV (ŽIV 1 ir ŽIV 2). Tenofoviro difosfatas silpnai slopina žinduolių DNR polimerazes, įskaitant mitochondrijų DNR polimerazę γ . Remiantis keliais tyrimais, įskaitant mitochondrijų DNR analizes, *in vitro* toksinio poveikio mitochondrijoms nenustatyta.

Antivirusinis veikimas

Tenofoviro alafenamido antivirusinis veikimas įvertintas HepG2 ląstelėse naudojant grupę HBV klinikinių izoliatų, priklausančių A–H genotipams. Tenofoviro alafenamido EC₅₀ (50 % veiksmingos koncentracijos) vertės buvo nuo 34,7 iki 134,4 nM, bendrasis EC₅₀ vidurkis – 86,6 nM. CC₅₀ (50 % citotoksiška koncentracija) HepG2 ląstelėse buvo > 44 400 nM.

Atsparumas

Buvo atlikta pacientų, vartojančių tenofovirą alafenamidą, nuoseklioji analizė su poriniais pradinio įvertinimo ir gydymo metu gautais HBV izoliatų duomenimis, gautais iš pacientų, patyrusių virusologinį protrūkį (2 vizitai iš eilės, kai HBV DNR vertė pakilo iki ≥ 69 TV/ml po to, kai ankstesnė vertė buvo < 69 TV/ml, arba nustatytas 1,0 log₁₀ ar didesnis HBV DNR padidėjimas, palyginti su žemiausia nustatyta verte) arba iš pacientų, kuriems 48-ąją savaitę, 96-ąją savaitę arba ankstyvo vaisto vartojimo nutraukimo metu 24-ąją savaitę arba po jos nustatyta HBV DNR vertė ≥ 69 TV/ml.

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

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

Pediatriniam *1092 tyrimo* 30 pacientų nuo 12 iki < 18 metų ir 9 pacientai nuo 6 iki < 12 metų, vartojantys tenofoviro alafenamido, 24 savaitę buvo atsparūs atsparumo analizei. Per 24 gydymo savaites HBV aminorūgščių pakeitimų, susijusių su atsparumu tenofoviro alafenamidui, neaptikta. 48 savaitę 31 pacientas nuo 12 iki < 18 metų amžiaus ir 12 pacientų nuo 6 iki < 12 metų amžiaus atitiko atsparumo analizės reikalavimus (tiek tenofoviro alafenamido grupės, tiek placebo perėjimas į tenofoviro alafenamido grupę 24 savaitę). Per 48 gydymo savaites HBV aminorūgščių pakaitų, susijusių su atsparumu tenofoviro alafenamidui, neaptikta.

Kryžminis atsparumas

Tenofoviro alafenamido antivirusinis veikimas įvertintas naudojant grupę izoliatų, turinčių susijusių su nukleoz(t)idų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių mutacijų HepG2 ląstelėse. HBV izoliatai, ekspresuojantys rtV173L, rtL180M ir rtM204V/I pakaitas, susijusias su atsparumu lamivudinui, išliko jautrūs tenofovirui alafenamidui (< 2 kartų EC₅₀ pokytis). HBV izoliatai, išreiškiantys rtL180M, rtM204V plius rtT184G, rtS202G arba rtM250V pakaitas, susijusias su atsparumu entekavirui, išliko jautrūs tenofovirui alafenamidui. HBV izoliatai, ekspresuojantys rtA181T, rtA181V arba rtN236T

atskiras pakaitas, susijusias su atsparumu adefovirui, išliko jautrūs tenofovirui alafenamidui, tačiau HBV izoliatai, ekspresuojantys rtA181V plius rtN236T, parodė mažesnę jautrumą tenofovirui alafenamidui (3,7 karto EC₅₀ pokytis). Šių pakaitų klinikinė reikšmė nežinoma.

Klinikiniai duomenys

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

108 tyrime anksčiau gydyti ir anksčiau negydyti pacientai, kuriems nenustatyta HBeAg, kuriems buvo kompensuotas kepenų funkcijos sutrikimas, atsitiktinių imčių būdu buvo santykiu 2:1 paskirti į tenofoviro alafenamido (25 mg; N = 285) kartą per parą grupę arba tenofoviro dizoproksilio (245 mg; N = 140) kartą per parą grupę. Vidutinis amžius buvo 46 metai, 61 % dalyvių sudarė vyrai, 72 % – azijiečiai, 25 % – baltaodžiai, 2 % (8 pacientai) – juodaodžiai. 24 %, 38 % ir 31 % dalyvių atitinkamai turėjo B, C ir D genotipų HBV. 21 % dalyvių anksčiau buvo gydyti (ankstesnis gydymas per burną vartojamais antivirusiniais vaistais, įskaitant entekavirą (N = 41), lamivudiną (N = 42), tenofovirą dizoproksilį (N = 21), arba kitais (N = 18)). Pradinio įvertinimo metu HBV DNR vidurkis plazmoje siekė 5,8 log₁₀ TV/ml, vidutinė ALT vertė serume – 94 V/l, 9 % pacientų buvo nustatyta cirozė.

