

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vemlidy 25 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 25 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 95 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žlutá kulatá potahovaná tableta o průměru 8 mm, na jedné straně tablety vyraženo „GSI“ a na druhé straně „25“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vemlidy je indikován k léčbě chronické hepatitidy B (CHB) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 6 let a více s tělesnou hmotností alespoň 25 kg (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou CHB.

Dávkování

Dospělí a pediatrickí pacienti ve věku 6 let a více s tělesnou hmotností alespoň 25 kg: jedna tableta jednou denně.

Přerušení léčby

O přerušení léčby se může uvažovat v následujících případech (viz bod 4.4):

- U HBeAg-pozitivních pacientů bez cirhózy se má léčba podávat minimálně 6–12 měsíců po potvrzení sérokonverze HBe (ztráta HBeAg a ztráta HBV DNA s detekcí anti-HBe) nebo do sérokonverze HBs, nebo do ztráty účinnosti (viz bod 4.4). Po přerušení léčby se doporučuje pravidelné přehodnocení pro detekci virologického relapsu.
- U HBeAg-negativních pacientů bez cirhózy má být léčba podávána minimálně do sérokonverze HBs nebo do ztráty účinnosti. V případě prodloužené léčby po dobu delší než 2 roky se doporučuje pravidelné přehodnocení, aby se potvrdilo, že pokračování zvolené léčby je pro pacienta ještě vhodné.

Vynechaná dávka

Pokud pacient vynechá dávku a uplynulo méně než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má co nejdříve užít tento léčivý přípravek a vrátit se k normálnímu dávkovacímu rozvrhu.

Pokud uplynulo více než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale jednoduše se vrátit k obvyklému dávkovacímu rozvrhu.

Jestliže pacient zvrací do 1 hodiny po užití léčivého přípravku, má užít další tabletu. Jestliže pacient zvrací za více než 1 hodinu po užití léčivého přípravku, není nutné, aby užil další tabletu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávkování tohoto léčivého přípravku (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U dospělých nebo dospívajících (ve věku minimálně 12 let a s tělesnou hmotností minimálně 35 kg) s odhadovanou clearance kreatininu (CrCl) ≥ 15 ml/min nebo u pacientů s $\text{CrCl} < 15$ ml/min, kteří jsou na hemodialýze, není nutná úprava dávkování tohoto léčivého přípravku.

Ve dnech hemodialýzy se má tento léčivý přípravek podávat až po ukončení hemodialýzy (viz bod 5.2).

Neexistují žádná doporučení pro dávkování u pacientů s $\text{CrCl} < 15$ ml/min, kteří nejsou na hemodialýze (viz bod 4.4).

Nejsou dostupné žádné údaje, na jejichž základě by bylo možné učinit doporučení ohledně dávkování u dětí s poruchou funkce ledvin ve věku do 12 let a s tělesnou hmotností méně než 35 kg.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování tohoto léčivého přípravku (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Vemlidy u dětí ve věku do 6 let nebo s tělesnou hmotností < 25 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání. Potahované tablety přípravku Vemlidy se užívají s jídlem (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přenos viru hepatitidy B (HBV)

Pacienti musí být informováni, že tento léčivý přípravek nezabraňuje riziku přenosu HBV na jiné osoby pohlavním stykem nebo kontaktem s kontaminovanou krví. I nadále musí být dodržována příslušná opatření.

Pacienti s dekompenzovaným onemocněním jater

Jsou dostupné omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti tenofovir-alfafenamidu u pacientů infikovaných HBV s dekompenzovaným onemocněním jater, kteří mají Child Pugh Turcotte (CPT) skóre > 9 (tj. třída C). Tito pacienti mohou mít vyšší riziko závažných jaterních nebo renálních nežádoucích účinků. Hepatobiliární a renální parametry mají být u této populace pacientů pečlivě monitorovány (viz bod 5.2).

Exacerbace hepatitidy

Exacerbace během léčby

Spontánní exacerbace CHB jsou relativně časté a vyznačují se přechodným zvýšením sérové hladiny alaninaminotransferázy (ALT). Po zahájení antivirové terapie může u některých pacientů dojít ke zvýšení sérové hladiny ALT. U pacientů s kompenzovaným onemocněním jater zpravidla není toto zvýšení sérové hladiny ALT spojeno se zvýšením koncentrace sérového bilirubinu nebo dekompenzací jaterního onemocnění. Pacienti s cirhózou mohou mít vyšší riziko dekompenzace jaterního onemocnění po exacerbaci hepatitidy, a proto mají být během léčby pečlivě sledováni.

Exacerbace po přerušení léčby

Akutní exacerbace hepatitidy byla také hlášena u pacientů, kteří přerušili léčbu CHB, obvykle v souvislosti se zvýšením hladiny HBV DNA v plazmě. Ve většině případů dojde ke spontánnímu vymizení, ale po ukončení léčby CHB se mohou objevit závažné exacerbace, včetně fatálních případů. Jaterní funkce je třeba opakovaně klinicky a laboratorně sledovat po dobu nejméně 6 měsíců od přerušení léčby CHB. V případě potřeby je možné znovu zahájit léčbu CHB.

U pacientů s pokročilým onemocněním jater nebo cirhózou se přerušení léčby nedoporučuje, protože exacerbace hepatitidy po ukončení léčby může vést k dekompenzaci jaterního onemocnění. Exacerbace jaterních onemocnění jsou mimořádně závažné a někdy i fatální u pacientů s dekompenzovaným jaterním onemocněním.

Porucha funkce ledvin

Pacienti s clearance kreatininu < 30 ml/min

Použití tenofovir-alafenamidu jednou denně u pacientů s $\text{CrCl} \geq 15$ ml/min a < 30 ml/min vychází z údajů z 96. týdne týkajících se účinnosti a bezpečnosti při převodu z jiného antivirového režimu na tenofovir-alafenamid v otevřené klinické studii s virologicky suprimovanými pacienty s infekcí HBV (viz body 4.8 a 5.1). O bezpečnosti a účinnosti tenofovir-alafenamidu u pacientů s infekcí HBV a s $\text{CrCl} < 15$ ml/min dlouhodobě léčených hemodialýzou jsou dostupné velmi omezené údaje (viz body 4.8, 5.1 a 5.2).

Použití tohoto léčivého přípravku se nedoporučuje u pacientů s $\text{CrCl} < 15$ ml/min, kteří nejsou na hemodialýze (viz bod 4.2).

Nefrotoxicita

Po uvedení na trh byly u přípravků obsahujících tenofovir-alafenamid hlášeny případy poruchy funkce ledvin, včetně akutního renálního selhání a proximální renální tubulopatie. Možné riziko nefrotoxicity vyplývající z chronické expozice nízkým hladinám tenofoviru v důsledku dávkování tenofovir-alafenamidu nelze vyloučit (viz bod 5.3).

Doporučuje se, aby byla u všech pacientů před léčbou nebo při zahájení této léčby vyhodnocena funkce ledvin a aby byla u všech pacientů dle klinické potřeby sledována také v průběhu léčby. Pokud u pacienta dojde ke klinicky významnému zhoršení funkce ledvin nebo se vyskytnou příznaky proximální renální tubulopatie, je nutné zvážit přerušení léčby tímto léčivým přípravkem.

Pacienti souběžně infikovaní HBV a virem hepatitidy C nebo D

Údaje o bezpečnosti a účinnosti tenofovir-alafenamidu u pacientů souběžně infikovaných virem hepatitidy C (HCV) nebo D (HDV) nejsou k dispozici. Je nutno dodržovat pokyny pro souběžnou léčbu HCV (viz bod 4.5)

Pacienti s HBV a souběžně infikovaní virem lidské imunodeficiencie (HIV)

Testování na protilátky proti HIV má být nabídnuto všem pacientům infikovaným HBV, jejichž stav HIV-1 infekce není před zahájením léčby tímto léčivým přípravkem znám. U pacientů souběžně infikovaných HBV a HIV, má být přípravek Vemlidy podáván současně s dalšími antiretrovirovými, aby bylo zajištěno, že pacient bude léčen režimem vhodným pro léčbu HIV (viz bod 4.5).

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Tento léčivý přípravek nemá být podáván současně s léčivými přípravky obsahujícími tenofovir-afafenamid, tenofovir-disoproxil nebo adefovir-dipivoxil.

Není doporučeno současné podávání této léčby s určitými typy antikonvulziv (např. karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital a fenytoin), antimykobakteriálními přípravky (např. rifampicin, rifabutin a rifapentin) nebo třezalkou tečkovanou, které jsou všechny induktory P-glykoproteinu (P-gp) a mohou snižovat plazmatické koncentrace tenofovir-afafenamidu.

Současné podávání této léčby se silnými inhibitory P-glykoproteinu (např. itrakonazol a ketokonazol) může zvyšovat plazmatickou koncentraci tenofovir-afafenamidu. Současné podávání není doporučeno.

Pediatrická populace

U některých pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 25 kg, kteří dostávali tenofovir-afafenamid po dobu 48 týdnů (viz body 4.8 a 5.1), bylo hlášeno snížení kostní hustoty ($BMD \geq 4\%$) v bederní páteři a v celém těle. Dlouhodobé účinky změn BMD na rostoucí kosti, včetně rizika zlomenin, jsou nejisté. K rozhodnutí o vhodném monitorování během léčby se doporučuje multidisciplinární přístup.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Tento léčivý přípravek nemá být současně podáván s léčivými přípravky, které obsahují tenofovir-disoproxil, tenofovir-afafenamid nebo adefovir-dipivoxil.

Léčivé přípravky, které mohou ovlivnit tenofovir-afafenamid

Tenofovir-afafenamid je transportován P glykoproteinem (P-gp) a proteinem rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein, BCRP). Předpokládá se, že léčivé přípravky, které jsou induktory P-gp (např. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná), snižují plazmatické koncentrace tenofovir-afafenamidu, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku Vemlidy. Současné podávání takových léčivých přípravků s tenofovir-afafenamidem se nedoporučuje.

Současné podávání tenofovir-afafenamidu s přípravky, které inhibují P-gp a BCRP, může zvyšovat plazmatické koncentrace tenofovir-afafenamidu. Nedoporučuje se současné podávání silných inhibitorů P-gp s tenofovir-afafenamidem.

Tenofovir-afafenamid je substrátem OATP1B1 a OATP1B3 *in vitro*. Distribuce tenofovir-afafenamidu v těle může být ovlivněna aktivitou OATP1B1 a/nebo OATP1B3.

Účinek tenofovir-afafenamidu na další léčivé přípravky

Tenofovir-afafenamid není inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP2D6 *in vitro*. Není inhibitorem nebo induktorem CYP3A *in vivo*.

Tenofovir-afafenamid není inhibitorem humánní uridin-difosfát-glukuronosyltransferázy (UGT) 1A1 *in vitro*. Není známo, zda je tenofovir-afafenamid inhibitorem jiných UGT enzymů.

Interakce mezi složkami přípravku Vemlidy a možnými současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 1 (nárůst je označen „↑“, snížení „↓“, beze změny „↔“, dvakrát denně, jednorázová dávka, jednou denně). Popisované interakce jsou založeny na studiích provedených s tenofovir-afafenamidem nebo se jedná o možné lékové interakce, ke kterým může dojít s přípravkem Vemlidy.

