KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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 (sığır sütünden elde edilen laktoz) 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 25 kg ağırlığında olan 6 yaş ve üzerindeki pediyatrik hastalarda kronik hepatit B (KHB) tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, KHB tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve en az 25 kg ağırlığında olan 6 yaş ve üzeri pediyatrik hastalar: günde bir kez bir tablet.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

VEMLIDY yiyecekle birlikte alınmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

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 klirensi (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 klirensi < 15 ml/dak olan hastalar için hiçbir doz önerisi bulunmamaktadır (bkz. bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği olan 12 yaşından küçük ve vücut ağırlığı 35 kg'dan az olan çocuklarda doz önerisinde bulunmak için yeterli veri yoktur.

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

Pediyatrik popülasyon:
6 yaşından küçük veya vücut ağırlığı < 25 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.

Hepatit B Virüsü (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 sınırlı veri bulunmaktadır. 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
KHB'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 dekompansasyon eşlik etmeden olur. Sirozu olan hastalar, hepatit alevlenmesinin ardından hepatik dekompansasyon açısından daha yüksek bir risk altında olabilir ve dolayısıyla tedavi sırasında yakından izlenmelidir.

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

İlerlemiş karaciğer hastalığı veya siroz bulunan hastalarda, tedavi sonrası hepatitin kötüleşmesi hepatik dekompansasyona yol açabileceğinden tedavinin kesilmesi önerilmez. Karaciğerdeki alevlenmeler, özellikle dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda ciddi ve bazen de ölümcüldür.

Böbrek bozukluğu

Kreatinin klirensi < 30 ml/dak olan hastalar
CrCl ≥ 15 ml/dak ve < 30 ml/dak olan hastalarda VEMLIDY'ningünde bir kez kullanımı, virolojik olarak baskılanmış HBV ile enfekte hastalarda bir açık etiketli klinik çalışmada başka bir antiviral rejimden tenofovir alafenamide geçişin etkililiği ve güvenliliği ile ilgili 96. hafta verilerine dayanmaktadır (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1). Kronik hemodiyalize giren CrCl < 15ml/dak olan HBV ile enfekte hastalarda VEMLIDY'nin etkililiği ve güvenliliğiyle ilgili çok sınırlı veri bulunmaktadır (bkz. bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2).

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

Nefrotoksisite

Tenofovir alafenamid içeren ürünlerle, akut böbrek yetmezliği ve proksimal renal tübülopati dahil olmak üzere, pazarlama sonrası böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Tenofovir alafenamid ile dozlama nedeniyle düşük düzeylerde tenofovire kronik maruziyet sonucu potansiyel nefrotoksisite riski göz ardı edilemez (bkz. bölüm 5.3).

Tüm hastaların, VEMLIDY ile tedaviye başlamadan önce veya tedaviye başlama sırasında böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi ve tedavi sırasında da klinik olarak uygun şekilde izlenmesi önerilir. Böbrek fonksiyonunda klinik olarak anlamlı düşüş görülen veya proksimal renal tübülopati göstergesi oluşan hastalarda, VEMLIDY tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

HBV ve Hepatit C veya D virüsü ile koenfekte olan hastalar

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

HBV ve İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) koenfeksiyonu

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

Diğer tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması

VEMLIDY, tenofovir alafenamid, tenofovir disoproksil 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 ve 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.

Pediyatrik popülasyon

48 hafta boyunca tenofovir alafenamid alan en az 25 kg ağırlığındaki 6 yaş ve üzeri bazı pediyatrik hastalarda lomber omurga ve tüm vücut kemik mineral yoğunluğunda (KMY ≥%4) azalmalar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1). KMY'deki değişikliklerin, kırık riski dahil olmak üzere büyüyen kemik üzerindeki uzun dönem etkileri net değildir. Tedavi sırasında uygun izlem şekline karar vermek için multidisipliner bir yaklaşım benimsenmesi önerilir.

Bilinen etkiye sahip yardımcı maddeler

VEMLIDY laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtımsal 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, 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.