110 tyrime anksčiau gydyti ir anksčiau negydyti pacientai, kuriems nustatyta HBeAg, kuriems buvo kompensuotas kepenų funkcijos sutrikimas, atsitiktinių imčių būdu buvo santykiu 2:1 paskirti į tenofoviro alafenamido (25 mg; N = 581) kartą per parą grupę arba tenofoviro dizoproksilio (245 mg; N = 292) kartą per parą grupę. Vidutinis amžius buvo 38 metai, 64 % dalyvių sudarė vyrai, 82 % – azijiečiai, 17 % – baltaodžiai, < 1 % (5 pacientai) – juodaodžiai. 17 %, 52 % ir 23 % dalyvių turėjo atitinkamai B, C ir D genotipų HBV. 26 % dalyvių anksčiau buvo gydyti (ankstesnis gydymas per burną vartojamais antivirusiniais vaistais, įskaitant adefovirą (N = 42), entekavirą (N = 117), lamivudiną (N = 84), telbivudiną (N = 25), tenofovirą dizoproksilį (N = 70), arba kitais (N = 17)). Pradinio įvertinimo metu HBV DNR vidurkis plazmoje siekė 7,6 log₁₀ TV/ml, vidutinė ALT vertė serume – 120 V/l, 7 % pacientų buvo nustatyta cirozė.

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

3 lentelė. Veiksmingumo parametrai pagal HBV DNR vertę 48-ąją savaitę^a

	108 tyrimas (HBeAg neigiami)		110 tyrimas (HBeAg teigiami)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNR < 29 TV/ml	94 %	93 %	64 %	67 %
Gydymo skirtumas ^b	1,8 % (95 % PI = nuo -3,6 % iki 7,2 %)		-3,6 % (95 % PI = nuo -9,8 % iki 2,6 %)	
HBV DNR ≥ 29 TV/ml	2 %	3 %	31 %	30 %
Pradinė HBV DNR vertė				
< 7 log ₁₀ TV/ml	96 % (221 iš 230)	92 % (107 iš 116)	NT	NT
≥ 7 log ₁₀ TV/ml	85 % (47 iš 55)	96 % (23 iš 24)		
Pradinė HBV DNR vertė				
< 8 log ₁₀ TV/ml	NT	NT	82 % (254 iš 309)	82 % (123 iš 150)
≥ 8 log ₁₀ TV/ml			43 % (117 iš 272)	51 % (72 iš 142)
Nukleozidais anksčiau negydyti pacientai ^c	94 % (212 iš 225)	93 % (102 iš 110)	68 % (302 iš 444)	70 % (156 iš 223)

	108 tyrimas (HBeAg neigiami)		110 tyrimas (HBeAg teigiami)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
Nukleozidais anksčiau gydyti pacientai	93 % (56 iš 60)	93 % (28 iš 30)	50 % (69 iš 137)	57 % (39 iš 69)
48-ąją savaitę virusologinių duomenų nebuvo	4 %	4 %	5 %	3 %
Nutrauktas tiriamojo vaisto vartojimas dėl nepakankamo veiksmingumo	0	0	< 1 %	0
Nutrauktas tiriamojo vaisto vartojimas dėl NR arba mirties	1 %	1 %	1 %	1 %
Nutrauktas tiriamojo vaisto vartojimas dėl kitų priežasčių ^d	2 %	3 %	3 %	2 %
Nėra duomenų intervalų tarp vizitų metu, tačiau tiriamasis vaistas vartotas	< 1 %	1 %	< 1 %	0

NT = netaikoma

TDF = tenofoviras dizoproksilis

TAF = tenofoviras alafenamidas

a Nėra duomenų = neveiksmingo gydymo analizė.

b Koreguota pagal pradinio įvertinimo HBV DNR plazmoje vertės kategorijas ir gydymo per burną vartojamais antivirusiniais vaistais sluoksnius.

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

d Įskaitant pacientus, kurie nutraukė vaisto vartojimą dėl priežasčių, nesusijusių su nepageidaujamu reiškiniu (NR), mirtimi arba veiksmingumo nebuvimo arba pradžios, pvz., sutikimo atšaukimo, nedalyvavimo stebėjime ir pan.

4 lentelė. Papildomi veiksmingumo parametrai 48-ąją savaitę^a

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

NT = netaikoma

TDF = tenofoviras dizoproksilis

TAF = tenofoviras alafenamidas

a Nėra duomenų = neveiksmingo gydymo analizė.