Tabulka 1: Interakce mezi přípravkem Vemlidy a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	Účinky na hladiny léčivého přípravku. ^{a,b} Průměrný poměr (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Vemlidy
ANTI-KONVULZIVA		
Karbamazepin (300 mg perorálně, dvakrát denně)	<i>Tenofovir-afafenamid</i> ↓ C _{max} 0,43 (0,36; 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51)	Současné podávání se nedoporučuje.
Tenofovir-afafenamid ^c (25 mg perorálně, jednorázová dávka)	<i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,70 (0,65; 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74; 0,81)	
Oxkarbazepin Fenobarbital	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Tenofovir-afafenamid	Současné podávání se nedoporučuje.
Fenytoin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Tenofovir-afafenamid	Současné podávání se nedoporučuje.
Midazolam ^d (2,5 mg perorálně, jednorázová dávka)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04; 1,23)	Není nutná úprava dávky midazolamu (podávaný perorálně nebo intravenózně).
Tenofovir-afafenamid ^c (25 mg perorálně, jednou denně)		
Midazolam ^d (1 mg intravenózně, jednorázová dávka)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,89; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04; 1,14)	
Tenofovir-afafenamid ^c (25 mg perorálně, jednou denně)		

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	Účinky na hladiny léčivého přípravku. ^{a,b} Průměrný poměr (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Vemlidy
ANTIDEPRESIVA		
Sertralin (50 mg perorálně, jednorázová dávka)	<i>Tenofovir-afafenamid</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,86; 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89; 1,03)	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vemlidy nebo sertralínu.
Tenofovir-afafenamid ^e (10 mg perorálně, jednou denně)	<i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,00; 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00; 1,04) ↔ C _{min} 1,01 (0,99; 1,03)	
Sertralin (50 mg perorálně, jednorázová dávka)	<i>Sertralin</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,94; 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	
Tenofovir-afafenamid ^e (10 mg perorálně, jednou denně)		
ANTIMYKOTIKA		
Itrakonazol Ketokonazol	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↑ Tenofovir-afafenamid	Současné podávání se nedoporučuje.
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ PŘÍPRAVKY		
Rifampicin Rifapentin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Tenofovir-afafenamid	Současné podávání se nedoporučuje.
Rifabutin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Tenofovir-afafenamid	Současné podávání se nedoporučuje.
LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PROTI VIRU HEPATITIDY C		
Sofosbuvir (400 mg perorálně, jednou denně)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vemlidy nebo sofosbuviru.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg perorálně, jednou denně)	<i>Ledipasvir</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,97; 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,06) ↔ C _{min} 1,02 (0,98; 1,07)	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vemlidy nebo ledipasviru/sofosbuviru.
Tenofovir-afafenamid ^f (25 mg perorálně, jednou denně)	<i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,89; 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09)	
	<i>GS-331007^g</i> ↔ C _{max} 1,08 (1,05; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06; 1,10) ↔ C _{min} 1,10 (1,07; 1,12)	
	<i>Tenofovir-afafenamid</i> ↔ C _{max} 1,03 (0,94; 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40)	
	<i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 1,62 (1,56; 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69; 1,81) ↑ C _{min} 1,85 (1,78; 1,92)	

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	Účinky na hladiny léčivého přípravku. ^{a,b} Průměrný poměr (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Vemlidy
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg perorálně, jednou denně)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir-afafenamid	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vemlidy nebo sofosbuviru/velpatasviru.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg ^l perorálně, jednou denně) Tenofovir-afafenamid ^f (25 mg perorálně, jednou denně)	<i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,86; 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06) <i>GS-331007^g</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01; 1,06) <i>Velpatasvir</i> ↔ C _{max} 1,05 (0,96; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,07) ↔ C _{min} 1,01 (0,95; 1,09) <i>Voxilaprevir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,84; 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84; 1,05) ↔ C _{min} 1,02 (0,92; 1,12) <i>Tenofovir-afafenamid</i> ↑ C _{max} 1,32 (1,17; 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43; 1,61)	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vemlidy nebo sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru.
HIV ANTIRETROVIROTIKA – INHIBITORY PROTEÁZY		
Atazanavir/kobicistat (300 mg/150 mg perorálně, jednou denně) Tenofovir-afafenamid ^e (10 mg perorálně, jednou denně)	<i>Tenofovir-afafenamid</i> ↑ C _{max} 1,80 (1,48; 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29; 3,67) ↑ C _{min} 3,73 (3,54; 3,93) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,11) ↔ C _{min} 1,18 (1,06; 1,31) <i>Kobicistat</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,92; 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00; 1,09) ↑ C _{min} 1,35 (1,21; 1,51)	Současné podávání se nedoporučuje.
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg perorálně, jednou denně) Tenofovir-afafenamid ^e (10 mg perorálně, jednorázová dávka)	<i>Tenofovir-afafenamid</i> ↑ C _{max} 1,77 (1,28; 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 2,12 (1,86; 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{max} 0,98 (0,89; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96; 1,01) ↔ C _{min} 1,00 (0,96; 1,04)	Současné podávání se nedoporučuje.

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	Účinky na hladiny léčivého přípravku. ^{a,b} Průměrný poměr (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Vemlidy
<p>Darunavir/kobicistat (800 mg/150 mg perorálně, jednou denně)</p> <p>Tenofovir-afafenamid^c (25 mg perorálně, jednou denně)</p>	<p><i>Tenofovir-afafenamid</i> ↔ C_{max} 0,93 (0,72; 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,19)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02; 3,47) ↑ C_{min} 3,21 (2,90; 3,54)</p> <p><i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92; 1,07) ↔ C_{min} 0,97 (0,82; 1,15)</p> <p><i>Kobicistat</i> ↔ C_{max} 1,06 (1,00; 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03; 1,15) ↔ C_{min} 1,11 (0,98; 1,25)</p>	Současné podávání se nedoporučuje.
<p>Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg perorálně, jednou denně)</p> <p>Tenofovir-afafenamid^c (10 mg perorálně, jednorázová dávka)</p>	<p><i>Tenofovir-afafenamid</i> ↑ C_{max} 1,42 (0,96; 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84; 1,35)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 2,42 (1,98; 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54; 2,72)</p> <p><i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,91; 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C_{min} 1,13 (0,95; 1,34)</p>	Současné podávání se nedoporučuje.
<p>Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg perorálně, jednou denně)</p> <p>Tenofovir-afafenamid^c (10 mg perorálně, jednorázová dávka)</p>	<p><i>Tenofovir-afafenamid</i> ↑ C_{max} 2,19 (1,72; 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17; 1,85)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 3,75 (3,19; 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50; 4,96)</p> <p><i>Lopinavir</i> ↔ C_{max} 1,00 (0,95; 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92; 1,09) ↔ C_{min} 0,98 (0,85; 1,12)</p>	Současné podávání se nedoporučuje.
Tipranavir/ritonavir	<p>Interakce nebyla studována. Očekává se: ↓ Tenofovir-afafenamid</p>	Současné podávání se nedoporučuje.

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	Účinky na hladiny léčivého přípravku. ^{a,b} Průměrný poměr (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Vemlidy
HIV ANTIRETROVIROTIKA – INHIBITORY INTEGRÁZY		
Dolutegravir (50 mg perorálně, jednou denně)	<i>Tenofovir-afafenamid</i> ↑ C _{max} 1,24 (0,88; 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96; 1,48)	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vemlidy nebo dolutegraviru.
Tenofovir-afafenamid ^c (10 mg perorálně, jednorázová dávka)	<i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (0,96; 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06; 1,47)	
	<i>Dolutegravir</i> ↔ C _{max} 1,15 (1,04; 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08) ↔ C _{min} 1,05 (0,97; 1,13)	
Raltegravir	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↔ Tenofovir-afafenamid ↔ Raltegravir	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vemlidy nebo raltegraviru.
HIV ANTIRETROVIROTIKA – NENUKLEOSIDOVÉ INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY		
Efavirenz (600 mg perorálně, jednou denně)	<i>Tenofovir-afafenamid</i> ↓ C _{max} 0,78 (0,58; 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72; 1,02)	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vemlidy nebo efavirensu.
Tenofovir-afafenamid ^h (40 mg perorálně, jednou denně)	<i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,75 (0,67; 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73; 0,87) ↔ C _{min} 0,82 (0,75; 0,89)	
	<i>Očekává se:</i> ↔ Efavirenz	
Nevirapin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↔ Tenofovir-afafenamid ↔ Nevirapin	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vemlidy nebo nevirapinu.
Rilpivirin (25 mg perorálně, jednou denně)	<i>Tenofovir-afafenamid</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,84; 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09)	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vemlidy nebo rilpivirinu.
Tenofovir-afafenamid (25 mg perorálně, jednou denně)	<i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,13 (1,02; 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,14) ↔ C _{min} 1,18 (1,13; 1,23)	
	<i>Rilpivirin</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,87; 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (1,04; 1,23)	
HIV ANTIRETROVIROTIKA – ANTAGONISTÉ RECEPTORU CCR5		
Maravirok	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↔ Tenofovir-afafenamid ↔ Maravirok	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vemlidy nebo maraviroku.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Tenofovir-afafenamid	Současné podávání se nedoporučuje.

Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí	Účinky na hladiny léčivého přípravku. ^{a,b} Průměrný poměr (90% interval spolehlivosti) pro AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Vemlidy
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPČNÍ PŘÍPRAVKY		
Norgestimát (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg perorálně, jednou denně)	<i>Norelgestromin</i> ↔ C _{max} 1,17 (1,07; 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07; 1,17) ↔ C _{min} 1,16 (1,08; 1,24)	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Vemlidy nebo norgestimátu/ethinylestradiolu.
Ethinylestradiol (0,025 mg perorálně, jednou denně)	<i>Norgestrel</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,02; 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01; 1,18) ↔ C _{min} 1,11 (1,03; 1,20)	
Tenofovir-afafenamid ^c (25 mg perorálně, jednou denně)	<i>Ethinylestradiol</i> ↔ C _{max} 1,22 (1,15; 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,16) ↔ C _{min} 1,02 (0,93; 1,12)	

a Všechny studie interakcí jsou prováděné u zdravých dobrovolníků.

b Hranice účinnosti v intervalu 70 % – 143 %.

c Studie vedená s použitím tablet s fixní kombinací emtricitabinu/tenofovir-afafenamidu.

d Senzitivní substrát CYP3A4.

e Studie vedená s použitím tablet s fixní kombinací elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-afafenamidu.

f Studie vedená s použitím tablet s fixní kombinací emtricitabinu/rilpivirinu/tenofovir-afafenamidu.

g Hlavní cirkulující nukleosidový metabolit sofosbuviru.

h Studie vedená s 40 mg tenofovir-afafenamidu a 200 mg emtricitabinu.

i Studie prováděná s dodatečným voxilaprevirem 100 mg k dosažení expozičních úrovní voxilapreviru, které se očekávají u pacientů infikovaných HCV.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (300–1000 ukončených těhotenství) vystavených tenofovir-afafenamidu nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání tenofovir-afafenamidu lze zvážit, pokud je to nezbytně nutné.

Kojení

Na základě publikovaných údajů jsou u žen, jimž je podáván tenofovir-afafenamid, tenofovir-afafenamid a tenofovir vylučovány do lidského mléka v nízkých koncentracích. Informace o účincích tenofoviru na novorozence/kojence jsou nedostatečné.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit; tenofovir-afafenamid se během kojení nemá podávat.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku tenofovir-afafenamidu na lidskou fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky tenofovir-afafenamidu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Vemlidy může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je nutno informovat, že při léčbě tenofovir-afafenamidem byly hlášeny závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Hodnocení nežádoucích účinků vychází z údajů klinických studií a dat po uvedení přípravku na trh. Ze sdružených bezpečnostních dat ze 2 kontrolovaných studií fáze 3 (GS-US-320-0108 a GS-US-320-0110; „studie 108“ a „studie 110“), nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky podle analýzy 96. týdne byly bolest hlavy (12 %), nauzea (6 %) a únava (6 %). Po 96. týdnu pacienti buď zůstali na své původní zaslepené léčbě až do 144. týdne, nebo byli léčeni tenofovir-afafenamidem v otevřené fázi studie.

Bezpečnostní profil tenofovir-afafenamidu byl podobný u virologicky suprimovaných pacientů přecházejících z tenofovir-disoproxilenu na tenofovir-afafenamid ve studii 108, studii 110 a v kontrolované studii fáze 3 GS-US-320-4018 („studie 4018“). V těchto studiích po převedení z tenofovir-disoproxilenu byly zjištěny změny v laboratorním vyšetření lipidů (viz bod 5.1).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u tenofovir-afafenamidu u pacientů s CHB (Tabulka 2). Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence na základě analýzy z 96. týdne. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené u tenofovir-afafenamidu

<i>Třída orgánového systému</i>	
Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Velmi časté	Bolest hlavy
Časté	Závratě
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Časté	Průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, abdominální distenze, flatulence
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Časté	Zvýšené hodnoty ALT
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Časté	Vyrážka, pruritus
Méně časté	Angioedém ¹ , urtikarie ¹
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Časté	Artralgie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Časté	Únava

¹ Nežádoucí účinek identifikovaný v rámci sledování přípravků s obsahem tenofovir-afafenamidu po uvedení na trh.

