

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VEMLIDY® 25 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 25 mg tenofovir alafenamide eşdeğer 28,04 mg tenofovir alafenamid fumarat içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 94.96 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Sarı renkli, 8 mm çapında, yuvarlak, bir yüzünde "GSI", diğer yüzünde ise "25" damgası bulunan film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VEMLIDY, yetişkinlerde ve en az 35 kg ağırlığında olan 12 yaş ve üzerindeki adölesanlarda kronik hepatit B tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, kronik hepatit B tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve en az 35 kg ağırlığında olan 12 yaş ve üzeri adölesanlar: Günde bir kez bir tablet.

Uygulama şekli:

Oral uygulama içindir.

VEMLIDY yiyeceklerle birlikte alınmalıdır.

Tedavinin kesilmesi

Tedavinin kesilmesi aşağıdaki şekilde değerlendirilebilir (bkz. bölüm 4.4):

- Sirozu bulunmayan, HBeAg pozitif hastalarda tedavi, HBe serokonversiyonu (anti-HBe saptamasıyla HBeAg kaybı ve HBV DNA kaybı) doğrulandıktan en az 6-12 ay sonra veya HBs serokonversiyonuna ya da etkililik kaybına kadar uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4). Virolojik nüksün saptanması için, tedavi kesildikten sonra düzenli olarak yeniden izleme önerilir.
- Sirozu bulunmayan, HbeAg negatif hastalarda tedavi, en azından HBs serokonversiyonuna kadar veya etkililik kaybı kanıtı ortaya çıkana kadar uygulanmalıdır. 2 yıldan daha uzun süreye uzatılmış tedavilerde, seçilen tedaviye devam edilmesinin hasta için uygun olmaya devam ettiğini doğrulamak için düzenli olarak yeniden değerlendirme yapılması önerilmektedir.

Atlanan doz

Bir doz unutulmuşsa ve dozun normalde alındığı zamanın üzerinden 18 saat geçmemişse, hasta VEMLIDY’i en kısa sürede almalı ve sonrasında normal dozlama planına devam etmelidir. VEMLIDY normalde alındığı zamanın üzerinden 18 saatten fazla geçmişse, hasta atladığı dozu almamalı ve sadece normal dozlama planına devam etmelidir.

Hasta VEMLIDY aldıktan sonraki 1 saat içinde kusarsa başka bir tablet alınmalıdır. Hasta VEMLIDY almasından 1 saatten daha uzun bir süre sonra kusarsa başka bir tablet alması gerekmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Tahmini kreatinin klerensi (CrCl) ≥ 15 ml/dak olan yetişkinler veya adölesanlarda (en az 12 yaşında ve vücut ağırlığı en az 35 kg olan) veya CrCl < 15 ml/dak olan ve hemodiyalize giren hastalarda VEMLIDY için doz ayarlaması gerekli değildir.

Hemodiyaliz günlerinde, VEMLIDY hemodiyaliz tedavisinin tamamlanmasından sonra uygulanmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Hemodiyaliz almayan ve kreatinin klerensi < 15 ml/dak olan hastalar için hiçbir doz önerisi bulunmamaktadır (bkz. bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda VEMLIDY doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşından küçük veya vücut ağırlığı < 35 kg çocuklarda VEMLIDY’nin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuda veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda VEMLIDY doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

VEMLIDY dahil olmak üzere hepatit B tedavisinin kesilmesi şiddetli akut hepatit B alevlenmesine neden olabilir. Hepatik fonksiyon, VEMLIDY dahil olmak üzere, hepatit B tedavisini kesen hastalarda en az birkaç ay boyunca hem klinik hem de laboratuvar takibi ile yakından izlenmelidir. Eğer uygunsa, Hepatit B tedavisine yeniden başlanması düşünülmelidir.

HBV bulaşması

Hastalara VEMLIDY’nin cinsel temas veya kanla kontaminasyon aracılığıyla diğer insanlara HBV bulaşma riskini önlemediği bilgisi mutlaka verilmelidir. Uygun önlemlerin alınmasına devam edilmelidir.

Dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalar

Dekompanse karaciğer hastalığı olan ve Child Pugh Turcotte (CPT) skoru > 9 olan (örn. sınıf C) HBV ile enfekte hastalarda VEMLIDY’nin güvenliliği ve etkililiğiyle ilgili veri yoktur. Bu hastalarda hepatik veya renal ciddi advers reaksiyon yaşama riski daha yüksek olabilir. Bu nedenle, bu hasta popülasyonunda hepatobiliyer ve renal parametreler yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 5.2).

Hepatitin kötüleşmesi

Tedavi sırasındaki alevlenmeler

Kronik hepatit B’de spontan kötüleşmeler oldukça yaygındır ve serum alanin aminotransferazda (ALT) geçici artışlarla karakterizedir. Antiviral tedaviye başlanmasından sonra bazı hastalarda serum ALT yükselebilir. Kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda serum ALT’deki bu yükselmeler genellikle serum bilirubin konsantrasyonlarında bir artış veya hepatik dekompanseasyon eşlik etmeden olur. Sirozu olan hastalar, hepatit alevlenmesinin ardından hepatik dekompanseasyon açısından daha yüksek bir risk altında olabilir ve dolayısıyla tedavi sırasında yakından izlenmelidir.

Tedavi kesildikten sonraki alevlenmeler

Hepatit B tedavisini kesen hastalarda, genellikle plazma HBV DNA düzeylerinin artışı ile ilişkili olarak akut hepatit kötüleşmesi de rapor edilmiştir. Vakaların çoğunluğu kendi kendini sınırlayıcıdır fakat hepatit B için tedaviyi kestikten sonra ölümcül sonuçlar da dahil şiddetli alevlenmeler meydana gelebilir. Karaciğer fonksiyonu, Hepatit B tedavisinin kesilmesinden sonra en az 6 ay boyunca tekrar eden aralıklarla klinik ve laboratuvar takibi ile izlenmelidir. Uygunsa, hepatit B tedavisine yeniden başlanması gerekli görülebilir.

İlerlemiş karaciğer hastalığı veya siroz bulunan hastalarda, tedavi sonrası hepatitin kötüleşmesi hepatik dekompanseasyona yol açabileceğinden tedavinin kesilmesi önerilmez.

Karaciğerdeki alevlenmeler, özellikle dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda ciddi ve bazen de ölümcüldür.

Böbrek bozukluğu

Kreatinin klerensi < 30 ml/dak olan hastalar

CrCl \geq 15 ml/dak fakat < 30 ml/dak olan hastalarda ve hemodiyalize giren CrCl < 15 ml/dak olan hastalarda VEMLIDY'nin günde bir kez kullanımı çok sınırlı farmakokinetik verilere ve modelleme ve simülasyona dayalıdır. CrCl < 30 ml/dak olan HBV ile enfekte hastaları tedavi etmek için VEMLIDY kullanımının güvenliliğiyle ilgili veri bulunmamaktadır.

