

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je predmet dodatnog praćenja. Time se omogućava brzo otkrivanje novih informacija o bezbednosti. Od zdravstvenih radnika se zahteva da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za prijavljivanje neželjenih reakcija pogledajte odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Vemlidy™, 25 mg, film tablete

INN: tenofoviralfenamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži tenofoviralfenamid-fumarat što odgovara 25 mg tenofoviralfenamida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 95 mg laktoze (u obliku laktoza, monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle žute film tablete prečnika 8 mm, sa utisnutom oznakom „GSI“ sa jedne strane i oznakom „25“ sa druge strane tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vemlidy je indikovano za lečenje hroničnog hepatitisa B kod odraslih i adolescenata (uzrasta 12 godina i starijih, čija je telesna masa najmanje 35 kg) (videti odeljak 5.1).

4.2 Doziranje i način primene

Lečenje treba da započne lekar sa iskustvom u lečenju i praćenju pacijenata sa hroničnim hepatitisom B.

Doziranje

Odrasli i adolescenti (uzrasta 12 godina i stariji, čija je telesna masa najmanje 35 kg): jedna tableta jednom dnevno.

Prekid lečenja

Prekid lečenja treba razmotriti u sledećim slučajevima (videti odeljak 4.4):

- Kod HBeAg-pozitivnih pacijenata bez ciroze, terapiju treba primenjivati najmanje 6-12 meseci nakon što je HBe serokonverzija (gubitak HBeAg i gubitak HBV DNK uz detektabilan

anti-HBe) potvrđena ili do HBs serokonverzije ili do gubitka efikasnosti (videti odeljak 4.4). Preporučuju se redovne kontrole nakon prekida lečenja kako bi se otkrio virusološki relaps.

- Kod HBeAg-negativnih pacijenata bez ciroze, terapija treba da se primenjuje najmanje do HBs serokonverzije ili do pojave dokaza o gubitku efikasnosti. Kod prolongiranog lečenja duže od 2 godine, preporučuju se redovne kontrole kako bi se potvrdilo da je nastavak odabrane terapije i dalje prikladan za pacijenta.

Propuštena doza

Ako se doza propusti i ako je prošlo manje od 18 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, pacijent treba da uzme lek Vemlidy što pre je moguće i da nastavi da uzima lek po uobičajenom rasporedu. Ako je prošlo više od 18 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, pacijent ne treba da uzme propuštenu dozu, već treba jednostavno da nastavi da uzima lek po uobičajenom rasporedu.

Ako je pacijent povraćao u roku od jednog sata od uzimanja leka Vemlidy, pacijent treba da uzme drugu tabletu. Ako je pacijent povraćao nakon isteka jednog sata od uzimanja leka Vemlidy, pacijent ne treba da uzme drugu tabletu.

Posebne populacije pacijenata

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze leka Vemlidy kod pacijenata starosne dobi 65 godina i starijih (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze leka Vemlidy kod odraslih i adolescenata (uzrasta 12 godina i starijih, čija je telesna masa najmanje 35 kg) sa procenjenim klirensom kreatinina (CrCl) ≥ 15 mL/min ili kod pacijenata sa CrCl < 15 mL/min koji su na hemodijalizi.

Na dan hemodijalize lek Vemlidy treba uzeti nakon završetka postupka hemodijalize (videti odeljak 5.2).

Ne mogu se dati preporuke za doziranje kod pacijenata sa CrCl < 15 mL/min koji nisu na hemodijalizi (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Vemlidy kod dece mlađe od 12 godina ili čija je telesna masa < 35 kg, nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Oralna primena. Vemlidy, film tablete treba uzimati sa hranom.

4.3 Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Prenos HBV-a

Pacijenti moraju biti upozoreni da lek Vemlidy ne sprečava rizik od prenosa HBV-a na druge osobe polnim kontaktom ili putem kontaminirane krvi. Mora se nastaviti sa primenom odgovarajućih mera opreza.

Pacijenti sa dekompenzovanom bolešću jetre

Nema podataka o bezbednosti i efikasnosti leka Vemlidy kod pacijenata inficiranih HBV-om koji imaju dekompenzovanu bolest jetre i koji imaju Child Pugh Turcotte (CPT) skor > 9 (tj. klasa C). Kod ovih pacijenata može postojati povećani rizik od javljanja ozbiljnih hepatičnih ili renalnih neželjenih reakcija. Zato kod ove populacije pacijenata treba pažljivo pratiti hepatobilijarne i renalne parametre (videti odeljak 5.2).

Pogoršanje hepatitisa

Pogoršanja bolesti tokom lečenja

Spontana pogoršanja hroničnog hepatitisa B su relativno česta i karakteriše ih prolazni porast vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) u serumu. Nakon započinjanja antivirusne terapije, vrednost ALT u serumu može da se poveća kod nekih pacijenata. Kod pacijenata sa kompenzovanom bolešću jetre, ovo povećanje ALT-a generalno nije praćeno povećanjem koncentracije bilirubina u serumu ili dekompenzacijom jetre. Kod pacijenata sa cirozom može postojati veći rizik za nastanak dekompenzacije jetre nakon pogoršanja hepatitisa i zato ih tokom lečenja treba pažljivo pratiti.

Pogoršanja bolesti nakon prekida lečenja

Akutna pogoršanja hepatitisa prijavljena su kod pacijenata koji su prekinuli terapiju hepatitisa B, obično udružena sa povećanjem vrednosti HBV DNK u plazmi. Većina slučajeva je samoograničavajuća, ali teška pogoršanja, što uključuje i smrtne ishode, mogu da se jave nakon prekida primene terapije hepatitisa B. Funkciju jetre treba pratiti u ponavljanim intervalima, kako klinički, tako i laboratorijski najmanje 6 meseci nakon prekida primene terapije hepatitisa B. Ako je primereno, može biti potrebno ponovno započinjanje terapije hepatitisa B.

Kod pacijenata sa odmaklom bolešću jetre ili cirozom ne preporučuje se prekid terapije jer pogoršanje hepatitisa nakon prekida primene terapije može dovesti do dekompenzacije jetre. Pogoršanja bolesti jetre su posebno ozbiljna, a ponekad i sa smrtnim ishodom, kod pacijenata sa dekompenzovanom bolešću jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Pacijenti sa klirensom kreatinina <30 ml/min

Upotreba leka Vemlidy jednom dnevno kod pacijenata sa $\text{CrCl} \geq 15 \text{ mL/min}$, ali $< 30 \text{ mL/min}$ i kod pacijenata sa $\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$ koji su na hemodijalizi bazirana je na veoma limitiranim farmakokinetičkim podacima i na modeliranju i simulaciji. Nema podataka o bezbednosti uzimanja leka Vemlidy za lečenje HBV inficiranih pacijenata sa $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$.