V otevřené studii fáze 2 (GS-US-320-4035, „studie 4035“) pro vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti převedení z jiného antivirového režimu na tenofovir-afafenamid u virologicky suprimovaných pacientů infikovaných HBV byla u celkového cholesterolu na lačno, přímého lipoproteinu o nízké hustotě (LDL), lipoproteinu o vysoké hustotě (HDL) a triacylglycerolů zjištěna malá zvýšení mediánu hodnot z výchozího stavu do 96. týdne u pacientů se středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin (část A, kohorta 1) a pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (část B) ve shodě se změnami pozorovanými ve studiích 108 a 110. Malá snížení mediánu hodnot celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolů byla pozorována u pacientů s ESRD na hemodialýze v části A, kohorta 2, zatímco u HDL byla pozorována malá zvýšení mediánu hodnot z výchozího stavu do 96. týdne. Změna mediánu (Q1, Q3) z výchozího stavu do 96. týdne v poměru celkového

cholesterolu k HDL cholesterolu byla 0,1 (-0,4; 0,4) ve skupině se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin, -0,4 (-0,8; -0,1) u pacientů s ESRD na hemodialýze a 0,1 (-0,2; 0,4) u pacientů se středně těžkou či těžkou poruchou funkce jater.

Metabolické parametry

Během léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukosy v krvi.

Zvláštní populace

Ve studii 4035 s virologicky suprimovanými pacienty se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR podle metody Cockcrofta-Gaulta 15 až 59 ml/min; část A, kohorta 1, n = 78), v terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD) (eGFR < 15 ml/min) léčenými hemodialýzou (část A, kohorta 2, n = 15) a/nebo se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (třída B nebo C podle Child-Pughovy klasifikace při screeningu nebo v anamnéze; část B, n = 31), kteří byli převedeni z jiného antivirového režimu na tenofovir-afafenamid, nebyly zjištěny až do 96. týdne žádné další nežádoucí účinky tenofovir-afafenamidu.

Pediatrická populace

Bezpečnost tenofovir-afafenamidu byla hodnocena u 88 pacientů infikovaných HBV, dosud neléčených i již léčených pediatrických pacientů ve věku od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností ≥ 35 kg (skupina s tenofovir-afafenamidem n = 47, skupina s placebem n = 23) a ve věku od 6 do < 12 let s tělesnou hmotností ≥ 25 kg (skupina s tenofovir-afafenamidem n = 12, skupina s placebem n = 6) do 24. týdne v randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované klinické studii GS-US-320-1092 („studie 1092“). Po dvojitě zaslepené fázi byli pacienti ve 24. týdnu převedeni na nezaslepené podávání tenofovir-afafenamidu. Bezpečnostní profil tenofovir-afafenamidu u pediatrických pacientů byl srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých. Snížení kostní hustoty (BMD ≥ 4 %) v bederní páteři a v celém těle bylo hlášeno u některých pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 25 kg, kteří dostávali tenofovir-afafenamid po dobu až 48 týdnů (viz body 4.8 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity (viz bod 4.8).

Léčba předávkování tenofovir-afafenamidem zahrnuje standardní podpůrná opatření, včetně monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta.

Tenofovir lze účinně odstranit hemodialýzou s extrakčním koeficientem přibližně 54 %. Není známo, zda může být tenofovir odstraněn peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy; ATC kód: J05AF13.

Mechanismus účinku

Tenofovir-alafenamid je fosfonoamidátové proléčivo tenofoviru (analog 2' deoxyadenosin-monofosfátu). Tenofovir-alafenamid vstupuje do primárních hepatocytů pasivní difúzí a prostřednictvím jaterních transportérů OATP1B1 a OATP1B3. Tenofovir-alafenamid je primárně hydrolyzován na tenofovir působením karboxylesterázy 1 v primárních hepatocytech. Intracelulární tenofovir je následně fosforylován na farmakologicky aktivní metabolit tenofovir-difosfát. Tenofovir-difosfát inhibuje replikaci HBV integrací do virové DNA působením HBV reverzní transkriptázy, což vede k ukončení řetězce DNA.

Tenofovir působí specificky proti HBV a HIV (HIV-1 a HIV-2). Tenofovir-difosfát je slabý inhibitor savčích DNA-polymeráz, které zahrnují mitochondriální DNA polymerázu γ a podle několika analýz zahrnujících mitochondriální DNA analýzy není žádný důkaz mitochondriální toxicity *in vitro*.

Antivirová aktivita

Antivirová aktivita tenofovir-alafenamidu byla hodnocena u buněk HepG2 proti panelu klinických izolátů HBV představujících genotypy A-H. Hodnoty EC₅₀ (50% účinná koncentrace) pro tenofovir-alafenamid se pohybovaly od 34,7 do 134,4 nM s celkovou průměrnou EC₅₀ 86,6 nM. CC₅₀ (50% cytotoxická koncentrace) v buňkách HepG2 byla > 44 400 nM.

Rezistence

U pacientů léčených tenofovir-alafenamidem byla provedena sekvenční analýza na párových izolátech HBV na začátku a během léčby u pacientů, kteří měli buď virologický průlom (2 po sobě jdoucí návštěvy s HBV DNA \geq 69 IU/ml po < 69 IU/ml nebo zvýšení HBV DNA 1,0 log₁₀ nebo vyšší HBV DNA od nejnižší hodnoty) nebo pacientů s HBV DNA \geq 69 IU/ml ve 48. týdnu nebo v 96. týdnu nebo při předčasném přerušení ve 24. týdnu nebo později.

Ve sdružené analýze u pacientů léčených tenofovir-alafenamidem ve *studii 108* a *studii 110* ve 48. týdnu (n = 20) a 96. týdnu (n = 72) nebyla identifikována žádná substituce aminokyselin související s rezistencí na tenofovir-alafenamid u těchto izolátů (analýza genotypu a fenotypu).

U virologicky suprimovaných pacientů léčených tenofovir-alafenamidem došlo během léčby ve *studii 4018* u jednoho pacienta ze skupiny s tenofovir-alafenamidem/tenofovir-alafenamidem po převedení z léčby tenofovir-disoproxilem během 96 týdnů léčby tenofovir-alafenamidem k virologickému „bliqu“ (jedna návštěva s HBV DNA \geq 69 IU/ml) a u jednoho pacienta ze skupiny s tenofovir-disoproxilem/tenofovir-alafenamidem k virologickému průlomu. Během 96 týdnů léčby nebyly detekovány žádné substituce aminokyselin HBV související s rezistencí na tenofovir-alafenamid nebo tenofovir-disoproxil.

V pediatrické *studii 1092* se ve 24. týdnu 30 pacientů ve věku od 12 do < 18 let a 9 pacientů ve věku od 6 do < 12 let, jimž byl podáván tenofovir-alafenamid, kvalifikovalo do analýzy rezistence. Až do 24 týdnů léčby nebyly zjištěny žádné substituce aminokyselin HBV související s rezistencí na tenofovir-alafenamid. Ve 48. týdnu se do analýzy rezistence kvalifikovalo 31 pacientů ve věku od 12 do < 18 let a 12 pacientů ve věku od 6 do < 12 let (skupina s tenofovir-alafenamidem i skupina s placebem byly ve 24. týdnu převedeny do skupiny s tenofovir-alafenamidem). Až do 48 týdnů léčby nebyly zjištěny žádné substituce aminokyselin HBV související s rezistencí na tenofovir-alafenamid.

Zkřížená rezistence

Antivirová aktivita tenofovir-alafenamidu byla hodnocena proti panelu izolátů obsahujících mutace nukleotidových/nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy v buňkách HepG2. HBV izoláty exprimující rtV173L, rtL180M a rtM204V/I substituce související s rezistencí na lamivudin zůstaly citlivé na tenofovir-alafenamid (< dvojnásobná změna v EC₅₀). HBV izoláty exprimující rtL180M, rtM204V plus rtT184G, rtS202G nebo rtM250V substituce související s rezistencí na entekavir zůstaly citlivé na tenofovir-alafenamid. Izoláty HBV exprimující jednotlivé substituce rtA181T, rtA181V, nebo rtN236T související s rezistencí na adefovir zůstaly citlivé na tenofovir-alafenamid; avšak izolát

HBV exprimující rtA181V plus rtN236T měl sníženou citlivost na tenofovir-alafenamid (3,7násobná změna EC₅₀). Význam těchto substitucí není znám.

Klinické údaje

Účinnost a bezpečnost tenofovir-alafenamidu u pacientů s CHB je založena na 48týdenních a 96týdenních datech ze dvou randomizovaných, dvojité zaslepených studií s aktivní kontrolou, *studie 108* a *studie 110*. Bezpečnost tenofovir-alafenamidu rovněž podporují sdružená data od pacientů ve *studiích 108* a *110*, kteří zůstali v zaslepené fázi studie od 96. týdne do 144. týdne a dále od pacientů v otevřené fázi *studií 108* a *110* od 96. týdne do 144. týdne (n = 360 pokračovalo v léčbě tenofovir-alafenamidem; n = 180 bylo v 96. týdnu převedeno z tenofovir-disoproxil na tenofovir-alafenamid).

Ve *studii 108* byli randomizováni HBeAg-negativní a dříve léčení pacienti s kompenzovanou funkcí jater v poměru 2:1 k léčbě tenofovir-alafenamidem (25 mg; n = 285) jednou denně nebo tenofovir-disoproxilem (245 mg; n = 140) jednou denně. Průměrný věk byl 46 let, 61 % byli muži, 72 % byli Asiaté, 25 % byli běloši a 2 % (8 pacientů) byli černoši. 24 %, 38 % a 31 % mělo HBV genotypu B, C a D, v uvedeném pořadí. 21 % bylo dříve léčeno (předchozí léčba pomocí perorálních antivirotik, zahrnujících entekavir (n = 41), lamivudin (n = 42), tenofovir-disoproxil (n = 21) nebo jiná (n = 18)). Při výchozím stavu byla průměrná plazmatická hladina HBV DNA 5,8 log₁₀ IU/ml, průměrná hladina ALT v séru byla 94 U/l a 9 % pacientů mělo v anamnéze cirhózu.

Ve *studii 110* byli randomizováni HBeAg-pozitivní, dosud neléčení a dříve léčení pacienti s kompenzovanou funkcí jater v poměru 2:1 k léčbě tenofovir-alafenamidem (25 mg; n = 581) jednou denně nebo tenofovir-disoproxilem (245 mg; n = 292) jednou denně. Průměrný věk byl 38 let, 64 % byli muži, 82 % byli Asiaté, 17 % byli běloši a < 1 % (5 pacientů) byli černoši. 17 %, 52 % a 23 % měli HBV genotypu B, C a D, v uvedeném pořadí. 26 % bylo dříve léčeno (předchozí léčba perorálními antiviroty, zahrnujícími adenovir (n = 42), entekavir (n = 117), lamivudin (n = 84), telbivudin (n = 25), tenofovir-disoproxil (n = 70) nebo jiné (n = 17)). Při výchozím stavu byla průměrná plazmatická hladina HBV DNA 7,6 log₁₀ IU/ml, průměrná hladina ALT v séru byla 120 U/l a 7 % pacientů mělo v anamnéze cirhózu.

Primární cílový ukazatel účinnosti v obou studiích byl podíl pacientů s plazmatickými hladinami HBV DNA pod 29 IU/ml ve 48. týdnu. Tenofovir-alafenamid splnil kritéria non-inferiority v dosažení HBV DNA nižší než 29 IU/ml při porovnání s tenofovir-disoproxilem. Výsledky léčby ve *studii 108* a *studii 110* do týdne 48 jsou uvedeny v tabulce 3 a tabulce 4.

Tabulka 3: Parametry účinnosti na základě HBV DNA v 48. týdnu^a

	<i>Studie 108 (HBeAg-negativní)</i>		<i>Studie 110 (HBeAg-pozitivní)</i>	
	TAF (n = 285)	TDF (n = 140)	TAF (n = 581)	TDF (n = 292)
HBV DNA < 29 IU/ml	94 %	93 %	64 %	67 %
Rozdíl v léčbě ^b	1,8 % (95 % CI = -3,6 % až 7,2 %)		-3,6 % (95 % CI = -9,8 % až 2,6 %)	
HBV DNA ≥ 29 IU/ml	2 %	3 %	31 %	30 %
Výchozí HBV DNA				
< 7 log ₁₀ IU/ml	96 % (221/230)	92 % (107/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ IU/ml	85 % (47/55)	96 % (23/24)		
Výchozí HBV DNA				
< 8 log ₁₀ IU/ml	N/A	N/A	82 % (254/309)	82 % (123/150)
≥ 8 log ₁₀ IU/ml			43 % (117/272)	51 % (72/142)
Dosud bez nukleosidů ^c	94 % (212/225)	93 % (102/110)	68 % (302/444)	70 % (156/223)
Zkušenosti s nukleosidy	93 % (56/60)	93 % (28/30)	50 % (69/137)	57 % (39/69)
Žádná virologická data v 48. týdnu	4 %	4 %	5 %	3 %
Ukončení podávání hodnoceného přípravku v důsledku nedostatečné účinnosti	0	0	< 1 %	0
Ukončení podávání hodnoceného přípravku v důsledku nežádoucích účinků nebo úmrtí	1 %	1 %	1 %	1 %
Ukončení podávání hodnoceného přípravku z jiných důvodů ^d	2 %	3 %	3 %	2 %
Chybějící údaje z tohoto časového období při podávání hodnoceného přípravku	< 1 %	1 %	< 1 %	0

N/A = neuplatňuje se

TDF = tenofovir-disoproxil

TAF = tenofovir-alafenamid

a Chybí = selhání léčby

b Upravené podle kategorie počáteční plazmatické HBV DNA a stavu perorální antivirové léčby.

c Dosud neléčení pacienti dostávali < 12 týdnů perorální antivirovou léčbu některým nukleosidovým nebo nukleotidovým analogem, včetně tenofovir-disoproxil nebo tenofovir-alafenamidu.

d Patří sem pacienti, kteří ukončili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucí příhodě (AE), úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, např. odvolání souhlasu, při ztrátě možnosti sledování, atd.