Tenofovir alafenamidin P-gp ve BCRP'yi inhibe eden tıbbi ürünler ile birlikte uygulanması tenofovir alafenamidin plazma konsantrasyonunu artırabilir. Güçlü P-gp inhibitörlerinin tenofovir alafenamid 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. *İn vivo* CYP3A inhibitörü veya indükleyicisi 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, tek doz "s.d." ile, günde bir kez "q.d." 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.) Tenofovir alafenamid[c] (25 mg oral yoldan, s.d.)	*Tenofovir alafenamid* ↓ C_{maks} 0,43 (0,36, 0,51) ↓ EAA 0,45 (0,4 , 0,51) *Tenofovir* ↓ C_{maks} 0,7 (0,65, 0,74) ↔ EAA 0,77 (0,74, 0,81)	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
Okskarbazepin Fenobarbital	Etkileşim araştırılmamıştır. *Beklenen:* ↓Tenofovir alafenamid	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
Fenitoin	Etkileşim araştırılmamıştır. *Beklenen:* ↓ Tenofovir alafenamid	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
Midazolam[d] (2,5 mg oral yoldan, s.d.) Tenofovir alafenamid[c] (25 mg oral yoldan, q.d.)	*Midazolam* ↔ C_{maks} 1,02 (0,92, 1,13) ↔ EAA 1,13 (1,04, 1,23)	Midazolam (oral yoldan veya intravenöz yoldan uygulanan) için doz ayarlaması gerekli değildir.
Midazolam[d] (1 mg intravenöz yoldan, s.d.) Tenofovir alafenamid[c] (25 mg oral yoldan, q.d.)	*Midazolam* ↔ 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.)	*Tenofovir alafenamid* ↔ C_{maks} 1 (0,86, 1,16) ↔ EAA 0,96 (0,89, 1,03) *Tenofovir* ↔ C_{maks} 1,1 (1 , 1,21) ↔ EAA 1,02 (1 , 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.)	*Sertralin* ↔ C_{maks} 1,14 (0,94, 1,38) ↔ EAA 0,93 (0,77, 1,13)	
ANTİFUNGALLER		
İtrakonazol Ketokonazol	Etkileşim araştırılmamıştır. *Beklenen:* ↑ Tenofovir alafenamid	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
ANTİMİKOBAKTERİYELLER		
Rifampisin Rifapentin	Etkileşim araştırılmamıştır. *Beklenen:* ↓Tenofovir alafenamid	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
Rifabutin	Etkileşim araştırılmamıştır. *Beklenen:* ↓ Tenofovir alafenamid	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
HCV ANTİVİRAL AJANLARI		
Sofosbuvir (400 mg oral yoldan, q.d.)	Etkileşim araştırılmamıştır. *Beklenen:* ↔ 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**
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg oral yoldan, q.d.) Tenofovir alafenamid[f] (25 mg oral yoldan, q.d.)	*Ledipasvir* ↔ C_{maks} 1,01 (0,97, 1,05) ↔ EAA 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C_{min} 1,02 (0,98, 1,07) *Sofosbuvir* ↔ C_{maks} 0,96 (0,89, 1,04) ↔ EAA 1,05 (1,01, 1,09) *GS-331007[g]* ↔ C_{maks} 1,08 (1,05, 1,11) ↔ EAA 1,08 (1,06, 1,1) ↔ C_{min} 1,1 (1,07, 1,12) *Tenofovir alafenamid* ↔ C_{maks} 1,03 (0,94, 1,14) ↔ EAA 1,32 (1,25, 1,4) *Tenofovir* ↑ C_{maks} 1,62 (1,56, 1,68) ↑ EAA 1,75 (1,69, 1,81) ↑ C_{min} 1,85 (1,78, 1,92)	VEMLIDY veya ledipasvir/sofosbuvir için doz ayarlaması gerekli değildir.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg oral yoldan, q.d.)	Etkileşim araştırılmamıştır. *Beklenen:* ↔ Sofosbuvir ↔GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamid	VEMLIDY veya sofosbuvir/velpatasvir için doz ayarlaması gerekli değildir.
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg[i] oral yoldan, q.d.) Tenofovir alafenamid[f] (25 mg oral yoldan, q.d.)	*Sofosbuvir* ↔ C_{max} 0,95 (0,86, 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,06) *GS-331007[g]* ↔ C_{max} 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01, 1,06) *Velpatasvir* ↔ C_{max} 1,05 (0,96, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,07) ↔ C_{min} 1,01 (0,95, 1,09) *Voksilaprevir* ↔ C_{max} 0,96 (0,84, 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84, 1,05) ↔ C_{min} 1,02 (0,92, 1,12) *Tenofovir alafenamid* ↑ C_{max} 1,32 (1,17, 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43, 1,61)	VEMLIDY veya sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir 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**
