

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Vemlidy 25 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje tenofoviralafenamidijev fumarat, kar ustreza 25 mg tenofoviralafenamida.

### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 95 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumena, okrogla, filmsko obložena tableta s premerom 8 mm z oznako „GSI“ na eni strani tablete in „25“ na drugi strani tablete.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vemlidy je indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa B (KHB) pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 6 let in več, s telesno maso vsaj 25 kg (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti zdravnik, ki že ima izkušnje z zdravljenjem KHB.

#### Odmerjanje

Odrasli in pediatrični bolniki, stari 6 let in več, s telesno maso vsaj 25 kg: ena tableta enkrat na dan.

#### *Prekinitiv zdravljenja*

O prekinitvi zdravljenja je možno razmisliti kot sledi (glejte poglavje 4.4):

- Pri HBeAg pozitivnih bolnikih brez ciroze se zdravljenje daje vsaj 6 do 12 mesecev po potrjeni serokonverziji HBe (izguba HBeAg in izguba HBV DNA z zaznavo anti-HBe) ali do serokonverzije HBs ali do izgube učinkovitosti (glejte poglavje 4.4). Priporoča se redno ocenjevanje po prekinitvi zdravljenja za odkrivanje virološkega relapsa.
- Pri HBeAg negativnih bolnikih brez ciroze se zdravljenje daje vsaj do serokonverzije HBs ali do znakov izgube učinkovitosti. Če traja zdravljenje dlje kot 2 leti, se priporoča redno ocenjevanje, s katerim se potrdi, da je nadaljevanje izbrane terapije še naprej ustrezno za bolnika.

#### *Izpuščeni odmerki*

Če bolnik izpusti odmerek in je od časa, ko ga običajno vzame, minilo manj kot 18 ur, mora bolnik to zdravilo vzeti takoj, ko je možno, nato pa z jemanjem nadaljevati kot običajno. Če bolnik izpusti odmerek in je od časa, ko ga običajno vzame, minilo več kot 18 ur, bolnik ne sme vzeti izpuščenega odmerka in mora z jemanjem nadaljevati kot običajno.

Če bolnik v 1 uri od jemanja zdravila bruha, naj vzame še eno tableto. Če bolnik bruha več kot 1 uro po tem, ko je vzel zdravilo, mu ni treba ponovno vzeti tablete.

### Posebne populacije

#### *Starejši bolniki*

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, odmerka tega zdravila ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

#### *Ledvična okvara*

Pri odraslih ali mladostnikih (starih vsaj 12 let in s telesno maso vsaj 35 kg) z ocenjenim očistkom kreatinina ( $\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$  ali pri bolnikih s  $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ , ki prejemajo hemodializo, odmerka tega zdravila ni treba prilagajati.

Ob dneh s hemodializo je treba to zdravilo dati po končanju zdravljenja s hemodializo (glejte poglavje 5.2).

Za bolnike s  $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ , ki ne prejemajo hemodialize, ni mogoče dati priporočil glede odmerka (glejte poglavje 4.4).

Ni podatkov, na osnovi katerih bi lahko podali priporočila glede odmerka pri otrocih z ledvično okvaro, starih manj kot 12 let in s telesno maso manj kot 35 kg.

#### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni treba prilagajati odmerka tega zdravila (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri otrocih, mlajših od 6 let ali s telesno maso  $< 25 \text{ kg}$ , še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Peroralna uporaba. Zdravilo Vemlidy filmsko obložene tablete je treba jemati s hrano (glejte poglavje 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Prenos virusa hepatitisa B (HBV)

Bolnike je treba opozoriti, da to zdravilo ne preprečuje tveganja za prenos HBV na druge pri spolnem odnosu ali pri kontaminaciji s krvjo. Še naprej je treba uporabljati ustrezne previdnostne ukrepe.

### Bolniki z dekompenzirano boleznijo jeter

Podatki o varnosti in učinkovitosti tenofoviralfenamida pri bolnikih, okuženih s HBV, z dekompenzirano boleznijo jeter, ki imajo oceno  $> 9$  (tj. razred C) po Child Pugh Turcotte (CPT), so omejeni. Pri teh bolnikih je morda tveganje za resne neželene učinke na jetrih ali ledvicah večje. Zato je treba pri tej populaciji bolnikov skrbno nadzirati hepatobiliarne in ledvične parametre (glejte poglavje 5.2).

## Poslabšanje hepatitisa

### *Izbruh med zdravljenjem*

Spontana poslabšanja KHB so relativno pogosta; za njih so značilna prehodna povečanja serumske alanin aminotransferaze (ALT). Po uvedbi protivirusnega zdravljenja se lahko serumska ALT pri nekaterih bolnikih poveča. Pri bolnikih s kompenzirano boleznijo jeter teh povečanj serumske ALT na splošno ne spremlja povečanje koncentracij bilirubina v serumu ali jetrna dekompenzacija. Pri bolnikih s cirozo je morda tveganje za jetrno dekompenzacijo po poslabšanju hepatitisa večje, zato jih je treba med zdravljenjem skrbno nadzirati.

### *Izbruhi po prekinitvi zdravljenja*

Pri bolnikih, ki so se prenehali zdraviti zaradi KHB, so poročali o akutnem poslabšanju hepatitisa, običajno v povezavi z naraščajočimi vrednostmi DNA HBV v plazmi. Večina primerov je samoomejujoča, vendar pa se lahko po prekinitvi zdravljenja zaradi KHB pojavijo resna poslabšanja, ki so lahko tudi smrtna. Delovanje jeter je treba spremljati v rednih intervalih klinično in z laboratorijskimi preiskavami še vsaj 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja zaradi KHB. Če je ustrezno, se lahko zdravljenje KHB nadaljuje.

Pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo se prekinitve zdravljenja ne priporoča, saj lahko poslabšanje hepatitisa po zdravljenju povzroči jetrno dekompenzacijo. Jetrni izbruhi so posebno resni in so včasih pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter smrtni.

## Ledvična okvara

### *Bolniki s kreatininskim očistkom < 30 ml/min*

Uporaba tenofoviralfenamida enkrat na dan pri bolnikih s  $\text{CrCl} \geq 15$  ml/min in  $< 30$  ml/min temelji na podatkih o učinkovitosti in varnosti prehoda z drugega protivirusnega režima na tenofoviralfenamid v 96. tednu odprte klinične študije pri bolnikih z virološko supresijo z okužbo s HBV (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podatki o varnosti in učinkovitosti tenofoviralfenamida pri bolnikih, okuženih s HBV, s  $\text{CrCl} < 15$  ml/min, ki so na kronični hemodializi (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2), so zelo omejeni.

Uporaba tega zdravila ni priporočljiva pri bolnikih s  $\text{CrCl} < 15$  ml/min, ki ne prejemajo hemodialize (glejte poglavje 4.2).

## Nefrotoksičnost

Pri zdravilih, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, so iz obdobja trženja poročali o primerih ledvične okvare, vključno z akutno ledvično odpovedjo in proksimalno ledvično tubulopatijo. Možnega tveganja nefrotoksičnosti kot posledice kronične izpostavljenosti nizkim ravnom tenofovira zaradi odmerjanja tenofoviralfenamida ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.3).

Pred začetkom ali ob uvedbi zdravljenja s tem zdravilom je priporočljivo oceniti delovanje ledvic pri vseh bolnikih, nato pa ga je treba med zdravljenjem spremljati pri vseh bolnikih, kot je klinično primerno. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi klinično pomembno zmanjšanje delovanja ledvic ali dokazi proksimalne ledvične tubulopatije, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja s tem zdravilom.

## Bolniki s sočasno okužbo s HBV in virusom hepatitisa C ali D

Podatkov o varnosti in učinkovitosti tenofoviralfenamida pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa C (HCV) ali D (HDV) ni. Upoštevati je treba navodila glede sočasne uporabe zdravil pri zdravljenju HCV (glejte poglavje 4.5).

## Sočasna okužba s HBV in virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV)

Vsem osebam, okuženim s HBV, in z neznanim statusom okužbe s HIV-1, je treba ponuditi testiranje za protitelesa za HIV pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom. Pri bolnikih s sočasno okužbo

s HBV in HIV se mora zdravilo Vemlidy dajati skupaj z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, da se zagotovi, da bolnik prejema ustrežni režim zdravljenja okužbe s HIV (glejte poglavje 4.5).

#### Sočasno dajanje z drugimi zdravili

Tega zdravila se ne sme dajati skupaj z zdravili, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, dizoprosiltenofovirat ali adefovirdipivoksilat.

Sočasna uporaba tega zdravila z nekaterimi antikonvulzivnimi zdravili (npr. karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital in fenitoin), učinkovinami za zdravljenje okužb z mikobakterijami (npr. rifampicin, rifabutin in rifapentin) ali šentjanževko ni priporočljiva, saj so induktorji P-glikoproteina (P-gp) in lahko zmanjšajo koncentracije tenofoviralfenamida v plazmi.

Sočasna uporaba tega zdravila z močnimi zaviralci P-gp (npr. itrakonazolom in ketokonazolom) lahko poveča koncentracije tenofoviralfenamida v plazmi. Sočasna uporaba ni priporočljiva.

#### Pediatrična populacija

Pri nekaterih pediatričnih bolnikih, starih 6 let in več, s telesno maso vsaj 25 kg, ki so 48 tednov prejeli tenofoviralfenamid, so poročali o zmanjšanju mineralne gostote kosti (BMD - *bone mineral density*  $\geq 4\%$ ) ledvene hrbtenice in celotnega telesa (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Dolgoročni učinki spremembe BMD na rastočo kost, vključno s tveganjem za zlom, so negotovi. Pri odločanju o ustreznem spremljanju med zdravljenjem je priporočljiv multidisciplinarni pristop.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Tega zdravila se ne sme dajati skupaj z zdravili, ki vsebujejo dizoprosiltenofovirat, tenofoviralfenamid ali adefovirdipivoksilat.

#### Zdravila, ki lahko vplivajo na tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid transportirata P-gp in protein, odporen za raka dojke (BCRP, *breast cancer resistance protein*). Za zdravila, ki so induktorji P-gp (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital ali šentjanževka), se pričakuje, da bodo zmanjšala koncentracije tenofoviralfenamida v plazmi, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka tenofoviralfenamida. Sočasno dajanje teh zdravil z zdravilom Vemlidy se ne priporoča.

Sočasno dajanje tenofoviralfenamida z zdravili, ki zavirajo P-gp in BCRP, lahko poveča koncentracije tenofoviralfenamida v plazmi. Sočasno dajanje močnih zaviralcev P-gp s tenofoviralfenamidom ni priporočljivo.

Tenofoviralfenamid je *in vitro* substrat OATP1B1 in OATP1B3. Aktivnost OATP1B1 in/ali OATP1B3 lahko vpliva na porazdelitev tenofoviralfenamida v telesu.

#### Učinek tenofoviralfenamida na druga zdravila

Tenofoviralfenamid *in vitro* ni zaviralec CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6. *In vivo* ni zaviralec ali induktor CYP3A.

Tenofoviralafenamid *in vitro* pri človeku ni zaviralec uridindifosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1. Ni znano, ali je tenofoviralafenamid zaviralec drugih encimov UGT.

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil za zdravilo Vemlidy z možnimi sočasnimi zdravili je povzeto spodaj v preglednici 1 (povečanje je označeno kot „↑“, zmanjšanje kot „↓“, brez spremembe kot „↔“; dvakrat na dan kot „b.i.d.“, enkratni odmerek kot „s.d.“, enkrat na dan kot „q.d.“). Opisano medsebojno delovanje zdravil temelji na študijah, izvedenih s tenofoviralafenamidom, ali na možnem medsebojnem delovanju zdravil, do katerega lahko pride z zdravilom Vemlidy.