Tabulka 4: Dodatečné parametry účinnosti v týdnu 48^a

	<i>Studie 108 (HBeAg-negativní)</i>		<i>Studie 110 (HBeAg-pozitivní)</i>	
	TAF (n = 285)	TDF (n = 140)	TAF (n = 581)	TDF (n = 292)
ALT				
Normalizace ALT (centrální laboratoř) ^b	83 %	75 %	72 %	67 %
Normalizace ALT (AASLD) ^c	50 %	32 %	45 %	36 %
Sérologie				
Ztráta / sérokonverze ^d HBeAg	N/A	N/A	14 % / 10 %	12 % / 8 %
Ztráta / sérokonverze HBeAg	0 / 0	0 / 0	1 % / 1 %	< 1 % / 0

N/A = neuplatňuje se

TDF = tenofovir-disoproxil

TAF = tenofovir-alafenamid

a Chybí = selhání léčby

b Populace použitá pro analýzu normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s ALT nad horním limitem normálních hodnot (ULN) rozmezí centrální laboratoře při výchozím stavu. ULN pro ALT centrální laboratoře jsou následující: ≤ 43 U/l pro muže ve věku 18 až < 69 let a ≤ 35 U/l pro muže ≥ 69 let; ≤ 34 U/l pro ženy 18 až < 69 let a ≤ 32 U/l pro ženy ≥ 69 let.

c Populace použitá pro analýzu normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s ALT nad ULN podle kritérií AASLD (American Association of the Study of Liver Diseases) z roku 2016 (> 30 U/l pro muže a > 19 U/l pro ženy) při výchozím stavu.

d Populace použitá pro sérologickou analýzu zahrnovala pouze pacienty s pozitivním nálezem antigenu (HBeAg) a negativním nálezem protilátek (HBeAb) nebo s chybějícími údaji při výchozím stavu.

Zkušenosti po 48 týdnech ve studii 108 a studii 110

V 96. týdnu byla virová suprese a rovněž biochemická a sérologická odpověď udržena při trvalé léčbě tenofovir-alfafenamidem (viz tabulka 5).

Tabulka 5: HBV DNA a další parametry účinnosti v 96. týdnu^a

	Studie 108 (HBeAg-negativní)		Studie 110 (HBeAg-positivní)	
	TAF (n = 285)	TDF (n = 140)	TAF (n = 581)	TDF (n = 292)
HBV DNA < 29 IU/ml	90 %	91 %	73 %	75 %
Výchozí HBV DNA				
< 7 log ₁₀ IU/ml	90 % (207/230)	91 % (105/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ IU/ml	91 % (50/55)	92 % (22/24)		
Výchozí HBV DNA				
< 8 log ₁₀ IU/ml	N/A	N/A	84 % (260/309)	81 % (121/150)
≥ 8 log ₁₀ IU/ml			60 % (163/272)	68 % (97/142)
Dosud bez nukleosidů ^b	90 % (203/225)	92 % (101/110)	75 % (331/444)	75 % (168/223)
Zkušenosti s nukleosidy	90 % (54/60)	87 % (26/30)	67 % (92/137)	72 % (50/69)
ALT				
Normalizace ALT (Central. lab.) ^c	81 %	71 %	75 %	68 %
Normalizace ALT (AASLD) ^d	50 %	40 %	52 %	42 %
Sérologie				
Ztráta/sérokonverze HBeAg ^e	N/A	N/A	22%/18 %	18%/12 %
Ztráta/sérokonverze HBeAb	<1 %/<1 %	0/0	1%/1 %	1%/0

N/A = neuplatňuje se

TDF = tenofovir-disoproxil

TAF = tenofovir-alfafenamid

a Chybí = selhání léčby

b Dosud neléčení pacienti dostávali < 12 týdnů perorální antivirovou léčbu některým nukleosidovým nebo nukleotidovým analogem, včetně tenofovir-disoproxilu nebo tenofovir-alfafenamidu.

c Populace použitá pro analýzu normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s ALT nad ULN rozsahu centrální laboratoře při vstupu do studie. ULN pro ALT centrální laboratoře jsou následující: ≤ 43 U/l pro muže ve věku 18 až < 69 let a ≤ 35 U/l pro muže ≥ 69 let; ≤ 34 U/l pro ženy 18 až < 69 let a ≤ 32 U/l pro ženy ≥ 69 let.

d Populace použitá pro analýzu normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s ALT nad ULN podle kritérií AASLD z roku 2016 (> 30 U/l pro muže a > 19 U/l pro ženy) při výchozím stavu.

e Populace použitá pro sérologickou analýzu zahrnovala pouze pacienty s pozitivním nálezem antigenu (HBeAg) a negativním nálezem protilátek (HBeAb) nebo s chybějícími údaji při výchozím stavu.

Změny parametrů kostní hustoty ve studii 108 a studii 110

V obou studiích souvisel tenofovir-alfafenamid s nižším průměrným procentním snížením BMD (podle měření pomocí analýzy provedené duální rentgenovou absorpciometrií [DXA] celkového proximálního femuru a lumbální páteře) v porovnání s tenofovir-disoproxilem po 96 týdnech léčby.

U pacientů, kteří pokračovali v zaslepené léčbě po 96. týdnu, byla průměrná procentuální změna BMD v každé skupině ve 144. týdnu podobná změně v 96. týdnu. V otevřené fázi obou studií průměrná procentuální změna BMD od 96. týdne do 144. týdne u pacientů, kteří pokračovali v léčbě tenofovir-alfafenamidem, činila +0,4 % v lumbální páteři a -0,3 % u celkového proximálního femuru v porovnání s +2,0 % v lumbální páteři a +0,9 % u celkového proximálního femuru u pacientů, kteří byli v 96. týdnu převedeni z tenofovir-disoproxilu na tenofovir-alfafenamid.

Změny parametrů renálních funkcí ve studii 108 a studii 110

V obou studiích souvisel tenofovir-alfafenamid s menšími změnami renálních bezpečnostních parametrů (menší snížení mediánu odhadovaného CrCl podle Cockcroft-Gaulta a menší zvýšení mediánu poměru proteinu vázajícího retinol a kreatininu v moči a poměru beta-2-mikroglobulinu a kreatininu v moči) v porovnání s tenofovir-disoproxilem po 96 týdnech léčby (viz také bod 4.4).

U pacientů, kteří pokračovali v zaslepené části studie po 96. týdnu ve *studiích 108 a 110*, byly změny z výchozího stavu hodnot laboratorních parametrů vyšetření ledvin v každé skupině ve 144. týdnu podobné hodnotám v 96. týdnu. V otevřené fázi studií *108 a 110* byla průměrná (SD) změna sérového kreatininu od 96. týdne do 144. týdne +0,002 (0,0924) mg/dl u pacientů, kteří zůstali na tenofovir-

alafenamidu, v porovnání s -0,018 (0,0691) mg/dl u pacientů, kteří přešli z tenofovir-disoproxil na tenofovir-alafenamid v 96. týdnu. V otevřené fázi byl medián změny eGFR od 96. týdne do 144. týdne -1,2 ml/min u pacientů, kteří zůstali na tenofovir-alafenamidu, v porovnání s +4,2 ml/min u pacientů, kteří přešli v 96. týdnu z tenofovir-disoproxil na tenofovir-alafenamid.

Změny v laboratorním vyšetření lipidů ve studii 108 a studii 110

Ve sdružené analýze studií 108 a 110 byly pozorovány změny mediánu lipidových parametrů na lačno z výchozího stavu do 96. týdne v obou léčebných skupinách. U pacientů, kteří byli v 96. týdnu převedeni na nezaslepenou léčbu tenofovir-alafenamidem, jsou změny hodnot celkového cholesterolu, HDL cholesterolu, LDL cholesterolu, triacylglycerolů a poměru celkového cholesterolu k HDL cholesterolu u pacientů původně randomizovaných do skupin léčených tenofovir-alafenamidem a tenofovir-disoproxiem z dvojité zaslepeného výchozího stavu do 96. týdne a do 144. týdne uvedeny v tabulce 6. V 96. týdnu na konci dvojité zaslepené fáze byly zjištěny poklesy mediánu hodnot celkového cholesterolu na lačno a HDL cholesterolu a nárůsty mediánu hodnot přímého LDL cholesterolu na lačno a triacylglycerolů ve skupině tenofovir-alafenamidu, zatímco skupina tenofovir-disoproxil prokázala snížení mediánu všech parametrů.

V otevřené fázi studií 108 a 110, kde pacienti přešli na otevřenou léčbu tenofovir-alafenamidem v 96. týdnu, byly parametry lipidů ve 144. týdnu u pacientů, kteří zůstali na tenofovir-alafenamidu, podobné parametrům v 96. týdnu, zatímco zvýšení mediánu hodnot celkového cholesterolu nalačno, přímého LDL cholesterolu, HDL cholesterolu a triacylglycerolů bylo pozorováno u pacientů, kteří přešli z tenofovir-disoproxil na tenofovir-alafenamid v 96. týdnu. V otevřené fázi byla změna mediánu (Q1; Q3) od 96. týdne do 144. týdne u poměru hodnot celkového cholesterolu k HDL cholesterolu 0,0 (-0,2; 0,4) u pacientů, kteří zůstali na tenofovir-alafenamidu, a 0,2 (-0,2; 0,6) u pacientů, kteří přešli z tenofovir-disoproxil na tenofovir-alafenamid v 96. týdnu.

Tabulka 6: Změny mediánu hodnot laboratorního vyšetření lipidů z dvojité zaslepeného výchozího stavu do 96. týdne a 144. týdne u pacientů, kteří byli převedeni v 96. týdnu na nezaslepenou léčbu tenofovir-alafenamidem

	TAF-TAF (n = 360)		
	Dvojitě zaslepený výchozí stav	96. týden	144. týden
	Medián (Q1; Q3) (mg/dl)	Změna mediánu (Q1; Q3) (mg/dl)	Změna mediánu (Q1; Q3) (mg/dl)
Celkový cholesterol (nalačno)	185 (166; 210)	0 (-18; 17)	0 (-16; 18)
HDL cholesterol (nalačno)	59 (49; 72)	-5 (-12; 1) ^a	-5 (-12; 2) ^b
LDL cholesterol (nalačno)	113 (95; 137)	6 (-8; 21) ^a	8 (-6; 24) ^b
Triacylglyceroly (nalačno)	87 (67; 122)	8 (-12; 28) ^a	11 (-11; 40) ^b
Poměr celkového cholesterolu k HDL cholesterolu	3,1 (2,6; 3,9)	0,2 (0,0; 0,6) ^a	0,3 (0,0; 0,7) ^b
	TDF-TAF (n = 180)		
	Dvojitě zaslepený výchozí stav	96. týden	144. týden
	Medián (Q1; Q3) (mg/dl)	Změna mediánu (Q1; Q3) (mg/dl)	Změna mediánu (Q1; Q3) (mg/dl)
Celkový cholesterol (nalačno)	189 (163; 215)	-23 (-40; -1) ^a	1 (-17; 20)
HDL cholesterol (nalačno)	61 (49; 72)	-12 (-19; -3) ^a	-8 (-15; -1) ^b
LDL cholesterol (nalačno)	120 (95; 140)	-7 (-25; 8) ^a	9 (-5; 26) ^b
Triacylglyceroly (nalačno)	89 (69; 114)	-11 (-31; 11) ^a	14 (-10; 43) ^b
Poměr celkového cholesterolu k HDL cholesterolu	3,1 (2,5; 3,7)	0,2 (-0,1; 0,7) ^a	0,4 (0,0; 1,0) ^b

TAF = tenofovir-alafenamid

TDF = tenofovir-disoproxil

a P-hodnota byla vypočtena pro změnu z dvojité zaslepeného výchozího stavu do 96. týdne z párového Wilcoxonova testu a byla statisticky významná (p < 0,001).

b P-hodnota byla vypočtena pro změnu z dvojité zaslepeného výchozího stavu do 144. týdne z párového Wilcoxonova testu a byla statisticky významná (p < 0,001).