CrCl < 15 ml/dak olan ve hemodiyalize girmeyen hastalar için VEMLIDY kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.2).

Nefrotoksisite

Tenofovir alafenamid ile dozlama nedeniyle düşük düzeylerde tenofovire kronik maruziyet sonucu potansiyel nefrotoksisite riski göz ardı edilemez (bkz. bölüm 5.3).

HBV ve Hepatit C veya D virüsü ile koenfekte olan hastalar

Hepatit C veya D virüsü ile koenfekte olmuş hastalarda VEMLIDY'nin güvenliliği ve etkililiği ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Hepatit C tedavisi için birlikte kullanım kılavuzu takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Hepatit B ve HIV koenfeksiyonu

VEMLIDY ile tedavi başlatılmadan önce HIV-1 enfeksiyon durumu bilinmeyen HBV ile enfekte olmuş tüm hastalara HIV antikör testi önerilmelidir. HBV ve HIV ile koenfekte hastalarda, hastanın HIV tedavisi için uygun bir rejim aldığından emin olmak amacıyla VEMLIDY diğer antiretroviral ajanlarla birlikte uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Diğer tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması

VEMLIDY, tenofovir alafenamid, tenofovir disoproksil fumarat veya adefovir dipivoksil içeren tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır.

VEMLIDY'nin, tümü de P-glikoprotein (P-gp) indükleyicisi olan ve tenofovir alafenamid plazma konsantrasyonlarını düşürebilecek bazı antikonvülsanlar (örn. karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital ve fenitoin), antimikobakteriyeller (örn. rifampisin, rifabutin, rifapentin) veya sarı kantaron ile birlikte uygulanması önerilmez.

VEMLIDY'nin, güçlü P-gp inhibitörleri (örn. itrakonazol ve ketokonazol) ile birlikte uygulanması tenofovir alafenamid plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. Birlikte uygulama önerilmez.

Laktoz intoleransı

VEMLIDY laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, toplam laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

VEMLIDY, tenofovir disoproksil fumarat, tenofovir alafenamid veya adefovir dipivoksil içeren tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır.

Tenofovir alafenamidi etkileyebilecek tıbbi ürünler

Tenofovir alafenamid P-gp ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) tarafından taşınır. P-gp aktivitesini indükleyen tıbbi ürünlerin (örn. rifampisin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital veya sarı kantaron) tenofovir alafenamid plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir, bu durum VEMLIDY'nin terapötik etkisinin azalmasına neden olabilir. Bu gibi tıbbi ürünlerin VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.

VEMLIDY'nin P-gp ve BCRP'yi inhibe eden tıbbi ürünler ile birlikte uygulanması tenofovir alafenamidin plazma konsantrasyonunu artırabilir. Güçlü P-gp inhibitörlerinin VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.

Tenofovir alafenamid OATP1B1 ve OATP1B3'ün *in vitro* substratıdır. Tenofovir alafenamidin vücuttaki dağılımı, OATP1B1 ve/veya OATP1B3 aktivitesinden etkilenebilir.

Tenofovir alafenamidin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Tenofovir alafenamid *in vitro* CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2D6'nın inhibitörü değildir. *In vivo* CYP3A inhibitörü veya indükleyeni değildir.

Tenofovir alafenamid *in vitro* insan üridin difosfat glukuronoziltransferaz (UGT) 1A1'in inhibitörü değildir. Tenofovir alafenamidin diğer UGT enzimlerinin inhibitörü olup olmadığı bilinmemektedir.

VEMLIDY'nin potansiyel eşzamanlı tıbbi ürünler ile ilaç etkileşim bilgileri aşağıdaki Tablo 1'de özetlenmektedir (artış “↑” ile, düşüş “↓” ile, değişim olmaması “↔” ile, günde iki kez “b.i.d.” ile ve günde bir kez “q.d.” ile ve intravenöz “IV” ile gösterilmektedir). Açıklanan ilaç etkileşimleri tenofovir alafenamid ile yürütülen çalışmalara dayalıdır veya VEMLIDY ile meydana gelebilecek potansiyel ilaç etkileşimleridir.

Tablo 1: VEMLIDY ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri ^{a,b} EAA, C _{maks} , C _{min} için ortalama oran (%90 güven aralığı)	VEMLIDY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
ANTİKONVÜLSANLAR		
Karbamazepin (300 mg oral yoldan, b.i.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↓ C _{maks} 0.43 (0.36, 0.51) ↓ EAA 0.45 (0.40, 0.51)	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
Tenofovir alafenamid ^c (25 mg oral yoldan, s.d.)	<i>Tenofovir</i> ↓ C _{maks} 0.70 (0.65, 0.74) ↔ EAA 0.77 (0.74, 0.81)	