**Preglednica 1: Interakcije med zdravilom Vemlidy in drugimi zdravili**

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. <sup>a,b</sup> Povprečno razmerje (90-% interval zaupanja) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Vemlidy
<b>ANTIPILEPTIKI</b>		
karbamazepin (300 mg peroralno, b.i.d.)	<i>tenofoviralafenamid</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,43 (0,36; 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51)	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
tenofoviralafenamid <sup>c</sup> (25 mg peroralno, s.d.)	<i>tenofovir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,70 (0,65; 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74; 0,81)	
okskarbazepin fenobarbital	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ tenofoviralafenamid	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
fenitoin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ tenofoviralafenamid	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
midazolam <sup>d</sup> (2,5 mg peroralno, s.d.)	<i>midazolam</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,92; 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04; 1,23)	Odmerka midazolama (uporabljenega peroralno ali intravensko) ni treba prilagajati.
tenofoviralafenamid <sup>c</sup> (25 mg peroralno, q.d.)		
midazolam <sup>d</sup> (1 mg intravensko, s.d.)	<i>midazolam</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,89; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04; 1,14)	
tenofoviralafenamid <sup>c</sup> (25 mg peroralno, q.d.)		
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
sertralin (50 mg peroralno, s.d.)	<i>tenofoviralafenamid</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,86; 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89; 1,03)	Prilagoditev odmerka zdravila Vemlidy ali sertralina ni potrebna.
tenofoviralafenamid <sup>c</sup> (10 mg peroralno, q.d.)	<i>tenofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,00; 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00; 1,04) ↔ C <sub>min</sub> 1,01 (0,99; 1,03)	
sertralin (50 mg peroralno, s.d.)	<i>sertralin</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (0,94; 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	
tenofoviralafenamid <sup>c</sup> (10 mg peroralno, q.d.)		
<b>ANTIMIKOTIKI</b>		
itrakonazol ketokonazol	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↑ tenofoviralafenamid	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
<b>UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBakterijami</b>		
rifampicin rifapentin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ tenofoviralafenamid	Sočasna uporaba ni priporočljiva.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila <sup>a,b</sup> Povprečno razmerje (90-% interval zaupanja) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Vemlidy
rifabutin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ tenofoviralfenamid	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE HEPATITISA C (HCV)</b>		
sofosbuvir (400 mg peroralno, q.d.)	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ sofosbuvir ↔ GS-331007	Prilagoditev odmerka zdravila Vemlidy ali sofosbuvirja ni potrebna.
ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg peroralno, q.d.)  tenofoviralfenamid <sup>f</sup> (25 mg peroralno, q.d.)	<i>ledipasvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,97; 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,02 (0,98; 1,07)  <i>sofosbuvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,96 (0,89; 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09)  <i>GS-331007<sup>g</sup></i> ↔ C <sub>max</sub> 1,08 (1,05; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06; 1,10) ↔ C <sub>min</sub> 1,10 (1,07; 1,12)  <i>tenofoviralfenamid</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,94; 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40)  <i>tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,62 (1,56; 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69; 1,81) ↑ C <sub>min</sub> 1,85 (1,78; 1,92)	Prilagoditev odmerka zdravila Vemlidy ali ledipasvirja/sofosbuvirja ni potrebna.
sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg peroralno, q.d.)	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ velpatasvir ↑ tenofoviralfenamid	Prilagoditev odmerka zdravila Vemlidy ali sofosbuvirja/velpatasvirja ni potrebna.
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg <sup>i</sup> peroralno, q.d.)  tenofoviralfenamid <sup>f</sup> (25 mg peroralno, q.d.)	<i>sofosbuvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,86; 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06)  <i>GS-331007<sup>g</sup></i> ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01; 1,06)  <i>velpatasvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,05 (0,96; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,07) ↔ C <sub>min</sub> 1,01 (0,95; 1,09)  <i>voksilaprevir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,96 (0,84; 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84; 1,05) ↔ C <sub>min</sub> 1,02 (0,92; 1,12)  <i>tenofoviralfenamid</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,32 (1,17; 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43; 1,61)	Prilagoditev odmerka zdravila Vemlidy ali sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila <sup>a,b</sup> Povprečno razmerje (90-% interval zaupanja) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Vemlidy
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽBE S HIV – ZAVIRALCI PROTEAZE</b>		
atazanavir/kobicistat (300 mg/150 mg peroralno, q.d.)  tenofoviralfenamid <sup>c</sup> (10 mg peroralno, q.d.)	<i>tenofoviralfenamid</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,80 (1,48; 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98)  <i>tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29; 3,67) ↑ C <sub>min</sub> 3,73 (3,54; 3,93)  <i>atazanavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,11) ↔ C <sub>min</sub> 1,18 (1,06; 1,31)  <i>kobicistat</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,96 (0,92; 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00; 1,09) ↑ C <sub>min</sub> 1,35 (1,21; 1,51)	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg peroralno, q.d.)  tenofoviralfenamid <sup>c</sup> (10 mg peroralno, s.d.)	<i>tenofoviralfenamid</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,77 (1,28; 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35)  <i>tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,12 (1,86; 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20)  <i>atazanavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,98 (0,89; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96; 1,01) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,96; 1,04)	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
darunavir/kobicistat (800 mg/150 mg peroralno, q.d.)  tenofoviralfenamid <sup>c</sup> (25 mg peroralno, q.d.)	<i>tenofoviralfenamid</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,93 (0,72; 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,19)  <i>tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02; 3,47) ↑ C <sub>min</sub> 3,21 (2,90; 3,54)  <i>darunavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92; 1,07) ↔ C <sub>min</sub> 0,97 (0,82; 1,15)  <i>kobicistat</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (1,00; 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03; 1,15) ↔ C <sub>min</sub> 1,11 (0,98; 1,25)	Sočasna uporaba ni priporočljiva.



Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila <sup>a,b</sup> Povprečno razmerje (90-% interval zaupanja) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Vemlidy
darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg peroralno, q.d.)  tenofovirafenamid <sup>c</sup> (10 mg peroralno, s.d.)	<i>tenofovirafenamid</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,42 (0,96; 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84; 1,35)  <i>tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,42 (1,98; 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54; 2,72)  <i>darunavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,91; 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,13 (0,95; 1,34)	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg peroralno, q.d.)  tenofovirafenamid <sup>c</sup> (10 mg peroralno, s.d.)	<i>tenofovirafenamid</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,19 (1,72; 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17; 1,85)  <i>tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 3,75 (3,19; 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50; 4,96)  <i>lopinavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,95; 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92; 1,09) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,85; 1,12)	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
tipranavir/ritonavir	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ tenofovirafenamid	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽBE S HIV – ZAVIRALCI INTEGRAZE</b>		
dolutegravir (50 mg peroralno, q.d.)  tenofovirafenamid <sup>c</sup> (10 mg peroralno, s.d.)	<i>tenofovirafenamid</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,24 (0,88; 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96; 1,48)  <i>tenofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (0,96; 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06; 1,47)  <i>dolutegravir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (1,04; 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08) ↔ C <sub>min</sub> 1,05 (0,97; 1,13)	Prilagoditev odmerka zdravila Vemlidy ali dolutegravirja ni potrebna.
raltegravir	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ tenofovirafenamid ↔ raltegravir	Prilagoditev odmerka zdravila Vemlidy ali raltegravirja ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila <sup>a,b</sup> Povprečno razmerje (90-% interval zaupanja) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Vemlidy
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽBE S HIV – NENUKLEOZIDNI ZAVIRALCI REVERZNE TRANSKRIPTAZE</b>		
efavirenz (600 mg peroralno, q.d.)  tenofoviralfenamid <sup>h</sup> (40 mg peroralno, q.d.)	<i>tenofoviralfenamid</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,78 (0,58; 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72; 1,02)  <i>tenofovir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,75 (0,67; 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73; 0,87) ↔ C <sub>min</sub> 0,82 (0,75; 0,89)  <i>Pričakovane:</i> ↔ efavirenz	Prilagoditev odmerka zdravila Vemlidy ali efavirenz ni potrebna.
nevirapin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ tenofoviralfenamid ↔ nevirapin	Prilagoditev odmerka zdravila Vemlidy ali nevirapina ni potrebna.
rilpivirin (25 mg peroralno, q.d.)  tenofoviralfenamid (25 mg peroralno, q.d.)	<i>tenofoviralfenamid</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,84; 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09)  <i>tenofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,02; 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,14) ↔ C <sub>min</sub> 1,18 (1,13; 1,23)  <i>rilpivirin</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,93 (0,87; 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,13 (1,04; 1,23)	Prilagoditev odmerka zdravila Vemlidy ali rilpivirina ni potrebna.
<b>PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽBE S HIV – ANTAGONIST RECEPTORJEV CCR5</b>		
maravirok	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ tenofoviralfenamid ↔ maravirok	Prilagoditev odmerka zdravila Vemlidy ali maraviroka ni potrebna.
<b>PRIPRAVKI RASTLINSKEGA IZVORA</b>		
šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ tenofoviralfenamid	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
<b>PERORALNI KONTRACEPTIVI</b>		
norgestimati (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg peroralno, q.d.)  etinilestradiol (0,025 mg peroralno, q.d.)  tenofoviralfenamid <sup>c</sup> (25 mg peroralno, q.d.)	<i>norelgestromin</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,17 (1,07; 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 1,16 (1,08; 1,24)  <i>norgestrel</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,02; 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01; 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,11 (1,03; 1,20)  <i>etinilestradiol</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,22 (1,15; 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,16) ↔ C <sub>min</sub> 1,02 (0,93; 1,12)	Prilagoditev odmerka zdravila Vemlidy ali norgestimata/etinilestradiola ni potrebna.

a Vse študije interakcij so opravili pri zdravih prostovoljcih.

b Vse meje brez učinka so 70 %–143 %.

c Študija je bila opravljena s tableto s kombinacijo emtricitabina/tenofoviralfenamida v fiksni odmerku.

d Občutljiv substrat CYP3A4.

- e Študija je bila opravljena s tableto s kombinacijo elvitegravirja/kobicistata/emtricitabina/tenofoviralfenamida v fiksnem odmerku.
- f Študija je bila opravljena s tableto s kombinacijo emtricitabina/rilpivirina/tenofoviralfenamida v fiksnem odmerku.
- g Prevladujoči nukleozidni presnovek sofosbuvirja v obtoku.
- h Študija je bila opravljena s 40 mg tenofoviralfenamida in 200 mg emtricitabina.
- i Študija je bila opravljena z dodatnim voksilaprevirjem 100 mg za doseganje izpostavljenosti voksilaprevirju, pričakovane pri bolnikih, okuženih s HCV.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Manjše število podatkov pri nosečnicah, izpostavljenih tenofoviralfenamidu (med 300 in 1000 izpostavljenih nosečnosti), ne kaže na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Če je potrebno, se lahko pretehta možnost uporabe tenofoviralfenamida med nosečnostjo.

##### Dojenje

Na podlagi objavljenih podatkov pri ženskah, ki so prejemale tenofoviralfenamid, se tenofoviralfenamid in tenofovir izločata v materino mleko v majhnih količinah. Ni dovolj podatkov o učinku tenofovirja na novorojenčke/dojenčke.

Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti, zato se tenofoviralfenamid med dojenjem ne sme uporabljati.

##### Plodnost

Podatkov o vplivu tenofoviralfenamida na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov tenofoviralfenamida na plodnost.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Vemlidy ima blag vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Bolnike je treba obvestiti, da so med zdravljenjem s tenofoviralfenamidom poročali o omotici.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Ocena neželenih učinkov temelji na podatkih klinične študije in podatkih v obdobju trženja. V združenih podatkih o varnosti iz 2 nadzorovanih študij 3. faze (GS-US-320-0108 in GS-US-320-0110; »študija 108« oz. »študija 110«) so bili najpogostejši poročani neželeni učinki v 96. tednu glavobol (12 %), navzea (6 %) in utrujenost (6 %). Po 96. tednu so bolniki bodisi nadaljevali z izvornim slepim zdravljenjem do 114. tedna ali pa so odprto prejemali tenofoviralfenamid.

Profil varnosti tenofoviralfenamida pri bolnikih z virološko supresijo, ki so v študiji 108, študiji 110 in kontrolirani študiji 3. faze GS-US-320-4018 (»študija 4018«) prešli z dizoproksiltenofovirata na tenofoviralfenamid, je bil podoben. Spremembe v laboratorijskih testih lipidov so v teh študijah opazili po prehodu s dizoproksiltenofovirata (glejte poglavje 5.1).

##### Neželeni učinki v preglednici

Naslednje neželene reakcije so bile pri bolnikih s KHB opredeljene za tenofoviralfenamid (preglednica 2). Neželeni učinki so spodaj navedeni po organskih sistemih in pogostnosti, na osnovi

analize v 96. tednu. Pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) ali občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ).

## Preglednica 2: Neželeni učinki, opredeljeni s tenofoviralfenamidom

<b>Organski sistem</b>	
<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
<i>Bolezni živčevja</i>	
Zelo pogosti	glavobol
Pogosti	omotica
<i>Bolezni prebavil</i>	
Pogosti	driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu, abdominalna distenzija, flatulenca
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Pogosti	povečana ALT
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Pogosti	izpuščaj, pruritus
Občasni	angioedem <sup>1</sup> , urtikarija <sup>1</sup>
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Pogosti	artralgija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Pogosti	utrujenost

<sup>1</sup> Neželeni učinek, opredeljen v okviru nadzora za zdravila, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, v obdobju trženja zdravil.

V odprti študiji 2. faze (GS-US-320-4035; »študija 4035«) za oceno učinkovitosti in varnosti prehoda z drugega protivirusnega režima na tenofoviralfenamid so pri bolnikih z virološko supresijo z okužbo z virusom HBV opazili majhno mediano povečanje vrednosti skupnega holesterola, direktnega lipoproteina nizke gostote (LDL - *low density lipoprotein*), lipoproteina velike gostote (HDL - *high density lipoprotein*) in trigliceridov na tešče od izhodišča do 96. tedna pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro (del A, kohorta 1) in pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro (del B), kar je skladno s spremembami, ki so jih opazili v študijah 108 in 110. Majhno mediano zmanjšanje vrednosti skupnega holesterola, LDL in trigliceridov so opazili pri bolnikih z ledvično boleznijo v končni fazi (ESRD - *end stage renal disease*) na hemodializi v delu A, kohorti 2, medtem ko so majhna mediana povečanja HDL opazili od izhodišča do 96. tedna. Mediana (Q1, Q3) sprememba razmerja vrednosti skupnega holesterola in HDL od izhodišča do 96. tedna je bila 0,1 (-0,4; 0,4) v skupini z zmerno ali hudo ledvično okvaro in -0,4 (-0,8; -0,1) pri bolnikih z ESRD na hemodializi ter 0,1 (-0,2; 0,4) pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro.

### *Presnovni parametri*

Telesna masa in ravni lipidov in glukoze v krvi se lahko med zdravljenjem zvišajo.