Virologicky suprimovaní dospělí pacienti ve studii 4018

Účinnost a bezpečnost tenofovir-afafenamidu u virologicky suprimovaných dospělých s chronickou hepatitidou B vychází z údajů randomizované, dvojitě zaslepené a aktivně kontrolované studie ve 48. týdnu, *studie 4018* (n = 243 na tenofovir-afafenamidu; n = 245 na tenofovir-disoproxililu), včetně údajů od pacientů, kteří se účastnili otevřené fáze *studie 4018* od 48. týdne do 96. týdne (n = 235 dále užívalo tenofovir-afafenamid [TAF-TAF]; n = 237 bylo převedeno z tenofovir-disoproxililu na tenofovir-afafenamid ve 48. týdnu [TDF-TAF]).

Do *studie 4018* byli zařazeni virologicky suprimovaní dospělí s chronickou hepatitidou B (n = 488) s předchozí udržovací léčbou 245 mg tenofovir-disoproxililu jednou denně po dobu alespoň 12 měsíců, s HBV DNA < dolní limit kvantifikace (LLOQ) podle hodnocení lokální laboratoře po dobu alespoň 12 týdnů před screeningem a HBV DNA < 20 IU/ml při screeningu. Pacienti byli stratifikováni podle stavu HBeAg (HBeAg pozitivní nebo HBeAg negativní) a věku (≥ 50 nebo < 50 let) a randomizováni v poměru 1:1 k převedení na léčbu 25 mg tenofovir-afafenamidu (n = 243) nebo k pokračování na léčbě 245 mg tenofovir-disoproxililu jednou denně (n = 245). Průměrný věk byl 51 let (22 % ve věku ≥ 60 let), 71 % byli muži, 82 % byli Asiaté, 14 % byli běloši a 68 % bylo HBeAg negativních. Ve výchozím stavu byl medián trvání předchozí léčby tenofovir-disoproxilem 220 týdnů ve skupině s tenofovir-afafenamidem a 224 týdnů ve skupině s tenofovir-disoproxilem. V předchozí léčbě antivirotiky byly použity také interferon (n = 63), lamivudin (n = 191), adefovir-dipivoxil (n = 185), entekavir (n = 99), telbivudin (n = 48) nebo jiná anivirotika (n = 23). Ve výchozím stavu byla průměrná hladina ALT v séru 27 U/l, medián eGFR podle Cockcrofta-Gaulta byl 90,5 ml/min; 16 % pacientů mělo v anamnéze cirhózu.

Primární cílový ukazatel účinnosti byl podíl pacientů s hodnotami HBV DNA v plazmě ≥ 20 IU/ml ve 48. týdnu (stanovený pomocí tzv. modifikovaného snapshot algoritmu US FDA). Další cílové ukazatele účinnosti zahrnovaly podíl pacientů s hodnotami HBV DNA < 20 IU/ml, normální hladinou ALT a normalizací ALT, ztrátou a sérokonverzí HBsAg, a se ztrátou a serokonverzí HBeAg. Tenofovir-afafenamid nebyl v porovnání s tenofovir-disoproxilem inferiorní, co se týče podílu pacientů s HBV DNA ≥ 20 IU/ml ve 48. týdnu při hodnocení pomocí tzv. modifikovaného snapshot algoritmu US FDA. Výsledky léčby (HBV DNA < 20 IU/ml až chybějící = selhání) ve 48. týdnu byly podobné mezi léčebnými skupinami i napříč podskupinami podle věku, pohlaví, rasy, výchozího stavu HBeAg a ALT.

Výsledky léčby *studie 4018* ve 48. týdnu a v 96. týdnu jsou uvedeny v tabulce 7 a v tabulce 8.

Tabulka 7: Parametry účinnosti na základě HBV DNA ve 48. týdnu^{a,b} a v 96. týdnu^{b,c}

	TAF (n = 243)	TDF (n = 245)	TAF-TAF (n = 243)	TDF-TAF (n = 245)
	48. týden		96. týden	
HBV DNA ≥ 20 IU/ml^{b,d}	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Rozdíl v léčbě ^e	0,0 % (95% CI = -1,9 % až 2,0 %)		0,0 % (95% CI = -1,9 % až 1,9 %)	
HBV DNA < 20 IU/ml	234 (96,3 %)	236 (96,3 %)	230 (94,7 %)	230 (93,9 %)
Rozdíl v léčbě ^e	0,0 % (95% CI = -3,7 % až 3,7 %)		0,9 % (95% CI = -3,5 % až 5,2 %)	
Žádná virologická data	8 (3,3 %)	8 (3,3 %)	12 (4,9 %)	14 (5,7 %)
Ukončení podávání hodnoceného přípravku v důsledku nežádoucí příhody nebo úmrtí a poslední dostupná hodnota HBV DNA < 20 IU/ml	2 (0,8 %)	0	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)
Ukončení podávání hodnoceného přípravku z jiných důvodů ^f a poslední dostupná hodnota HBV DNA < 20 IU/ml	6 (2,5 %)	8 (3,3 %)	7 (2,9 %)	11 (4,5 %)

	TAF (n = 243)	TDF (n = 245)	TAF-TAF (n = 243)	TDF-TAF (n = 245)
	48. týden		96. týden	
Chybějící údaje z tohoto časového období při podávání hodnoceného přípravku	0	0	2 (0,8 %)	2 (0,8 %)

TDF = tenofovir-disoproxil

TAF = tenofovir-afafenamid

- a Období okna 48. týdne bylo mezi 295. dnem a 378. dnem (včetně).
b Stanoveno pomocí modifikovaného snapshot algoritmu definovaného US FDA.
c Otevřená fáze, období okna 96. týdne je mezi 589. dnem a 840. dnem (včetně).
d U žádného pacienta nebyla léčba ukončena z důvodu nedostatečné účinnosti.
e Upravený podle věkových skupin (< 50, ≥ 50 let) a podle strata stavu HBeAg ve výchozím stavu.
f Zahnuje pacienty, jimž byla léčba ukončena z jiných důvodů než nežádoucí příhoda, úmrtí nebo nedostatečná účinnost, např. odvolaný souhlas, ztráta pro další sledování atd.

Tabulka 8: Dodatečné parametry účinnosti ve 48. týdnu a v 96. týdnu^a

	TAF (n = 243)	TDF (n = 245)	TAF-TAF (n = 243)	TDF-TAF (n = 245)
	48. týden		96. týden	
ALT				
Normální ALT (centrální laboratoř)	89 %	85 %	88 %	91 %
Normální ALT (AASLD)	79 %	75 %	81 %	87 %
Normalizace ALT (centrální laboratoř) ^{b,c,d}	50 %	37 %	56 %	79 %
Normalizace ALT (AASLD) ^{e,f,g}	50 %	26 %	56 %	74 %
Sérologie				
Ztráta / sérokonverze HBeAg ^h	8 % / 3 %	6 % / 0	18 % / 5 %	9 % / 3 %
Ztráta / sérokonverze HBsAg	0 / 0	2 % / 0	2 % / 1 %	2 % / < 1 %

TDF = tenofovir-disoproxil

TAF = tenofovir-afafenamid

- a Chybí = selhání léčby
b Populace použitá pro analýzu normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s ALT nad rozmezí ULN centrální laboratoře ve výchozím stavu (> 43 U/l u mužů ve věku 18 až < 69 let a > 35 U/l u mužů ve věku ≥ 69 let; > 34 U/l u žen ve věku 18 až < 69 let a > 32 U/l u žen ve věku ≥ 69 let).
c Podíl pacientů ve 48. týdnu: TAF, 16/32; TDF, 7/19.
d Podíl pacientů v 96. týdnu: TAF, 18/32; TDF, 15/19.
e Populace použitá pro analýzu normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s ALT nad ULN podle kritérií AASLD (American Association of the Study of Liver Diseases) z roku 2018 (35 U/l u mužů a 25 U/l u žen) ve výchozím stavu.
f Podíl pacientů ve 48. týdnu: TAF 26/52; TDF 14/53.
g Podíl pacientů v 96. týdnu: TAF, 29/52; TDF, 39/53.
h Populace použitá pro sérologickou analýzu zahrnovala pouze pacienty s pozitivním nálezem antigenu (HBeAg) a negativním nálezem protilátek (HBeAb) nebo s chybějícími údaji ve výchozím stavu.

Změny parametrů kostní hustoty ve studii 4018

Průměrná procentuální změna BMD z výchozího stavu do 48. týdne hodnocená podle DXA byla +1,7 % u tenofovir-afafenamidu v porovnání s -0,1 % u tenofovir-disoproxil u lumbální páteři a +0,7 % v porovnání s -0,5 % v celkovém proximálním femuru. Ke snížení BMD většímu než 3 % v lumbální páteři došlo ve 48. týdnu u 4 % pacientů léčených tenofovir-afafenamidem a u 17 % pacientů léčených tenofovir-disoproxilem. Ke snížení BMD většímu než 3 % v celkovém proximálním femuru došlo ve 48. týdnu u 2 % pacientů léčených tenofovir-afafenamidem a u 12 % pacientů léčených tenofovir-disoproxilem.

V otevřené fázi byla průměrná procentuální změna BMD z výchozího stavu do 96. týdne u pacientů, kteří byli dále léčeni tenofovir-afafenamidem, rovna +2,3 % v lumbální páteři a +1,2 % v celkovém proximálním femuru v porovnání s +1,7 % v lumbální páteři a +0,2 % v celkovém proximálním femuru u pacientů, kteří byli převedeni z léčby tenofovir-disoproxilem na tenofovir-afafenamid ve 48. týdnu.

Změny parametrů renálních funkcí ve studii 4018

Změna mediánu eGFR podle metody Cockcrofta-Gaulta z výchozího stavu do 48. týdne byla +2,2 ml za minutu ve skupině s tenofovir-afafenamidem a -1,7 ml za minutu u pacientů léčených tenofovir-disoproxilem. Ve 48. týdnu došlo ke zvýšení mediánu koncentrace kreatininu v séru oproti výchozímu stavu u pacientů randomizovaných k pokračování v léčbě tenofovir-disoproxilem (0,01 mg/dl) v porovnání se snížením mediánu oproti výchozímu stavu u pacientů převedených na tenofovir-afafenamid (-0,01 mg/dl).

V otevřené fázi byla změna mediánu eGFR z výchozího stavu do 96. týdne u pacientů, kteří byli dále léčeni tenofovir-afafenamidem, rovna 1,6 ml/min v porovnání s +0,5 ml/min u pacientů, kteří byli převedeni z léčby tenofovir-disoproxilem na tenofovir-afafenamid ve 48. týdnu. Změna mediánu koncentrace kreatininu v séru z výchozího stavu do 96. týdne byla -0,02 mg/dl u pacientů, kteří byli dále léčeni tenofovir-afafenamidem, v porovnání s -0,01 mg/dl u pacientů, kteří byli převedeni z léčby tenofovir-disoproxilem na tenofovir-afafenamid ve 48. týdnu.

Změny v laboratorním vyšetření lipidů ve studii 4018

Změny hodnot celkového cholesterolu, HDL cholesterolu, LDL cholesterolu, triacylglycerolů a poměru celkového cholesterolu k HDL z dvojitě zaslepeného výchozího stavu do 48. týdne a 96. týdne jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9: Změny mediánu hodnot laboratorního vyšetření lipidů ve 48. týdnu a v 96. týdnu

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

TDF = tenofovir-disoproxil

TAF = tenofovir-afafenamid

a P-hodnota byla vypočtena pro rozdíl mezi skupinou s TAF a skupinou s TDF ve 48. týdnu z párového Wilcoxonova testu a byla statisticky významná ($p < 0,001$) pro změny mediánu hodnot (Q1; Q3) z výchozího stavu u celkového cholesterolu, HDL cholesterolu, LDL cholesterolu, triacylglycerolů a poměru celkového cholesterolu k HDL.

b Počet pacientů pro triacylglyceroly (na lačno) u skupiny TAF byl $n = 235$ k výchozímu stavu, $n = 225$ ve 48. týdnu a $n = 218$ pro skupinu TAF-TAF v 96. týdnu.