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri^{a,b} EAA, C_{maks}, C_{min} için ortalama oran (%90 güven aralığı)	VEMLIDY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Okskarbazepin Fenobarbital	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Tenofovir alafenamid	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
Fenitoin	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Tenofovir alafenamid	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
Midazolam ^d (2.5 mg oral yoldan, s.d.) Tenofovir alafenamid ^e (25 mg oral yoldan, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{maks} 1.02 (0.92, 1.13) ↔ EAA 1.13 (1.04, 1.23)	Midazolam (oral yoldan veya IV uygulanan) için doz ayarlaması gerekli değildir.
Midazolam ^d (1 mg IV, s.d.) Tenofovir alafenamid ^e (25 mg oral yoldan, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{maks} 0.99 (0.89, 1.11) ↔ EAA 1.08 (1.04, 1.14)	
ANTİDEPRESANLAR		
Sertralin (50 mg oral yoldan, s.d.) Tenofovir alafenamid ^e (10 mg oral yoldan, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↔ C _{maks} 1.00 (0.86, 1.16) ↔ EAA 0.96 (0.89, 1.03) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{maks} 1.10 (1.00, 1.21) ↔ EAA 1.02 (1.00, 1.04) ↔ C _{min} 1.01 (0.99, 1.03)	VEMLIDY veya sertralin için doz ayarlaması gerekli değildir.
Sertralin (50 mg oral yoldan, s.d.) Tenofovir alafenamid ^e (10 mg oral yoldan, q.d.)	<i>Sertralin</i> ↔ C _{maks} 1.14 (0.94, 1.38) ↔ EAA 0.93 (0.77, 1.13)	
ANTİFUNGALLER		
İtrakonazol Ketokonazol	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↑ Tenofovir alafenamid	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
ANTİMİKOBAKTERİYELLER		
Rifampisin Rifapentin	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Tenofovir alafenamid	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
Rifabutin	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Tenofovir alafenamid	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
HCV ANTİVİRAL AJANLARI		
Sofosbuvir (400 mg oral yoldan, q.d.)	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	VEMLIDY veya sofosbuvir için doz ayarlaması gerekli değildir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri ^{a,b} EAA, C _{maks} , C _{min} için ortalama oran (%90 güven aralığı)	VEMLIDY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg oral yoldan, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamid^f (25 mg oral yoldan, q.d.)</p>	<p><i>Ledipasvir</i> ↔ C_{maks} 1.01 (0.97, 1.05) ↔ EAA 1.02 (0.97, 1.06) ↔ C_{min} 1.02 (0.98, 1.07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{maks} 0.96 (0.89, 1.04) ↔ EAA 1.05 (1.01, 1.09)</p> <p><i>GS-331007^s</i> ↔ C_{maks} 1.08 (1.05, 1.11) ↔ EAA 1.08 (1.06, 1.10) ↔ C_{min} 1.10 (1.07, 1.12)</p> <p><i>Tenofovir alafenamid</i> ↔ C_{maks} 1.03 (0.94, 1.14) ↔ EAA 1.32 (1.25, 1.40)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{maks} 1.62 (1.56, 1.68) ↑ EAA 1.75 (1.69, 1.81) ↑ C_{min} 1.85 (1.78, 1.92)</p>	<p>VEMLIDY veya ledipasvir/sofosbuvir için doz ayarlaması gerekli değildir.</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg oral yoldan, q.d.)</p>	<p>Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↔ Sofosbuvir ↔GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamid</p>	<p>VEMLIDY veya sofosbuvir/velpatasvir için doz ayarlaması gerekli değildir.</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voksi laprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mgⁱ oral yoldan, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamid^f (25 mg oral yoldan, q.d.)</p>	<p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0.95 (0.86, 1.05) ↔ AUC 1.01 (0.97, 1.06)</p> <p><i>GS-331007^s</i> ↔ C_{max} 1.02 (0.98, 1.06) ↔ AUC 1.04 (1.01, 1.06)</p> <p><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)</p> <p><i>Voksilaprevir</i> ↔ C_{max} 0.96 (0.84, 1.11) ↔ AUC 0.94 (0.84, 1.05) ↔ C_{min} 1.02 (0.92, 1.12)</p> <p><i>Tenofovir alafenamid</i> ↑ C_{max} 1.32 (1.17, 1.48) ↑ AUC 1.52 (1.43, 1.61)</p>	<p>Vemlidy veya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir için doz ayarlaması gerekli değildir.</p>
<p>HIV ANTİRETROVİRAL AJANLARI – PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ</p>		

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri ^{a,b} EAA, C _{maks} , C _{min} için ortalama oran (%90 güven aralığı)	VEMLIDY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Atazanavir/kobisistat (300 mg/150 mg oral yoldan, q.d.) Tenofovir alafenamid ^c (10 mg oral yoldan, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↑ C _{maks} 1.80 (1.48, 2.18) ↑ EAA 1.75 (1.55, 1.98) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{maks} 3.16 (3.00, 3.33) ↑ EAA 3.47 (3.29, 3.67) ↑ C _{min} 3.73 (3.54, 3.93) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{maks} 0.98 (0.94, 1.02) ↔ EAA 1.06 (1.01, 1.11) ↔ C _{min} 1.18 (1.06, 1.31) <i>Kobisistat</i> ↔ C _{maks} 0.96 (0.92, 1.00) ↔ EAA 1.05 (1.00, 1.09) ↑ C _{min} 1.35 (1.21, 1.51)	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg oral yoldan, q.d.) Tenofovir alafenamid ^c (10 mg oral yoldan, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↑ C _{maks} 1.77 (1.28, 2.44) ↑ EAA 1.91 (1.55, 2.35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{maks} 2.12 (1.86, 2.43) ↑ EAA 2.62 (2.14, 3.20) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{maks} 0.98 (0.89, 1.07) ↔ EAA 0.99 (0.96, 1.01) ↔ C _{min} 1.00 (0.96, 1.04)	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
Darunavir/kobisistat (800 mg/150 mg oral yoldan, q.d.) Tenofovir alafenamid ^c (25 mg oral yoldan, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↔ C _{maks} 0.93 (0.72, 1.21) ↔ EAA 0.98 (0.80, 1.19) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{maks} 3.16 (3.00, 3.33) ↑ EAA 3.24 (3.02, 3.47) ↑ C _{min} 3.21 (2.90, 3.54) <i>Darunavir</i> ↔ C _{maks} 1.02 (0.96, 1.09) ↔ EAA 0.99 (0.92, 1.07) ↔ C _{min} 0.97 (0.82, 1.15) <i>Kobisistat</i> ↔ C _{maks} 1.06 (1.00, 1.12) ↔ EAA 1.09 (1.03, 1.15) ↔ C _{min} 1.11 (0.98, 1.25)	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri ^{a,b} EAA, C _{maks} , C _{min} için ortalama oran (%90 güven aralığı)	VEMLIDY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg oral yoldan, q.d.) Tenofovir alafenamid ^c (10 mg oral yoldan, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↑ C _{maks} 1.42 (0.96, 2.09) ↔ EAA 1.06 (0.84, 1.35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{maks} 2.42 (1.98, 2.95) ↑ EAA 2.05 (1.54, 2.72) <i>Darunavir</i> ↔ C _{maks} 0.99 (0.91, 1.08) ↔ EAA 1.01 (0.96, 1.06) ↔ C _{min} 1.13 (0.95, 1.34)	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg oral yoldan, q.d.) Tenofovir alafenamid ^c (10 mg oral yoldan, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↑ C _{maks} 2.19 (1.72, 2.79) ↑ EAA 1.47 (1.17, 1.85) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{maks} 3.75 (3.19, 4.39) ↑ EAA 4.16 (3.50, 4.96) <i>Lopinavir</i> ↔ C _{maks} 1.00 (0.95, 1.06) ↔ EAA 1.00 (0.92, 1.09) ↔ C _{min} 0.98 (0.85, 1.12)	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
Tipranavir/ritonavir	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓ Tenofovir alafenamid	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
HIV ANTİRETROVİRAL AJANLARI - İNTEGRAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Dolutegravir (50 mg oral yoldan, q.d.) Tenofovir alafenamid ^c (10 mg oral yoldan, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↑ C _{maks} 1.24 (0.88, 1.74) ↑ EAA 1.19 (0.96, 1.48) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{maks} 1.10 (0.96, 1.25) ↑ EAA 1.25 (1.06, 1.47) <i>Dolutegravir</i> ↔ C _{maks} 1.15 (1.04, 1.27) ↔ EAA 1.02 (0.97, 1.08) ↔ C _{min} 1.05 (0.97, 1.13)	VEMLIDY veya dolutegravir için doz ayarlaması gerekli değildir.
Raltegravir	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↔ Tenofovir alafenamid ↔ Raltegravir	VEMLIDY veya raltegravir için doz ayarlaması gerekli değildir.
HIV ANTİRETROVİRAL AJANLARI - NON-NÜKLEOZİD REVERS TRANSKRİPTAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Efavirenz (600 mg oral yoldan, q.d.) Tenofovir alafenamid ^h (40 mg oral yoldan, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↓ C _{maks} 0.78 (0.58, 1.05) ↔ EAA 0.86 (0.72, 1.02) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{maks} 0.75 (0.67, 0.86) ↔ EAA 0.80 (0.73, 0.87) ↔ C _{min} 0.82 (0.75, 0.89) <i>Beklenen:</i> ↔ Efavirenz	VEMLIDY veya efavirenz için doz ayarlaması gerekli değildir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	İlaç düzeyleri üzerindeki etkileri ^{a,b} EAA, C _{maks} , C _{min} için ortalama oran (%90 güven aralığı)	VEMLIDY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Nevirapin	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↔ Tenofovir alafenamid ↔ Nevirapin	VEMLIDY veya nevirapin için doz ayarlaması gerekli değildir.
Rilpivirin (25 mg oral yoldan, q.d.) Tenofovir alafenamid (25 mg oral yoldan, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamid</i> ↔ C _{maks} 1.01 (0.84, 1.22) ↔ EAA 1.01 (0.94, 1.09) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{maks} 1.13 (1.02, 1.23) ↔ EAA 1.11 (1.07, 1.14) ↔ C _{min} 1.18 (1.13, 1.23) <i>Rilpivirin</i> ↔ C _{maks} 0.93 (0.87, 0.99) ↔ EAA 1.01 (0.96, 1.06) ↔ C _{min} 1.13 (1.04, 1.23)	VEMLIDY veya rilpivirin için doz ayarlaması gerekli değildir.
HIV ANTİRETROVİRAL AJANLARI – CCR5 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ		
Maravirok	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↔ Tenofovir alafenamid ↔ Maravirok	VEMLIDY veya maravirok için doz ayarlaması gerekli değildir.
BİTKİSEL TAKVİYELER		
Sarı kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>)	Etkileşim araştırılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↓Tenofovir alafenamid	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
ORAL KONTRASEPTİFLER		
Norgestimat (0.180 mg/0.215 mg/ 0.250 mg oral yoldan, q.d.) Etinil estradiol (0.025 mg oral yoldan, q.d.) Tenofovir alafenamid ^c (25 mg oral yoldan, q.d.)	<i>Norelgestromin</i> ↔ C _{maks} 1.17 (1.07, 1.26) ↔ EAA 1.12 (1.07, 1.17) ↔ C _{min} 1.16 (1.08, 1.24) <i>Norgestrel</i> ↔ C _{maks} 1.10 (1.02, 1.18) ↔ EAA 1.09 (1.01, 1.18) ↔ C _{min} 1.11 (1.03, 1.20) <i>Etinil estradiol</i> ↔ C _{maks} 1.22 (1.15, 1.29) ↔ EAA 1.11 (1.07, 1.16) ↔ C _{min} 1.02 (0.93, 1.12)	VEMLIDY veya norgestimat/etinil estradiol için doz ayarlaması gerekli değildir.