### Posebne populacije

V študiji 4035 pri bolnikih z virološko supresijo z zmerno do hudo ledvično okvaro (vrednost eGFR po metodi Cockcroft-Gault od 15 do 59 ml/min; del A, kohorta 1, N = 78), ledvično boleznijo v končni fazi (ESRD-*end stage renal disease*) (eGFR < 15 ml/min) na hemodializi (del A, kohorta 2, N = 15) in/ali zmerno do hudo jetrno okvaro (razred B ali C po Child-Pughu ob presejanju ali v anamnezi; del B, N = 31), ki so prešli z drugega protivirusnega režima na tenofoviralfenamid, do konca 96. tedna niso opazili dodatnih neželenih učinkov tenofoviralfenamida.

### Pediatrična populacija

Varnost tenofoviralfenamida so ocenili pri 88 pediatričnih bolnikih, okuženih s HBV, ki predhodno niso bili zdravljeni in ki so bili predhodno že zdravljeni, starih od 12 do < 18 let, s telesno maso  $\geq 35$  kg (skupina s tenofoviralfenamidom N = 47, skupina s placebom N = 23), in od 6 do < 12 let, s telesno maso  $\geq 25$  kg (skupina s tenofoviralfenamidom N = 12, skupina s placebom N = 6), do konca 24. tedna v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji GS US 320 1092 (»študija 1092«). Po dvojno slepi fazi so bolniki v 24. tednu prešli na odprto prejetanje tenofoviralfenamida. Varnostni profil tenofoviralfenamida pri pediatričnih bolnikih je bil primerljiv

s profilom pri odraslih. Pri nekaterih pediatričnih bolnikih, starih 6 let in več, s telesno maso vsaj 25 kg, ki so do 48 tednov prejeli tenofoviralfenamid, so poročali o zmanjšanju mineralne gostote kosti ( $BMD \geq 4\%$ ) ledvene hrbtenice in celotnega telesa (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerka je treba pri bolniku nadzorovati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8).

Zdravljenje prevelikega odmerka s tenofoviralfenamidom je sestavljeno iz splošnih podpornih ukrepov, ki vključujejo spremljanje vitalnih znakov in opazovanje kliničnega stanja bolnika.

Tenofovir se s hemodializo učinkovito odstrani z ekstrakcijskim razmerjem približno 54 %. Ni znano, ali se lahko tenofovir odstrani s peritonealno dializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze; oznaka ATC: J05AF13.

#### Mehanizem delovanja

Tenofoviralfenamid je fosfonamidatno predzdravilo tenofovirja (analog 2'-deoksiadenozin monofosfata). Tenofoviralfenamid vstopa v primarne hepatocite s pasivno difuzijo in s transporterji jetrnega privzema OATP1B1 in OATP1B3. Tenofoviralfenamid se primarno hidrolizira v tenofovir s pomočjo karboksilesteraze 1 v primarnih hepatocitih. Intracelično se tenofovir nato fosforilira v farmakološko aktivni presnovek tenofovir difosfat. Tenofovir difosfat zavira replikacijo HBV tako, da se vključi v virusno DNA s pomočjo reverzne transkriptaze HBV, kar povzroči prekinitev verige DNA.

Tenofovir ima aktivnost, specifično za HBV in za HIV (HIV-1 in HIV-2). Tenofovir difosfat je šibek zaviralec sesalske DNA-polimeraze, ki vključuje mitohondrijsko DNA-polimerazo  $\gamma$ ; znakov mitohondrijske toksičnosti *in vitro* na podlagi številnih testov, vključno z analizami mitohondrijske DNA, ni.

#### Protivirusna aktivnost

Protivirusna aktivnost tenofoviralfenamida je bila ocenjena v celicah HepG2 v baterijskem testu kliničnih izolatov HBV, ki predstavljajo genotipe A-H. Vrednosti  $EC_{50}$  (srednje učinkovita koncentracija) za tenofoviralfenamid so v razponu od 34,7 do 134,4 nM, s splošnim povprečjem  $EC_{50}$  86,6 nM.  $CC_{50}$  (srednja citotoksična koncentracija) v celicah HepG2 je bila  $> 44.400$  nM.

#### Odpornost

Pri bolnikih, ki so prejeli tenofoviralfenamid, so opravili analizo zaporedja na parnih izhodiščnih izolatih in izolatih HBV med zdravljenjem pri bolnikih, ki so imeli povečanje virusnega bremena (2 zaporedna obiska s HBV DNA  $\geq 69$  i.e./ml po povečanju  $< 69$  i.e./ml ali 1,0  $\log_{10}$  ali več

v HBV DNA od najnižje točke), ali bolnikov, ki so imeli HBV DNA  $\geq 69$  i.e./ml v 48. tednu ali 96. tednu ali ob predčasni prekinitvi v 24. tednu ali po njem.

V združeni analizi bolnikov, ki so prejeli tenofoviralfenamid v *študiji 108* in *študiji 110* v 48. tednu (N = 20) in 96. tednu (N = 72), v teh izolatih niso identificirali nobenih substitucij aminokislin z odpornostjo na tenofoviralfenamid (genotipske in fenotipske analize).

Pri bolnikih z virološko supresijo, ki so prejeli tenofoviralfenamid po prehodu z zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom v *študiji 4018*, je imel do konca 96. tedna zdravljenja s tenofoviralfenamidom en bolnik v skupini tenofoviralfenamid-tenofoviralfenamid virološki blip (en obisk s HBV DNA  $\geq 69$  i.e./ml) in en bolnik v skupini dizoprosiltenofovirat - tenofoviralfenamid povečanje virusnega bremena. Do konca 96. tedna zdravljenja niso zaznali substitucij aminokislin HBV, povezanih z odpornostjo na tenofoviralfenamid ali dizoprosiltenofovirat.

V pediatrični *študiji 1092* je bilo 30 bolnikov, starih od 12 do < 18 let, in 9 bolnikov, starih od 6 do < 12 let, ki so prejeli tenofoviralfenamid, v 24. tednu primernih za analizo odpornosti. Do 24. tedna zdravljenja niso zaznali substitucij aminokislin HBV, povezanih z odpornostjo na tenofoviralfenamid. V 48. tednu je bilo 31 bolnikov, starih od 12 do < 18 let, in 12 bolnikov, starih od 6 do 12 let, primernih za analizo odpornosti (skupina s tenofoviralfenamidom in skupina s placebom sta v 24. tednu prešli v skupino s tenofoviralfenamidom). V 48 tednih zdravljenja niso zaznali substitucij aminokislin HBV, povezanih z odpornostjo na tenofoviralfenamid.

#### *Navzkrižna odpornost*

Protivirusno aktivnost tenofoviralfenamida so ovrednotili v baterijskem testu izolatov, ki so vsebovali mutacije nukleozidnih/nukleotidnih zaviralcev reverzne transkriptaze v celicah HepG2. Izolati HBV, ki izražajo substitucije rtV173L, rtL180M in rtM204V/I, povezane z odpornostjo na lamivudin, so ostali občutljivi na tenofoviralfenamid (< 2-kratna sprememba EC<sub>50</sub>). Izolati HBV, ki izražajo substitucije rtL180M, rtM204V plus rtT184G, rtS202G ali rtM250V, povezane z odpornostjo na entekavir, so ostali občutljivi na tenofoviralfenamid. Izolati HBV, ki izražajo enojne substitucije rtA181T, rtA181V ali rtN236T, povezane z odpornostjo na adefovir, so ostali občutljivi na tenofoviralfenamid; vendar pa so izolati HBV, ki izražajo rtA181V plus rtN236T, kazali zmanjšano občutljivost na tenofoviralfenamid (3,7-kratna sprememba EC<sub>50</sub>). Klinična pomembnost teh substitucij ni znana.

#### Klinični podatki

Učinkovitost in varnost tenofoviralfenamida pri bolnikih s KHB temelji na 48 in 96-tedenskih podatkih iz dveh randomiziranih, dvojno slepih, z učinkovino nadzorovanih študij, *študije 108* in *študije 110*. Varnost tenofoviralfenamida je prav tako podprta z združenimi podatki bolnikov v *študijah 108* in *110*, ki so nadaljevali s slepim zdravljenjem od 96. tedna do konca 144. tedna, ter dodatno od bolnikov v odprti fazi *študij 108* in *110* od 96. tedna do konca 144. tedna (N = 360 oseb je nadaljevalo zdravljenje s tenofoviralfenamidom; N = 180 oseb je v 96. tednu z zdravljenja z dizoprosiltenofoviratom prešlo na zdravljenje s tenofoviralfenamidom).

V *študiji 108* so bili HBsAg-negativni, predhodno nezdravljeni in predhodno zdravljeni bolniki s kompenziranim delovanjem jeter randomizirani v razmerju 2 : 1 za prejemanje tenofoviralfenamida (25 mg; N = 285) enkrat na dan ali dizoprosiltenofovirat (245 mg; N = 140) enkrat na dan. Povprečna starost je bila 46 let, 61 % je bilo moških, 72 % je bilo Azijcev, 25 % je bilo belcev in 2 % (8 bolnikov) je bilo črncev. 24 % jih je imelo genotip HBV B, 38 % jih je imelo genotip HBV C in 31 % jih je imelo genotip HBV D. 21 % se jih je predhodno zdravilo (predhodno zdravljenje s peroralnimi antivirusnimi zdravili, vključno z entekavirjem (N = 41), lamivudinom (N = 42), dizoprosiltenofoviratom (N = 21) ali drugim (N = 18)). Ob izhodišču je bila povprečna vrednost HBV DNA v plazmi 5,8 log<sub>10</sub> i.e./ml, povprečna vrednost serumske ALT je bila 94 e./l in 9 % bolnikov je imelo cirozo v anamnezi.

V *študiji 110* so bili HBsAg-pozitivni, predhodno nezdravljeni in predhodno zdravljeni bolniki s kompenziranim delovanjem jeter randomizirani v razmerju 2 : 1 za prejemanje tenofoviralfenamida

(25 mg; N = 581) enkrat na dan ali dizoproksiltenofovirata (245 mg; N = 292) enkrat na dan. Povprečna starost je bila 38 let, 64 % je bilo moških, 82 % je bilo Azijcev, 17 % je bilo belcev in < 1 % (5 bolnikov) je bilo črncev. 17 % jih je imelo genotip HBV B, 52 % jih je imelo genotip HBV C in 23 % jih je imelo genotip HBV D. 26 % se jih je predhodno zdravilo (predhodno zdravljenje s peroralnimi antivirusnimi zdravili, vključno z adefovirjem (N = 42), entekavirjem (N = 117), lamivudinom (N = 84), telbivudinom (N = 25), dizoproksiltenofoviratom (N = 70) ali drugim (N = 17)). Ob izhodišču je bila povprečna vrednost HBV DNA v plazmi 7,6 log<sub>10</sub> i.e./ml, povprečna vrednost serumske ALT je bila 120 e./l in 7 % bolnikov je imelo cirozo v anamnezi.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v obeh študijah je bil delež bolnikov z ravnmi HBV DNA v plazmi pod 29 i.e./ml v 48. tednu. Tenofoviralafenamid je izpolnil kriterije za neinferiornost pri doseganju HBV DNA manj kot 29 i.e./ml v primerjavi z dizoproksiltenofoviratom. Izidi zdravljenja za študijo 108 in študijo 110 do konca 48. tedna so predstavljeni v preglednici 3 in preglednici 4.

**Preglednica 3: Parametri učinkovitosti HBV DNA v 48. tednu<sup>a</sup>**

	<i>Študija 108 (HBeAg-negativni)</i>		<i>Študija 110 (HBeAg-pozitivni)</i>	
	<b>TAF</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>TAF</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>HBV DNA &lt; 29 i.e./ml</b>	94 %	93 %	64 %	67 %
Razlika v zdravljenju <sup>b</sup>	1,8 % (95-% IZ = -3,6 % do 7,2 %)		-3,6 % (95-% IZ = -9,8 % do 2,6 %)	
<b>HBV DNA ≥ 29 i.e./ml</b>	2 %	3 %	31 %	30 %
<b>HBV DNA ob izhodišču</b>				
< 7 log <sub>10</sub> i.e./ml	96 % (221/230)	92 % (107/116)	n/v	n/v
≥ 7 log <sub>10</sub> i.e./ml	85 % (47/55)	96 % (23/24)		
<b>HBV DNA ob izhodišču</b>				
< 8 log <sub>10</sub> i.e./ml	n/v	n/v	82 % (254/309)	82 % (123/150)
≥ 8 log <sub>10</sub> i.e./ml			43 % (117/272)	51 % (72/142)
Brez predhodnega zdravljenja z nukleozidi <sup>c</sup>	94 % (212/225)	93 % (102/110)	68 % (302/444)	70 % (156/223)
Zdravljeni z nukleozidi	93 % (56/60)	93 % (28/30)	50 % (69/137)	57 % (39/69)
<b>V oknu 48. tedna ni viroloških podatkov</b>	4 %	4 %	5 %	3 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi neučinkovitosti	0	0	< 1 %	0
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti	1 %	1 %	1 %	1 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi drugega razloga <sup>d</sup>	2 %	3 %	3 %	2 %
V oknu podatki manjkajo, a se uporablja študijsko zdravilo	< 1 %	1 %	< 1 %	0

n/v = ne velja za ta primer

TDF = dizoproksiltenofovirat

TAF = tenofoviralafenamid

a Manjkajoči = analiza odpovedi.

b Prilagojeno za izhodiščne plazemske kategorije HBV DNA in stratume statusa peroralnega protivirusnega zdravljenja

c Bolniki, ki predhodno niso bili zdravljeni, so < 12 tednov prejeli peroralno protivirusno zdravljenje s poljubnim nukleozidom ali nukleotidnim analogom, vključno z dizoproksiltenofoviratom ali tenofoviralafenamidom.

d Vključuje bolnike, ki sodelovanja niso prekinili zaradi neželenih učinkov, smrti ali pomanjkanja ali izgube učinka, temveč zaradi drugih razlogov, npr. zaradi umika soglasja, izgubljenosti za spremljanje itd.