Porucha funkce ledvin a/nebo jater -studie 4035

Studie 4035 byla otevřená klinická studie k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti převodu z jiného antivirového režimu na tenofovir-afafenamid u virologicky suprimovaných pacientů s infekcí HBV. Část A studie zahrnovala pacienty se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR podle metody Cockcrofta-Gaulta mezi 15 a 59 ml/min; kohorta 1, $n = 78$) nebo ESRD (eGFR podle metody Cockcrofta-Gaulta < 15 ml/min) léčené hemodialýzou (kohorta 2, $n = 15$). Část B studie zahrnovala pacienty ($n = 31$) se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (třída B nebo C podle Child-Pughovy klasifikace při screeningu nebo skóre CPT ≥ 7 v anamnéze s jakýmkoli skóre CPT ≤ 12 při screeningu).

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s HBV DNA < 20 IU/ml ve 24. týdnu. Sekundární cílové parametry účinnosti ve 24. a 96. týdnu zahrnovaly podíl pacientů s HBV DNA < 20 IU/ml a

cílovým detekovaným/nedetekovaným (tj. < LLOD), podíl pacientů s biochemickou odpovědí (normální ALT a normalizovaná ALT), podíl pacientů se sérologickou odpovědí (ztráta HBsAg a sérokonverze na anti-HB a ztráta HBeAg a sérokonverze na anti-HBe u pacientů HBeAg pozitivních) a změnu z výchozího stavu u CPT a skóre modelu pro konečné stádium onemocnění jater (MELD) pro pacienty s poruchou funkce jater v části B.

Dospělí pacienti s poruchou funkce ledvin ve studii 4035, část A

Ve výchozím stavu mělo 98 % (91/93) pacientů v části A HBV DNA < 20 IU/ml a 66 % (61/93) nedetekovatelnou hladinu HBV DNA. Medián věku byl 65 let, 74 % byli muži, 77 % Asiaté, 16 % běloši a 83 % bylo HBeAg negativních. Nejčastěji používaná perorální antivirotika proti HBV zahrnovala tenofovir-disoproxil (n = 58), lamivudin (n = 46), adefovir-dipivoxil (n = 46) a entekavir (n = 43). Ve výchozím stavu mělo 97 % a 95 % pacientů hladinu ALT ≤ ULN na základě kritérií centrální laboratoře, resp. kritérií AASLD; medián hodnot eGFR podle metody Cockcrofta-Gaulta byl 43,7 ml/min (45,7 ml/min v kohortě 1 a 7,32 ml/min v kohortě 2) a 34 % pacientů mělo v anamnéze cirhózu.

Výsledky léčby v části A studie 4035 v 24. a 96. týdnu jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: Parametry účinnosti pro pacienty s poruchou funkce ledvin ve 24. a 96. týdnu

	Kohorta 1 ^a (n = 78)		Kohorta 2 ^b (n = 15)		Celkem (n = 93)	
	24. týden	96. týden	24. týden	96. týden	24. týden	96. týden ^d
HBV DNA^c						
HBV DNA < 20 IU/ml	76/78 (97,4 %)	65/78 (83,3 %)	15/15 (100,0 %)	13/15 (86,7 %)	91/93 (97,8 %)	78/93 (83,9 %)
ALT^c						
Normální ALT (centrální laboratoř)	72/78 (92,3 %)	64/78 (82,1 %)	14/15 (93,3 %)	13/15 (86,7 %)	86/93 (92,5 %)	77/93 (82,8 %)
Normální ALT (AASLD) ^e	68/78 (87,2 %)	58/78 (74,4 %)	14/15 (93,3 %)	13/15 (86,7 %)	82/93 (88,2 %)	71/93 (76,3 %)

a. Část A, kohorta 1, zahrnuje pacienty se středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin

b. Část A, kohorta 2, zahrnuje pacienty s ESRD na hemodialýze

c. Chybí = analýza se nezdařila

d. Jmenovatel zahrnuje 12 pacientů (11 pro kohortu 1 a 1 pro kohortu 2), kteří předčasně ukončili užívání hodnoceného léčivého přípravku.

e. Kritéria Americké asociace pro studium jaterních onemocnění (American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD)) z roku 2018

Dospělí pacienti s poruchou funkce jater ve studii 4035, část B

Ve výchozím stavu mělo 100 % (31/31) pacientů v části B výchozí hladinu HBV DNA < 20 IU/ml a 65 % (20/31) mělo nedetekovatelnou hladinu HBV DNA. Medián věku byl 57 let (19 % ≥ 65 let), 68 % byli muži, 81 % byli Asiaté, 13 % byli běloši a 90 % bylo HBeAg negativních. Nejčastěji používaná perorální antivirotika proti HBV zahrnovala tenofovir-disoproxil (n = 21), lamivudin (n = 14), entekavir (n = 14) a adefovir-dipivoxil (n = 10). Ve výchozím stavu mělo 87 % a 68 % pacientů hladinu ALT ≤ ULN na základě kritérií centrální laboratoře, resp. kritérií AASLD z roku 2018; medián hodnot eGFR podle metody Cockcrofta-Gaulta byla 98,5 ml/min, 97 % pacientů mělo v anamnéze cirhózu, medián (rozmezí) hodnot skóre CPT byl 6 (5–10) a medián (rozmezí) hodnot skóre MELD byl 10 (6–17).

Výsledky léčby v části B studie 4035 v 24. a 96. týdnu jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11: Parametry účinnosti pro pacienty s poruchou funkce jater ve 24. a 96. týdnu

	Část B (n = 31)	
	24. týden	96. týden ^b
HBV DNA^a		
HBV DNA < 20 IU/ml	31/31 (100,0 %)	24/31 (77,4 %)
ALT^a		
Normální ALT (centrální laboratoř)	26/31 (83,9 %)	22/31 (71,0 %)
Normal ALT (AASLD) ^c	25/31 (80,6 %)	18/31 (58,1 %)
Skóre CPT a MELD		
Průměrná změna skóre CPT od výchozího stavu (SD)	0 (1,1)	0 (1,2)
Průměrná změna skóre MELD od výchozího stavu (SD)	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;

MELD = Model for End-Stage Liver Disease

a. Chybí = analýza se nezdařila

b. Jmenovatel zahrnuje 6 pacientů, kteří předčasně vysadili hodnocený přípravek

c. Kritéria Americké asociace pro studium jaterních onemocnění (American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD)) z roku 2018

Změny hodnot laboratorních testů lipidů ve studii 4035

Malá zvýšení mediánu hodnot od výchozího stavu do 24. a 96. týdne u celkového cholesterolu, HDL cholesterolu, LDL cholesterolu, triacylglycerolů a poměru celkového cholesterolu k HDL mezi pacienty s poruchou funkce ledvin nebo jater jsou ve shodě při porovnání s výsledky pozorovanými v jiných studiích zahrnujících převedení na tenofovir-afafenamid (viz bod 5.1 pro studie 108, 110 a 4018), zatímco snížení hodnot celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, triacylglycerolů a poměru hodnot celkového cholesterolu k HDL byla pozorována v 24. a 96. týdnu u pacientů s ESRD na hemodialýze.

Pediatrická populace

Ve studii 1092 byly hodnoceny účinnost a bezpečnost tenofovir-afafenamidu v randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované klinické studii u pacientů infikovaných HBV, dosud neléčených i již léčených, ve věku od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností ≥ 35 kg (kohorta 1; n = 47 tenofovir-afafenamid, n = 23 placebo) a ve věku od 6 do < 12 let s tělesnou hmotností ≥ 25 kg (kohorta 2 skupina 1; n = 12 tenofovir-afafenamid, n = 6 placebo). Pacienti byli randomizováni k podávání tenofovir-afafenamidu nebo odpovídajícího placeba jednou denně. Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění HBV byly mezi těmito dvěma léčebnými rameny srovnatelné; 58 % byli muži, 66 % byli Asiaté a 25 % byli běloši; 7 %, 23 %, 24 % a 44 % mělo genotyp HBV A, B, C, resp. D. Celkově bylo 99 % HBeAg pozitivních. Ve výchozím stavu byl medián HBV DNA 8,1 log₁₀ IU/ml, průměrná hodnota ALT byla 107 U/l, medián HBsAg byl 4,5 log₁₀ IU/ml. Předchozí léčba zahrnovala perorální antivirotika (23 %) včetně entekaviru (n = 10), lamivudinu (n = 12), tenofovir-disoproxil (n = 3) a/nebo interferonů (15 %). Po 24 týdnech trvání dvojitě zaslepené léčby (buď tenofovir-afafenamid nebo placebo), byli pacienti bez přerušení převedeni na nezaslepenou léčbu tenofovir-afafenamidem.

Primární parametr účinnosti byl podíl pacientů s plazmatickou HBV DNA < 20 IU/ml ve 24. týdnu. Další parametry účinnosti zahrnovaly změnu hodnot HBV DNA a ALT oproti výchozímu stavu, normalizaci hladiny ALT, ztrátu a sérokonverzi HBeAg a ztrátu a sérokonverzi HBsAg.

Výsledky léčby ve studii 1092 ve 24. týdnu a ve 48. týdnu jsou uvedeny v tabulkách 12 a 13.

Tabulka 12: Parametry účinnosti u pediatrických pacientů ve 24. týdnu

	TAF			Placebo		
	Kohorta 1 (n = 47)	Kohorta 2 Skupina 1 (n = 12)	Celkem (n = 59)	Kohorta 1 (n = 23)	Kohorta 2 Skupina 1 (n = 6)	Celkem (n = 29)
HBV DNA						
HBV DNA < 20 IU/ml ^a	10/47 (21 %)	1/12 (8 %)	11/59 (19 %)	0/23 (0 %)	0/6 (0 %)	0/29 (0 %)
Průměrná (SD) změna HBV DNA (log ₁₀ IU/ml) oproti výchozímu stavu	-5,04 (1,544)	-4,76 (1,466)	-4,98 (1,520)	-0,13 (0,689)	0,00 (0,346)	-0,10 (0,636)
ALT						
Medián (Q1, Q3) změny ALT (U/l) oproti výchozímu stavu	-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)
Normalizace ALT (centrální laboratoř) ^{a,b}	28/42 (67 %)	7/10 (70 %)	35/52 (67 %)	1/21 (5 %)	0/6	1/27 (4 %)
Normalizace ALT (AASLD) ^{a,c,d}	20/46 (44 %)	5/10 (50 %)	25/56 (45 %)	0/22	0/6	0/28 (0 %)
Sérologie^e						
Ztráta a sérokonverze HBeAg ^{a,f}	3/46 (7 %)	1/12 (8 %)	4/58 (7 %)	1/23 (4 %)	0/6 (0 %)	1/29 (3 %)

TAF = tenofovir-alfanamid

a. Chybí = selhání léčby

b. Populace použitá k analýze normalizace hladiny ALT zahrnovala pouze pacienty s hladinou ALT nad rozmezí ULN centrální laboratoře při výchozím stavu. ULN centrální laboratoře pro ALT jsou následující: 34 U/l pro dívky ve věku 2 let a starší nebo pro chlapce ve věku 1–9 let a 43 U/l pro chlapce starší než 9 let.

c. Populace použitá k analýze normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s ALT nad ULN podle kritérií AASLD (30 U/l pro chlapce a dívky podle rozmezí pro pediatrické pacienty) při výchozím stavu.

d. Kritéria AASLD (American Association of the Study of Liver Diseases).

e. U žádného pacienta v žádné skupině nedošlo ve 24. týdnu ke ztrátě či sérokonverzi HBeAg.

f. Populace použitá k sérologické analýze zahrnovala pouze pacienty s pozitivním antigenem (HBeAg) a s negativními nebo chybějícími protilátkami (HBeAb) ve výchozím stavu.