Uzimanje leka Vemlidy se ne preporučuje kod pacijenata sa $\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$ koji nisu na hemodijalizi (videti odeljak 4.2).

Nefrotoksičnost

Ne može se isključiti potencijalni rizik od nefrotoksičnosti koja može biti rezultat hronične ekspozicije niskim koncentracijama tenofovira zbog primene doza tenofoviralafenamida (videti odeljak 5.3).

Pacijenti istovremeno inficirani sa HBV i hepatitis C ili D virusom

Nema podataka o bezbednosti i efikasnosti leka Vemlidy kod pacijenta sa istovremenom infekcijom hepatitis C ili D virusom. Treba pratiti smernice za istovremenu primenu terapije za hepatitis C (videti odeljak 4.5).

Hepatitis B i koinfekcija HIV-om

Testiranje antitela na HIV treba da se ponudi svim pacijentima inficiranim HBV-om kojima nije poznat status infekcije virusom HIV-1 pre započinjanja terapije lekom Vemlidy. Kod pacijenata koji su istovremeno inficirani sa HBV-om i HIV-om, lek Vemlidy treba istovremeno primenjivati sa drugim antiretrovirusnim lekovima kako bi se osiguralo da pacijent dobija odgovarajuću terapiju za lečenje infekcije virusom HIV (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena sa drugim lekovima

Vemlidy ne treba istovremeno primenjivati sa proizvodima koji sadrže tenofoviralfenamid, tenofovir dizoproksil-fumarat ili adefovirdipivoksil.

Ne preporučuje se istovremena primena leka Vemlidy sa određenim antikonvulzivima (npr. karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital i fenitoin), antimikobakterijskim lekovima (npr. rifampicin, rifabutin i rifapentin) ili sa kantarionom, jer su svi oni induktori P-glikoproteina (P-gp) i mogu da smanje koncentraciju tenofoviralfenamida u plazmi.

Istovremena primena leka Vemlidy sa snažnim inhibitorima P-gp (npr. itrakonazol i ketokonazol) može da poveća koncentraciju tenofoviralfenamida u plazmi. Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova.

Nepodnošenje laktoze

Lek Vemlidy sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcija su sprovedene samo kod odraslih.

Vemlidy ne treba istovremeno primenjivati sa lekovima koji sadrže tenofovir dizoproksil-fumarat, tenofoviralfenamid ili adefovirdipivoksil.

Lekovi koji mogu da utiču na tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid se prenosi pomoću P-gp i proteina rezistencije karcinoma dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Očekuje se da lekovi koji su P-gp induktori (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital ili kantarion) smanjuju koncentraciju tenofoviralfenamida u plazmi što može da dovede do gubitka terapijskog efekta leka Vemlidy. Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova sa lekom Vemlidy.

Istovremena primena leka Vemlidy sa lekovima koji inhibiraju P-gp i/ili BCRP može da poveća koncentraciju tenofoviralfenamida u plazmi. Ne preporučuje se istovremena primena jakih inhibitora P-gp sa lekom Vemlidy.

Tenofoviralfenamid je supstrat OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro*. Na distribuciju tenofoviralfenamida u organizmu može da utiče aktivnost OATP1B1 i/ili OATP1B3.

Uticaj tenofoviralfenamida na druge lekove

Tenofoviralfenamid nije inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6 *in vitro*. Nije inhibitor CYP3A *in vivo*.

Tenofoviralfenamid nije inhibitor humane uridin difosfat glukuronosiltransferaze (UGT) 1A1 *in vitro*. Nije poznato da li je tenofoviralfenamid inhibitor drugih UGT enzima.

Informacije o interakcijama sa lekom Vemlidy sa lekovima koji se potencijalno mogu primenjivati istovremeno, sažete su u nastavku, u Tabeli 1 (povećanje je označeno sa „↑“, smanjenje kao „↓“, bez promene kao „↔“; dva puta na dan kao „b.i.d.“, pojedinačna doza „s.d.“, jednom dnevno kao „q.d.“; i intravenski kao „IV“). Opisane interakcije lekova zasnivaju se na ispitivanjima sprovedenim sa tenofoviralfenamidom ili su potencijalne interakcije lekova koje se mogu javiti sa lekom Vemlidy.

Tabela 1: Interakcije između leka Vemlidy i drugih lekova

Lekovi prema terapijskim oblastima	Uticaj na koncentracije leka.^{a,b} Srednja vrednost odnosa (90% interval pouzdanosti) za PIK, C_{max}, C_{min}	Preporuke u vezi sa istovremenom primenom leka Vemlidy
ANTIKONVULZIVI		
Karbamazepin (300 mg oralno, b.i.d.) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oralno, s.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↓ C _{max} 0,43 (0,36, 0,51) ↓ PIK 0,45 (0,40, 0,51) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,70 (0,65, 0,74) ↔ PIK 0,77 (0,74, 0,81)	Ne preporučuje se istovremena primena.
Okскарbazepin Fenobarbital	Interakcije nisu ispitane. <i>Očekivano:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Ne preporučuje se istovremena primena.
Fenitoin	Interakcije nisu ispitane. <i>Očekivano:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Ne preporučuje se istovremena primena.
Midazolam ^d (2,5 mg oralno, s.d.) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oralno, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,92, 1,13) ↔ PIK 1,13 (1,04, 1,23)	Nije potrebno prilagođavanje doze midazolama (datog oralno ili IV).
Midazolam ^d (1 mg IV, s.d.) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oralno, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,89, 1,11) ↔ PIK 1,08 (1,04, 1,14)	
ANTIDEPRESIVI		
Sertralin (50 mg oralno, s.d.) Tenofoviralfenamid ^c (10 mg oralno, q.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,86, 1,16) ↔ PIK 0,96 (0,89, 1,03) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,00, 1,21) ↔ PIK 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C _{min} 1,01 (0,99, 1,03)	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Vemlidy ili sertralina.
Sertralin (50 mg oralno, s.d.) Tenofoviralfenamid ^c (10 mg oralno, q.d.)	<i>Sertralin</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,94, 1,38) ↔ PIK 0,93 (0,77, 1,13)	
ANTIMIKOTICI		
Itrakonazol Ketokonazol	Interakcije nisu ispitane. <i>Očekivano:</i> ↑ Tenofoviralfenamid	Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova.
ANTIMIKOBAKTERIJSKI LEKOVI		
Rifampicin Rifapentin	Interakcije nisu ispitane. <i>Očekivano:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova.