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

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

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

Patirtis po 48 savaičių trukmės 108 tyrimo ir 110 tyrimo

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

5 lentelė. HBV DNR ir papildomi veiksmingumo parametrai 96-ąją savaitę^a

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

NT = netaikoma

TDF = tenofoviras dizoproksilis

TAF = tenofoviras alafenamidas

a Nėra duomenų = neveiksmingo gydymo analizė

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

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

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

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

Kaulų mineralinio tankio rodmenų pokyčiai 108 tyrimo ir 110 tyrimo metu

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

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

Inkstų funkcijos rodmenų pokyčiai 108 tyrimo ir 110 tyrimo metu

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

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

Lipidų laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai 108 tyrimo ir 110 tyrimo metu

Atlikus jungtinę 108 ir 110 tyrimų analizę, buvo pastebėta, kad nuo tyrimo pradžios iki 96-osios savaitės abiejose gydymo grupėse pakito nevalgius nustatytų lipidų parametrų medianos. Pacientų, kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta vartoti tenofovirą alafenamidą arba tenofovirą dizoproksilį ir kurie 96-ąją savaitę pradėjo vartoti nekoduotą tenofovirą alafenamidą, bendrojo cholesterolio, DTL cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų ir bendrojo cholesterolio bei DTL santykio pokyčiai nuo dvigubai koduoto tyrimo pradžios iki 96-osios savaitės ir 144-osios savaitės pateikti 6 lentelėje. 96-ąją savaitę, baigiantis dvigubai koduotai tyrimo fazei, pastebėta, kad tenofoviro alafenamido grupėje sumažėjo nevalgius nustatyto bendrojo cholesterolio bei DTL medianos ir padidėjo nevalgius nustatyto tiesioginio MTL bei trigliceridų medianos, o tenofoviro dizoproksilio grupėje visų šių parametrų medianos sumažėjo.

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

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

	TAF-TAF (N = 360)		
	Dvigubai koduoto tyrimo pradžia	96-oji savaitė	144-oji savaitė
	Mediana (Q1, Q3) (mg/dl)	Medianos pokytis (Q1, Q3) (mg/dl)	Medianos pokytis (Q1, Q3) (mg/dl)
Bendrasis cholesterolis (nevalgius)	185 (166, 210)	0 (-18, 17)	0 (-16, 18)
DTL cholesterolis (nevalgius)	59 (49, 72)	-5 (-12, 1) ^a	-5 (-12, 2) ^b
MTL cholesterolis (nevalgius)	113 (95, 137)	6 (-8, 21) ^a	8 (-6, 24) ^b
Trigliceridai (nevalgius)	87 (67, 122)	8 (-12, 28) ^a	11 (-11, 40) ^b
Bendrojo cholesterolio ir DTL santykis	3,1 (2,6, 3,9)	0,2 (0,0, 0,6) ^a	0,3 (0,0, 0,7) ^b

	TDF-TAF (N = 180)		
	Dvigubai koduoto tyrimo pradžia	96-oji savaitė	144-oji savaitė
	Mediana (Q1, Q3) (mg/dl)	Medianos pokytis (Q1, Q3) (mg/dl)	Medianos pokytis (Q1, Q3) (mg/dl)
Bendrasis cholesterolis (nevalgus)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1) ^a	1 (-17, 20)
DTL cholesterolis (nevalgus)	61 (49, 72)	-12 (-19, -3) ^a	-8 (-15, -1) ^b
MTL cholesterolis (nevalgus)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8) ^a	9 (-5, 26) ^b
Trigliceridai (nevalgus)	89 (69, 114)	-11 (-31, 11) ^a	14 (-10, 43) ^b
Bendrojo cholesterolio ir DTL santykis	3,1 (2,5, 3,7)	0,2 (-0,1, 0,7) ^a	0,4 (0,0, 1,0) ^b

TAF = tenofoviras alafenamidas

TDF = tenofoviras dizoproksilis

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

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

4018 tyrime dalyvavę suaugę pacientai, kuriems buvo pasiektas virusų slopinimas

Tenofoviro alafenamido veiksmingumas ir saugumas lėtiniu hepatitu B sergantiems suaugusiesiems, kuriems pasiektas virusų slopinimas, pagrįstas 48 savaitių duomenimis, gautais iš atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, veikliuoju preparatu kontroliuojamo tyrimo – *4018 tyrimo* (N = 243 vartojo tenofoviro alafenamido; N = 245 vartojo tenofoviro dizoproksilio), įskaitant duomenis pacientų, kurie dalyvavo atviroje *4018 tyrimo* fazėje, nuo 48-osios savaitės iki 96-osios savaitės (N = 235 toliau vartojo tenofoviro alafenamido [TAF-TAF]; N = 237 tenofovirą dizoproksilį pakeitė tenofovirusu alafenamidu 48-ąją savaitę] TDF-TAF)).

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

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

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

7 lentelė. Veiksmingumo parametrai pagal HBV DNR vertę 48-ąją savaitę^{a, b} ir 96-ąją savaitę^{b, c}

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

TDF = tenofoviras dizoproksilis

TAF = tenofoviras alafenamidas

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

b Nustatyta pagal modifikuotą JAV FDA „Snapshot“ algoritmą.

c Atviroji fazė, 96-osios savaitės langas yra tarp 589 ir 840 dienų (imtinai).

d Nė vienas iš pacientų nenutraukė gydymo dėl veiksmingumo stokos.

e Koreguota pagal amžiaus grupės tyrimo pradžioje (< 50, $\geq$ 50 metų) ir HBeAg nustatymo tyrimo pradžioje sluoksnius.

f Apima pacientus, kurie nutraukė vaisto vartojimą dėl priežasčių, nesusijusių su NR, mirtimi arba veiksmingumo nebuvimu, pvz., atšaukė sutikimą dalyvauti tyrime, nebuvo toliau stebimi ir pan.