Tabulka 13: Parametry účinnosti u pediatrických pacientů ve 48. týdnu

	TAF			Převedení z placeba na TAF		
	Kohorta 1 (n = 47)	Kohorta 2 Skupina 1 (n = 12)	Celkem (n = 59)	Kohorta 1 (n = 23)	Kohorta 2 Skupina 1 (n = 6)	Celkem (n = 29)
HBV DNA						
HBV DNA < 20 IU/ml ^a	19/47 (40 %)	3/12 (25 %)	22/59 (37 %)	5/23 (22 %)	1/6 (17 %)	6/29 (21 %)
Průměrná (SD) změna HBV DNA (log ₁₀ IU/ml) oproti výchozímu stavu	-5,65 (1,779)	-5,88 (0,861)	-5,70 (1,626)	-5,06 (1,703)	-4,16 (2,445)	-4,88 (1,867)
ALT						
Medián (Q1, Q3) změny ALT (U/l) oproti výchozímu stavu	-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)
Normalizace ALT (centrální laboratoř) ^{a,b}	33/42 (79 %)	7/10 (70 %)	40/52 (77 %)	13/21 (62 %)	4/6 (67 %)	17/27 (63 %)
Normalizace ALT (AASLD) ^{a,c,d}	25/46 (54 %)	5/10 (50 %)	30/56 (54 %)	9/22 (41 %)	2/6 (33 %)	11/28 (39 %)

	TAF			Převedení z placeba na TAF		
	Kohorta 1 (n = 47)	Kohorta 2 Skupina 1 (n = 12)	Celkem (n = 59)	Kohorta 1 (n = 23)	Kohorta 2 Skupina 1 (n = 6)	Celkem (n = 29)
Sérologie^e						
Ztráta a sérokonverze HBeAg ^{a,f}	7/46 (15 %)	3/12 (25 %)	10/58 (17 %)	2/23 (9 %)	0/6 (0 %)	2/29 (7 %)

TAF = tenofovir-afafenamid

a. Chybí = selhání léčby

b. Populace použitá k analýze normalizace hodnoty ALT zahrnovala pouze pacienty s hodnotou ALT nad rozmezí ULN centrální laboratoře při výchozím stavu. ULN centrální laboratoře pro ALT jsou následující: 34 U/l pro dívky ve věku 2 let a starší nebo pro chlapce ve věku 1–9 let a 43 U/l pro chlapce starší než 9 let.

c. Populace použitá k analýze normalizace ALT zahrnovala pouze pacienty s ALT nad ULN podle kritérií AASLD (30 U/l pro chlapce a dívky podle rozmezí pro pediatrické pacienty) při výchozím stavu.

d. Kritéria AASLD (American Association of the Study of Liver Diseases).

e. U žádného pacienta v žádné skupině nedošlo ve 48. týdnu ke ztrátě či sérokonverzi HBeAg.

f. Populace použitá k sérologické analýze zahrnovala pouze pacienty s pozitivním antigenem (HBeAg) a s negativními nebo chybějícími protilátkami (HBeAb) při výchozím stavu.

Změny kostní hustoty ve studii 1092

U pacientů léčených tenofovir-afafenamidem a placebem bylo průměrné procentuální zvýšení BMD oproti výchozímu stavu do 24. týdne +1,6 % (n = 48), resp. +1,9 % (n = 23) v bederní páteři a +1,9 % (n = 50), resp. +2,0 % (n = 23) v celém těle. Ve 24. týdnu byly průměrné změny Z-skóre BMD od výchozího stavu ve skupině s tenofovir-afafenamidem a ve skupině s placebem +0,01, resp. -0,07 v bederní páteři a -0,04, resp. -0,04 v celém těle.

V otevřené fázi bylo průměrné procentuální zvýšení BMD od výchozího stavu do 48. týdne v bederní páteři a v celém těle +3,8 % (n = 52), resp. +3,0 % (n = 54) u pacientů dále léčených tenofovir-afafenamidem v porovnání s +2,8 % (n = 27), resp. +3,7 % (n = 27) u pacientů převedených ve 24. týdnu z placeba na tenofovir-afafenamid. Ve 48. týdnu byly průměrné změny Z-skóre BMD oproti výchozímu stavu -0,05 v bederní páteři a -0,15 v celém těle u pacientů dále léčených tenofovir-afafenamidem v porovnání s -0,12, resp. -0,07 u pacientů převedených na tenofovir-afafenamid.

Snížení BMD o 4 % a více v bederní páteři a v celém těle ve 24. týdnu a ve 48. týdnu je uvedeno v tabulce 14.

Tabulka 14: Snížení kostní hustoty o 4 % a více u pediatrických pacientů ve 24. a ve 48. týdnu (analytický soubor DXA v celém těle/bederní páteři)

	TAF			Převedení z placeba na TAF ve 24. týdnu		
	Kohorta 1 (n = 44 ^a)	Kohorta 2 Skupina 1 (n = 12)	Celkem (n = 56)	Kohorta 1 (n = 21)	Kohorta 2 Skupina 1 (n = 6)	Celkem (n = 27)
24. týden						
Snížení nejméně o 4 % v celém těle ^b	0/39	1/11 (9,1 %)	1/50 (2,0 %)	0/18	0/5	0/23
Snížení nejméně o 4 % v bederní páteři ^c	0/37	3/11 (27,3 %)	3/48 (6,3 %)	0/18	0/5	0/23
48. týden						
Snížení nejméně o 4 % v celém těle ^b	1/42 (2,4 %)	0/12	1/54 (1,9 %)	1/21 (4,8 %)	0/6	1/27 (3,7 %)
Snížení nejméně o 4 % v bederní páteři ^c	0/40	2/12 (16,7 %)	2/52 (3,8 %)	0/21	1/6 (16,7 %)	1/27 (3,7 %)

TAF = tenofovir-afafenamid

Jmenovatel je počet pacientů, u nichž nechybí hodnoty po výchozím stavu.

a. n = 42 u analýzy souboru DXA bederní páteře v kohortě 1 s TAF.

b. Do analýzy souboru DXA celého těla byli zahrnuti pouze pacienti, u nichž nechybí kostní hustota v celém těle ve výchozím stavu.

c. Do analýzy souboru DXA bederní páteře byli zahrnuti pouze pacienti, u nichž nechybí kostní hustota v bederní páteři ve výchozím stavu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání tenofovir-afafenamidu nalačno dospělým pacientům s chronickou hepatidou B byly pozorovány maximální plazmatické koncentrace tenofovir-afafenamidu přibližně za 0,48 hodiny po podání dávky. Na základě populační farmakokinetické analýzy fáze 3 u pacientů s chronickou hepatidou B byla při ustáleném stavu průměrná AUC_{0-24} pro tenofovir-afafenamid ($n = 698$) a tenofovir ($n = 856$) $0,22 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, respektive $0,32 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. C_{max} při ustáleném stavu pro tenofovir-afafenamid a tenofovir byla $0,18 \mu\text{g}/\text{ml}$, respektive $0,02 \mu\text{g}/\text{ml}$. Oproti stavu nalačno vedlo podání jednorázové dávky tenofovir-afafenamidu s tučným jídlem k 65 % zvýšení expozice tenofovir-afafenamidu.

Distribuce

Vazba tenofovir-afafenamidu na lidské plazmatické proteiny u vzorků získaných během klinických studií byla přibližně 80 %. Vazba tenofoviru na lidské plazmatické proteiny je nižší než 0,7 % a je nezávislá na koncentraci v rozmezí 0,01–25 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Biotransformace

Metabolismus je hlavní cestou eliminace tenofovir-afafenamidu u lidí a podléhá mu > 80 % perorální dávky. Studie *in vitro* prokázaly, že tenofovir-afafenamid je metabolizován na tenofovir (hlavní metabolit) karboxylesterázou-1 v hepatocytech; a katepsinem A v periferních krevních mononukleárních buňkách (PBMC) a makrofázích. *In vivo* je tenofovir-afafenamid hydrolyzován v buňkách na tenofovir (hlavní metabolit), který je fosforylován na aktivní metabolit tenofovir-difosfát.

In vitro není tenofovir-afafenamid metabolizován enzymy CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP2D6. Tenofovir-afafenamid je minimálně metabolizován enzymem CYP3A4.

Eliminace

Renální exkrece intaktního tenofovir-afafenamidu je vedlejší cesta metabolismu s < 1 % dávky eliminované močí. Tenofovir-afafenamid je eliminován hlavně v návaznosti na metabolismus tenofoviru. Tenofovir-afafenamid a tenofovir mají medián plazmatického poločasu 0,51 a 32,37 hodin, v uvedeném pořadí. Tenofovir je eliminován z těla ledvinami glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí.

Linearita/nelinearita

Expozice tenofovir-afafenamidu jsou závislé na dávce v dávkovacím rozmezí 8 až 125 mg.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Věk, pohlaví a etnikum

Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice v závislosti na věku nebo etnickém původu. Rozdíly ve farmakokinetice v závislosti na pohlaví nebyly považovány za klinicky významné.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater jsou plazmatické koncentrace tenofovir-afafenamidu a tenofoviru nižší než u pacientů s normální funkcí jater. Po korekci s ohledem na vazbu na proteiny jsou koncentrace nenavázaného (volného) tenofovir-afafenamidu v plazmě u těžké poruchy funkce jater a normální funkce jater podobné.

Porucha funkce ledvin

Nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tenofovir-alafenamidu nebo tenofoviru mezi zdravými jedinci a pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl > 15, ale < 30 ml/min) ve studiích s tenofovir-alafenamidem (tabulka 15).

Expozice tenofoviru u pacientů s ESRD (odhadovaná clearance kreatininu < 15 ml/min) dlouhodobě léčených hemodialýzou, kteří dostávali tenofovir-alafenamid (n = 5), byla významně vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin (tabulka 15). U pacientů s ESRD dlouhodobě léčených hemodialýzou nebyly v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tenofovir-alafenamidu.

Tabulka 15: Farmakokinetika tenofovir-alafenamidu a jeho metabolitu tenofoviru u pacientů s poruchou funkce ledvin v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin

	AUC (µg•h/ml) Průměr (CV %)		
	Normální funkce ledvin ≥ 90 ml za minutu (n = 13) ^b	Těžká porucha funkce ledvin 15–29 ml za minutu (n = 14) ^b	ESRD s hemodialýzou < 15 ml za minutu (n = 5) ^c
Odhadovaná clearance kreatininu ^a			
Tenofovir-alafenamid	0,27 (49,2) ^d	0,51 (47,3) ^d	0,30 (26,7) ^e
Tenofovir	0,34 (27,2) ^d	2,07 (47,1) ^d	18,8 (30,4) ^f

CV = variační koeficient

a Podle metody Cockcrofta-Gaulta.

b FK byla hodnocena po jednorázové dávce tenofovir-alafenamidu 25 mg u pacientů s normální funkcí ledvin a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ve studii GS-US-120-0108.

c FK byla hodnocena před hemodialýzou po podání několika dávek tenofovir-alafenamidu 25 mg u 5 pacientů s infekcí HBV ve studii GS-US-320-4035. Tito pacienti měli medián výchozí eGFR podle metody Cockcrofta-Gaulta 7,2 ml/min (rozmezí 4,8 až 12,0).

d AUC_{inf}.

e AUC_{last}.

f AUC_{tau}.

Pediatriká populace

Farmakokinetika tenofovir-alafenamidu a jeho metabolitu tenofoviru v ustáleném stavu byla hodnocena u pediatrických pacientů infikovaných HBV ve věku od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností ≥ 35 kg a od 6 do < 12 let s tělesnou hmotností ≥ 25 kg (tabulka 16).

Tabulka 16: Farmakokinetika tenofovir-alafenamidu a jeho metabolitu tenofoviru u pediatrických pacientů ve věku od 6 do < 18 let a u dospělých

Průměrný parametr (CV%)	Věk od 6 do < 12 let s tělesnou hmotností ≥ 25 kg ^a		Věk od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností ≥ 35 kg ^a		Dospělí ^b	
	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir
C _{max} (µg/ml)	0,185 (77,7)	0,017 (19,7)	0,169 (80,9)	0,015 (27,4)	0,178 (53,4)	0,017 (35,2)
AUC _{tau} (µg•h/ml)	0,206 (61,3)	0,298 (23,1)	0,215 (91,3)	0,251 (23,6)	0,216 (66,6)	0,322 (31,5)
C _{trough} (µg/ml)	NA	0,010 (29,5)	NA	0,009 (25,6)	NA	0,011 (33,0)

CV = variační koeficient; TAF = tenofovir-alafenamid; NA = neuplatňuje se

a. Odvozené parametry populační FK ze studie 1092 (věk od 6 do < 12 let s tělesnou hmotností ≥ 25 kg, n = 12; věk od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností ≥ 35 kg, n = 47).

b. Odvozené parametry populační FK ze studií 108 a 110 (TAF n = 698, tenofovir n = 856).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické studie s tenofovir-alafenamidem u potkanů a psů odhalily, že kosti a ledviny jsou primárními cílovými orgány postiženými toxicitou. Kostní toxicita byla pozorována jako snížená kostní hustota (BMD) u potkanů a psů při expozicích tenofoviru minimálně čtyřikrát vyšších, než jaké

jsou očekávány po podání tenofovir-afafenamidu. Minimální infiltrace histiocyty byla přítomna v oku psů při expozicích tenofovir-afafenamidu a tenofovirem přibližně 4 a 17krát vyšších, v uvedeném pořadí, než jsou expozice očekávané po podání tenofovir-afafenamidu.