HIV ANTİRETROVİRAL AJANLARI – PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Atazanavir/kobisistat (300 mg/150 mg oral yoldan, q.d.) Tenofovir alafenamid[c] (10 mg oral yoldan, q.d.)	*Tenofovir alafenamid* ↑ C_{maks} 1,80 (1,48, 2,18) ↑ EAA 1,75 (1,55, 1,98) *Tenofovir* ↑ C_{maks} 3,16 (3 , 3,33) ↑ EAA 3,47 (3,29, 3,67) ↑ C_{min} 3,73 (3,54, 3,93) *Atazanavir* ↔ C_{maks} 0,98 (0,94, 1,02) ↔ EAA 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C_{min} 1,18 (1,06, 1,31) *Kobisistat* ↔ C_{maks} 0,96 (0,92, 1) ↔ EAA 1,05 (1 , 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.)	*Tenofovir alafenamid* ↑ C_{maks} 1,77 (1,28, 2,44) ↑ EAA 1,91 (1,55, 2,35) *Tenofovir* ↑ C_{maks} 2,12 (1,86, 2,43) ↑ EAA 2,62 (2,14, 3,2) *Atazanavir* ↔ C_{maks} 0,98 (0,89, 1,07) ↔ EAA 0,99 (0,96, 1,01) ↔ C_{min} 1 (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.)	*Tenofovir alafenamid* ↔ C_{maks} 0,93 (0,72, 1,21) ↔ EAA 0,98 (0,8, 1,19) *Tenofovir* ↑ C_{maks} 3,16 (3 , 3,33) ↑ EAA 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C_{min} 3,21 (2,9 , 3,54) *Darunavir* ↔ C_{maks} 1,02 (0,96, 1,09) ↔ EAA 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C_{min} 0,97 (0,82, 1,15) *Kobisistat* ↔ C_{maks} 1,06 (1 , 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.)	*Tenofovir alafenamid* ↑ C_{maks} 1,42 (0,96, 2,09) ↔ EAA 1,06 (0,84, 1,35) *Tenofovir* ↑ C_{maks} 2,42 (1,98, 2,95) ↑ EAA 2,05 (1,54, 2,72) *Darunavir* ↔ 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.)	*Tenofovir alafenamid* ↑ C_{maks} 2,19 (1,72, 2,79) ↑ EAA 1,47 (1,17, 1,85) *Tenofovir* ↑ C_{maks} 3,75 (3,19, 4,39) ↑ EAA 4,16 (3,50, 4,96) *Lopinavir* ↔ C_{maks} 1 (0,95, 1,06) ↔ EAA 1 (0,92, 1,09) ↔ C_{min} 0,98 (0,85, 1,12)	VEMLIDY ile birlikte uygulanması önerilmez.
Tipranavir/ritonavir	Etkileşim araştırılmamıştır. *Beklenen:* ↓ 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.)	*Tenofovir alafenamid* ↑ C_{maks} 1,24 (0,88, 1,74) ↑ EAA 1,19 (0,96, 1,48) *Tenofovir* ↔ C_{maks} 1,1 (0,96, 1,25) ↑ EAA 1,25 (1,06, 1,47) *Dolutegravir* ↔ 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. *Beklenen:* ↔ 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.)	*Tenofovir alafenamid* ↓ C_{maks} 0,78 (0,58, 1,05) ↔ EAA 0,86 (0,72, 1,02) *Tenofovir* ↓ C_{maks} 0,75 (0,67, 0,86) ↔ EAA 0,8 (0,73, 0,87) ↔ C_{min} 0,82 (0,75, 0,89) *Beklenen:* ↔ 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. *Beklenen:* ↔ 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.)	*Tenofovir alafenamid* ↔ C_{maks} 1,01 (0,84, 1,22) ↔ EAA 1,01 (0,94, 1,09) *Tenofovir* ↔ C_{maks} 1,13 (1,02, 1,23) ↔ EAA 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C_{min} 1,18 (1,13, 1,23) *Rilpivirin* ↔ 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. *Beklenen:* ↔ Tenofovir alafenamid ↔ Maravirok	VEMLIDY veya maravirok için doz ayarlaması gerekli değildir.
BİTKİSEL TAKVİYELER		
Sarı kantaron (*Hypericum perforatum*)	Etkileşim araştırılmamıştır. *Beklenen:* ↓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.)	*Norelgestromin* ↔ C_{maks} 1,17 (1,07, 1,26) ↔ EAA 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C_{min} 1,16 (1,08, 1,24) *Norgestrel* ↔ C_{maks} 1,1 (1,02, 1,18) ↔ EAA 1,09 (1,01, 1,18) ↔ C_{min} 1,11 (1,03, 1,2) *Etinil estradiol* ↔ 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 ve 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 alafenamide maruz kalan gebe kadınlara ilişkin makul miktardaki veri (300 ila 1000 gebelik sonucu) malformatif veya feto/neonatal toksisite göstermemiştir.