Lekovi prema terapijskim oblastima	Uticaj na koncentracije leka. ^{a,b} Srednja vrednost odnosa (90% interval pouzdanosti) za PIK, C_{max} , C_{min}	Preporuke u vezi sa istovremenom primenom leka Vemlidy
Rifabutin	Interakcije nisu ispitane. <i>Očekivano:</i> ↓ Tenofoviralafenamid	Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova.
ANTIVIRUSNI LEKOVI ZA TERAPIJU HCV		
Sofosbuvir (400 mg oralno, q.d.)	Interakcije nisu ispitane. <i>Očekivano:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Vemlidy ili sofosbuvira.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg oralno, q.d.) Tenofoviralafenamid ^f (25 mg oralno, q.d.)	<i>Ledipasvir</i> ↔ C_{max} 1,01 (0,97, 1,05) ↔ PIK 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C_{min} 1,02 (0,98, 1,07) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0,96 (0,89, 1,04) ↔ PIK 1,05 (1,01, 1,09) <i>GS-331007^g</i> ↔ C_{max} 1,08 (1,05, 1,11) ↔ PIK 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C_{min} 1,10 (1,07, 1,12) <i>Tenofoviralafenamid</i> ↔ C_{max} 1,03 (0,94, 1,14) ↔ PIK 1,32 (1,25, 1,40) <i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 1,62 (1,56, 1,68) ↑ PIK 1,75 (1,69, 1,81) ↑ C_{min} 1,85 (1,78, 1,92)	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Vemlidy ili ledipasvira/sofosbuvira.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg oralno, q.d.)	Interakcije nisu ispitane. <i>Očekivano:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofoviralafenamid	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Vemlidy ili sofosbuvir/velpatasvira.
ANTIRETROVIRUSNI LEKOVI ZA TERAPIJU INFEKCIJE VIRUSOM HIV - INHIBITORI PROTEAZE		
Atazanavir/kobicistat (300 mg/150 mg oralno, q.d.) Tenofoviralafenamid ^c (10 mg oralno, q.d.)	<i>Tenofoviralafenamid</i> ↑ C_{max} 1,80 (1,48, 2,18) ↑ PIK 1,75 (1,55, 1,98) <i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ PIK 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) ↔ PIK 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) ↔ PIK 1,05 (1,00, 1,09) ↑ C_{min} 1,35 (1,21, 1,51)	Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova.

Lekovi prema terapijskim oblastima	Uticaj na koncentracije leka. ^{a,b} Srednja vrednost odnosa (90% interval pouzdanosti) za PIK, C _{max} , C _{min}	Preporuke u vezi sa istovremenom primenom leka Vemlidy
<p>Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg oralno, q.d.)</p> <p>Tenofovirafenamid^c (10 mg oralno, s.d.)</p>	<p><i>Tenofovirafenamid</i> ↑ C_{max} 1,77 (1,28, 2,44) ↑ PIK 1,91 (1,55, 2,35)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 2,12 (1,86, 2,43) ↑ PIK 2,62 (2,14, 3,20)</p> <p><i>Atazanavir</i> ↔ C_{max} 0,98 (0,89, 1,07) ↔ PIK 0,99 (0,96, 1,01) ↔ C_{min} 1,00 (0,96, 1,04)</p>	Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova.
<p>Darunavir/kobicistat (800 mg/150 mg oralno, q.d.)</p> <p>Tenofovirafenamid^c (25 mg oralno, q.d.)</p>	<p><i>Tenofovirafenamid</i> ↔ C_{max} 0,93 (0,72, 1,21) ↔ PIK 0,98 (0,80, 1,19)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ PIK 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) ↔ PIK 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) ↔ PIK 1,09 (1,03, 1,15) ↔ C_{min} 1,11 (0,98, 1,25)</p>	Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova.
<p>Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg oralno, q.d.)</p> <p>Tenofovirafenamid^c (10 mg oralno, s.d.)</p>	<p><i>Tenofovirafenamid</i> ↑ C_{max} 1,42 (0,96, 2,09) ↔ PIK 1,06 (0,84, 1,35)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 2,42 (1,98, 2,95) ↑ PIK 2,05 (1,54, 2,72)</p> <p><i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,91, 1,08) ↔ PIK 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C_{min} 1,13 (0,95, 1,34)</p>	Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova.
<p>Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg oralno, q.d.)</p> <p>Tenofovirafenamid^c (10 mg oralno, s.d.)</p>	<p><i>Tenofovirafenamid</i> ↑ C_{max} 2,19 (1,72, 2,79) ↑ PIK 1,47 (1,17, 1,85)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 3,75 (3,19, 4,39) ↑ PIK 4,16 (3,50, 4,96)</p> <p><i>Lopinavir</i> ↔ C_{max} 1,00 (0,95, 1,06) ↔ PIK 1,00 (0,92, 1,09) ↔ C_{min} 0,98 (0,85, 1,12)</p>	Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova.