a. Tüm etkileşim çalışmaları sağlıklı gönüllüler üzerinde gerçekleştirilmiştir

b. Tüm Etki Yok Sınırları %70 - %143'tür

c. Emtrisitabin/tenofovir alafenamid sabit doz kombinasyon tableti ile yürütülen çalışma

d. Duyarlı bir CYP3A4 substratı

e. Elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir alafenamid sabit doz kombinasyon tableti ile yürütülen çalışma

f. Emtrisitabin/rilpivirin/tenofovir alafenamid sabit doz kombinasyon tableti ile yürütülen çalışma

g. Sofosbuvirin dolaşımdaki baskın nükleozid metaboliti

h. Tenofovir alafenamid 40 mg ve emtrisitabin 200 mg ile yürütülen çalışma

i. HCV ile enfekte hastalarda beklenen voksilaprevir maruziyetlerini elde etmek için ek voksilaprevir 100 mg ile yürütülen çalışma.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşından küçük veya vücut ağırlığı < 35 kg çocuklarda VEMLIDY'nin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuda veri bulunmamaktadır.

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

VEMLIDY çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda etkili kontrasepsiyonla birlikte uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Tenofovir alafenamidin gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili veri mevcut değildir veya sınırlı veri bulunmaktadır (300 gebelik sonucundan az). Bununla birlikte, gebe kadınlarda elde edilen büyük miktarda veri (1000'in üzerinde maruziyet sonucu) tenofovir disoprosil fumarat kullanımı ile ilişkili malformasyon veya fetal/neonatal toksisiteye işaret etmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Gebelikte VEMLIDY kullanımı eğer gerekli ise düşünülebilir. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Tenofovir alafenamidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak, hayvanlarda yapılan çalışmalarda tenofovirin süte geçtiği gösterilmiştir. Tenofovirin yenidoğanlar/bebekler üzerindeki etkilerine ilişkin bilgiler yetersizdir.

Emzirilen yeni doğan/bebek açısından risk göz ardı edilemez; bu nedenle, VEMLIDY emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

VEMLIDY'nin fertilité üzerindeki etkisine ilişkin insan verileri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, tenofovir alafenamidin fertilité üzerinde zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VEMLIDY'nin araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur veya göz ardı edilebilir bir etkisi vardır. Hastalar, VEMLIDY tedavisi sırasında baş dönmesi rapor edildiği konusunda bilgilendirilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Advers reaksiyonların değerlendirilmesi, HBV ile enfekte 866 hastanın çift kör uygulamayla 96. Haftaya (körleştirilmiş çalışma ilacına maruziyetin medyan süresi 104 haftadır) kadar günde bir kez 25 mg tenofovir alafenamid aldığı kontrollü 2 Faz 3 çalışmadan havuzlanmış güvenlilik verilerine ve pazarlama sonrası deneyimlere dayanmaktadır. En sık bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı (%12), bulantı (%6) ve yorgunluk (%6) olmuştur. 96. Haftadan sonra hastalar ya baştaki körleştirilmiş tedavilerini almaya devam etmiş ya da açık etiketli VEMLIDY almıştır. Çift kör fazda ve açık etiketli VEMLIDY tedavisi alan gönüllüler alt kümesinde 96. Haftadan 120. Haftaya kadar VEMLIDY'e karşı ilave advers reaksiyon saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

Kronik hepatit B'li hastalarda tenofovir alafenamid ile aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları belirlenmiştir(bkz Tablo 2). Advers reaksiyonlar vücut sistem organ sınıfına ve sıklığına göre 96. Hafta verilerine göre aşağıda listelenmektedir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın değil ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) veya çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralaması ile sunulmaktadır.