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

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

Laktasyon dönemi
Yayınlanmış verilere göre, tenofovir alafenamid uygulanan kadınlarda tenofovir alafenamid ve tenofovir insan sütüne düşük düzeylerde geçer. Tenofovirin yenidoğanlar/bebekler üzerindeki etkilerine ilişkin bilgiler yetersizdir.

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

Üreme yeteneği / Fertilite

Tenofovir alafenamidin fertilite üzerindeki etkisine ilişkin insan verileri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, tenofovir alafenamidin fertilite üzerinde zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VEMLIDY'nin araç ve makine kullanımı üzerine küçük bir etkisisi olabilir. Hastalar, VEMLIDY tedavisi sırasında baş dönmesi rapor edildiği konusunda bilgilendirilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Advers reaksiyonların değerlendirmesi, klinik çalışma verileri ve pazarlama sonrası verilere dayanmaktadır. 2 kontrollü Faz 3 çalışmasından (GS-US-320-0108 ve GS-US-320-0110; sırasıyla "*Çalışma 108*" ve "*Çalışma 110*") elde edilen havuzlanmış güvenlilik verilerinde, 96. haftada en sık bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı (%12), bulantı (%6) ve yorgunluk (%6) olmuştur. 96. haftadan sonra hastalar 144. haftaya kadar ya baştaki körleştirilmiş tedavilerini almaya devam etmiş ya da açık etiketli tenofovir alafenamid almıştır.

Tenofovir alafenamidin güvenlilik profili, *Çalışma 108, Çalışma 110* ve kontrollü bir Faz 3 çalışması GS-US-320-4018 (*Çalışma 4018*) de tenofovir disoproksilden tenofovir alafenamide geçiş yapan virolojik olarak baskılanmış hastalarda benzerdi. Bu çalışmalarda tenofovir disoproksilden geçişi takiben lipid laboratuvar testlerinde değişiklikler gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.1).

Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

KHB'li hastalarda tenofovir alafenamid ile aşağıdaki advers reaksiyonlar 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 (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10), yaygın değil (≥ 1/1.000 ila < 1/100), seyrek (≥ 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 reaksiyonların listesi

Sistem Organ sınıfı	
Sıklık	**Advers reaksiyon**
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	ALT seviyesinde artış
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın	Döküntü, kaşıntı
Yaygın değil	Anjyoödem[1], ürtiker[1]
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın	Artralji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	
Yaygın	Yorgunluk

[1] Bu advers reaksiyon, tenofovir alafenamid içeren ilaçlar için pazarlama sonrası deneyimlerle tanımlanmıştır.

Virolojik olarak baskılanmış HBV ile enfekte hastalarda başka bir antiviral rejimden tenofovir alafenamide geçişin etkililik ve güvenliliğinin değerlendirildiği açık etiketli Faz 2 çalışmada (GS-US-320-4035; "*Çalışma 4035"*) başlangıçtan 96. haftaya kadar, orta veya şiddetli böbrek bozukluğu olan hastaların (Bölüm A Kohort 1) ve orta veya şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalardaki (Bölüm B) açlık total kolesterol, direkt düşük yoğunluklu lipid (LDL), yüksek

yoğunluklu lipid (HDL) ve trigliserid düzeylerinde küçük medyan artışlar gözlenmiştir ve bu durum, *Çalışma 108 ve 110*'da değişikliklerle tutarlıdır. Bölüm A, Kohort 2'de yer alan, hemodiyalize giren ESRD'li hastaların total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinde başlangıçtan 96. haftaya kadar küçük medyan düşüşler gözlenirken, HDL'de küçük medyan artışlar gözlenmiştir. Total kolesterol/HDL oranında başlangıçtan 96. haftaya kadar medyan (Q1, Q3) değişikliği orta veya şiddetli böbrek bozukluğu grubunda 0,1 (-0,4, 0,4), hemodiyalize giren ESRD'li hastalarda -0,4 (-0,8-0,1) ve orta veya şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda 0,1 (-0,2, 0,4)'dir.