Lekovi prema terapijskim oblastima	Uticaj na koncentracije leka. ^{a,b} Srednja vrednost odnosa (90% interval pouzdanosti) za PIK, C_{max} , C_{min}	Preporuke u vezi sa istovremenom primenom leka Vemlidy
Tipranavir/ritonavir	Interakcije nisu ispitane. <i>Očekivano:</i> ↓ Tenofovirafenamid	Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova.
ANTIRETROVIRUSNI LEKOVI ZA TERAPIJU INFEKCIJE VIRUSOM HIV - INHIBITORI INTEGRAZE		
Dolutegravir (50 mg oralno, q.d.) Tenofovirafenamid ^c (10 mg oralno, s.d.)	<i>Tenofovirafenamid</i> ↑ C_{max} 1,24 (0,88, 1,74) ↑ PIK 1,19 (0,96, 1,48) <i>Tenofovir</i> ↔ C_{max} 1,10 (0,96, 1,25) ↑ PIK 1,25 (1,06, 1,47) <i>Dolutegravir</i> ↔ C_{max} 1,15 (1,04, 1,27) ↔ PIK 1,02 (0,97, 1,08) ↔ C_{min} 1,05 (0,97, 1,13)	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Vemlidy ili dolutegravira.
Raltegravir	Interakcije nisu ispitane. <i>Očekivano:</i> ↔ Tenofovirafenamid ↔ Raltegravir	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Vemlidy ili raltegravira.
ANTIRETROVIRUSNI LEKOVI ZA TERAPIJU INFEKCIJE VIRUSOM HIV - NENUKLEOZIDNI INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE		
Efavirenz (600 mg oralno, q.d.) Tenofovirafenamid ^h (40 mg oralno, q.d.)	<i>Tenofovirafenamid</i> ↓ C_{max} 0,78 (0,58, 1,05) ↔ PIK 0,86 (0,72, 1,02) <i>Tenofovir</i> ↓ C_{max} 0,75 (0,67, 0,86) ↔ PIK 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C_{min} 0,82 (0,75, 0,89) <i>Očekivano:</i> ↔ Efavirenz	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Vemlidy ili efavirenza.
Nevirapin	Interakcije nisu ispitane. <i>Očekivano:</i> ↔ Tenofovirafenamid ↔ Nevirapin	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Vemlidy ili nevirapina.
Rilpivirin (25 mg oralno, q.d.) Tenofovirafenamid (25 mg oralno, q.d.)	<i>Tenofovirafenamid</i> ↔ C_{max} 1,01 (0,84, 1,22) ↔ PIK 1,01 (0,94, 1,09) <i>Tenofovir</i> ↔ C_{max} 1,13 (1,02, 1,23) ↔ PIK 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) ↔ PIK 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C_{min} 1,13 (1,04, 1,23)	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Vemlidy ili rilpivirina.
ANTIRETROVIRUSNI LEKOVI ZA TERAPIJU INFEKCIJE VIRUSOM HIV - ANTAGONISTI CCR5 RECEPTORA		

Lekovi prema terapijskim oblastima	Uticaj na koncentracije leka. ^{a,b} Srednja vrednost odnosa (90% interval pouzdanosti) za PIK, C_{max} , C_{min}	Preporuke u vezi sa istovremenom primenom leka Vemlidy
Maravirok	Interakcije nisu ispitane. <i>Očekivano:</i> ↔ Tenofovirafenamid ↔ Maravirok	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Vemlidy ili maraviroka.
BILJNI SUPLEMENTI		
Kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcije nisu ispitane. <i>Očekivano:</i> ↓ Tenofovirafenamid	Ne preporučuje se istovremena primena ovih lekova.
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Norgestimat (0,180 mg/0,215 mg/ 0,250 mg oralno, q.d.) Etinil estradiol (0,025 mg oralno, q.d.) Tenofovirafenamid ^c (25 mg oralno, q.d.)	<i>Norelgestromin</i> ↔ C_{max} 1,17 (1,07, 1,26) ↔ PIK 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C_{min} 1,16 (1,08, 1,24) <i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,10 (1,02, 1,18) ↔ PIK 1,09 (1,01, 1,18) ↔ C_{min} 1,11 (1,03, 1,20) <i>Etinil estradiol</i> ↔ C_{max} 1,22 (1,15, 1,29) ↔ PIK 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C_{min} 1,02 (0,93, 1,12)	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Vemlidy ili norgestimat/etinil estradiola.

a. Sva ispitivanja interakcija sprovedena su kod zdravih dobrovoljaca

b. Sve Granice bez efekata su 70% - 143%

c. Studija sprovedena sa fiksnom kombinacijom emtricitabin/tenofovirafenamid (tableta)

d. Osetljiv supstrat enzima CYP3A4

e. Studija sprovedena sa fiksnom kombinacijom elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid (tableta)

f. Studija sprovedena sa fiksom kombinacijom emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid (tableta)

g. Glavni cirkulišući nukleozidni metabolit sofosbuvira

h. Studija sprovedena tenofovirafenamidom 40 mg i emtricitabinom 200 mg

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni tenofovirafenamida kod trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Međutim, velika količina podataka o trudnicama (više od 1000 izloženih trudnica) ukazuju da nema malformativne ili fetoneonatalne toksičnosti pri upotrebi tenofoviridizoproksil-fumarata.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan efekat na reprodukciju (videti odeljak 5.3).

Ukoliko je neophodno, primena leka Vemlidy tokom trudnoće se može razmotriti.

Dojenje

Nije poznato da li se tenofovirafenamid izlučuje u humano mleko. Međutim, studije sa životinjama su pokazale da se tenofovir izlučuje u mleko. Nema dovoljno podataka o delovanju tenofovira na novorođenčad/odojčad.

Ne može se isključiti rizik za odojče, i zato lek Vemlidy ne treba koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju leka Vemlidy na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne efekte tenofoviralfenamida na plodnost.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Vemlidy nema uticaj, ili je taj uticaj zanemarljiv, na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti da je tokom upotrebe leka Vemlidy prijavljena pojava vrtoglavice.

4.8 Neželjena dejstva

Pregled bezbednosnog profila

Procena neželjenih reakcija bazirana na objedinjenim podacima o bezbednosti iz dve kontrolisane studije faze 3 u kojima je 866 pacijenata inficiranih HBV-om primalo tenofoviralfenamid 25 mg jednom dnevno dvostruko slepim ispitivanjem do 96. nedelje (medijana trajanja izlaganja ispitivanom leku od 104 nedelje). Najčešće prijavljivane neželjene reakcije bile su glavobolja (12%), mučnina (6%) i umor (6%). Nakon 96. nedelje pacijenti su ili ostali na svojoj izvornoj zaslepljenoj (engl. *blinded*) terapiji ili su primali samo lek Vemlidy (*open-label*). Od 96. do 120. nedelje nisu ustanovljene nikakve dodatne neželjene reakcije na lek Vemlidy u dvostruko slepoj fazi niti u podgrupi ispitanika koji su primali terapiju lekom Vemlidy (*open-label*) (videti odeljak 5.1).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije su zabeležene sa primenom tenofoviralfenamida kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom B (Tabela 2). Neželjene reakcije su klasifikovane u nastavku prema klasama sistema organa i učestalosti na bazi analize u 96. nedelji. Učestalost se definiše kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $<1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), retko ($\geq 1/10000$ i $<1/1000$) ili veoma retko ($<1/10000$).

Tabela 2: Neželjene reakcije na lek utvrđene sa tenofoviralfenamidom

<i>Klasa sistema organa</i>	
Učestalost	Neželjena reakcija
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
Često	Proliv, povraćanje, mučnina, bol u trbuhu, abdominalna distenzija, flatulencija
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	
Često	Umor
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
Veoma često	Glavobolja
Često	Vrtoglavica
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Često	Osip, svrab
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	
Često	Povišene vrednosti ALT
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	
Često	Artralgija

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za leka je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Belgrade
Republika Srbija
faks: +381 (0) 11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, pacijent se mora pratiti zbog znakova toksičnosti (videti odeljak 4.8).