**Preglednica 4: Dodatni parametri učinkovitosti v 48. tednu<sup>a</sup>**

	<b>Študija 108 (HBeAg-negativni)</b>		<b>Študija 110 (HBeAg-pozitivni)</b>	
	<b>TAF</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>TAF</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>ALT</b>				
Normalizirana ALT (centralni laboratorij) <sup>b</sup>	83 %	75 %	72 %	67 %
Normalizirana ALT (AASLD) <sup>c</sup>	50 %	32 %	45 %	36 %
<b>Serologija</b>				
Izguba/serokonverzija HBeAg <sup>d</sup>	n/v	n/v	14 %/10 %	12 %/8 %
Izguba/serokonverzija HBsAg	0/0	0/0	1 %/1 %	< 1 %/0

n/v = ne velja za ta primer

TDF = dizoproksiltenofovirat

TAF = tenofovirafenamid

a Manjkajoči = analiza odpovedi.

b Populacija, uporabljena za analizo normalizacije ALT, je vključevala le bolnike z izhodiščno zgornjo mejo normalne vrednosti (ULN, upper limit of normal) ALT nad razponom centralnega laboratorija. ULN centralnega laboratorija za ALT znaša: ≤ 43 e./l za moške, stare od 18 do < 69 let, in ≤ 35 e./l za moške, stare ≥ 69 let; ≤ 34 e./l za ženske, stare od 18 do < 69 let, in ≤ 32 e./l za ženske, stare ≥ 69 let.

c Populacija, uporabljena za analizo normalizacije ALT, je vključevala samo bolnike z vrednostjo ALT nad ULN po kriterijih Ameriškega združenja za preučevanje bolezni jeter (AASLD - *American Association of the Study of Liver Diseases*) iz leta 2016 (> 30 e./l za moške in > 19 e./l za ženske) ob izhodišču.

d Populacija, uporabljena za analizo serologije, je vključevala le bolnike, pozitivne za antigen (HBeAg) in negativne ali manjkajoče za protitelesa (HBeAb) ob izhodišču.

*Izkušnje po 48. tednih v študiji 108 in študiji 110*

V 96. tednu so se virusna supresija ter biokemični in serološki odziv ohranili z nadaljevanjem zdravljenja s tenofovirafenamidom (glejte preglednico 5).

**Preglednica 5: HBV DNA in dodatni parametri učinkovitosti v 96. tednu<sup>a</sup>**

	<b>Študija 108 (HBeAg-negativni)</b>		<b>Študija 110 (HBeAg-pozitivni)</b>	
	<b>TAF</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>TAF</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>HBV DNA &lt; 29 i.e./ml</b>	90 %	91 %	73 %	75 %
<b>HBV DNA ob izhodišču</b>				
< 7 log <sub>10</sub> i.e./ml	90 % (207/230)	91 % (105/116)	n/v	n/v
≥ 7 log <sub>10</sub> i.e./ml	91 % (50/55)	92 % (22/24)		
<b>HBV DNA ob izhodišču</b>				
< 8 log <sub>10</sub> i.e./ml	n/v	n/v	84 % (260/309)	81 % (121/150)
≥ 8 log <sub>10</sub> i.e./ml			60 % (163/272)	68 % (97/142)
Brez predhodnega zdravljenja z nukleozidi <sup>b</sup>	90 % (203/225)	92 % (101/110)	75 % (331/444)	75 % (168/223)
Zdravljeni z nukleozidi	90 % (54/60)	87 % (26/30)	67 % (92/137)	72 % (50/69)
<b>ALT</b>				
Normalizirana ALT (centralni laboratorij) <sup>c</sup>	81 %	71 %	75 %	68 %
Normalizirana ALT (AASLD) <sup>d</sup>	50 %	40 %	52 %	42 %
<b>Serologija</b>				
Izguba/serokonverzija HBeAg <sup>e</sup>	n/v	n/v	22 %/18 %	18 %/12 %
Izguba/serokonverzija HBsAg	<1 %/<1 %	0/0	1 %/1 %	1 %/0

n/v = ne velja za ta primer

TDF = dizoproksiltenofovirat

TAF = tenofovirafenamid

a Manjkajoči = analiza odpovedi.

b Bolniki, ki niso bili predhodno zdravljeni, so < 12 tednov prejemali peroralno protivirusno zdravljenje s poljubnim nukleozidom ali nukleotidnim analogom, vključno z dizoproksiltenofoviratom ali tenofovirafenamidom.

c Populacija, uporabljena za analizo normalizacije ALT, je vključevala le bolnike z ALT nad ULN razpona centralnega laboratorija ob izhodišču. ULN centralnega laboratorija za ALT znaša: ≤ 43 e./l za moške, stare od 18 do < 69 let, in ≤ 35 e./l za moške ≥ 69 let; ≤ 34 e./l za ženske, stare od 18 do < 69 let, in ≤ 32 e./l za ženske, stare ≥ 69 let.

d Populacija, uporabljena za analizo normalizacije ALT, je vključevala le bolnike z ALT nad merili ULN 2016 združenja AASLD (*American Association of the Study of Liver Diseases*) (> 30 e./l za moške in > 19 e./l za ženske) ob izhodišču.



- e Populacija, uporabljena za serološko analizo, je vključevala samo bolnike s pozitivnim antigenom (HBeAg) in negativnim ali manjkajočim protitelesom (HBeAb) ob izhodišču.

#### *Spremembe v izmerjeni mineralni gostoti kosti v študiji 108 in študiji 110*

V obeh študijah je bil tenofoviralfenamid povezan z manjšim povprečnim odstotnim zmanjšanjem BMD (izmerjeno v kolku in hrbtenici z analizo dvoenergijske rentgenske absorpcionometrije [DXA]) v primerjavi z dizoproksiltenofoviratom po 96. tednih zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so nadaljevali s slepim zdravljenjem po 96. tednu, je bila povprečna sprememba v odstotkih BMD pri vsaki skupini v 144. tednu podobna kot v 96. tednu. V odprti fazi obeh študij je bila povprečna sprememba v odstotkih BMD od 96. tedna do 144. tedna pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje s tenofoviralfenamidom, +0,4 % na ledveni hrbtenici in -0,3 % na celotnem kolku, v primerjavi s +2,0 % na ledveni hrbtenici in +0,9 % na celotnem kolku pri tistih, ki so v 96. tednu z zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom prešli na zdravljenje s tenofoviralfenamidom.

#### *Spremembe v izmerjenem delovanju ledvic v študiji 108 in študiji 110*

V obeh študijah je bil tenofoviralfenamid povezan z manjšimi spremembami varnostnih parametrov delovanja ledvic (manjše mediano zmanjšanje ocenjenega CrCl po lestvici Cockcroft-Gault in manjše mediano odstotno povečanje razmerja beljakovin v urinu, ki vežejo retinol, glede na kreatinin in razmerja beta-2-mikroglobulina v urinu glede na kreatinin) v primerjavi z dizoproksiltenofoviratom po 96. tednih zdravljenja (glejte tudi poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so nadaljevali s slepim zdravljenjem po 96. tednu v študijah 108 in 110, je bila sprememba laboratorijskih vrednosti ledvičnih parametrov od izhodiščne vrednosti pri vsaki skupini v 144. tednu podobna kot v 96. tednu. V odprti fazi študij 108 in 110 je bila povprečna (SD) sprememba serumskega kreatinina od 96. tedna do 144. tedna pri tistih, ki so nadaljevali z zdravljenjem s tenofoviralfenamidom, +0,002 (0,0924) mg/dl, v primerjavi z -0,018 (0,0691) mg/dl pri tistih, ki so v 96. tednu z zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom prešli na zdravljenje s tenofoviralfenamidom. V odprti fazi je bila mediana sprememba vrednosti eGFR od 96. tedna do 144. tedna pri bolnikih, ki so nadaljevali z zdravljenjem s tenofoviralfenamidom, -1,2 ml/min, v primerjavi s +4,2 ml/min pri bolnikih, ki so v 96. tednu z zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom prešli na zdravljenje s tenofoviralfenamidom.

#### *Spremembe v laboratorijskih testih lipidov v študiji 108 in študiji 110*

V združeni analizi študij 108 in 110 so v obeh skupinah zdravljenja opazili mediane spremembe parametrov lipidov na tešče od izhodišča do 96. tedna. Za bolnike, ki so v 96. tednu prešli na odprto zdravljenje s tenofoviralfenamidom, so spremembe v 96. tednu in 144. tednu od dvojno slepega izhodišča za bolnike, prvotno randomizirane na tenofoviralfenamid in dizoproksiltenofovirat, za skupni holesterol, holesterol v lipoproteinih velike gostote HDL, holesterol v lipoproteinih nizke gostote LDL, trigliceride in skupni holesterol v razmerju do HDL, predstavljene v preglednici 6. V 96. tednu, ob koncu dvojno slepe faze, so v skupini s tenofoviralfenamidom opazili zmanjšanje mediane skupnega holesterola in HDL na tešče ter zvišanje mediane neposrednega LDL in trigliceridov na tešče, medtem ko se je v skupini z dizoproksiltenofoviratom pokazala mediano zmanjšanje vseh parametrov.

V odprti fazi študij 108 in 110, v kateri so bolniki v 96. tednu prešli na odprti tenofoviralfenamid, so bili parametri lipidov v 144. tednu pri bolnikih, ki so ostali na tenofoviralfenamidu, podobni tistim v 96. tednu, medtem ko so pri bolnikih, ki so v 96. tednu prešli z dizoproksiltenofovirata na tenofoviralfenamid, opazili mediano povečanje skupnega holesterola, neposrednega LDL, HDL in trigliceridov na tešče. V odprti fazi je bila mediana (Q1, Q3) sprememba od 96. do 144. tedna v razmerju med skupnim holesterolom in HDL 0,0 (-0,2; 0,4) pri bolnikih, ki so ostali na tenofoviralfenamidu, oz. 0,2 (-0,2; 0,6) pri bolnikih, ki so v 96. tednu prešli z dizoproksiltenofovirata na tenofoviralfenamid.

**Preglednica 6: Mediane spremembe v laboratorijskih testih lipidov od dvojno slepega izhodišča v 96. tednu in 144. tednu za bolnike, ki so v 96. tednu prešli na odprto zdravljenje s tenofoviralfenamidom**

	TAF-TAF (N = 360)		
	Dvojno slepo izhodišče	96. teden	144. teden
	Mediana (1. kvartil, 3. kvartil) (mg/dl)	Mediana sprememba (1. kvartil, 3. kvartil) (mg/dl)	Mediana sprememba (1. kvartil, 3. kvartil) (mg/dl)
Skupni holesterol (na tešče)	185 (166; 210)	0 (-18; 17)	0 (-16; 18)
HDL-holesterol (na tešče)	59 (49; 72)	-5 (-12; 1) <sup>a</sup>	-5 (-12; 2) <sup>b</sup>
LDL-holesterol (na tešče)	113 (95; 137)	6 (-8; 21) <sup>a</sup>	8 (-6; 24) <sup>b</sup>
Trigliceridi (na tešče)	87 (67; 122)	8 (-12; 28) <sup>a</sup>	11 (-11; 40) <sup>b</sup>
Razmerje skupni holesterol glede na HDL	3,1 (2,6; 3,9)	0,2 (0,0; 0,6) <sup>a</sup>	0,3 (0,0; 0,7) <sup>b</sup>
	TDF-TAF (N = 180)		
	Dvojno slepo izhodišče	96. teden	144. teden
	Mediana (1. kvartil, 3. kvartil) (mg/dl)	Mediana sprememba (1. kvartil, 3. kvartil) (mg/dl)	Mediana sprememba (1. kvartil, 3. kvartil) (mg/dl)
Skupni holesterol (na tešče)	189 (163; 215)	-23 (-40; -1) <sup>a</sup>	1 (-17; 20)
HDL-holesterol (na tešče)	61 (49; 72)	-12 (-19; -3) <sup>a</sup>	-8 (-15; -1) <sup>b</sup>
LDL-holesterol (na tešče)	120 (95; 140)	-7 (-25; 8) <sup>a</sup>	9 (-5; 26) <sup>b</sup>
Trigliceridi (na tešče)	89 (69; 114)	-11 (-31; 11) <sup>a</sup>	14 (-10; 43) <sup>b</sup>
Razmerje skupni holesterol glede na HDL	3,1 (2,5; 3,7)	0,2 (-0,1; 0,7) <sup>a</sup>	0,4 (0,0; 1,0) <sup>b</sup>

TAF = tenofoviralfenamid

TDF = dizoproksiltenofovirat

a Vrednost p je bila izračunana iz spremembe od dvojno slepega izhodišča do 96. tedna z Wilcoxonovim preizkusom predznačenih rangov in je bila statistično značilna ( $p < 0,001$ ).

b Vrednost p je bila izračunana iz spremembe od dvojno slepega izhodišča do 144. tedna z Wilcoxonovim preizkusom predznačenih rangov in je bila statistično značilna ( $p < 0,001$ ).