Tablo 2 : Tenofovir alafenamid ile saptanan advers ilaç reaksiyonları listesi

Sistem Organ sınıfı	
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Baş dönmesi
Gastrointestinal hastalıklar	
Yaygın:	İshal, kusma, bulantı, karın ağrısı, karında şişkinlik, gaz
Hepato-bilier hastalıklar	
Yaygın:	Yüksek ALT
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın:	Döküntü, kaşıntı
Yaygın değil :	Anjyoödem*, ürtiker*
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın:	Artralji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	
Yaygın:	Yorgunluk

* Bu advers reaksiyon, tenofovir alafenamid içeren ilaçlar için pazarlama sonrası deneyimlerle tanımlanmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı meydana gelirse, toksisite kanıtı için hastanın izlenmesi gerekir (bkz. bölüm 4.8).

VEMLIDY ile doz aşımı tedavisi, hastanın klinik durumunun gözlenmesinin yanı sıra yaşamsal bulguların izlenmesini de içeren genel destekleyici önlemlerden oluşmaktadır.

Tenofovir, yaklaşık %54'lük bir ekstraksiyon katsayısı ile hemodiyaliz yoluyla etkin bir biçimde uzaklaştırılmıştır. Tenofovirin periton diyalizi ile uzaklaştırılıp uzaklaştırılmadığı bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviral, nükleozid ve nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri

ATC kodu: J05AF13

Etki mekanizması

Tenofovir alafenamid, tenofovirin bir fosfonoamidat ön ilacıdır (2'-deoksiadenozin monofosfat analogu). Tenofovir alafenamid, pasif difüzyon ve hepatik alım taşıyıcıları OATP1B1 ve OATP1B3 ile primer hepatositlere girer. Tenofovir alafenamid primer hepatositlerde esasen karboksilesteraz 1 tarafından hidrolize edilerek tenofoviri oluşturur. Daha sonra intrasellüler tenofovir, fosforile olarak farmakolojik açıdan aktif metaboliti tenofovir difosfata dönüşür. Tenofovir difosfat, HBV revers transkriptazı ile viral DNA'ya katılarak HBV replikasyonunu inhibe eder, bu da DNA zincir terminasyonu ile sonuçlanır.

Tenofovir, hepatit B virüsü ve insan immün yetmezlik virüsüne (HIV-1 ve HIV-2) karşı spesifik aktivite gösterir. Tenofovir difosfat, mitokondriyal DNA polimeraz γ içeren memeli DNA polimerazlarının zayıf bir inhibitörüdür ve mitokondriyal DNA analizleri de dahil çeşitli testlere dayalı *in vitro* mitokondriyal toksisiteye ilişkin bir kanıt yoktur.

Antiviral aktivite

Tenofovir alafenamidin antiviral aktivitesi HepG2 hücrelerinde A-H genotiplerini temsil eden bir HBV klinik izolatları paneline göre değerlendirilmiştir. Tenofovir alafenamid için EC₅₀ (%50 etkili konsantrasyon) değerleri 34.7 ila 134.4 nM aralığındadır, genel ortalama EC₅₀ 86.6 nM'dir. HepG2 hücrelerinde CC₅₀ (%50 sitotoksik konsantrasyon) > 44400 nM olmuştur.

Direnç

VEMLIDY alan hastalarda yapılan bir toplu analizde, virolojik kırılma yaşayan (HBV DNA < 69 IU/ml olduktan sonra HBV DNA \geq 69 IU/ml olan 2 ardışık ziyaret veya HBV DNA'da en düşük düzeyden 1.0 log₁₀ ya da daha yüksek artış) veya erken bırakmada ya da 24. Haftada veya sonrasında 96. Haftada HBV DNA \geq 69 IU/ml olan hastalar için eşleştirilmiş başlangıç ve tedavi sırasındaki HBV izolatlarında dizi analizi yapılmıştır. 48.hafta(N=20) ve 96.hafta(N=72) analizlerinde, bu izolatlar(genotipik ve fenotipik analizler) VEMLIDY'e direnç ile ilişkilendirilen bir amino asit substitüsyonu belirlenmemiştir.

Çapraz direnç

Tenofovir alafenamidin antiviral aktivitesi HepG2 hücrelerinde nükleoz(t)id revers transkriptaz inhibitör mutasyonları içeren bir izolatlar paneline göre değerlendirilmiştir. Lamivudine dirençle ilişkili rtV173L, rtL180M, ve rtM204V/I substitüsyonlarını eksprese eden HBV izolatları tenofovir alafenamide duyarlı kalmıştır (EC₅₀ değerinde < 2 kat değişim). Entekavire dirençle ilişkili rtL180M, rtM204V artı rtT184G, rtS202G veya rtM250V substitüsyonlarını eksprese eden HBV izolatları tenofovir alafenamide duyarlı kalmıştır. Adefovire dirençle ilişkili HBV izolatları rtA181T rtA181V, veya rtN236T tek substitüsyonlarını eksprese eden HBV izolatları tenofovir alafenamide duyarlı kalmıştır; ancak, rtA181V artı rtN236T eksprese eden HBV izolatı tenofovir alafenamide daha düşük duyarlılık sergilemiştir EC₅₀ değerinde 3.7 kat değişim). Bu substitüsyonların klinik anlamı bilinmemektedir.

Klinik veriler

Kronik hepatit B'li hastalarda VEMLIDY'nin etkililiği ve güvenliliği iki randomize, çift kör, aktif kontrollü çalışmadaki (GS-US-320-0108 (“*Çalışma 108*”) ve GS-US-320-0110 (“*Çalışma 110*”)) 48 ve 96 haftalık verilere dayanmaktadır. VEMLIDY'nin güvenliliği ayrıca *Çalışma 108* ve *Çalışma 110*'da 96. Haftadan 120. Haftaya kadar körleştirilmiş tedavilerini almaya devam eden hastalardan ve *Çalışma 108* ve *Çalışma 110*'da 96. Haftadan 120. Haftaya kadar açık etiketli fazdaki hastalardan havuzlanan verilerle desteklenmektedir (N = 361 VEMLIDY almaya devam etmiş; N = 180 tenofovir disoprosil fumarattan VEMLIDY'e geçmiştir).