Lečenje u slučaju predoziranja lekom Vemlidy sastoji se od opštih suportivnih mera uključujući praćenje vitalnih znakova kao i posmatranje kliničkog stanja pacijenta.

Tenofovir se efikasno odstranjuje hemodijalizom uz koeficijent ekstrakcije od približno 54%. Nije poznato da li se tenofoviralfenamid može ukloniti peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antivirusni lekovi za sistemsku primenu; Nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze

ATC šifra: J05AF13

Mehanizam dejstva

Tenofoviralfenamid je fosfonamidatni prolek tenofovira (analog 2'-deoksiadenozin monofosfata). Tenofoviralfenamid ulazi primarno u hepatocite pasivnom difuzijom i preko hepatičnih transportnih proteina OATP1B1 i OATP1B3. Tenofoviralfenamid se primarno hidrolizuje, da bi se formirao tenofovir pomoću karboksilesteraze 1, u primarnim hepatocitima. Intracelularni tenofovir se potom fosforiliše u farmakološki aktivni metabolit tenofovir-difosfat. Tenofovir difosfat inhibira replikaciju HBV-a tako što se ugrađuje u virusnu DNK pomoću HBV reverzne transkriptaze, što za rezultat ima prekid DNK lanca.

Tenofovir ima aktivnost koja je specifična za hepatitis B virus i virus humane imunodeficijencije (HIV-1 i HIV-2). Tenofovir difosfat je slab inhibitor DNK polimeraze sisara što podrazumeva i mitohondrijalnu DNK polimerazu γ i nema dokaza za mitohondrijalnu toksičnost *in vitro* na osnovu nekoliko analiza, uključujući analize mitohondrijalne DNK.

Antivirusno dejstvo

Antivirusna aktivnost tenofoviralfenamida procenjivana je u HepG2 ćelijama i to na panel kliničkih izolata HBV-a koji predstavljaju genotipove A-H. Vrednosti EC_{50} (50% efikasna koncentracija) za tenofoviralfenamid se kretala u opsegu od 34,7 do 134,4 nM, što daje ukupnu srednju vrednost EC_{50} od 86,6 nM. CC_{50} (50% citotoksična koncentracija) u HepG2 ćelijama je bila >44400 nM.

Rezistencija

U analizi objedinjenih podataka o pacijentima koji su primali lek Vemlidy, analiza sekvenci je urađena na uparenim polaznim i na HBV izolatima pacijenata na terapiji i to za pacijente kod kojih je došlo do virološkog proboja (2 uzastopne posete sa HBV DNK ≥ 69 IJ/mL nakon što je bilo < 69 IJ/mL ili $1,0 \log_{10}$ ili veći porast HBV DNK od najniže vrednosti), ili pacijenata kod kojih je u 96. nedelji ili prilikom ranog prekida u 24. nedelji ili nakon njega utvrđen HBV DNK ≥ 69 IJ/mL. U analizama u 48. nedelji (N = 20) i 96. nedelji (N = 72) u tim izolatima nisu identifikovane supstitucije aminokiselina povezane sa rezistencijom na lek Vemlidy (genotipske i fenotipske analize).

Unakrsna rezistencija

Antivirusna aktivnost tenofoviralfenamida procenjujeva na panelu izolata koji su sadržali mutacije za inhibitor nukleoz(t)idne reverzne transkriptaze u HepG2 ćelijama. HBV izolati koji su ekspimirali rtV173L, rtL180M i rtM204V/I supstitucije povezane sa rezistencijom na lamivudin, ostali su osetljivi na tenofoviralfenamid (< 2 puta promena u EC_{50}). HBV izolati koji su ekspimirali rtL180M, rtM204V plus rtT184G, rtS202G ili rtM250V supstitucije povezane sa rezistencijom na entekavir ostali su osetljivi na tenofoviralfenamid. HBV izolati koji su ekspimirali rtA181T, rtA181V ili rtN236T pojedinačne supstitucije povezane sa rezistencijom na adefovir ostali su osetljivi na tenofoviralfenamid; međutim HBV izolat sa ekspresijom rtA181V plus rtN236T ispoljio je smanjenu osetljivost na tenofoviralfenamid ($< 3,7$ puta promena u EC_{50}). Nije poznat klinički značaj tih supstitucija.

Klinički podaci

Efikasnost i bezbednost leka Vemlidy kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom B zasnivaju se na podacima za 48 i 96 nedelja prikupljenim tokom dva randomizovana, dvostruko slepa, aktivno kontrolisana klinička ispitivanja GS-US-320-0108 („*Ispitivanje 108*“) i GS-US-320-0110 („*Ispitivanje 110*“). Bezbednost leka Vemlidy potkrepljuju i objedinjeni podaci pacijenata iz *Ispitivanja 108* i *110* koji su ostali na zaslepljenoj (*blinded*) terapiji od 96. do 120. nedelje, kao i podaci pacijenata iz otvorene faze *Ispitivanja 108* i *110* od 96. do 120. nedelje (N = 361 pacijent koji je ostao na leku Vemlidy; N = 180 pacijenata koji su prešli sa tenofoviridizoproksilfumarata na lek Vemlidy u 96. nedelji).

U *Ispitivanju 108*, pacijenti negativni na HBeAg koji prethodno nisu bili lečeni i koji su prethodno bili lečeni, sa kompenzovanom funkcijom jetre, bili su randomizovani u odnosu 2:1 da prime lek Vemlidy (25 mg; N = 285) jednom dnevno ili tenofoviridizoproksil-fumarat (300 mg; N = 140) jednom dnevno. Srednja vrednost godina starosti je bila 46 godina, 61% je bilo muškog pola, 72% je bilo Azijata, 25% je bilo belaca i 2% (8 ispitanika) je bilo crne rase; ovim redosledom 24%, 38% i 31% je imalo HBV genotip B, C i D, respektivno. 21% je prethodno bilo lečeno (prethodno lečeni sa oralnim antiviruscima, uključujući entekavir (N = 41), lamivudin (N = 42), tenofoviridizoproksil-fumarat (N = 21) ili drugim (N = 18)). Na početku lečenja srednja vrednost HBV DNK u plazmi bila je $5,8 \log_{10}$ IJ/mL, srednja vrednost ALT u serumu bila je 94 U/L i 9% pacijenata je imalo cirozu u anamnezi.