8 lentelė. Papildomi veiksmingumo parametrai 48-ąją savaitę ir 96-ąją savaitę^a

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

TDF = tenofoviras dizoproksilis

TAF = tenofoviras alafenamidas

a Nėra duomenų = neveiksmingo gydymo analizė

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

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

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

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

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

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

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

Kaulų mineralinio tankio pokyčiai 4018 tyrimo metu

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

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

Inkstų laboratorinių rodiklių pokyčiai 4018 tyrimo metu

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

Atvirosios fazės metu aGFG medianos pokytis nuo tyrimo pradžios iki 96-osios savaitės buvo 1,6 mililitro per minutę pacientams, kurie toliau vartojo tenofoviro alafenamido, palyginti su +0,5 mililitro per minutę pacientams, kurie 48-ąją savaitę pakeitė tenofovirą dizoproksilį į tenofovirą alafenamidą. Kreatinino koncentracijos serume mediana nuo tyrimo pradžios iki 96-osios savaitės sumažėjo 0,02 mg/dl tiems, kurie toliau vartojo tenofoviro alafenamido, palyginti su 0,01 mg/dl sumažėjimu tiems, kurie 48-ąją savaitę pakeitė tenofovirą dizoproksilį į tenofovirą alafenamidą.

Lipidų laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai 4018 tyrimo metu

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

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

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

TDF = tenofoviras dizoproksilis

TAF = tenofoviras alafenamidas

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

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

Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimo tyrimas 4035

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

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

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

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

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

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

	1 pacientų grupė ^a (N = 78)		2 pacientų grupė ^b (N = 15)		Iš viso (N = 93)	
	24-oji savaitė	96-oji savaitė	24-oji savaitė	96-oji savaitė	24-oji savaitė	96-oji savaitė ^d
HBV DNR^c						
HBV DNR < 20 TV/ml	76/78 (97,4 %)	65/78 (83,3 %)	15/15 (100,0 %)	13/15 (86,7 %)	91/93 (97,8 %)	78/93 (83,9 %)
ALT^c						
ALT norma (centrinė laboratorija)	72/78 (92,3 %)	64/78 (82,1 %)	14/15 (93,3 %)	13/15 (86,7 %)	86/93 (92,5 %)	77/93 (82,8 %)
ALT norma (AASLD) ^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. A dalies 1 pacientų grupę sudaro pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

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

c. Nėra duomenų = neveiksmingo gydymo analizė

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

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

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

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

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

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

	B dalis (N = 31)	
	24-oji savaitė	96-oji savaitė ^b
HBV DNR^a		
HBV DNR < 20 TV/ml	31/31 (100,0 %)	24/31 (77,4 %)
ALT^a		
ALT norma (centrinė laboratorija)	26/31 (83,9 %)	22/31 (71,0 %)
ALT norma (AASLD) ^c	25/31 (80,6 %)	18/31 (58,1 %)
CPT ir MELD rodikliai		
Vidutinis CPT rodiklio pokytis nuo pradinio lygio (SN)	0 (1,1)	0 (1,2)
Vidutinis MELD rodiklio pokytis nuo pradinio lygio (SN)	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;

MELD = Galutinės stadijos kepenų ligos modelis

a. Nėra duomenų = neveiksmingo gydymo analizė

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

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

Lipidų laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai 4035 tyrimo metu

Nedidelis bendrojo cholesterolio, DTL cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų bei bendrojo cholesterolio ir DTL santykio medianų padidėjimas nuo pradinio lygio iki 24-osios ir 96-osios savaitės pacientams, kuriems yra inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas, atitiko rezultatus, nustatytus kituose tyrimuose, kuriuose gydymas buvo pakeistas į tenofoviro alafenamidą (žr. 5.1 skyriaus dalis apie 108, 110 ir 4018 tyrimus), tačiau pacientams, kuriems buvo GSIL ir taikoma hemodializė, 24-ąją savaitę ir 96-ąją savaitę nustatytas bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio, trigliceridų bei bendrojo cholesterolio ir DTL santykio rodiklių sumažėjimas nuo pradinio lygio.