*Odrasli bolniki z virološko supresijo v študiji 4018*

Učinkovitost in varnost tenofoviralfenamida pri odraslih bolnikih z virološko supresijo s kroničnim hepatitisom B temelji na 48-tedenskih podatkih iz randomizirane, dvojno slepe študije, nadzorovane z učinkovino, študije 4018 (N = 243 na tenofoviralfenamidu; N = 245 na dizoproksiltenofoviratu), vključno s podatki bolnikov, ki so sodelovali v odprti fazi študije 4018 od 48. tedna do konca 96. tedna (N = 235 jih je nadaljevalo z zdravljenjem s tenofoviralfenamidom [TAF-TAF]; N = 237 jih je v 48. tednu prešlo z dizoproksiltenofovirata na tenofoviralfenamid [TDF-TAF]).

V študijo 4018 so bili vključeni odrasli bolniki z virološko supresijo s kroničnim hepatitisom B (N = 488), ki so predhodno prejeli vzdrževalni odmerek 245 mg dizoproksiltenofovirata enkrat na dan vsaj 12 mesecev, s HBV DNA < spodnja meja določanja (LLOQ – lower limit of quantification) po oceni lokalnega laboratorija vsaj 12 tednov pred presejanjem in HBV DNA < 20 i.e./ml ob presejanju. Bolniki so bili stratificirani po statusu HBeAg (HBeAg-pozitivni ali HBeAg-negativni) in starosti ( $\geq 50$  ali  $< 50$  let) in randomizirani v razmerju 1 : 1 za prehod na 25 mg tenofoviralfenamida (N = 243) ali nadaljevanje zdravljenja z 245 mg dizoproksiltenofovirata enkrat na dan (N = 245). Povprečna starost je bila 51 let (22 % je bilo  $\geq 60$  let), 71 % je bilo moških, 82 % je bilo Azijcev, 14 % je bilo belcev in 68 % je bilo HBeAg-negativnih. Ob izhodišču je bila mediana trajanja predhodnega zdravljenja z dizoproksiltenofoviratom 220 tednov za tenofoviralfenamid oz. 224 tednov za skupino z dizoproksiltenofoviratom. Predhodno zdravljenje s protivirusnimi zdravili je vključevalo tudi interferon (N = 63), lamivudin (N = 191), adefovirdipivoksilat (N = 185), entekavir (N = 99), telbivudin (N = 48) ali drugo (N = 23). Ob izhodišču je bila povprečna vrednost serumske ALT 27 e./l, mediana eGFR po lestvici Cockcroft-Gault je bila 90,5 ml/min; 16 % bolnikov je imelo v anamnezi cirozo.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež bolnikov z ravnmi HBV DNA v plazmi  $\geq 20$  i.e./ml v 48. tednu (kot je določeno po modificiranemu algoritmu Snapshot FDA ZDA). Dodatni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali delež bolnikov z ravnmi HBV DNA  $< 20$  i.e./ml, normalnimi vrednostmi ALT in normalizacijo vrednosti ALT, izgubo in serokonverzijo HBsAg in izgubo in serokonverzijo HBeAg. Tenofoviralafenamid je bil v 48. tednu neinferioren glede na delež bolnikov s HBV DNA  $\geq 20$  u.e./ml v primerjavi z dizoproksiltenofoviratom, kot je ocenjeno po modificiranemu algoritmu Snapshot FDA ZDA. Izidi zdravljenja (HBV DNA  $< 20$  i.e./ml zaradi pomanjkanja podatkov = odpoved) v 48. tednu so bili med skupinami zdravljenja podobni glede na starost, spol, raso, izhodiščni status HBeAg in vrednosti ALT.

Izidi zdravljenja študije 4018 v 48. tednu in 96. tednu so predstavljeni v preglednici 7 in preglednici 8.

**Preglednica 7: Parametri učinkovitosti HBV DNA v 48. tednu<sup>a,b</sup> in 96. tednu<sup>b,c</sup>**

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	<b>48. teden</b>		<b>96. teden</b>	
<b>HBV DNA <math>\geq 20</math> i.e./ml<sup>b,d</sup></b>	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Razlika zdravljenja <sup>c</sup>	0,0 % (95-% IZ = -1,9 % do 2,0 %)		0,0 % (95-% IZ = -1,9 % do 1,9 %)	
<b>HBV DNA <math>&lt; 20</math> i.e./ml</b>	234 (96,3 %)	236 (96,3 %)	230 (94,7 %)	230 (93,9 %)
Razlika zdravljenja <sup>c</sup>	0,0 % (95-% IZ = -3,7% do 3,7%)		0,9 % (95-% IZ = -3,5 % do 5,2 %)	
<b>Ni viroloških podatkov</b>	8 (3,3 %)	8 (3,3 %)	12 (4,9 %)	14 (5,7 %)
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti in zadnja razpoložljiva vrednost HBV DNA $< 20$ i.e./ml	2 (0,8 %)	0	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov <sup>f</sup> in zadnja razpoložljiva vrednost HBV DNA $< 20$ i.e./ml	6 (2,5 %)	8 (3,3 %)	7 (2,9 %)	11 (4,5 %)
V oknu podatki manjkajo, a uporablja študijsko zdravilo	0	0	2 (0,8 %)	2 (0,8 %)

TDF = dizoproksiltenofovirat

TAF = tenofoviralafenamid

a Okno 48. tedna je bilo med 295. in 378. dnevom (vključno z njima).

b Kot je določeno po modificiranemu algoritmu Snapshot FDA ZDA.

c Odprta faza, okno 96. tedna je med 589. in 840 dnem (vključno z njima).

d Noben bolnik ni zdravljenja prekinil zaradi pomanjkanja učinkovitosti.

e Prilagojeno glede na izhodiščne starostne skupine ( $< 50$ ,  $\geq 50$  let) in izhodiščni stratum statusa HBeAg.

f Vključuje bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov, kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka, npr. umik soglasja, izgubljeni za spremljanje itd.

**Preglednica 8: Dodatni parametri učinkovitosti v 48. tednu in 96. tednu<sup>a</sup>**

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	<b>48. teden</b>		<b>96. teden</b>	
<b>ALT</b>				
Normalna ALT (centralni laboratorij)	89 %	85 %	88 %	91 %
Normalna ALT (AASLD)	79 %	75 %	81 %	87 %
Normalizirana ALT (centralni laboratorij) <sup>b,c,d</sup>	50 %	37 %	56 %	79 %
Normalizirana ALT (AASLD) <sup>e,f,g</sup>	50 %	26 %	56 %	74 %

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	48. teden		96. teden	
<b>Serologija</b>				
Izguba/serološka konverzija HBeAg <sup>h</sup>	8 % / 3 %	6 % / 0	18 % / 5 %	9 % / 3 %
Izguba/serološka konverzija HBsAg	0/0	2 % / 0	2 % / 1 %	2 % / < 1 %

TDF = dizoproksiltenofovirat

TAF = tenofoviralfenamid

a Manjkajoči = analiza odpovedi

b Populacija, uporabljena za analizo normalizacije ALT, je vključevala le bolnike z izhodiščno zgornjo mejo normalne vrednosti (ULN) ALT nad razponom centralnega laboratorija (> 43 e./l za moške, stare od 18 do < 69 let, in > 35 e./l za moške, stare ≥ 69 let; > 34 e./l za ženske, stare od 18 do < 69 let, in > 32 e./l za ženske, stare ≥ 69 let).

c Delež bolnikov v 48. tednu: TAF, 16/32; TDF, 7/19.

d Delež bolnikov v 96. tednu: TAF, 18/32; TDF, 15/19.

e Populacija, uporabljena za analizo normalizacije ALT, je vključevala le bolnike z ALT nad merili ULN združenja AASLD (*American Association of the Study of Liver Diseases*) iz leta 2018 (35 e./l za moške in 25 e./l za ženske) ob izhodišču.

f Delež bolnikov v 48. tednu: TAF, 26/52; TDF, 14/53.

g Delež bolnikov v 96. tednu: TAF, 29/52; TDF, 39/53.

h Populacija, uporabljena za serološko analizo, je vključevala samo bolnike s pozitivnim antigenom (HBeAg) in negativnim ali manjkajočim protitelesom (HBeAb) ob izhodišču.

#### *Spremembe v mineralni gostoti kosti v študiji 4018*

Povprečna odstotna sprememba mineralne gostote kosti od izhodišča do 48. tedna po oceni DXA je bila +1,7 % s tenofoviralfenamidom v primerjavi z -0,1 % z dizoproksiltenofoviratom na ledveni hrbtenici in +0,7 % v primerjavi z -0,5 % na celotnem kolku. Zmanjšanje mineralne gostote kosti, večje kot 3 % na ledveni hrbtenici, je v 48. tednu imelo 4 % bolnikov na tenofoviralfenamidu in 17 % bolnikov na dizoproksiltenofoviratu. Zmanjšanje mineralne gostote kosti, večje kot 3 % na celotnem kolku, je v 48. tednu imelo 2 % bolnikov na tenofoviralfenamidu in 12 % bolnikov na dizoproksiltenofoviratu.

V odprti fazi je bila povprečna odstotna sprememba mineralne gostote kosti od izhodišča do 96. tedna pri bolnikih, ki so nadaljevali z zdravljenjem s tenofoviralfenamidom, + 2,3 % na ledveni hrbtenici in +1,2 % na celotnem kolku, v primerjavi s +1,7 % na ledveni hrbtenici in +0,2 % na celotnem kolku pri tistih, ki so v 48. tednu z dizoproksiltenofovirata prešli na tenofoviralfenamid.

#### *Spremembe delovanja ledvic v laboratorijskih preiskavah v študiji 4018*

Mediana sprememba eGFR od izhodišča do 48. tedna je bila po metodi Cockcroft-Gault +2,2 ml na minuto v skupini s tenofoviralfenamidom in -1,7 ml na minuto pri tistih, ki so prejeli dizoproksiltenofovirat. V 48. tednu je bilo opaženo mediano povečanje serumskega kreatinina glede na izhodišče med bolniki, randomiziranimi za nadaljnje zdravljenje z dizoproksiltenofoviratom (0,01 mg/dl) v primerjavi s tistimi, ki so prešli na tenofoviralfenamid, z medianim zmanjšanjem glede na izhodišče (-0,01 mg/dl).

V odprti fazi je bila mediana sprememba eGFR od izhodišča do 96. tedna pri bolnikih, ki so ostali na tenofoviralfenamidu, 1,6 ml/min, v primerjavi s +0,5 ml/min pri bolnikih, ki so v 48. tednu prešli z dizoproksiltenofovirata na tenofoviralfenamid. Mediana sprememba serumskega kreatinina od izhodišča do 96. tedna je bila -0,02 mg/dl pri tistih, ki so ostali na tenofoviralfenamidu, v primerjavi z -0,01 mg/dl pri tistih, ki so v 48. tednu prešli z dizoproksiltenofovirata na tenofoviralfenamid.

#### *Spremembe v laboratorijskih testih lipidov v študiji 4018*

Spremembe od dvojno slepega izhodišča do 48. tedna in 96. tedna za skupni holesterol, HDL-holesterol, LDL-holesterol, trigliceride in skupni holesterol v razmerju do HDL so predstavljene v preglednici 9.

**Preglednica 9: Mediane spremembe v laboratorijskih testih lipidov v 48. tednu in 96. tednu**

	<b>TAF (N = 236)</b>	<b>TAF (N = 226)</b>	<b>TAF-TAF (N = 220)</b>	<b>TDF (N = 230)</b>	<b>TDF (N = 222)</b>	<b>TDF-TAF (N = 219)</b>
	<b>Izhodišče</b>	<b>48. teden</b>	<b>96. teden</b>	<b>Izhodišče</b>	<b>48. teden</b>	<b>96. teden</b>
	(1. kvartil, 3. kvartil) (mg/dl)	Mediana sprememba <sup>a</sup> (1. kvartil, 3. kvartil) (mg/dl)	Mediana sprememba (1. kvartil, 3. kvartil) (mg/dl)	(1. kvartil, 3. kvartil) (mg/dl)	Mediana sprememba <sup>a</sup> (1. kvartil, 3. kvartil) (mg/dl)	Mediana sprememba (1. kvartil, 3. kvartil) (mg/dl)
Skupni holesterol (na tešče)	166 (147; 189)	19 (6; 33)	16 (3; 30)	169 (147; 188)	-4 (-16; 8)	15 (1; 28)
HDL-holesterol (na tešče)	48 (41; 56)	3 (-1; 8)	4 (-1; 10)	48 (40; 57)	-1 (-5; 2)	4 (0; 9)
LDL-holesterol (na tešče)	102 (87; 123)	16 (5; 27)	17 (6; 28)	103 (87; 120)	1 (-8; 12)	14 (3; 27)
Trigliceridi (na tešče) <sup>b</sup>	90 (66; 128)	16 (-3; 44)	9 (-8; 28)	89 (68; 126)	-2 (-22; 18)	8 (-8; 38)
Razmerje skupni holesterol glede na HDL	3,4 (2,9; 4,2)	0,2 (-0,1; 0,5)	0,0 (-0,3; 0,3)	3,4 (2,9; 4,2)	0,0 (-0,3; 0,3)	0,0 (-0,3; 0,3)

TDF = dizoproksiltenofovirat

TAF = tenofovirafenamid

- a Vrednost p je bila v 48. tednu izračunana za razliko med skupinama TAF in TDF z Wilcoxonovim preizkusom predznačenih rangov in je bila statistično značilna ( $p < 0,001$ ) za mediane spremembe (1. kvartil, 3. kvartil) od izhodišča za skupni holesterol, HDL-holesterol, LDL-holesterol, trigliceride in razmerje skupni holesterol glede na HDL.
- b Število bolnikov za trigliceride (na tešče) za skupino TAF je bilo ob izhodišču  $N = 235$ , v 48. tednu  $N = 225$  in v 96. tednu  $N = 218$  za skupino TAF-TAF.