Tenofovir-afafenamid nevykazoval mutagenní ani klastogenní účinky v konvenčních testech genotoxicity.

Protože expozice tenofovirem u potkanů a myši po podání tenofovir-afafenamidu je oproti tenofovir-disoproxilu nižší, byly studie karcinogenity a perinatální a postnatální studie u potkanů provedeny pouze s tenofovir-disoproxilem. V konvenčních studiích kancerogenního potenciálu tenofovir-disoproxilu (ve formě fumarátu) a reprodukční a vývojové toxicity tenofovir-disoproxilu (ve formě fumarátu) nebo tenofovir-afafenamidu nebylo zjištěno žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie reprodukční toxicity u potkanů a králíků neprokázaly vliv na páření, plodnost, březost nebo na parametry plodu. Ve studii perinatální a postnatální toxicity však tenofovir-disoproxil snížil index životaschopnosti a tělesnou hmotnost mláďat při maternálně toxických dávkách. Dlouhodobá studie karcinogenity u myši prokázala nízkou incidenci duodenálních tumorů, které byly považovány za pravděpodobně související s vysokými lokálními koncentracemi v gastrointestinálním traktu při vyšší dávce 600 mg/kg/den. Mechanismus vývoje nádorů u myši a potenciální význam pro člověka není jistý.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Mikrokrytalická celulóza (E460(i))
Sodná sůl kroskarmelosy (E468)
Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (E1521)
Mastek (E553b)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE), s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem se závitěm a s indukční těsnicí hliníkovou vložkou. Každá lahvička obsahuje vysoušedlo silikagel a polyesterovou vatu.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 lahvičku s 30 potahovanými tabletami nebo krabička obsahující 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 09. ledna 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 16. prosince 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABIČCE**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vemlidy 25 mg potahované tablety
tenofovirum alafenamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet.

90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Vysoušedlo není určeno k vnitřnímu užití.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1154/001 30 potahovaných tablet
EU/1/16/1154/002 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Vemlidy [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vemlidy 25 mg potahované tablety tenofovirum alafenamidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vemlidy a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vemlidy užívat
3. Jak se přípravek Vemlidy užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vemlidy uchovávat
6. Obsah balení a další informace

Jestliže byl přípravek Vemlidy předepsán Vašemu dítěti, mějte prosím na paměti, že všechny informace v této příbalové informaci se týkají Vašeho dítěte (v takovém případě prosím čtěte „Vaše dítě“ namísto „Vy“).

1. Co je přípravek Vemlidy a k čemu se používá

Přípravek Vemlidy obsahuje léčivou látku *tenofovir-alafenamid*. Jedná se o *antivirový přípravek* typu známého jako *nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy* (nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NtRTI).

Přípravek Vemlidy se používá k **léčbě chronické (dlouhodobé) hepatitidy B** u dospělých a dětí ve věku 6 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 25 kg. Hepatitida B je infekce postihující játra a je způsobena virem hepatitidy B. U pacientů s hepatitidou B tento léčivý přípravek kontroluje infekci tím, že zastavuje dělení viru.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vemlidy užívat

Neužívejte přípravek Vemlidy

- **jestliže jste alergický(á)** na tenofovir-alafenamid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

→ Pokud se Vás to týká, **neužívejte přípravek Vemlidy a informujte ihned svého lékaře.**

Upozornění a opatření

- **Bud'te opatrní, abyste nepřenesli hepatitidu B na jiné osoby.** Při užívání tohoto přípravku můžete stále infikovat jiné osoby. Tento léčivý přípravek nesnižuje riziko přenosu hepatitidy B na ostatní pohlavním stykem nebo krví. Aby k tomu nedošlo, musíte dále používat bezpečnostní opatření. Porad'te se se svým lékařem o bezpečnostních opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

- **Informujte svého lékaře, pokud jste prodělal(a) onemocnění jater.** U pacientů s onemocněním jater, kteří mají hepatitidu B a jsou léčeni antiviroty, je vyšší riziko výskytu závažných a potenciálně smrtelných jaterních komplikací. Váš lékař může provést krevní testy pro sledování funkce Vašich jater.
 - **Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste měl(a) před léčbou nebo v průběhu léčby onemocnění ledvin nebo pokud vaše testy ukázaly na problémy s ledvinami.** Před zahájením a během léčby přípravkem Vemlidy Vám může lékař nechat udělat krevní testy nebo vyšetření moči, aby vyhodnotil funkci Vašich ledvin.
 - **Informujte svého lékaře, pokud máte také hepatitidu C nebo D.** Tento léčivý přípravek nebyl studován u pacientů, kteří mají hepatitidu C nebo D souběžně s hepatitidou B.
 - **Poradte se se svým lékařem také, pokud máte HIV.** Pokud si nejste jistý(á), zda máte HIV, měl by Vám lékař před zahájením léčby hepatitidy B tímto léčivým přípravkem nabídnout testování na HIV.
- Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, **informujte před užitím přípravku Vemlidy svého lékaře.**

Při dlouhodobém užívání přípravku Vemlidy se mohou objevit problémy s ledvinami (viz *Upozornění a opatření*).

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nepodávejte dětem do 6 let věku nebo s tělesnou hmotností nižší než 25 kg. Jeho použití u dětí ve věku do 6 let nebo s tělesnou hmotností do 25 kg nebylo zkoumáno.

Kostní poruchy. U některých dětí léčených přípravkem Vemlidy byl hlášen úbytek kostní hmoty. Účinky na dlouhodobé zdraví kostí a na riziko zlomenin v budoucnu jsou u dětí nejisté. Váš lékař bude toto možné riziko sledovat. Informujte svého lékaře, pokud se objeví bolest kostí nebo zlomeniny.

Další léčivé přípravky a přípravek Vemlidy

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Vemlidy a jiné léčivé přípravky na sebe mohou vzájemně působit. Následkem toho může být změněna hladina přípravku Vemlidy nebo jiných přípravků ve Vaší krvi. To může způsobit, že léčivé přípravky přestanou správně působit nebo že se zhorší některé nežádoucí účinky.

Léčivé přípravky užívané pro léčbu hepatitidy B

Neužívejte tento léčivý přípravek s dalšími léky obsahujícími:

- **tenofovir-afafenamid**
- **tenofovir-disoproxil**
- **adefovir-dipivoxil**

Další typy léčby

Poradte se se svým lékařem, jestliže užíváte:

- **antibiotika** užívaná k léčbě bakteriálních infekcí, včetně tuberkulózy, obsahující:
 - rifabutin, rifampicin nebo rifapentin
- **antivirotika** užívaná k léčbě HIV, jako například:
 - ritonavir nebo kobicistat posílený darunavirem, lopinavir nebo atazanavir
- **antikonvulziva** užívaná k léčbě epilepsie, jako například:
 - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital nebo fenytoin
- **rostlinné přípravky** užívané k léčbě deprese a úzkosti obsahující:
 - třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)

- **antimykotika** užívaná pro léčbu plísňových infekcí obsahující:
 - ketokonazol nebo itraconazol

→ Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z těchto léků nebo jakékoli jiné léky.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Pokud otěhotníte, informujte ihned svého lékaře.
- **Během léčby přípravkem Vemlidy nekojte.** Není doporučeno kojit, aby se zabránilo přechodu tenofovir-alafenamidu nebo tenofoviru na dítě mateřským mlékem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Vemlidy může vyvolávat závratě. Pokud se u Vás během užívání přípravku Vemlidy objeví závratě, neřídte žádný dopravní prostředek ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Vemlidy obsahuje laktózu

Pokud vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Vemlidy obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Vemlidy užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je **jedna tableta jednou denně s jídlem**. Nejlepší je přípravek Vemlidy užívat s jídlem, aby bylo dosaženo správných hladin léčivé látky ve Vašem těle. Léčba má pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař. Obvykle trvá nejméně 6 až 12 měsíců, ale může trvat i mnoho let.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Vemlidy, než jste měl(a)

Pokud náhodně požitete větší než doporučenou dávku přípravku Vemlidy, můžete mít vyšší riziko možných nežádoucích účinků tohoto léku (viz bod 4 *Možné nežádoucí účinky*).

Vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost a požádejte o radu. Vezměte si sebou lahvičku s tabletami, abyste mohl(a) snadno ukázat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vemlidy.

Je důležité nevynechat žádnou dávku. Pokud vynecháte dávku, zjistěte, jak dlouhá doba uplynula od doby, kdy jste jej užil(a).

- **Pokud si vzpomenete do 18 hodin od doby,** kdy přípravek Vemlidy obvykle užíváte, užíjte tabletu co nejdříve. Další dávku užíjte v obvyklou dobu.

- **Pokud si vzpomenete za více než 18 hodin od doby**, kdy přípravek Vemlidy obvykle užíváte, pak vynechanou dávku neberte. Vyčkejte a užíjte další dávku v obvyklou dobu. **Nezdvojnásobujte dávku**, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže zvracíte dříve než 1 hodinu po užití přípravku Vemlidy, užíjte další tabletu. Nemusíte užívat další tabletu, pokud zvracíte déle než 1 hodinu po užití přípravku Vemlidy.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Vemlidy

Nepřestávejte užívat přípravek Vemlidy, aniž byste informoval(a) svého lékaře. Ukončení léčby přípravkem Vemlidy může způsobit, že se Vaše hepatitida B zhorší. U některých pacientů s pokročilým onemocněním jater nebo cirhózou to může být život ohrožující. Pokud přestanete užívat tento léčivý přípravek, bude nutné, abyste podstupoval(a) pravidelné kontroly a krevní testy po dobu několika měsíců

- **Informujte svého lékaře**, než ukončíte užívání tohoto léčivého přípravku z jakéhokoli důvodu, zvláště pokud se u Vás objeví jakékoli nežádoucí účinky nebo pokud budete mít jiné onemocnění.
- **Informujte ihned svého lékaře** o všech nových nebo neobvyklých příznacích po ukončení léčby, zvláště o příznacích, které spojujete s infekcí hepatitidy B.
- **Informujte svého lékaře**, než začnete znovu užívat tablety přípravku Vemlidy.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté

(mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob)

- Bolest hlavy

Časté

(mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)

- Průjem
- Zvracení
- Pocit na zvracení (*nauzea*)
- Závratě
- Bolest břicha
- Bolest kloubů (*artralgie*)
- Vyrážka
- Svědění
- Pocit nadýmání
- Nadýmání (*flatulence*)
- Pocit únavy

Méně časté

(mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)

- Otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla (*angioedém*)
- Kopřivka

Vyšetření může také vykazovat:

- Zvýšenou hodnotu jaterních enzymů (ALT) v krvi

→ **Informujte lékaře, pokud budou některé z těchto nežádoucích účinků závažné.**

Během léčby infekce HBV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti, hladin tuků a/nebo glukosy v krvi na lačno. Váš lékař provede potřebná vyšetření ke zjištění těchto změn.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vemlidy uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vemlidy obsahuje

Léčivou látkou je tenofovirum alafenamidum. Jedna potahovaná tableta přípravku Vemlidy obsahuje tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 25 mg.

Dalšími složkami jsou

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy, mikrokryalická celulóza (E460(i)), sodná sůl kroskarmelosy (E468), magnesium-stearát (E470b).

Potahová vrstva tablety:

Polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol (E1521), mastek (E553b), žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Vemlidy vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Vemlidy jsou žluté kulaté tablety, na jedné straně tablety je vytištěno (nebo vyznačeno) „GSI“ a na druhé straně číslo „25“. Přípravek je dodáván v lahvičkách obsahujících 30 tablet (s vysoušedlem silikagel, který musí být uchováván v lahvičce, protože pomáhá chránit tablety). Vysoušedlo silikagel je obsaženo v samostatném sáčku nebo nádobce a není určeno k vnitřnímu užití.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 lahvičku s 30 potahovanými tabletami nebo krabička obsahující 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.