Vaikų populiacija

1092 tyrimo metu tenofoviro alafenamido veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo anksčiau gydyti ir anksčiau negydyti HBV infekuoti pacientai nuo 12 iki < 18 metų amžiaus, sveriantys ≥ 35 kg (1 pacientų grupė; N = 47 tenofoviro alafenamido, N = 23 placebo), ir nuo 6 iki < 12 metų amžiaus, sveriantys ≥ 25 kg (2 pacientų grupė, 1 grupė; N = 12 tenofoviro alafenamido, N = 6 placebo). Pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirti gauti tenofoviro alafenamido arba placebo vieną kartą per parą. Pagrindiniai demografiniai duomenys ir HBV ligos charakteristikos buvo panašios abiejose gydymo grupėse; 58 proc. pacientų buvo vyrai, 66 proc. azijiečiai ir 25 proc. baltodžiai; 7, 23, 24 ir 44 proc. pacientų turėjo atitinkamai A, B, C ir D genotipą. Iš viso 99 proc. buvo HBeAg teigiami. Pradžioje vidutinis HBV DNR kiekis buvo 8,1 log₁₀ TV/ml, vidutinis ALT kiekis – 107 U/L, vidutinis HBsAg kiekis – 4,5 log₁₀ TV/ml. Anksčiau gydyta geriamaisiais antivirusiniais vaistinėmis preparatais (23 proc.), įskaitant entekavirą (N = 10), lamivudiną (N = 12) ir tenofoviro dizoproksilį (N = 3), ir (arba) interferonais (15 proc.). Po 24 savaičių dvigubai koduoto gydymo (tenofoviro alafenamidu arba placebo), pacientai be pertraukos perėjo prie atviro tenofoviro alafenamido gydymo.

Pirminis veiksmingumo galutinis rodiklis buvo pacientų, kurių HBV DNR plazmoje 24 savaitę buvo < 20 TV/ml, dalis. Papildomi veiksmingumo galutiniai rodikliai buvo šie: HBV DNR ir ALT pokytis nuo pradinio lygio, ALT normalizavimas, HBeAg kiekio sumažėjimas ir serokonversija bei HBsAg kiekio sumažėjimas ir serokonversija.

1092 tyrimo gydymo rezultatai 24 ir 48 savaitę pateikti 12 ir 13 lentelėse.

12 lentelė. Vaikų pacientų veiksmingumo parametrai 24 savaitę

	TAF			Placebas		
	1 pacientų grupė (N = 47)	2 pacientų grupė, 1 grupė (N = 12)	Iš viso (N = 59)	1 pacientų grupė (N = 23)	2 pacientų grupė, 1 grupė (N = 6)	Iš viso (N = 29)
HBV DNR						
HBV DNR < 20 TV/ml ^a	10/47 (21 %)	1/12 (8 %)	11/59 (19 %)	0/23 (0 %)	0/6 (0 %)	0/29 (0%)
Vidutinis (SN) HBV DNR pokytis nuo pradinio lygio (log ₁₀ TV/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)
ALT						
ALT (U/L) pokyčio mediana (I, III kv.,) palyginti su pradiniu lygiu	-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)
Normalizuotas ALT (Centrinė laboratorija) ^{a,b}	28/42 (67 %)	7/10 (70 %)	35/52 (67 %)	1/21 (5%)	0/6	1/27 (4 %)
Normalizuotas ALT (AASLD) ^{a,c,d}	20/46 (44 %)	5/10 (50 %)	25/56 (45 %)	0/22	0/6	0/28 (0 %)

	TAF			Placebas		
	1 pacientų grupė (N = 47)	2 pacientų grupė, 1 grupė (N = 12)	Iš viso (N = 59)	1 pacientų grupė (N = 23)	2 pacientų grupė, 1 grupė (N = 6)	Iš viso (N = 29)
Serologija^e						
HBeAg praradimas ir serokonversija ^{a,f}	3/46 (7 %)	1/12 (8 %)	4/58 (7 %)	1/23 (4 %)	0/6 (0%)	1/29 (3 %)

TAF = tenofoviro alafenamidas

a. Trūksta = nesėkmių analizė

b. Į populiaciją, kurioje buvo analizuojama ALT normalizacija, buvo įtraukti tik tie pacientai, kurių ALT normalizacija buvo didesnė už centrinės laboratorijos VNR, ALT centrinės laboratorijos VNR yra tokios: 34 U/L 2 metų ir vyresnėms moterims arba 1–9 metų amžiaus vyrams ir 43 U/L vyresniems nei 9 metų amžiaus vyrams.

c. Į populiaciją, kurioje buvo analizuojama ALT normalizacija, buvo įtraukti tik tie pacientai, kurių ALT normalizacija viršijo AASLD kriterijų VNR (30 U/L vyrams ir moterims, remiantis vaikų amžiaus grupės dalyviams nustatytu intervalu).

d. Amerikos kepenų ligų tyrimo asociacijos (AASLD) kriterijai.

e. Nė vienam iš abiejų grupių pacientų 24 savaitę HBsAg nesumažėjo arba serokonversija nepasireiškė.

f. Serologinei analizei atlikti buvo naudojami tik tie pacientai, kurių antigenas (HBeAg) buvo teigiamas, o antikūnai (HBeAb) – neigiami arba jų nebuvo.