Çalışma 108'de, kompanse karaciğer fonksiyonu olan HBeAg negatif daha önce tedavi almamış ve daha önce tedavi almış hastalar 2:1 oranında günde bir kez VEMLIDY (25 mg; N = 285) veya günde bir kez tenofovir disoprosil fumarat (300 mg; N = 140) almak üzere randomize edilmiştir. Ortalama yaş 46'dır, %61'i erkek, %72'si Asyalı, %25'i Beyaz ve %2'si (8 gönüllü) Siyah ırktandır; sırasıyla %24, %38 ve %31'inde HBV genotip B, C ve D vardır. %21'i daha önce tedavi almıştır (önceden entekavir (N = 41), lamivudin (N = 42), tenofovir disoprosil fumarat (N = 21) veya diğer (N = 18) ilaçlar dahil antivirallerle tedavi). Başlangıçta, ortalama plazma HBV DNA 5.8 log₁₀ IU/ml, ortalama serum ALT 94 U/L'dir ve hastaların %9'unun siroz hikayesi vardır.

Çalışma 110'da, kompanse karaciğer fonksiyonu olan HBeAg pozitif daha önce tedavi almamış ve daha önce tedavi almış hastalar 2:1 oranında günde bir kez VEMLIDY (25 mg; N = 581) veya günde bir kez tenofovir disoprosil fumarat (300 mg; N = 292) almak üzere randomize edilmiştir. Ortalama yaş 38'dir, %64'ü erkek, %82'si Asyalı, %17'si Beyaz ve %1'i (5 gönüllü) Siyah ırktandır. %17, %52 ve %23'ünde sırasıyla HBV genotipi B, C ve D vardır. %26'sı daha önce tedavi almıştır (önceden adefovir (N = 42), entekavir (N = 117), lamivudin (N = 84), telbivudin (N = 25), tenofovir disoprosil fumarat (N = 70) veya diğer (N = 17) ilaçlar dahil antivirallerle tedavi). Başlangıçta, ortalama plazma HBV DNA 7.6 log₁₀ IU/ml, ortalama serum ALT 120 U/L'dir ve hastaların %7'sinin siroz hikayesi vardır.

Her iki çalışmada 48.haftada birincil etkililik sonlanım noktası plazma HBV DNA düzeyleri 29 IU/ml altında olan hastaların oranı olmuştur. Tenofovir disoprosil fumarat ile karşılaştırıldığında VEMLIDY 29 IU/ml'den az HBV DNA elde etmede noninferiyorite kriterlerini karşılamıştır. 48. Haftaya kadar *Çalışma 108* ve *Çalışma 110*'un tedavi sonuçları Tablo 3 ve Tablo 4'te sunulmaktadır.

Tablo 3: 48. Haftada HBV DNA etkililik parametreleri^a

	Çalışma 108 (HBeAg Negatif)		Çalışma 110 (HBeAg Pozitif)	
	VEMLIDY (N = 285)	TDF (N = 140)	VEMLIDY (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA < 29 IU/ml	%94	%93	%64	%67
Tedavi farkı ^b	%1.8 (%95 CI = -%3.6 ila %7.2)		-%3.6 (%95 CI = -%9.8 ila %2.6)	
HBV DNA ≥ 29 IU/ml	%2	%3	%31	%30
Başlangıç HBV DNA < 7 log ₁₀ IU/ml ≥ 7 log ₁₀ IU/ml	%96 (221/230) %85 (47/55)	%92 (107/116) %96 (23/24)	N/A	N/A
Başlangıç HBV DNA < 8 log ₁₀ IU/ml ≥ 8 log ₁₀ IU/ml	N/A	N/A	%82 (254/309) %43 (117/272)	%82 (123/150) %51 (72/142)
Daha önce nükleozid almamış ^c Daha önce nükleozid almış	%94 (212/225) %93 (56/60)	%93 (102/110) %93 (28/30)	%68 (302/444) %50 (69/137)	%70 (156/223) %57 (39/69)
48. Haftada Virolojik veri yok	%4	%4	%5	%3
Etkililik olmaması nedeniyle çalışma ilacını bırakanlar	0	0	< %1	0
AO veya ölüm nedeniyle çalışma ilacını bırakanlar	%1	%1	%1	%1
Diğer nedenlerle çalışma ilacını bırakanlar ^d	%2	%3	%3	%2
Pencere içinde çalışma ilacı aldığı halde verileri eksik olanlar	< %1	%1	< %1	0

N/A = Uygulanamaz

TDF = tenofovir disoproksil fumarat

a. Eksik = başarısız analiz.

b. Başlangıç plazma HBV DNA kategorileri ve oral antiviral tedavi durumu tabakalarına göre düzeltilmiştir.

c. Daha önce tedavi almamış gönüllüler tenofovir disoproksil fumarat veya tenofovir alafenamid dahil herhangi bir nükleozid veya nükleotid analog ile < 12 hafta oral antiviral tedavi almıştır.

d. Advers Olay(AO), ölüm veya etkililik eksikliği veya kaybı dışındaki nedenlerle (örn. olurun geri çekilmesi, takip edilememe vb.) tedaviyi bırakan hastaları içerir.

Tablo 4: 48. Haftada ek etkililik parametreleri^a

	Çalışma 108 (HBeAg Negatif)		Çalışma 110 (HBeAg Pozitif)	
	VEMLIDY (N = 285)	TDF (N = 140)	VEMLIDY (N = 581)	TDF (N = 292)
ALT				
Normalize ALT (Merkezi lab) ^b	%83	%75	%72	%67
Normalize ALT (AASLD) ^c	%50	%32	%45	%36
Seroloji				
HBeAg kaybı / serokonversiyonu ^d	N/A	N/A	%14 / %10	%12 / %8
HBsAg kaybı / serokonversiyonu	0 / 0	0 / 0	%1 / %1	< %1 / 0

N/A = Uygulanamaz

TDF = tenofovir disoproksil fumarat

a. Eksik = başarısız analiz.

b. ALT normalizasyonunun analizinde kullanılan popülasyona yalnızca ALT'si başlangıçta merkezi laboratuvarın normalin üst sınırının (ULN) üzerinde olan hastalar dahildir. ALT için merkezi laboratuvar ULN'si aşağıdaki gibidir: 18 ila < 69 yaşındaki erkekler için ≤ 43 U/L ve ≥ 69 yaşındaki erkekler için ≤ 35 U/L; 18 ila < 69 yaşındaki kadınlar için ≤ 34 U/L ve ≥ 69 yaşındaki kadınlar için ≤ 32 U/L.

c. ALT normalizasyonunun analizinde kullanılan popülasyona yalnızca ALT'si başlangıçta Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Demeği (AASLD) kriterlerinin erkekler için > 30 U/L ve kadınlar için > 19 U/L ULN değeri üzerinde olan hastalar dahildir.

d. Seroloji analizinde kullanılan popülasyona yalnızca başlangıçta antijen (HBeAg pozitif) ve antikor (HBeAb) negatif veya eksik olan hastalar dahildir.