Ledvična in/ali jetrna okvara v študiji 4035

Študija 4035 je bila odprta klinična študija za oceno učinkovitosti in varnosti prehoda z drugega protivirusnega režima na tenofovirafenamid pri bolnikih z virološko supresijo z okužbo s HBV. Del A študije je vključeval bolnike z zmerno do hudo ledvično okvaro (vrednost eGFR po metodi Cockcroft-Gault od 15 do 59 ml/min; kohorta 1,  $N = 78$ ) ali ESRD (eGFR po metodi Cockcroft-Gault  $< 15$  ml/min) na hemodializi (kohorta 2,  $N = 15$ ). Del B študije je vključeval bolnike ( $N = 31$ ) z zmerno ali hudo jetrno okvaro (razred B ali C po Child-Pughu ob presejanju ali z vrednostjo CPT  $\geq 7$  v anamnezi in katero koli vrednostjo CPT  $\leq 12$  ob presejanju).

Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov s HBV DNA  $< 20$  i.e./ml v 24. tednu. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti v 24. in 96. tednu so vključevali delež bolnikov s HBV DNA  $< 20$  i.e./ml in zaznanim/nezaznanim ciljem (tj.  $< \text{LLOD}$ ), delež bolnikov z biokemičnim odzivom (normalna vrednost ALT in normalizirana vrednost ALT), delež bolnikov s serološkim odzivom (izguba HBsAg in serokonverzija v anti-HB in izguba HBeAg in serokonverzija v anti-HBe pri HBeAg-pozitivnih bolnikih) ter spremembo vrednosti CPT od izhodišča in rezultata modela za jetrno bolezen v končni fazi (MELD - *Model for End Stage Liver Disease*) za bolnike z jetrno okvaro v delu B.

*Odrasli bolniki z ledvično okvaro v študiji 4035, del A*

Ob izhodišču je imelo 98 % (91/93) bolnikov v delu A HBV DNA  $< 20$  i.e./ml, 66 % (61/93) pa je imelo nezaznavno raven HBV DNA. Mediana starost je bila 65 let, 74 % je bilo moških, 77 % je bilo Azijcev, 16 % je bilo belcev in 83 % je bilo HBeAg-negativnih. Najpogosteje uporabljena peroralna protivirusna zdravila za HBV so vključevala dizoproksiltenofovirat ( $N = 58$ ), lamivudin ( $N = 46$ ), adefovirdipivoksilat ( $N = 46$ ) in entekavir ( $N = 43$ ). Ob izhodišču je imelo 97 % oz. 95 % bolnikov vrednost ALT  $\leq \text{ULN}$  na podlagi meril centralnega laboratorija oz. meril 2018 AASLD; mediana vrednost eGFR po Cockcroft-Gaultu je bila 43,7 ml/min (45,7 ml/min v kohorti 1 oz. 7,32 ml/min v kohorti 2); 34 % bolnikov je imelo v anamnezi cirozo.

Izidi zdravljenj študije 4035, del A, v 24. in 96. tednu so predstavljeni v preglednici 10.

**Preglednica 10: Parametri učinkovitosti za bolnike z ledvično okvaro v 24. in 96. tednu**

	Kohorta 1 <sup>a</sup> (N = 78)		Kohorta 2 <sup>b</sup> (N = 15)		Skupaj (N = 93)	
	24. teden	96. teden	24. teden	96. teden	24. teden	96. teden <sup>d</sup>
<b>HBV DNA<sup>c</sup></b>						
HBV DNA < 20 i.e./ml	76/78 (97,4 %)	65/78 (83,3 %)	15/15 (100,0 %)	13/15 (86,7 %)	91/93 (97,8 %)	78/93 (83,9 %)
<b>ALT<sup>c</sup></b>						
Normalna vrednost ALT (centralni laboratorij)	72/78 (92,3 %)	64/78 (82,1 %)	14/15 (93,3 %)	13/15 (86,7 %)	86/93 (92,5 %)	77/93 (82,8 %)
Normalna vrednost ALT (AASLD) <sup>e</sup>	68/78 (87,2 %)	58/78 (74,4 %)	14/15 (93,3 %)	13/15 (86,7 %)	82/93 (88,2 %)	71/93 (76,3 %)

- a. Del A, kohorta 1, je vključeval bolnike z zmerno ali hudo ledvično okvaro  
b. Del A, kohorta 2, je vključeval bolnike z ESRD na hemodializi  
c. Manjka = analiza odpovedi  
d. Denominator vključuje 12 bolnikov (11 za kohorto 1 in 1 za kohorto 2), ki so predčasno prekinili uporabo študijskega zdravila.  
e. Merila Ameriškega združenja študij jetrnih bolezni 2018 (AASLD - *American Association of the Study of Liver Diseases*)

**Odrasli bolniki z jetrno okvaro v študiji 4035, del B**

Ob izhodišču je imelo 100 % (31/31) bolnikov v delu B izhodiščno vrednost HBV DNA < 20 i.e./ml, 65 % (20/31) PA je imelo nezaznavno raven HBV DNA. Mediana starost je bila 57 let (19 % ≥ 65 let), 68 % je bilo moških, 81 % je bilo Azijcev, 13 % je bilo belcev in 90 % je bilo HBeAg-negativnih.

Najpogosteje uporabljena peroralna protivirusna zdravila za HBV so vključevala dizoproksiltenofovirat (N = 21), lamivudin (N = 14), entekavir (N = 14) in adefovirdipivoksilat (N = 10). Ob izhodišču je imelo 87 % oz. 68 % bolnikov vrednosti ALT ≤ ULN na podlagi meril centralnega laboratorija oz. meril 2018 AASLD; mediana vrednost eGFR po Cockcroft-Gaultu je bila 98,5 ml/min; 97 % bolnikov je imelo cirozo v anamnezi, mediani rezultat (razpon) CPT je bil 6 (5–10) in mediani rezultat (razpon) rezultata MELD je bil 10 (6–17).

Izidi zdravljenja študije 4035, del B, v 24. in 96. tednu so predstavljeni v preglednici 11.

**Preglednica 11: Parametri učinkovitosti za bolnike z jetrno okvaro v 24. in 96. tednu**

	Del B (N = 31)	
	24. teden	96. teden <sup>b</sup>
<b>HBV DNA<sup>a</sup></b>		
HBV DNA < 20 i.e./ml	31/31 (100,0 %)	24/31 (77,4 %)
<b>ALT<sup>a</sup></b>		
Normalna vrednost ALT (centralni laboratorij)	26/31 (83,9 %)	22/31 (71,0 %)
Normalna vrednost ALT (AASLD) <sup>c</sup>	25/31 (80,6 %)	18/31 (58,1 %)
<b>Rezultat CPT in MELD</b>		
Srednja sprememba rezultata CPT od izhodišča (SD)	0 (1,1)	0 (1,2)
Srednja sprememba rezultata MELD od izhodišča (SD)	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;

MELD = model za jetrno bolezen v končni fazi (*Model for End-Stage Liver Disease*)

- a. Manjka = analiza odpovedi  
b. Denominator vključuje 6 bolnikov, ki so predčasno prekinili uporabo študijskega zdravila  
c. Merila Ameriškega združenja študij jetrnih bolezni 2018 (AASLD - *American Association of the Study of Liver Diseases*)

### *Spremembe v lipidih v laboratorijskih testih v študiji 4035*

Majhno mediano povečanje od izhodišča do 24. in 96. tedna v vrednosti skupnega holesterola, HDL-holesterola, LDL-holesterola, trigliceridov in skupnega holesterola glede na razmerje HDL med bolniki z ledvično ali jetrno okvaro so skladne s primerjanimi rezultati, pridobljenimi v drugih študijah, ki vključujejo prehod na tenofoviralfenamid (glejte poglavje 5.1 za študije 108, 110 in 4018), medtem ko so zmanjšanje vrednosti od izhodišča za skupni holesterol, LDL-holesterol, trigliceride in razmerja skupni holesterol glede na HDL opazili pri bolnikih z ESRD na hemodializi v 24. in 96. tednu.

### Pediatrična populacija

V študiji 1092 so ocenili varnost in učinkovitost tenofoviralfenamida v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji pri bolnikih, okuženih s HBV, ki predhodno še niso bili zdravljeni in ki so bili predhodno že zdravljeni, starih od 12 do < 18 let, s telesno maso  $\geq 35$  kg (kohorta 1; N = 47 tenofoviralfenamid, N = 23 placebo), in od 6 do < 12 let, s telesno maso  $\geq 25$  kg (kohorta 2, skupina 1; N = 12 tenofoviralfenamid, N = 6 placebo). Bolniki so bili randomizirani na prejemanje tenofoviralfenamida ali ustreznega placeba enkrat na dan. Izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolezni HBV so bile med skupinama zdravljenja primerljive; 58 % je bilo moških, 66 je bilo Azijcev, 25 % je bilo belcev; 7 % je imelo genotip A, 23 % genotip B, 24 % genotip C in 44 % genotip D. V celoti jih je bilo 99 % pozitivnih za HBeAg. Ob izhodišču je bila mediana raven HBV DNA  $8,1 \log_{10}$  i.e./ml, povprečna raven ALT 107 e./l in mediana raven HBsAg  $4,5 \log_{10}$  i.e./ml. Predhodna zdravljenja so vključevala peroralna protivirusna zdravila (23 %), vključno z entekavirjem (N = 10), lamivudinom (N = 12) in dizoproksiltenofoviratom (N = 3), in/ali interferone (15 %). Po 24-tedenskem prejemanju dvojno slepega zdravljenja (tenofoviralfenamid ali placebo) so bolniki brez prekinitve zdravljenja prešli na odprto prejemanje tenofoviralfenamida.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež bolnikov z ravnmi HBV DNA v plazmi  $< 20$  i.e./ml v 24. tednu. Dodatni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali spremembo od izhodišča v ravneh HBV DNA in ALT, normalizacijo ALT, izgubo in serokonverzijo HBeAg ter izgubo in serokonverzijo HBsAg.

Izidi zdravljenja študije 1092 v 24. tednu in 48. tednu so predstavljeni v preglednici 12 in preglednici 13.

**Preglednica 12: Parametri učinkovitosti za pediatrične bolnike v 24. tednu**

	TAF			Placebo		
	Kohorta 1 (N = 47)	Kohorta 2, skupina 1 (N = 12)	Skupaj (N = 59)	Kohorta 1 (N = 23)	Kohorta 2, skupina 1 (N = 6)	Skupaj (N = 29)
<b>HBV DNA</b>						
HBV DNA < 20 i.e./ml <sup>a</sup>	10/47 (21 %)	1/12 (8 %)	11/59 (19 %)	0/23 (0 %)	0/6 (0 %)	0/29 (0 %)
Povprečna (SD) sprememba od izhodišča v ravneh HBV DNA (log <sub>10</sub> i.e./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)
<b>ALT</b>						
Mediana (Q1, Q3) sprememba od izhodišča v ravneh ALT (e./l)	-32,0 (-63,0; -13,0)	-29,0 (-81,0; -5,5)	-32,0 (-65,0; -7,0)	1,0 (-10,0; 25,0)	-12,0 (-22,0; -2,0)	-2,5 (-15,0; 22,0)
Normalizirana ALT (centralni laboratorij) <sup>a,b</sup>	28/42 (67 %)	7/10 (70 %)	35/52 (67 %)	1/21 (5 %)	0/6	1/27 (4 %)
Normalizirana ALT (AASLD) <sup>a,c,d</sup>	20/46 (44 %)	5/10 (50 %)	25/56 (45 %)	0/22	0/6	0/28 (0 %)
<b>Serologija<sup>e</sup></b>						
Izguba in serokonverzija HBeAg <sup>a,f</sup>	3/46 (7 %)	1/12 (8 %)	4/58 (7 %)	1/23 (4 %)	0/6 (0 %)	1/29 (3 %)

TAF = tenofoviralafenamid

a. Manjkajoči = analiza odpovedi

b. Populacija, uporabljena za analizo normalizacije ALT, je vključevala le bolnike z izhodiščno zgornjo mejo normale vrednosti (ULN) ALT nad razponom centralnega laboratorija. ULN ALT centralnega laboratorija so naslednje: 34 e./l za ženske, stare 2 leti ali več, oziroma moške, stare 1–9 let, ter 43 e./l za moške, starejše od 9 let.

c. Populacija, uporabljena za analizo normalizacije ALT, je vključevala samo bolnike z vrednostjo ALT nad ULN po kriterijih AASLD (30 e./l za moške in ženske na podlagi razpona za pediatrične udeležence) ob izhodišču.

d. Kriteriji Ameriškega združenja za preučevanje boleznij jeter (AASLD - *American Association of the Study of Liver Diseases*).

e. V nobeni skupini pri nobenem bolniku v 24. tednu ni prišlo do izgube ali serokonverzije HBsAg.

f. Populacija, uporabljena za analizo serologije, je vključevala le bolnike s pozitivnim antigenom (HBeAg) in negativnim ali manjkajočim protitelesom (HBeAb) ob izhodišču.