13 lentelė. Vaikų pacientų veiksmingumo parametrai 48 savaitę

	TAF			Placebo perkėlimas į TAF		
	1 pacientų grupė (N = 47)	2 pacientų grupė, 1 grupė (N = 12)	Iš viso (N = 59)	1 pacientų grupė (N = 23)	2 pacientų grupė, 1 grupė (N = 6)	Iš viso (N = 29)
HBV DNR						
HBV DNR < 20 TV/ml ^a	19/47 (40 %)	3/12 (25 %)	22/59 (37 %)	5/23 (22 %)	1/6 (17%)	6/29 (21 %)
Vidutinis (SN) HBV DNR pokytis nuo pradinio lygio (log ₁₀ TV/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						
ALT (U/L) pokyčio mediana (I, III ketv.), palyginti su pradiniu lygiu	-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)
Normalizuotas ALT (Centrinė laboratorija) ^{a,b}	33/42 (79 %)	7/10 (70 %)	40/52 (77%)	13/21 (62%)	4/6 (67 %)	17/27 (63 %)
Normalizuotas ALT (AASLD) ^{a,c,d}	25/46 (54 %)	5/10 (50 %)	30/56 (54 %)	9/22 (41%)	2/6 (33 %)	11/28 (39 %)
Serologija^e						
HBeAg praradimas ir serokonversija ^{a,f}	7/46 (15 %)	3/12 (25 %)	10/58 (17 %)	2/23 (9 %)	0/6 (0 %)	2/29 (7 %)

TAF = tenofoviro alafenamidas

a. Trūksta = nesėkmių analizė

b. Į populiaciją, kurioje buvo analizuojama ALT normalizacija, buvo įtraukti tik tie pacientai, kurių ALT normalizacija buvo didesnė už centrinės laboratorijos VNR. ALT centrinės laboratorijos VNR yra tokios: 34 U/L 2 metų ir vyresnėms moterims arba 1–9 metų vyrams ir 43 U/L vyresniems nei 9 metų vyrams.

c. ALT normalizacijos analizei atlikti į populiaciją buvo įtraukti tik tie pacientai, kurių ALT normalizacija buvo didesnė už AASLD kriterijų VNR (30 U/L vyrams ir moterims, remiantis vaikų amžiaus grupės dalyvių intervalais).

d. Amerikos kepenų ligų tyrimo asociacijos (AASLD) kriterijai.

e. Nė vienam iš abiejų grupių pacientų 48 savaitę HBsAg nesumažėjo arba serokonversija nepasireiškė.

f. Serologinei analizei atlikti buvo naudojami tik tie pacientai, kurių antigenas (HBeAg) buvo teigiamas, o antikūnai (HBeAb) – neigiami arba jų nebuvo.

Kaulų mineralinio tankio pokyčiai 1092 tyrime

Pacientų, gydytų tenofoviro alafenamidu ir placebo, vidutinis procentinis KMT padidėjimas nuo pradinio lygio iki 24 savaitės buvo atitinkamai +1,6 proc. (N = 48) ir +1,9 proc. (N = 23) juosmeninėje stuburo dalyje bei +1,9 proc. (N = 50) ir +2,0 proc. (N = 23) visame kūne. 24 savaitę vidutiniai

pokyčiai, palyginti su pradiniais KMT Z skaičiais, tenofoviro alafenamido ir placebo grupėse atitinkamai buvo +0,01 ir –0,07 juosmeninės stuburo dalies ir –0,04 ir –0,04 viso kūno.

Atviros fazės metu vidutinis procentinis KMT padidėjimas nuo pradinio lygio iki 48 savaitės juosmeninės stuburo dalies ir viso kūno buvo +3,8 proc. (N = 52) ir +3,0 proc. (N = 54) pacientams, kurie toliau vartojo tenofoviro alafenamido, palyginti su +2,8 proc. (N = 27) ir +3,7 proc. (N = 27) pacientams, kurie 24 savaitę perėjo nuo placebo prie tenofoviro alafenamido. 48-ąją savaitę vidutiniai pokyčiai, palyginti su pradiniu juosmeninės stuburo dalies ir viso kūno KMT Z skaičiumi, buvo –0,05 ir –0,15 pacientams, kurie toliau vartojo tenofoviro alafenamido, palyginti su –0,12 ir –0,07 pacientams, kurie perėjo prie tenofoviro alafenamido.

Juosmeninės stuburo dalies ir viso kūno KMT sumažėjimas 4 proc. ar daugiau 24-ąją ir 48-ąją savaitėmis pateiktas 14 lentelėje.

14 lentelė. 4 proc. ar didesnis kaulų mineralinio tankio sumažėjimas vaikų pacientams 24 ir 48 savaitę (viso kūno ir juosmeninės stuburo dalies DXA analizės rinkinys)

	TAF			Placebo keitimas į TAF 24 savaitę		
	1 pacientų grupė (N = 44 ^a)	2 pacientų grupė, 1 grupė (N = 12)	Iš viso (N = 56)	1 pacientų grupė (N = 21)	2 pacientų grupė, 1 grupė (N = 6)	Iš viso (N = 27)
24 savaitę						
Viso kūno sumažėjimas bent 4 % ^b	0/39	1/11 (9,1 %)	1/50 (2,0 %)	0/18	0/5	0/23
Juosmeninės stuburo dalies sumažėjimas bent 4 % ^c	0/37	3/11 (27,3 %)	3/48 (6,3 %)	0/18	0/5	0/23
48 savaitę						
Viso kūno sumažėjimas bent 4 % ^b	1/42 (2,4 %)	0/12	1/54 (1,9 %)	1/21 (4,8 %)	0/6	1/27 (3,7 %)
Juosmeninės stuburo dalies sumažėjimas bent 4 % ^c	0/40	2/12 (16,7 %)	2/52 (3,8 %)	0/21	1/6 (16,7 %)	1/27 (3,7 %)

TAF = tenofoviro alafenamidas

Vardiklyje – pacientų, kurių vertės po atskaitos taško nebuvo praleistos, skaičius.