Metabolik parametreler
Tedavi sırasında vücut ağırlığı ve kan lipidleri ve glikoz düzeyleri yükselebilir.

Özel popülasyonlar

Başka bir antiviral rejimden tenofovir alafenamide geçen, orta ila şiddetli böbrek bozukluğu (Cockcroft-Gault yöntemi ile eGFR 15 ila 59 mL/dak; Bölüm A, Kohort 1, N = 78) olan, hemodiyalize giren son evre böbrek hastalığı (ESRD) (eGFR < 15 mL/dak) (Bölüm A, Grup 2, N = 15) olan ve/veya orta ila şiddetli karaciğer bozukluğu (tarama sırasında veya hikayesinde Child-Pugh Sınıfı B veya C grubunda sınıflandırılmış olan; Bölüm B, N = 31) olan virolojik olarak baskılanmış hastalarda *Çalışma 4035*'de, 96. haftaya kadar tenofovir alafenamide karşı hiçbir ilave advers reaksiyon saptanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Tenofovir alafenamidin güvenliliği, GS US 320 1092 (*"Çalışma 1092"*) adlı randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, 12 ile <18 yaş aralığında ≥35 kg ağırlığında (tenofovir alafenamid grubu N=47, plasebo grubu N=23) ve 6 ile <12 yaş aralığında ≥25 kg ağırlığındaki (tenofovir alafenamid grubu N=12, plasebo grubu N=6) 88 HBV ile enfekte, önceden tedavi almamış ve tedavi deneyimi olan çocuk hastalarda 24. haftaya kadar değerlendirilmiştir. Çift kör fazın ardından hastalar 24. haftada açık etiketli tenofovir alafenamide geçirilmiştir. Pediyatrik hastalarda tenofovir alafenamid güvenlilik profilinin yetişkinlerle benzer olduğu görülmüştür. 48. haftaya kadar tenofovir alafenamid alan en az 25 kg ağırlığındaki 6 yaş ve üzeri bazı pediyatrik hastalarda lomber omurga ve tüm vücut kemik mineral yoğunluğunda (KMY ≥%4) azalmalar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

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).

Tenofovir alafenamid 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 uzaklaştırılamadığı bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiinfektifler, sistemik kullanım için antiviraller, direkt etkili antiviraller, 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 terminasyonuyla sonuçlanır.

Tenofovir, HBV ve HIV (HIV-1 ve HIV-2)'e 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 EC_{50} (%50 etkili konsantrasyon) değerleri 34,7 ila 134,4 nM aralığındadır, genel ortalama EC_{50} 86,6 nM'dir. HepG2 hücrelerinde CC_{50} (%50 sitotoksik konsantrasyon) > 44400 nM olmuştur.

Direnç

Tenofovir alafenamid alan hastalarda, virolojik kırılma yaşayan hastalarda (HBV DNA < 69 IU/ml olduktan sonra 2 ardışık vizitte HBV DNA ≥ 69 IU/ml olması veya HBV DNA'da en düşük düzeyden 1 $\log_{10}$ ya da daha yüksek artış) veya 48. haftada veya 96. haftada veya 24. haftada veya sonrasındaki erken bırakmada HBV DNA ≥ 69 IU/ml olan hastalarda eşleştirilmiş başlangıç ve tedavi sırasındaki HBV izolatlarında dizi analizi yapılmıştır.

Çalışma 108 ve 110'da tenofovir alafenamid alan hastalarda 48. hafta (N=20) ve 96. haftada (N=72) yapılan bir havuzlanmış analizde, bu izolatlarda (genotipik ve fenotipik analizler) tenofovir alafenamide direnç ile ilişkilendirilen bir amino asit substitüsyonu belirlenmemiştir.