**Preglednica 13: Parametri učinkovitosti za pediatrične bolnike v 48. tednu**

	TAF			Prehod s placebo na TAF		
	Kohorta 1 (N = 47)	Kohorta 2, skupina 1 (N = 12)	Skupaj (N = 59)	Kohorta 1 (N = 23)	Kohorta 2, skupina 1 (N = 6)	Skupaj (N = 29)
<b>HBV DNA</b>						
HBV DNA < 20 i.e./ml <sup>a</sup>	19/47 (40 %)	3/12 (25 %)	22/59 (37 %)	5/23 (22 %)	1/6 (17 %)	6/29 (21 %)
Povprečna (SD) sprememba od izhodišča v ravneh HBV DNA (log <sub>10</sub> i.e./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)
<b>ALT</b>						
Mediana (Q1, Q3) sprememba od izhodišča v ravneh ALT (e./l)	-38,0 -70,0; -12,0)	-30,0 (-82,0; -2,5)	-37,0 (-70,0; -8,0)	-26,0 (-55,0; -9,0)	-30,5 (-53,0; -12,0)	-26 (-54,0; -12,0)
Normalizirana ALT (centralni laboratorij) <sup>a,b</sup>	33/42 (79 %)	7/10 (70 %)	40/52 (77 %)	13/21 (62 %)	4/6 (67 %)	17/27 (63 %)
Normalizirana ALT (AASLD) <sup>a,c,d</sup>	25/46 (54 %)	5/10 (50 %)	30/56 (54 %)	9/22 (41 %)	2/6 (33 %)	11/28 (39 %)
<b>Serologija<sup>e</sup></b>						
Izguba in serokonverzija HBeAg <sup>a,f</sup>	7/46 (15 %)	3/12 (25 %)	10/58 (17 %)	2/23 (9 %)	0/6 (0 %)	2/29 (7 %)

TAF = tenofoviralafenamid

- Manjkajoči = analiza podpovedi
- Populacija, uporabljena za analizo normalizacije ALT, je vključevala le bolnike z izhodiščno zgornjo mejo normale vrednosti (ULN) ALT nad razponom centralnega laboratorija. ULN ALT centralnega laboratorija so naslednje: 34 e./l za ženske, stare 2 leti ali več, oziroma moške, stare 1-9 let, ter 43 e./l za moške, starejše od 9 let.
- Populacija, uporabljena za analizo normalizacije ALT, je vključevala samo bolnike z vrednostjo ALT nad ULN po kriterijih AASLD (30 e./l za moške in ženske na podlagi razpona za pediatrične udeležence) ob izhodišču.
- Kriteriji Ameriškega združenja za preučevanje bolezni jeter (AASLD - *American Association of the Study of Liver Diseases*).
- V nobeni skupini pri nobenem bolniku v 24. tednu ni prišlo do izgube ali serokonverzije HBeAg.
- Populacija, uporabljena za analizo serologije, je vključevala le bolnike s pozitivnim antigenom (HBeAg) in negativnim ali manjkajočim protitelesom (HBeAb) ob izhodišču.

#### *Spremembe mineralne gostote kosti v študiji 1092*

Med bolniki, zdravljenimi s tenofoviralafenamidom oziroma placebom, je bilo povprečno odstotno povečanje BMD od izhodišča do 24. tedna +1,6 % (N = 48) oziroma +1,9 % (N = 23) za ledveno hrbtenico ter +1,9 % (N = 50) oziroma +2,0 % (N = 23) za celotno telo. V 24. tednu so bile povprečne spremembe Z-vrednosti BMD od izhodišča v skupini s tenofoviralafenamidom oziroma placebom +0,01 oziroma -0,07 za ledveno hrbtenico ter -0,04 oziroma -0,04 za celotno telo.

Pri bolnikih, ki so ostali na tenofoviralafenamidu, je bilo v odprti fazi povprečno odstotno povečanje BMD od izhodišča do 48. tedna za ledveno hrbtenico +3,8 % (N = 52), za celotno telo pa +3,0 % (N = 54), v primerjavi s +2,8 % (N = 27) oziroma +3,7 % (N = 27) pri tistih, ki so v 24. tednu prešli s placeba na tenofoviralafenamid. Pri bolnikih, ki so ostali na tenofoviralafenamidu, so bile v 48. tednu povprečne spremembe Z-vrednosti BMD od izhodišča za ledveno hrbtenico -0,05, za celotno telo pa -0,15, v primerjavi z -0,12 oziroma -0,07 pri tistih, ki so prešli na tenofoviralafenamid.

Zmanjšanja BMD za 4 % ali več v ledveni hrbtenici in po celotnem telesu v 24. tednu in 48. tednu so predstavljena v preglednici 14.

**Preglednica 14: Zmanjšanja mineralne gostote kosti za 4 % ali več pri pediatričnih bolnikih v 24. in 48. tednu (nabor za analizo DXA za celotno telo/ledveno hrbtenico)**

	TAF			Prehod s placebo na TAF v 24. tednu		
	Kohorta 1 (N = 44 <sup>a</sup> )	Kohorta 2, skupina 1 (N = 12)	Skupaj (N = 56)	Kohorta 1 (N = 21)	Kohorta 2, skupina 1 (N = 6)	Skupaj (N = 27)
<b>24. teden</b>						
Vsaj 4-% zmanjšanje po celotnem telesu <sup>b</sup>	0/39	1/11 (9,1 %)	1/50 (2,0 %)	0/18	0/5	0/23
Vsaj 4-% zmanjšanje v ledveni hrbtenici <sup>c</sup>	0/37	3/11 (27,3 %)	3/48 (6,3 %)	0/18	0/5	0/23
<b>48. teden</b>						
Vsaj 4-% zmanjšanje po celotnem telesu <sup>b</sup>	1/42 (2,4 %)	0/12	1/54 (1,9 %)	1/21 (4,8 %)	0/6	1/27 (3,7 %)
Vsaj 4-% zmanjšanje v ledveni hrbtenici <sup>c</sup>	0/40	2/12 (16,7 %)	2/52 (3,8 %)	0/21	1/6 (16,7 %)	1/27 (3,7 %)

TAF = tenofoviralafenamid

Denominator je število bolnikov z nemanjkajočimi vrednostmi po izhodišču.

- N = 42 v naboru za analizo DXA za ledveno hrbtenico v kohorti 1 s TAF
- V nabor za analizo DXA za celotno telo so bili vključeni samo bolniki z nemanjkajočo izhodiščno vrednostjo mineralne gostote kosti za celotno telo.
- V nabor za analizo DXA za ledveno hrbtenico so bili vključeni samo bolniki z nemanjkajočo izhodiščno vrednostjo mineralne gostote kosti za ledveno hrbtenico.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po peroralnem dajanju tenofoviralafenamida na tešče odraslim bolnikom s kroničnim hepatitisom B je bila najvišja koncentracija tenofoviralafenamida v plazmi opažena približno 0,48 ur po odmerku.

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize 3. faze pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B je bil povprečni AUC<sub>0-24</sub> v stanju dinamičnega ravnovesja za tenofoviralafenamid (N = 698) 0,22 µg•h/ml, za tenofovir (N = 856) pa 0,32 µg•h/ml. Vrednost C<sub>max</sub> v stanju dinamičnega ravnovesja je bila za tenofoviralafenamid 0,18 µg/ml, za tenofovir pa 0,02 µg/ml. Glede na pogoje na tešče je dajanje enega odmerka tenofoviralafenamida z obrokom z visoko vsebnostjo maščob povzročil 65-odstotno povečanje izpostavljenosti tenofoviralafenamidu.

### Porazdelitev

Vezava tenofoviralafenamida na človeške plazemske beljakovine v vzorcih, zbranih med kliničnimi študijami, je bila približno 80 %. Vezava tenofovirja na človeške plazemske beljakovine je bila manj kot 0,7 % in je neodvisna od koncentracij za razpon 0,01–25 µg/ml.

### Biotransformacija

Presnova je glavna pot izločanja tenofoviralafenamida pri ljudeh in znaša > 80 % peroralnega odmerka. Študije *in vitro* so pokazale, da se tenofoviralafenamid presnavlja v tenofovir (glavni presnovek) s karboksilesterazo-1 v hepatocitih; in s katepsinom A v perifernih mononuklearnih krvnih celicah (PBMC) in makrofagih. *In vivo* se tenofoviralafenamid v celicah hidrolizira v tenofovir (glavni presnovek), ki se fosforilizira v aktivni presnovek, tenofovir difosfat.

*In vitro* se tenofoviralafenamid ne presnavlja s CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6. Tenofoviralafenamid se minimalno presnavlja s CYP3A4.

## Izločanje

Ledvično izločanje nespremenjenega tenofoviralafenamida je manj pomembna pot z < 1 % odmerka, izločenega v urinu. Tenofoviralafenamid se pretežno izloča po presnovi v tenofovir.

Tenofoviralafenamid ima mediani razpolovni čas v plazmi 0,51 ur, tenofovir pa 32,37 ur. Tenofovir se iz telesa izloča z ledvicami s pomočjo glomerularne filtracije in aktivnega tubularnega izločanja.

## Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenosti tenofoviralafenamidu so sorazmerne z odmerkom v razponu odmerka od 8 mg do 125 mg.

## Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

### *Starost, spol in etnična pripadnost*

Klinično pomembnih farmakokinetičnih razlik glede starosti ali etnične pripadnosti niso opredelili. Farmakokinetične razlike glede na spol niso bile upoštevane kot klinično pomembne.

### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter so bile skupne koncentracije tenofoviralafenamida in tenofovirja v plazmi manjše kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Po korekciji za vezavo beljakovin so bile koncentracije nevezanega (prostega) tenofoviralafenamida v plazmi pri hudi okvari jeter in normalnem delovanju jeter podobne.

### *Ledvična okvara*

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tenofoviralafenamida ali tenofovirja med zdravimi osebami in bolniki s hudo okvaro ledvic (ocenjen CrCl > 15, a < 30 ml/min) v študijah tenofoviralafenamida niso opazili (preglednica 15).

Izpostavljenosti tenofovirju pri bolnikih z ESRD (ocenjeni očistek kreatinina < 15 ml/min) na kronični hemodializi, ki so prejeli tenofoviralafenamid (N = 5), so bile bistveno večje kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (preglednica 15). Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tenofoviralafenamida pri bolnikih z ESRD na kronični hemodializi v primerjavi s tistimi z normalnim delovanjem ledvic niso opazili.

## **Preglednica 15: Farmakokinetika tenofoviralafenamida in njegovega presnovka tenofovirja pri bolnikih z ledvično okvaro v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic**

	AUC (µg•uro na ml) Povprečje (KV %)		
	Normalno delovanje ledvic ≥ 90 ml na minuto (N = 13) <sup>b</sup>	Huda okvara ledvic 15–29 ml na minuto (N = 14) <sup>b</sup>	ESRD na hemodializi < 15 ml na minuto (N = 5) <sup>c</sup>
Ocenjen očistek kreatinina <sup>a</sup>			
Tenofoviralafenamid	0,27 (49,2) <sup>d</sup>	0,51 (47,3) <sup>d</sup>	0,30 (26,7) <sup>e</sup>
Tenofovir	0,34 (27,2) <sup>d</sup>	2,07 (47,1) <sup>d</sup>	18,8 (30,4) <sup>f</sup>

KV – Koeficient variacije

a Po metodi Cockcroft-Gault.

b FK ocenjena na podlagi enega odmerka tenofoviralafenamida 25 mg pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in pri bolnikih s hudo ledvično okvaro v študiji GS-US-120-0108.

c FK ocenjena pred hemodializo po odmerjanju več odmerkov tenofoviralafenamida 25 mg pri 5 bolnikih, okuženih s HBV, v študiji GS-US-320-4035. Ti bolniki so imeli mediano izhodiščno vrednost eGFR po lestvici Cockcroft-Gault 7,2 ml/min (razpon od 4,8 do 12,0).

d AUC<sub>inf</sub>.

e AUC<sub>last</sub>.

f AUC<sub>tau</sub>.

### Pediatrična populacija

Farmakokinetiko tenofoviralafenamida in njegovega presnovka tenofovirja v stanju dinamičnega ravnovesja so ocenili pri pediatričnih bolnikih, okuženih s HBV, starih od 12 do < 18 let, s telesno maso  $\geq 35$  kg, in od 6 do < 12 let, s telesno maso  $\geq 25$  kg (preglednica 16).

#### **Preglednica 16: Farmakokinetika tenofoviralafenamida in njegovega presnovka tenofovirja pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do < 18 let, in odraslih**

Povprečje parametra (KV%)	Stari od 6 do < 12 let, s telesno maso $\geq 25$ kg <sup>a</sup>		Stari od 12 do < 18 let, s telesno maso $\geq 35$ kg <sup>a</sup>		Odrasli <sup>b</sup>	
	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir
C <sub>max</sub> (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 <sub>tau</sub> (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 <sub>trough</sub> (µg/ml)	n/v	0,010 (29,5)	n/v	0,009 (25,6)	n/v	0,011 (33,0)

KV = koeficient variacije; TAF = tenofoviralafenamid; n/v = ne velja za ta primer

a. Parametri, izpeljani iz populacijske farmakokinetike iz študije 1092 (stari od 6 do < 12 let, s telesno maso  $\geq 25$  kg, N = 12; stari od 12 do < 18 let, s telesno maso  $\geq 35$  kg, N = 47).

b. Parametri, izpeljani iz populacijske farmakokinetike iz študij 108 in 110 (TAF: N = 698, tenofovir: N = 856).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinične študije pri podganah in psih so pokazale, da sta primarna ciljna organa toksičnosti kosti in ledvice. Toksičen vpliv na kosti so opazili kot zmanjšano mineralno gostoto kosti pri podganah in psih pri izpostavljenosti tenofovirju, ki so bile vsaj štirikrat večje kot izpostavljenost, pričakovana pri dajanju tenofoviralafenamida. Minimalna infiltracija histiocitov je bila prisotna v očesu psov pri izpostavljenosti tenofoviralafenamidu približno 4-krat in pri tenofovirju 17-krat večja od pričakovane po dajanju tenofoviralafenamida.