- N = 42 stuburo juosmeninės stuburo dalies DXA analizės rinkiniui 1 pacientų grupėje TAF
- Į viso kūno DXA analizės rinkinį buvo įtraukti tik tie pacientai, kurių viso kūno kaulų mineralų tankis pradiniam etape buvo nepakitęs.
- Į juosmeninės stuburo dalies DXA analizės rinkinį buvo įtraukti tik tie pacientai, kurių stuburo juosmeninės dalies kaulų mineralų tankis buvo nepraleistas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Lėtiniu hepatitu B sergantiems suaugusiems pacientams nevalgius išgėrus tenofoviro alafenamido, didžiausia tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje pastebėta praėjus maždaug 0,48 val. po vartojimo. Remiantis 3 fazės populiacijos farmakokinetikos analize, atlikta lėtiniu hepatitu B sergantiems pacientams, esant pusiausvyrinei koncentracijai vidutinė AUC₀₋₂₄ vartojant tenofovirą alafenamidą (N = 698) ir tenofovirą (N = 856) buvo atitinkamai 0,22 µg•val./ml ir 0,32 µg•val./ml. Esant pusiausvyrinei koncentracijai, C_{max} vartojant tenofovirą alafenamidą ir tenofovirą buvo atitinkamai 0,18 ir 0,02 µg/ml. Palyginti su vartojimu nevalgius, vienkartinės tenofoviro alafenamido dozės vartojimas su riebiu maistu 65 % padidino tenofoviro alafenamido ekspoziciją.

Pasiskirstymas

Maždaug 80 % tenofoviro alafenamido mėginiuose, paimtuose klinikinių tyrimų metu, jungiasi su žmogaus plazmos baltymais. Su žmogaus plazmos baltymais jungiasi mažiau kaip 0,7 % tenofoviro, šis jungimasis nepriklauso nuo koncentracijos, kai diapazonas yra 0,01–25 µg/ml.

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

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

Tiesinis/netiesinis pobūdis

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

Farmakokinetika ypatingose populiacijose

Amžius, lytis ir etninė kilmė

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

Kepenų funkcijos sutrikimas

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

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

15 lentelė. Tenofoviro alafenamido ir jo metabolito tenofoviro farmakokinetika pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali

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

VK = variacijos koeficientas

a Taikant Cockcroft-Gault metodą.

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

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

d AUC_{inf}.

e AUC_{last}.

f AUC_{tau}.

Vaikų populiacija

Tenofoviro alafenamido ir jo metabolito tenofoviro farmakokinetika buvo vertinama HBV infekuotiems vaikams pacientams, kurių amžius nuo 12 iki < 18 metų, sveriantiems ≥ 35 kg, ir nuo 6 iki < 12 metų, sveriantiems ≥ 25 kg (16 lentelė).

16 lentelė. Tenofoviro alafenamido ir jo metabolito tenofoviro farmakokinetika 6 < 18 metų amžiaus ir suaugusiems vaikams pacientams

Parametras Vidurkis (CV%)	nuo 6 iki < 12 metų amžiaus, sveriantys ≥ 25 kg ^a		nuo 12 iki < 18 metų amžiaus, sveriantys ≥ 35 kg ^a		Suaugusieji ^b	
	TAF	Tenofoviras	TAF	Tenofoviras	TAF	Tenofoviras
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 = variacijos koeficientas; TAF = tenofoviro alafenamidas; NA = netaikoma

a. Populiacijos FK išvestiniai parametrai, gauti iš 1092 tyrimo (nuo 6 iki < 12 metų amžiaus, sveriantys ≥ 25 kg, N = 12; nuo 12 iki < 18 metų amžiaus, sveriantys ≥ 35 kg, N = 47).

b. Populiacijos FK išvestiniai parametrai iš 108 ir 110 tyrimų (TAF: N = 698, Tenofoviras: N = 856).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

Kadangi žiurkėms ir pelėms davus tenofoviro alafenamido tenofoviro ekspozicija būna mažesnė, palyginti su ekspozicija davus tenofoviro dizoproksilio, kancerogeniškumo tyrimai ir žiurkių

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

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

Plėvelė

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

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

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

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO/PERREGISTRAVIMO DATA

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

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

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

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

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

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

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

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS
BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ŽENKLINIMAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vemlidy 25 mg plėvele dengtos tabletės
tenofoviras alafenamidas

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių.