Virolojik olarak baskılanmış hastalarda, tenofovir disoproksil tedavisinden tenofovir alafenamid'e geçişi takiben 96 hafta boyunca *Çalışma 4018*'de, tenofovir alafenamid-tenofovir alafenamid grubunda bir hasta tedavi sırasında virolojik sıçrama (bir vizitte HBV DNA ≥ 69 IU/mL) ve tenofovir disoproksil-tenofovir alafenamid grubunda bir hasta virolojik kırılma yaşamıştır. 96 haftalık tedavi boyunca tenofovir alafenamid veya tenofovir disoproksil'e dirençle ilişkili hiçbir HBV amino asit substitüsyonu saptanmamıştır.

Pediyatrik *Çalışma 1092*'de, tenofovir alafenamid alan 12 ile <18 yaş arası 30 hasta ve 6 ile <12 yaş arası 9 hasta 24. haftada direnç analizine uygun bulunmuştur. Tedavinin 24. haftasında tenofovir alafenamide dirençle ilişkili HBV amino asit substitüsyonu

saptanmamıştır. 48. haftada, 12 ile <18 yaş arası 31 hasta ve 6 ile <12 yaş arası 12 hasta direnç analizine uygun bulunmuştur (hem tenofovir alafenamid grubu hem de 24. haftada tenofovir alafenamid grubuna geçen plasebo). Tedavinin sürdüğü 48 hafta boyunca tenofovir alafenamide dirençle ilişkili HBV amino asit substitüsyonu saptanmamıştır.

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 (EC_{50} 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 EC_{50} değerinde 3,7 kat değişim). Bu substitüsyonların klinik anlamı bilinmemektedir.

Klinik veriler

KHB'li hastalarda tenofovir alafenamidin etkililiği ve güvenliliği iki randomize, çift kör, aktif kontrollü çalışmalar *Çalışma 108* ve *Çalışma 110*'dan alınan 48 ve 96 haftalık verilere dayanmaktadır. Tenofovir alafenamidin güvenliliği ayrıca *Çalışma 108 ve 110'da* 96. haftadan 144. haftaya kadar körleştirilmiş tedavilerini almaya devam eden hastalardan ve *Çalışma 108 ve 110'da* 96. haftadan 144. haftaya kadar açık etiketli fazdaki hastalardan havuzlanan verilerle desteklenmektedir (N = 360 tenofovir alafenamid almaya devam etmiş; N = 180 96. haftada tenofovir disoproksilden tenofovir alafenamide 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 tenofovir alafenamid (25 mg; N = 285) veya günde bir kez tenofovir disoproksil (245 mg; N = 140) almak üzere randomize edilmiştir. Ortalama yaş 46'dır, %61'i erkek, %72'si Asyalı, %25'i Beyaz ve %2'si (8 hasta) 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 disoproksil (N = 21) veya diğer (N = 18) ilaçlar dahil antivirallerle tedavi). Başlangıçta, ortalama plazma HBV DNA 5,8 $\log_{10}$ 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 tenofovir alafenamid (25 mg; N = 581) veya günde bir kez tenofovir disoproksil (245 mg; N = 292) almak üzere randomize edilmiştir. Ortalama yaş 38'dir, %64'ü erkek, %82'si Asyalı, %17'si Beyaz ve %1'i (5 hasta) 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 disoproksil (N = 70) veya diğer (N = 17) ilaçlar dahil antivirallerle tedavi). Başlangıçta, ortalama plazma HBV DNA 7,6 $\log_{10}$ 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 disoproksil ile karşılaştırıldığında VEMLIDY 29 IU/ml'den az HBV DNA elde etmede noninferiyorite kriterlerini karşılamıştır.

48. haftaya kadar *Çalışma 108* ve *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)**	
	TAF (N = 285)	**TDF** (N = 140)	**TAF** (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	%96 (221/230)	%92 (107/116)	N/A	N/A
≥ 7 $\log_{10}$ IU/ml	%85 (47/55)	%96 (23/24)		
Başlangıç HBV DNA				
< 8 $\log_{10}$ IU/ml	N/A	N/A	%82 (254/309)	%82 (123/150)
≥ 8 $\log_{10}$ IU/ml			%43 (117/272)	%51 (72/142)
Daha önce nükleozid almamış[c]	%94 (212/225)	%93 (102/110)	%68 (302/444)	%70 (156/223)
Daha önce nükleozid almış	%93 (56/60)	%93 (28/30)	%50 (69/137)	%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
TAF = tenofovir alafenamid
a. Eksik = başarısız analiz.
b. Başlangıç plazma HBV DNA kategorileri ve oral antiviral tedavi durumu tabakalarına göre düzeltilmiştir.
c. Daha önce tedavi almamış hastalar tenofovir disoproksil 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)	
	TAF (N = 285)	**TDF** (N = 140)	**TAF** (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
TAF = tenofovir alafenamid
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 2016 Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (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) negatifveya 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]