U *Ispitivanju 110*, pacijenti pozitivni na HBeAg koji prethodno nisu bili lečeni i koji su prethodno bili lečeni, sa kompenzovanom funkcijom jetre, bili su randomizovani u odnosu 2:1 da prime lek Vemlidy (25 mg; N = 581) jednom dnevno ili tenofoviridizoproksil-fumarat (300 mg; N = 292) jednom dnevno. Srednja vrednost godina starosti bila je 38 godina, 64% je bilo muškog pola, 82% je bilo Azijata, 17% je bilo belaca i $< 1\%$ (5 ispitanika) je bilo crne rase. 17%, 52% i 23% je imalo HBV genotip B, C i D, tim redosledom. 26% je prethodno bilo lečeno (prethodno lečeni sa oralnim antiviruscima, uključujući adefovir (N = 42), entekavir (N = 117), lamivudin (N = 84), telbivudin (N = 25), tenofoviridizoproksil-fumarat (N = 70) ili drugim (N = 17)). Na početku srednja vrednost HBV DNK u plazmi bila je $7,6 \log_{10}$ IJ/mL, srednja vrednost ALT u serumu bila je 120 U/L i 7% pacijenata je imalo cirozu u anamnezi.

Primarni parametar praćenja efikasnosti oba ispitivanja bio je procenat pacijenata sa vrednostima HBV DNK ispod 29 IJ/mL u 48. nedelji. Vemlidy je ispunio kriterijum neinferiornosti u postizanju vrednosti HBV DNK manjoj od 29 IJ/mL, a kada se uporedi sa tenofoviridizoproksil-fumaratom. Terapijski ishodi u *Ispitivanju 108* i *Ispitivanju 110* do 48. nedelje prikazani su u Tabeli 3 i Tabeli 4.

Tabela 3: HBV DNK parametri efikasnosti u 48. nedelji^a

	<i>Ispitivanje 108</i> (HBeAg-negativni)		<i>Ispitivanje 110</i> (HBeAg-pozitivni)	
	Vemlidy (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA <29 IJ/mL	94%	93%	64%	67%
Razlika terapija ^b	1,8% (95% CI = od -3,6% do 7,2%)		-3,6% (95% CI = od -9,8% do 2,6%)	
HBV DNK ≥29 IJ/mL	2%	3%	31%	30%
HBV DNK na početku < 7 log ₁₀ IJ/mL ≥ 7 log ₁₀ IJ/mL	96% (221/230) 85% (47/55)	92% (107/116) 96% (23/24)	N/A	N/A
HBV DNK na početku < 8 log ₁₀ IJ/mL ≥ 8 log ₁₀ IJ/mL	N/A	N/A	82% (254/309) 43% (117/272)	82% (123/150) 51% (72/142)
Nisu dobijali nukleozide ^c	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	70% (156/223)
Prethodno lečeni nukleozidima	93% (56/60)	93% (28/30)	50% (69/137)	57% (39/69)
Nema virusoloških podataka u 48. nedelji	4%	4%	5%	3%
Obustavljena primena ispitivanog leka zbog nedostatka efikasnosti	0	0	<1%	0
Obustavljena primena ispitivanog leka zbog neželjenog događaja ili smrtnog ishoda	1%	1%	1%	1%
Obustavljena primena ispitivanog leka zbog drugih razloga ^d	2%	3%	3%	2%
Nedostaju podaci tokom praćenja, ali se ispitivani lek i dalje koristi	<1%	1%	<1%	0

N/A = nije primenjivo

TDF = tenofoviridizoproksilfumarat

a. Nedostaje = analiza neuspeha.

b. Prilagođeno prema kategorijama početne vrednosti HBV DNK u plazmi, i statusu lečenja oralnom antivirusnom terapijom.

c. Ispitanici koji prethodno nisu bili lečeni dobili su <12 nedelja oralnu antivirusnu terapiju sa bilo kojim analogom nukleozida ili nukleotida, uključujući tenofoviridizoproksil-fumarat ili tenofoviralfenamid.

d. Obuhvata pacijente koji su prekinuli učestvovanje iz razloga koji nisu neželjena reakcija, smrt, manjak ili gubitak efikasnosti, tj. povučen pristanak, gubitak tokom praćenja itd.

Tabela 4: Dodatni parametri efikasnosti u 48. nedelji^a

	<i>Ispitivanje 108</i> (HBeAg-negativni)		<i>Ispitivanje 110</i> (HBeAg-pozitivni)	
	Vemlidy (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy (N = 581)	TDF (N = 292)
ALT				
Normalizovan ALT	83%	75%	72%	67%

(Centralna lab.) ^b				
Normalizovan ALT (AASLD) ^c	50%	32%	45%	36%
Serologija Gubitak HBeAg / serokonverzija ^d	N/A	N/A	14% / 10%	12% / 8%
Gubitak HBsAg / serokonverzija	0/0	0/0	1% / 1%	<1% / 0

N/A = nije primenjivo

TDF = tenofoviridizoproksil-fumarat

a. Nedostaje = analiza neuspjeha.

b. Populacija korišćena za analizu normalizacije ALT-a uključivala je samo pacijente kojima je ALT bio iznad normalnih vrednosti (INV) u odnosu na opseg centralne laboratorije na početku. INV centralne laboratorije za ALT su sledeće vrednosti: ≤ 43 U/L za muškarce starosti 18 do < 69 godina i ≤ 35 U/L za muškarce ≥ 69 godina; ≤ 34 U/L za žene 18 do < 69 godina i ≤ 32 U/L za žene ≥ 69 godina.

c. Populacija korišćena za analizu normalizacije ALT-a uključivala je samo pacijente kojima je ALT bio iznad normalnih vrednosti (INV), u odnosu na kriterijume Američke asocijacije za proučavanje bolesti jetre (engl. *American Association of the Study of Liver Diseases*, AASLD) (> 30 U/L za muškarce i > 19 U/L za žene) na početku terapije.

d. Populacija korišćena za serološke analize uključivala je samo pacijente koji su bili pozitivni na antigen (HBeAg) i negativni na antitelo (HBeAb) ili one kod kojih je ovaj podatak nedostajao na početku.

Iskustvo nakon 48. nedelja u Ispitivanju 108 i Ispitivanju 110

U 96. nedelji supresija virusa je održana, kao i biohemijski i serološki odgovori sa nastavkom terapije tenofoviralfenamidom (videti Tabelu 5).