Çalışma 108 ve Çalışma 110'da 48 haftadan sonraki deneyim

96. Haftada, kesintisiz tenofovir alafenamid tedavisiyle, biyokimyasal ve serolojik yanıtların yanı sıra viral süpresyon korunmuştur (bkz. Tablo 5).

Tablo 5: 96. Haftada HBV DNA ve ek etkililik parametreleri^a

	<i>Çalışma 108 (HBeAg Negatif)</i>		<i>Çalışma 110 (HBeAg Pozitif)</i>	
	VEMLIDY (N = 285)	TDF (N = 140)	VEMLIDY (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA < 29 IU/ml	%90	%91	%73	%75
Başlangıç HBV DNA < 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
Başlangıç HBV DNA < 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)
Daha önce nükleozid almamış ^b Daha önce nükleozid almış	%90 (203/225) %90 (54/60)	%92 (101/110) %87 (26/30)	%75 (331/444) %67 (92/137)	%75 (168/223) %72 (50/69)
ALT Normalize ALT (Merkezi lab) ^c Normalize ALT (AASLD) ^d	%81 %50	%71 %40	%75 %52	%68 %42
Seroloji HBeAg kaybı/ serokonversiyon	N/A	N/A	%22 / %18	%18 / %12
HBsAg kaybı / serokonversiyon	<%1 / <%1	0 / 0	%1 / %1	%1 / 0

N/A = Uygulanamaz

TDF = tenofovir disoproksil fumarat

a. Eksik = başarısız analiz

b. Daha önce tedavi almamış gönüllüler tenofovir disoproksil fumarat veya tenofovir alafenamid dahil herhangi bir nükleozid veya nükleotid analog ile < 12 hafta oral antiviral tedavi almıştır.

c. ALT normalizasyonunun analizinde kullanılan popülasyona yalnızca ALT'si başlangıçta merkezi laboratuvarın üst sınırının (ULN) üzerinde olan hastalar dahildir. ALT için merkezi laboratuvar ULN'si aşağıdaki gibidir: 18 ila < 69 yaşındaki erkekler için ≤ 43 U/L ve ≥ 69 yaşındaki erkekler için ≤ 35 U/L; 18 ila < 69 yaşındaki kadınlar için ≤ 34 U/L ve ≥ 69 yaşındaki kadınlar için ≤ 32 U/L.

d. ALT normalizasyonunun analizinde kullanılan popülasyona yalnızca ALT'si başlangıçta AASLD kriterlerinin ULN değeri üzerinde olan hastalar (> 30 U/L erkekler ve > 19 U/L kadınlar) dahildir.

e. Seroloji analizinde kullanılan popülasyona yalnızca başlangıçta antijen (HBeAg) pozitif ve antikor (HBeAb) negatif veya eksik olan hastalar dahildir.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümlerindeki değişiklikler

Her iki çalışmada da tenofovir alafenamid 96 hafta tedaviden sonra tenofovir disoproksil fumarata kıyasla kemik mineral yoğunluğunda daha küçük ortalama oranda azalmalarla (BMD; kalça ve lomber omurga dual enerji X-ışını absorpsiyometri [DXA] analiziyle ölçülen) ilişkilendirilmiştir.

96. Haftadan sonra körleştirilmiş tedavi almaya devam eden hastalarda 120. Haftada her grupta KMD'de ortalama değişiklik yüzdesi, 96. Haftadakine benzerdir. Her iki çalışmanın açık etiketli fazında 96. Haftadan 120. Haftaya kadar Vemlidy tedavisine devam eden hastalarda KMD'de ortalama değişiklik yüzdesi lomber omurgada +%0.6 ve total kalçada %0 olmuş, 96. Haftada tenofovir disoproksil fumarattan Vemlidy'ye geçenlerde ise lomber omurgada +%1.7 ve tüm kalçada +%0.6 olmuştur.

Böbrek fonksiyonu ölçümlerindeki değişiklikler

Her iki çalışmada da 96 haftalık tedaviden sonra tenofovir alafenamid tenofovir disoproksil fumarata kıyasla böbrek güvenliliği parametrelerinde (Cockcroft-Gault ile ölçülen tahmini CrCl'de daha düşük ortanca azalmalar ve idrar proteinin kreatinine oranında ve idrar beta-2-mikroglobulin kreatinine oranında ortancada daha küçük oranda artışlar) daha düşük değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (ayrıca bkz. bölüm 4.4).

Çalışma 108 ve Çalışma 110'da 96. Haftadan sonra körleştirilmiş tedavi almaya devam eden hastalarda 120. Haftada renal laboratuvar parametre değerlerinde başlangıca göre değişiklik her grupta 96. Haftadakilerle benzer olmuştur. Çalışma 108 ve Çalışma 110'un açık etiketli fazında, 96. Haftadan 120. Haftaya kadar serum kreatinin değerinde ortalama değişiklik (\pm SD) VEMLIDY almaya devam edenlerde -0.002 (0.10) mg/dL, 96. Haftada tenofovir disoproksil fumarattan VEMLIDY'e geçenlerde ise -0.008 (0.09) mg/dL olmuştur. Açık etiketli fazda, 96. Haftadan 120. Haftaya kadar eGFR'de ortalama değişiklik VEMLIDY almaya devam hastalarda -0.6 mL/dak, 96. Haftada tenofovir disoproksil fumarattan VEMLIDY'e geçen hastalarda ise +1.8 mL/dak olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Kronik hepatit B'si olan yetişkin hastalarda VEMLIDY'nin aç karnına oral uygulamasının ardından tenofovir alafenamidin pik plazma konsantrasyonları dozdan yaklaşık 0.48 saat sonra gözlenmiştir. Kronik Hepatit B'li gönüllülerde Faz 3 popülasyon farmakokinetik analizine göre ortalama kararlı durum EAA₀₋₂₄ değeri tenofovir alafenamid (N = 698) ve tenofovir (N = 856) için sırasıyla 0.22 μ g•sa /ml ve 0.32 μ g•sa/ml olmuştur. Kararlı durum C_{maks}, tenofovir alafenamid ve tenofovir için sırasıyla 0.18 ve 0.02 μ g /ml olmuştur. Açlık koşulları bakımından, yağ içeriği yüksek bir yemekle tek doz VEMLIDY'nin uygulanması tenofovir alafenamid maruziyetinde %65 artışla sonuçlanmıştır.