90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Nenurykite sausiklio.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vemlidy [tik išorinė pakuotė]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

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

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Vemlidy 25 mg plėvele dengtos tabletės tenofoviras alafenamidas

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

Jei Vemlidy buvo paskirtas Jūsų vaikui, atkreipkite dėmesį, kad visa šiame lapelyje pateikta informacija skirta Jūsų vaikui (šiuo atveju skaitykite „Jūsų vaikui“, o ne „Jums“).

1. Kas yra Vemlidy ir kam jis vartojamas

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

Vemlidy vartojamas **lėtiniam (ilgalaikiam) hepatitui B gydyti** suaugusiesiems ir 6 metų ir vyresniems vaikams, sveriantiems ne mažiau kaip 25 kg. Hepatitas B – tai hepatito B viruso sukeliama infekcinė liga, pažeidžianti kepenis. Pacientų, sergančių hepatitu B, organizme šis vaistas kontroliuoja infekciją slopindamas virusų dauginimąsi.

2. Kas žinotina prieš vartojant Vemlidy

Vemlidy vartoti draudžiama

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

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- **Imkitės atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte hepatitu B kitų žmonių.** Net ir vartodami šį vaistą galite užkrėsti kitus. Šis vaistas nesumažina kitų asmenų užkrėtimo hepatitu B rizikos lytinių santykių metu ar per kraują. Turite ir toliau imtis atsargumo priemonių infekcijos perdavimui išvengti. Aptarkite su gydytoju reikiamas atsargumo priemones, kad neužkrėstumėte kitų.

- **Pasakykite gydytojui, jeigu esate sirgę kepenų ligomis.** Pacientams, sergantiems kepenų ligomis, gydomiems antivirusiniais vaistais nuo hepatito B, kyla didesnė rizika, kad išsivystys sunkios ir potencialiai mirtinos kepenų komplikacijos. Gydytojui gali reikėti atlikti kraujo tyrimus kepenų funkcijai stebėti.
- **Jeigu sergate inkstų liga arba tyrimai prieš gydymą arba jo metu parodė inkstų funkcijos sutrikimus, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.** Prieš pradėdamas gydymą ir gydymo Vemlidy metu gydytojas gali skirti kraujo arba šlapimo tyrimus inkstų funkcijai stebėti.
- **Pasakykite gydytojui, jeigu taip pat sergate hepatitu C arba D.** Šio vaisto vartojimas pacientams, sergantiems hepatitu C arba D ir hepatitu B, neištirtas.
- **Pasakykite gydytojui, jeigu taip pat sergate ŽIV.** Jeigu abejojate, ar sergate ŽIV, gydytojas prieš Jums pradėdamas vartoti šį vaistą nuo hepatito B turi pasiūlyti išsitiirti dėl ŽIV.

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

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

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 6 metų arba sveriantiems mažiau kaip 25 kg, šio vaisto duoti negalima. Jo vartojimas jaunesniems kaip 6 metų arba sveriantiems mažiau kaip 25 kg vaikams neištirtas.

Kaulų problemos. Kai kuriems vaikams, gavusiems Vemlidy, buvo pranešta apie kaulų masės sumažėjimą. Poveikis ilgalaikiai vaikų kaulų sveikatai ir lūžių rizikai ateityje neaiškus. Jūsų gydytojas stebės šią galimą riziką. Pasakykite gydytojui, jei atsiranda kaulų skausmas ar lūžiai.

Kiti vaistai ir Vemlidy

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

Vaistai, skirti hepatito B infekcijai gydyti

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

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

Kitų rūšių vaistai

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate:

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

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

- Jeigu pastojote, nedelsdama apie tai pasakykite gydytojui.
- **Negalima žindyti gydymo Vemlidy metu.** Rekomenduojama nežindyti kūdikio, kad kūdikis negautų tenofoviro alafenamido arba tenofoviro su pienu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Vemlidy sudėtyje yra laktozės

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

Vemlidy sudėtyje yra natrio

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

3. Kaip vartoti Vemlidy

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

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

Ką daryti pavartojus per didelę Vemlidy dozę?

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

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

Pamiršus pavartoti Vemlidy

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

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

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

Nustojus vartoti Vemlidy

Negalima nustoti vartoti Vemlidy, kol nenurodys gydytojas. Nutraukus gydymą Vemlidy, gali pasunkėti hepatitas B. Tai gali būti pavojinga kai kurių pacientų, sergančių pažengusia kepenų liga arba ciroze, gyvybei. Nustojus vartoti šį vaistą, kelis mėnesius reikės reguliariai tikrintis sveikatą ir tirtis kraują, kad būtų stebima hepatito B infekcijos būklė.

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Labai dažnas

(gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Galvos skausmas

Dažnas

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

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

Nedažnas

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

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

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- padidėjusią kepenų fermento (ALT) koncentraciją kraujyje

→ Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis, kreipkitės į gydytoją.

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Vemlidy

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

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

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Vemlidy sudėtis

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

Pagalbinės medžiagos

Tabletės šerdis:

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

Plėvelė:

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

Vemlidy išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

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

Registruotojas

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

Gamintojas

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

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