Tabela 5: HBV DNK i dodatni parametri efikasnosti u 96. nedelji^a

	<i>Ispitivanje 108</i> (HBeAg-negativni)		<i>Ispitivanje 110</i> (HBeAg-pozitivni)	
	Vemlidy (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNK < 29 IU/mL	90%	91%	73%	75%
HBV DNK na početku < 7 log ₁₀ IU/mL ≥ 7 log ₁₀ IU/mL	90% (207/230) 91% (50/55)	91% (105/116) 92% (22/24)	N/A	N/A
HBV DNK na početku < 8 log ₁₀ IU/mL ≥ 8 log ₁₀ IU/mL	N/A	N/A	84% (260/309) 60% (163/272)	81% (121/150) 68% (97/142)
Nisu prethodno lečeni nukleozidom ^b	90% (203/225)	92% (101/110)	75% (331/444)	75% (168/223)
Prethodno lečeni nukleozidom	90% (54/60)	87% (26/30)	67% (92/137)	72% (50/69)
ALT Normalizovani ALT (centralna laboratorija) ^c Normalizovani ALT (AASLD) ^d	81% 50%	71% 40%	75% 52%	68% 42%
Serologija gubitak/serokonverzija HBeAg ^e	N/A	N/A	22% / 18%	18% / 12%
gubitak/serokonverzija HBsAg	<1% / <1%	0 / 0	1% / 1%	1% / 0

N/A = nije primenjivo

TDF = tenofoviridizoproksil-fumarat

a. Nedostaje = analiza neuspjeha

b. Ispitanici koji prethodno nisu bili lečeni dobili su <12 nedelja oralnu antivirusnu terapiju sa bilo kojim analogom nukleozida ili nukleotida, uključujući tenofoviridizoproksil-fumarat ili tenofoviralfenamid.

c. Populacija korišćena za analizu normalizacije ALT-a uključivala je samo pacijente kojima je ALT bio iznad normalnih vrednosti (INV) u odnosu na opseg centralne laboratorije, na početku. INV centralne laboratorije za ALT su sledeće

vrednosti: ≤ 43 U/L za muškarce starosti 18 do < 69 godina i ≤ 35 U/L za muškarce ≥ 69 godina; ≤ 34 U/L za žene 18 do < 69 godina i ≤ 32 U/L za žene ≥ 69 godina.

d. Populacija korišćena za analizu normalizacije ALT-a uključivala je samo pacijente kojima je ALT bio iznad normalnih vrednosti (INV), u odnosu na kriterijume AASLD-a (engl. *American Association of the Study of Liver Diseases*), na početku (> 30 U/L muškarci i > 19 U/L žene).

e. Populacija korišćena za serološku analizu obuhvatala je samo pacijente koji su na početku lečenja bili pozitivni na antigen (HBeAg) i negativni na antitelo (HBeAb) kao i one kod kojih je taj podatak nedostajao.

Promene u merenjima mineralne gustine kostiju

U oba ispitivanja tenofoviralafenamid je bio povezan sa manjom srednjom vrednošću procentne vrednosti smanjenja mineralne gustine kostiju (BMD; mereno snimanjem kuka i lumbalnog dela kičmenog stuba pomoću rendgenske apsorpciometrije dualne energije [DXA]) u poređenju sa tenofovirdizoproksil-fumaratom nakon 96. nedelje terapije.

Kod pacijenata koji su ostali na zaslepljenoj (*blinded*) terapiji posle 96. nedelje, srednja vrednost procentne vrednosti promene mineralne gustine kostiju u svakoj grupi u 120. nedelji je bila slična promeni u 96. nedelji. U otvorenoj fazi oba ispitivanja srednja vrednost procentne vrednosti promene mineralne gustine kostiju od 96. do 120. nedelje kod pacijenata koji su i dalje primali lek Vemlidy iznosila je +0,6% u području lumbalnog dela kičmenog stuba i 0% u području kuka u poređenju sa +1,7% u području lumbalnog dela kičmenog stuba i +0,6% u području kuka kod pacijenata koji su prešli sa tenofovirdizoproksil-fumarata na lek Vemlidy u 96. nedelji.

Promene u merenjima bubrežne funkcije

U oba ispitivanja tenofoviralafenamid je bio povezan sa manjim promenama parametara bezbednosti bubrega (manja medijana redukcije procenjenog CrCl po *Cockcroft-Gault*-u i manja medijana procentne vrednosti povećanja odnosa proteina koji vezuje retnol i kreatinina u urinu i odnosa beta-2-mikroglobulina i kreatinina u urinu) u poređenju sa tenofovirdizoproksil-fumaratom nakon 96. nedelje terapije (videti takođe odeljak 4.4).

Kod pacijenata koji su ostali na zaslepljenoj (*blinded*) terapiji nakon 96. nedelje u *Ispitivanjima 108* i *110* promena u vrednostima laboratorijskih parametara za bubrežnu funkciju od početnih vrednosti u svakoj grupi u 120. nedelji je bila slična onoj u 96. nedelji. U otvorenoj fazi *Ispitivanjima 108* i *110* srednja vrednost promene (\pm SD) kreatinina u serumu od 96. do 120. nedelje iznosila je -0,002 (0,10) mg/dL kod pacijenata koji su i dalje primali lek Vemlidy u poređenju sa -0,008 (0,09) mg/dL kod pacijenata koji su prešli sa tenofovirdizoproksil-fumarata na lek Vemlidy u 96. nedelji. U otvorenoj fazi medijana promene u eGFR vrednosti od 96. do 120. nedelje iznosila je -0,6 mL/min kod pacijenata koji su i dalje primali Vemlidy u poređenju sa +1,8 mL/min kod pacijenata koji su prešli sa tenofovirdizoproksil-fumarata na lek Vemlidy u 96. nedelji.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Vemlidy u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u lečenju hroničnog hepatitisa B (videti odeljke 4.2 i 5.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon peroralne primene leka Vemlidy našte kod odraslih osoba sa hroničnim hepatitisom B, maksimalna koncentracija tenofoviralafenamida u plazmi registrovana je 0,48 sati nakon uzimanja doze. Na osnovu faze 3 populacione farmakokinetičke analize kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom B, srednja vrednost PIK_{0-24} za tenofoviralafenamid (N = 698) i tenofovir (N = 856) u ravnotežnom stanju bila je 0,22 mikrograma•h/mL i 0,32 mikrograma•h/mL, tim redosledom. Vrednost C_{max} u ravnotežnom stanju za tenofoviralafenamid i tenofovir iznosila je 0,18 i 0,02 mikrograma•h/mL, tim redosledom. U odnosu na uzimanje leka našte, primena jedne doze leka Vemlidy sa obrokom koji je bogat mastima imalo je za rezultat povećanje izloženosti tenofoviralafenamidu za 65%.