V običajnih testih genotoksičnosti tenofoviralafenamid ni bil mutagen ali klastogen.

Zaradi manjše izpostavljenosti tenofovirju pri podganah in miših po dajanju tenofoviralafenamida v primerjavi z dizoproksiltenofoviratom so študije kancerogenosti in peri- ter postnatalne študije pri podganah izvedli samo z dizoproksiltenofoviratom. Običajne študije kancerogenega potenciala z dizoproksiltenofoviratom (v obliki fumarata) in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja z dizoproksiltenofoviratom (v obliki fumarata) ali tenofoviralafenamida ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih niso pokazale učinka na parametre parjenja, plodnosti, brejosti in ploda. Vendar pa je dizoproksiltenofovirat zmanjšal indeks viabilnosti in telesno maso mladičev v peri- in postnatalni študiji toksičnosti pri odmerkih, toksičnih za mater. Dolgotrajna študija peroralne kancerogenosti pri miših je pokazala majhno incidenco tumorjev dvanajsternika, kar je verjetno povezano z velikimi lokalnimi koncentracijami v prebavilih pri visokih odmerkih 600 mg/kg/dan. Mehanizem nastajanja tumorjev pri miših in možen pomen za človeka nista znana.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza (E460(i))  
premreženi natrijev karmelozat (E468)  
magnezijev stearat (E470b)

#### Filmska obloga

polivinilalkohol (E1203)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol (E1521)  
smukec (E553b)  
rumeni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastenke shranjujte tesno zaprto.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE - *high density polyethylene*) s polipropilensko, za otroke varno zaporko z neprekinjeno nitko, obloženo z indukcijsko aktivirano aluminijasto folijo. Ena plastenka vsebuje sušilno sredstvo s silikagelom in poliestrsko vato.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: zunanja škatla, ki vsebuje 1 HDPE plastenko s 30 filmsko obloženimi tabletami in škatle z 90 (3 HDPE plastenke po 30) filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/16/1154/001

EU/1/16/1154/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 09. januar 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 16. december 2021

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).



**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**OZNAČEVANJE NA NALEPKI HDPE PLASTENKE IN ŠKATLI**

**1. IME ZDRAVILA**

Vemlidy 25 mg filmsko obložene tablete  
tenofoviralafenamid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje tenofoviralafenamidjev fumarat, kar ustreza 25 mg tenofoviralafenamida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo monohidrat. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet

90 (3 HDPE platenke po 30) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/16/1154/001 30 filmsko obloženih tablet  
EU/1/16/1154/002 90 (3 HDPE platenke po 30) filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Vemlidy [samo zunanja ovojnina]

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC {številk}  
SN {številk}  
NN {številk}

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Vemlidy 25 mg filmsko obložene tablete tenofoviralfenamid

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vemlidy in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vemlidy
3. Kako jemati zdravilo Vemlidy
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vemlidy
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

**Če je bilo zdravilo Vemlidy predpisano vašemu otroku, pomeni, da se vse informacije v teh navodilih nanašajo na vašega otroka (v tem primeru berite »vaš otrok« namesto »vi«).**

#### 1. Kaj je zdravilo Vemlidy in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Vemlidy vsebuje učinkovino *tenofoviralfenamid*. To je *protivirusno zdravilo*, znano kot *nukleotidni zaviralec reverzne transkriptaze (NtRTI - nucleotide reverse transcriptase inhibitor)*.

Zdravilo Vemlidy se uporablja za **zdravljenje kroničnega (dolgotrajnega) hepatitisa B** pri odraslih in otrocih, starih 6 let ali več, s telesno maso vsaj 25 kg. Hepatitis B je okužba, ki vpliva na jetra, in jo povzroča virus hepatitisa B. Pri bolnikih s hepatitisom B to zdravilo nadzoruje okužbo tako, da prepreči razmnoževanje virusa.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vemlidy

**Ne jemljite zdravila Vemlidy:**

- **če ste alergični** na tenofoviralfenamid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

→ Če to velja za vas, **ne jemljite zdravila Vemlidy in se takoj posvetujte z zdravnikom.**

#### Opozorila in previdnostni ukrepi

- **Poskrbite, da hepatitisa B ne boste prenesli na druge ljudi.** Kljub jemanju tega zdravila lahko še vedno okužite druge. To zdravilo ne zmanjša tveganja za prenos hepatitisa B na druge s spolnim odnosom ali kontaminacijo s krvjo. Še naprej morate z ustreznimi ukrepi poskrbeti, da to preprečite. Z zdravnikom se posvetujte o ustreznih ukrepih, s katerimi boste preprečili prenos okužbe na druge.

- **Povejte svojemu zdravniku, če imate bolezen jeter v anamnezi.** Pri bolnikih z boleznijo jeter, ki se zdravijo zaradi hepatitisa B s protivirusnim zdravilom, je tveganje za hude in potencialno smrtne zaplete jeter večje. Vaš zdravnik bo morda moral redno izvajati krvne preiskave, s katerimi bo spremljal delovanje vaših jeter.
- **Če imate bolezen ledvic ali testi pred zdravljenjem ali med njim pokažejo, da imate težave z ledvicami, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.** Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vemlidy in med njim bo morda zdravnik opravil krvne ali urinske preiskave, s katerimi bo spremljal delovanje vaših ledvic.
- **Posvetujte se z zdravnikom, če imate tudi hepatitis C ali D.** To zdravilo ni bilo testirano na bolnikih, ki imajo poleg hepatitisa B tudi hepatitis C ali D.
- **Zdravniku povejte tudi, če ste okuženi z virusom HIV.** Če niste prepričani, ali imate HIV, vam mora zdravnik ponuditi testiranje za HIV, preden začnete jemati to zdravilo za hepatitis B.

→ Če kar koli od navedenega velja za vas, **se pred jemanjem zdravila Vemlidy posvetujte z zdravnikom.**

Obstaja možnost, da se vam po dolgotrajnem jemanju zdravila Vemlidy pojavijo težave z ledvicami (glejte *Opozorila in previdnostni ukrepi*).

### Otroci in mladostniki

**Tega zdravila ne dajajte otrokom, starim manj kot 6 let ali s telesno maso manj kot 25 kg.** Niso ga testirali pri otrocih, starih manj kot 6 let in s telesno maso manj kot 25 kg.

**Težave s kostmi.** Pri nekaterih otrocih, ki so prejeli zdravilo Vemlidy, so poročali o izgubi kostne mase. Učinki na dolgoročno zdravje kosti in tveganje za zlome v prihodnosti pri otrocih so negotovi. Zdravnik bo spremljal to morebitno tveganje. Obvestite zdravnika, če se pojavijo bolečine v kosteh ali zlomi.

### Druga zdravila in zdravilo Vemlidy

**Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali, ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.** Zdravilo Vemlidy lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili. To lahko posledično vpliva na količino zdravila Vemlidy ali drugih zdravil v vaši krvi. Zaradi tega vaša zdravila morda ne bodo pravilno delovala ali pa se bodo neželeni učinki okrepili.

### Zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb s hepatitisom B

Tega zdravila ne smete jemati z drugimi zdravili, ki vsebujejo:

- **tenofoviralfenamid**
- **dizoproksiltenofovirat**
- **adefovirdipivoksilat**

### Druge vrste zdravil

Posvetujte se z zdravnikom, če jemljete:

- **antibiotike**, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb, vključno s tuberkulozo, ki vsebujejo:
  - rifabutin, rifampicin ali rifapentin,
- **protivirusna zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV**, kot so:
  - darunavir, lopinavir ali atazanavir, ojačani z ritonavirjem ali kobicistatom,
- **antiepileptike**, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije, kot so:
  - karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital ali fenitoin,

- **pripravke rastlinskega izvora**, ki se uporabljajo za zdravljenje depresije in tesnobe, ki vsebujejo:
  - šentjanževko (*Hypericum perforatum*),
- **antimikotike**, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb, ki vsebujejo:
  - ketokonazol ali itrakonazol.

→ Povejte svojemu zdravniku, če jemljete ta ali katera koli druga zdravila.

### Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Zdravnika takoj obvestite, če zanosite.
- **Med zdravljenjem z zdravilom Vemlidy ne dojite.** Priporočljivo je, da ne dojite ter tako preprečite prehajanje tenofoviralfenamida ali tenofovirja na dojenčka z materinim mlekom.

### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Vemlidy lahko povzroči omotico. Če ste omotični po jemanju zdravila Vemlidy, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev.

### Zdravilo Vemlidy vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

### Zdravilo Vemlidy vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## 3. Kako jemati zdravilo Vemlidy

**Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika.** Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je **ena tableta enkrat na dan s hrano**. Zdravilo Vemlidy je najboljšo jemati s hrano, da dosežete pravilne ravni učinkovine v telesu. Zdravljenje nadaljujte tako dolgo, kot vam predpiše zdravnik. Običajno traja vsaj od 6 do 12 mesecev in lahko tudi več let.

### Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vemlidy, kot bi smeli

Če ste pomotoma zaužili odmerek zdravila Vemlidy, višji od priporočenega, obstaja povečano tveganje za pojav možnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).

Nemudoma se povežite z zdravnikom ali urgentnim oddelkom bolnišnice. Plastenko s tabletami imejte s seboj, da boste znali opisati, kaj ste vzeli.

### Če ste pozabili vzeti zdravilo Vemlidy

Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka. Če pozabite vzeti odmerek, določite, koliko časa je minilo od takrat, ko bi ga morali vzeti:

- **Če je minilo manj kot 18 ur** od takrat, ko običajno vzamete zdravilo Vemlidy, ga vzemite takoj, ko lahko, nato pa naslednji odmerek vzemite kot običajno.



- Če je minilo več kot 18 ur od takrat, ko običajno vzamete zdravilo Vemlidy, ne vzemite izpuščenega odmerka. Počakajte in naslednji odmerek vzemite ob običajnem času. **Ne vzemite dvojnega odmerka**, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če vam je slabo (bruhate) manj kot 1 uro po uporabi zdravila Vemlidy, vzemite še eno tableto. Če vam je slabo (bruhate) več kot eno uro po uporabi zdravila Vemlidy, ni treba vzeti še ene tablete.

### Če ste prenehali jemati zdravilo Vemlidy

**Ne prenehajte jemati zdravila Vemlidy brez zdravnikovega nasveta.** Prenehanje zdravljenja z zdravilom Vemlidy lahko povzroči poslabšanje vašega hepatitisa B. Pri nekaterih bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo lahko to ogrozi življenje. Če prenehate jemati to zdravilo, boste morali hoditi na redne zdravstvene preglede in krvne preiskave še več mesecev, da se vaša okužba s hepatitisom B preverja.

- **Posvetujte se z zdravnikom**, preden prenehate jemati to zdravilo zaradi katerega koli razloga, zlasti če se pojavijo kateri koli neželeni učinki ali imate drugo bolezen.
- **Zdravniku takoj povejte**, če imate nove ali neobičajne simptome, ko se prenehate zdraviti, zlasti simptome, ki jih povezujete z okužbo s hepatitisom B.
- **Posvetujte se z zdravnikom**, preden nadaljujete jemanje tablet zdravila Vemlidy.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### Zelo pogosti

(pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol

### Pogosti

(pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- driska
- slabost (*bruhanje*)
- občutek slabosti (*navzea*)
- omotica
- bolečina v trebuhu
- bolečina v sklepih (*artralgija*)
- izpuščaj
- srbenje
- občutek napihnenosti
- vetrovi (*flatulenca*)
- občutek utrujenosti

### Občasni

(lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla (*angioedem*)
- koprivnica (*urtikarija*)

*Preskusi lahko pokažejo tudi naslednje učinke:*

- povečana raven jetrnega encima (ALT) v krvi

→ Če kateri od teh neželenih učinkov postane resen, to povejte zdravniku.

Med zdravljenjem HBV se lahko telesna masa, ravni krvnih lipidov in/ali glukoze na tešče povečajo. Vaš zdravnik bo opravil preiskave za odkrivanje teh sprememb.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Vemlidy**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Vemlidy**

**Učinkovina je tenofoviralfenamid.** Ena filmsko obložena tableta zdravila Vemlidy vsebuje tenofoviralfenamidjev fumarat, kar ustreza 25 mg tenofoviralfenamida.

### **Druge sestavine zdravila so**

*Jedro tablete:*

Laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza (E460(i)), premreženi natrijev karmelozat (E468), magnezijev stearat (E470b).

*Filmska obloga:*

Polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), makrogol (E1521), smukec (E553b), rumen železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila Vemlidy in vsebina pakiranja**

Zdravilo Vemlidy filmsko obložene tablete so rumene, okrogle, z natisom (ali oznako) „GSI“ na eni strani tablete in „25“ na drugi strani tablete. Na voljo je v HDPE plastenkah s 30 tabletami (s sušilnim sredstvom iz silikagela, ki mora ostati v plastenki za zaščito tablet). Sušilno sredstvo iz silikagela je v posebni vrečki ali vsebniku in ga ne smete pogoltniti.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: zunanja škatla, ki vsebuje 1 HDPE platenko s 30 filmsko obloženimi tabletami in škatle z 90 (3 HDPE platenke po 30) filmsko obloženimi tabletami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.