Dağılım:

Klinik çalışmalar sırasında alınan numunelerde tenofovir alafenamidin insan plazma proteinlerine bağlanması yaklaşık %80 olmuştur. Tenofovirin insan plazma proteinlerine bağlanması %0.7'den azdır ve 0.01-25 μ g/ml aralığında konsantrasyondan bağımsızdır.

Biyotransformasyon:

Metabolizma tenofovir alafenamid için insanlarda majör eliminasyon yolağıdır ve oral dozun >%80'inden sorumludur. *In vitro* çalışmalarda tenofovir alafenamidin hepatositlerde karboksilesteraz-1 tarafından, periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) ve makrofajlarda ise katepsin A tarafından tenofovire (majör metabolit) metabolize edildiği gösterilmiştir. Tenofovir alafenamid *in vivo* hücrelerin içinde hidrolize olarak tenofoviri (majör metabolit) oluşturur, tenofovir de aktif metabolit olan tenofovir difosfata fosforile olur.

Tenofovir alafenamid *in vitro* CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2D6 tarafından metabolize edilmez. Tenofovir alafenamid CYP3A4 tarafından minimum düzeyde metabolize edilir.

Eliminasyon:

Bozulmamış tenofovir alafenamidin renal atılımı minör bir yoldur, dozun < %1'i idrarda elimine olur. Tenofovir alafenamid başlıca tenofovire metabolize olduktan sonra elimine olur. Tenofovir alafenamid ve tenofovirin medyan plazma yarılanma ömrü sırasıyla 0.51 ve 32.37 saattir. Tenofovir böbrekler tarafından hem glomerüler filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyon ile vücuttan renal yoldan elimine edilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Tenofovir alafenamid maruziyetleri 8 ila 125 mg doz aralığında doza orantılıdır.

Özel popülasyonların farmakokinetiği

Yaş, cinsiyet ve etnik köken:

Yaş veya etnik kökene göre farmakokinetikte klinik açıdan anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Cinsiyete göre farmakokinetikteki farklılıklar klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Karaciğer bozukluğu:

Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda tenofovir alafenamid ve tenofovirin total plazma konsantrasyonları karaciğer fonksiyonu normal olan gönüllülerde görülenden düşüktür. Protein bağlanmasına göre düzeltildiğinde, şiddetli karaciğer bozukluğu ve normal karaciğer fonksiyonunda tenofovir alafenamidin bağlanmamış (serbest) plazma konsantrasyonları benzerdir.

Böbrek bozukluğu:

Tenofovir alafenamid ile yapılan çalışmalarda, sağlıklı gönüllüler ile şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalar arasında (tahmini CrCl > 15 ml/dak fakat < 30 ml/dak) tenofovir alafenamid veya tenofovir farmakokinetiği açısından klinik açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Tenofovir alafenamid ve tenofovirin farmakokinetiği sabit doz kombinasyon tableti (E/C/F/TAF; Genvoya®) halinde elvitegravir, kobisistat ve emtrisitabin ile birlikte tenofovir alafenamid (10 mg) verilen HIV-1-ile enfekte, daha önce tedavi almamış adölesanlarda değerlendirilmiştir. Adölesan ve yetişkin HIV-1 ile enfekte gönüllüler arasında tenofovir alafenamid veya tenofovir farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı farklar gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlar ve köpeklerde yapılan klinik olmayan çalışmalar, toksisitenin birincil hedef organları olarak kemik ve böbrekleri işaret etmiştir. Kemik toksisitesi sıçanlarda ve köpeklerde tenofovir alafenamid uygulamasından sonra beklenenden en az dört kat yüksek tenofovir maruziyetlerinde düşük BMD şeklinde gözlenmiştir. Köpeklerin gözlerinde, tenofovir alafenamid uygulamasından sonra beklenenden sırasıyla yaklaşık 4 kat ve 17 kat yüksek tenofovir alafenamid ve tenofovir maruziyetlerinde minimal histiosit infiltrasyonu vardır.

Tenofovir alafenamid, konvansiyonel genotoksik miktar tayinlerinde mutajenik veya klastrojenik bulunmamıştır.

Fareler ve sıçanlarda tenofovir alafenamid uygulamasının ardından, tenofovir disoproksil fumarat uygulamasına kıyasla daha az tenofovir maruziyeti olduğundan, karsinogenesis çalışmaları ve sıçanlarda yapılan bir perinatal-postnatal çalışma yalnızca tenofovir disoproksil fumarat kullanılarak yapılmıştır. Karsinogenik potansiyel üzerine tenofovir disoproksil (fumarat olarak) ile üreme ve gelişim toksisitesi üzerine tenofovir disoproksil (fumarat olarak) veya tenofovir alafenamid ile yapılan geleneksel çalışmalarda insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkmamıştır. Sıçanlar ve tavşanlarda üreme toksisitesi çalışmaları çiftleşme, fertilité, gebelik veya fetal parametrelerde hiçbir etki ortaya koymamıştır. Bununla birlikte, bir perinatal-postnatal toksisite çalışmasında maternal toksik dozlarda tenofovir disoproksil fumarat yavruların viabilite indeksini ve vücut ağırlığını azaltmıştır. Farelerdeki uzun süreli bir oral karsinogenesis çalışması, 600 mg/kg/gün yüksek dozunda gastrointestinal kanaldaki

yüksek lokal konsantrasyonlarla ilişkili olabileceği düşünülen, düşük bir duodenal tümör insidansı göstermiştir. Farelerdeki tümör oluşumu mekanizması ve insanlar açısından potansiyel anlamı bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen laktoz)

Mikrokristalin selüloz (E 460 (i))

Kroskarmelloz sodyum (E 468)

Magnezyum stearat (E 470b)

Kaplama Maddesi:

Polivinil alkol (E1203)

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol (E1521)

Talk (E553b)

Sarı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3 Raf ömrü

48 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayın. Şişeyi sıkıca kapalı olarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

VEMLIDY tabletler yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişelerde ambalajlanmış ve indüksiyonla aktive olan bir alüminyum folyo astarla kaplanmış, polipropilenden yapılmış, uyumlu yivli, çocuk emniyetli bir kapakla kapatılmıştır. Her şişede silika jel desikan ve polyester pamuk bulunur.

Şu ambalaj boyutları bulunmaktadır: 1 şişe 30 film kaplı tablet içeren kutular ve 90 adet (30'luk 3 şişe) film kaplı tablet içeren kutular.

Tüm ambalaj boyutları piyasaya verilmemiş olabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.
İçerenköy Mahallesi, Umut Sokak, No:10/12, Kat:21
And Ofis
34752 Ataşehir, İstanbul
Tel: 0216 559 03 00
Faks: 0216 504 87 39

8. RUHSAT NUMARASI

2021/111

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.04.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

19.04.2021