Distribucija

Vezivanje tenofoviralfenamida za proteine humane plazme, u uzorcima prikupljenim tokom kliničkih ispitivanja, bilo je oko 80%. Vezivanje tenofovira za proteine humane plazme je manje od 0,7% i ne zavisi od koncentracije leka izvan opsega 0,01–25 mikrograma/mL.

Biotransformacija

Metabolizam je glavni put eliminacije za tenofoviralfenamid kod ljudi, a ovim putem se eliminiše >80% doze unete oralno. *In vitro* ispitivanja su pokazala da se tenofoviralfenamid metaboliše u tenofovir (glavni metabolit) pomoću karboksilesteraze-1 u hepatocitima i pomoću katepsina A u mononuklearnim ćelijama periferne krvi i makrofagima. *In vivo*, tenofoviralfenamid se hidrolizuje unutar ćelije i formira se tenofovir (glavni metabolit) koji se fosforiliše u aktivni metabolit tenofovir difosfat.

In vitro, tenofoviralfenamid se ne metaboliše pomoću CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6. Tenofoviralfenamid se minimalno metaboliše sa CYP3A4.

Eliminacija

Izlučivanje bubrezima intaktnog tenofoviralfenamida je minorno, sa < 1% doze eliminisane u urinu. Tenofoviralfenamid se uglavnom eliminiše nakon metabolisanja u tenofovir. Medijana poluvremena eliminacije iz plazme za tenofoviralfenamid iznosi 0,51 sati, a za tenofovir 32,37 sata. Tenofovir se putem bubrega eliminiše glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost tenofoviralfenamidu je proporcionalna dozi u doznom rasponu od 8 do 125 mg.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Starosno doba, pol i rasa

Nisu utvrđene nikakve klinički važne razlike u farmakokinetici u odnosu na starosnu dob ili rasu. Razlike u farmakokinetici u odnosu na pol nisu smatrane klinički relevantnim.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ukupne koncentracije tenofoviralfenamida i tenofovira su niže nego one zabeležene kod ispitanika sa normalnom funkcijom jetre. Kada se stanje koriguje u smislu vezivanja proteina, koncentracije nevezanog (slobodnog) tenofoviralfenamida u plazmi kod teškog oštećenja funkcije jetre i kod normalne funkcije jetre su slične.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu bile zabeležene klinički važne razlike u farmakokinetici tenofoviralfenamida ili tenofovira između zdravih ispitanika i pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (procenjena CrCl > 15, ali < 30 mL/min) u studijama sa tenofoviralfenamidom.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetike tenofoviralfenamida i tenofovira bile su procenjivane kod adolescenata inficiranih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili lečeni, a koji su dobijali tenofoviralfenamid (10 mg) dat sa elvitegravinom, kobicistatom i emtricitabinom, i to kao tableta koja sadrži ovu fiksnu kombinaciju (E/C/F/TAF; Genvoya). Nisu bile zabeležene klinički važne razlike u farmakokinetici tenofoviralfenamida ili tenofovira između adolescenata i odraslih ispitanika inficiranih virusom HIV-1.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinička ispitivanja na pacovima i psima su pokazala da su kosti i bubrezi primarni ciljni organi toksičnosti. Toksičnost za kosti je registrovana kao smanjenje gustine kostiju kod pacova i pasa kada je ekspozicija najmanje četiri puta veća nego ona koja se očekuje nakon primene tenofoviralfenamida. Minimalna infiltracija histiocita bila je prisutna u oku pasa prilikom ekspozicije tenofoviralfenamidom i tenofovirusu koja je bila oko 4 i 17 puta veća, tim redosledom, nego one koja se očekuje nakon primene tenofoviralfenamida.

Tenofoviralfenamid nije ispoljio mutagenost ili klastogenost u konvencionalnim ispitivanjima genotoksičnosti.

Pošto je ekspozicija tenofovirusu manja kod pacova i miševa nakon davanja tenofoviralfenamida u poređenju sa tenofoviridizoproksil-fumaratom, ispitivanja karcinogenosti i peri-postnatalna ispitivanja kod pacova su sprovedena samo sa tenofoviridizoproksil-fumaratom. Konvencionalna ispitivanja karcinogenog potencijala sa tenofoviridizoproksilom (u obliku fumarata) ne ukazuju na poseban rizik za ljude, kao ni po reprodukciju i razvoj sa tenofoviridizoproksilom (u obliku fumarata) ili tenofoviralfenamidom. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod pacova i kunića pokazala su da nema efekata na parenje, fertilitet, trudnoću ili fetalne parametre. Međutim, tenofoviridizoproksil-fumarat smanjuje indeks vijabilnosti i telesnu masu mladunaca u ispitivanjima peri-postnatalne toksičnosti pri toksičnim dozama za majku. Dugotrajna studija karcinogenosti nakon oralne primene kod miševa pokazala je nisku incidencu duodenalnih tumora, što se smatra da je povezano sa visokim lokalnim koncentracijama u gastrointestinalnom traktu pri visokim dozama od 600 mg/kg/dan. Mehanizam nastanka tumora kod miševa i potencijalni značaj za ljude nije jasan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

laktoza, monohidrat;
celuloza, mikrokristalna (E460(i));
kroskarmeloza-natrijum (E468);
magnezijum-stearat (E470b).

Film obloga

polivinilalkohol (E1203);
titan-dioksid (E171);
makrogol (E1521);
talk (E553b);
gvožđe-oksidi, žuti (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primenjivo.

6.3 Rok upotrebe

2 godine.

6.4 Posebne mere upozorenja pri čuvanju leka

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage. Čuvati u dobro zatvorenoj boci.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca od polietilena velike gustine (engl. *high density polyethylene*, HDPE) zatvorena sigurnosnim polipropilenskim navojnim čepom za decu i zaštitnom aluminijumskom folijom. Boca sadrži sredstvo za sušenje od silikagela i poliestarsku vaticu. U boci se nalazi 30 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bocu (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET

MEDICOPHARMACIA DOO BEOGRAD, Partizanske Avijacije 4, Beograd-Noví Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

515-01-01183-17-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

22.05.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj 2018.