	Çalışma 108 (HBeAg Negatif)		*Çalışma 110* (HBeAg Pozitif)	
	TAF (N = 285)	**TDF** (N = 140)	**TAF** (N = 581)	**TDF** (N = 292)
HBV DNA < 29 IU/ml	%90	%91	%73	%75
Başlangıç HBV DNA				
< 7 $\log_{10}$ IU/ml	%90 (207/230)	%91 (105/116)	N/A	N/A
≥ 7 $\log_{10}$ IU/ml	%91 (50/55)	%92 (22/24)		
Başlangıç HBV DNA				
< 8 $\log_{10}$ IU/ml	N/A	N/A	%84 (260/309)	%81 (121/150)
≥ 8 $\log_{10}$ IU/ml			%60 (163/272)	%68 (97/142)
Daha önce nükleozid almamış[b]	%90 (203/225)	%92 (101/110)	%75 (331/444)	%75 (168/223)
Daha önce nükleozid almış	%90 (54/60)	%87 (26/30)	%67 (92/137)	%72 (50/69)
ALT				
Normalize ALT (Merkezi lab)[c]	%81	%71	%75	%68
Normalize ALT (AASLD)[d]	%50	%40	%52	%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
TAF = tenofovir alafenamid
a. Eksik = başarısız analiz
b. Daha önce tedavi almamış hastalar tenofovir disoproksil 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 2016 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.

Çalışma 108 ve 110ı'da kemik mineral yoğunluğu ölçümlerindeki değişiklikler
Her iki çalışmada da tenofovir alafenamid 96 hafta tedaviden sonra tenofovir disoproksile kıyasla BMD'de (kalça ve lomber omurga dual enerji X-ışını absorpsiyometri [DXA] analiziyle ölçülen) daha küçük ortalama oranda azalmalarla ilişkilendirilmiştir.

96. haftadan sonra körleştirilmiş tedavi almaya devam eden hastalarda 144. haftada her grupta BMD'de ortalama değişiklik yüzdesi, 96. haftadakine benzerdir. Her iki çalışmanın açık etiketli fazında 96. haftadan 144 haftaya kadar tenofovir alafenamidtedavisine devam eden hastalarda BMD'de ortalama değişiklik yüzdesi lomber omurgada +%0,4 ve total kalçada -%0,3 olmuş, 96. haftada tenofovir disoproksilden tenofovir alafenamide geçenlerde ise lomber omurgada +%2 ve tüm kalçada +%0,9 olmuştur.

Çalışma 108 ve 110ı'da böbrek fonksiyonu ölçümlerindeki değişiklikler
Her iki çalışmada da 96 haftalık tedaviden sonra tenofovir alafenamid tenofovir disoproksile kıyasla böbrek güvenliliği parametrelerinde (Cockcroft-Gault ile ölçüler 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 110'da 96. haftadan sonra körleştirilmiş tedavi almaya devam eden hastalarda 144. haftada renal laboratuvar parametre değerlerinde başlangıca göre değişiklik her grupta 96. haftadakilerle benzer olmuştur. *Çalışma 108 ve 110'un* açık etiketli fazında, 96. haftadan 144. haftaya kadar serum kreatinin değerinde ortalama değişiklik (SD) tenofovir alafenamid almaya devam edenlerde +0,002 (0,0924) mg/dL, 96. haftada tenofovir disoproksilden tenofovir alafenamide geçenlerde ise -0,018 (0,0691) mg/dL olmuştur. Açık etiketli fazda, 96. haftadan 144. haftaya kadar eGFR'de ortalama değişiklik tenofovir alafenamid almaya devam hastalarda -1,2 mL/dak, 96. haftada tenofovir disoproksilden tenofovir alafenamide geçen hastalarda ise +4,2 mL/dak olmuştur.

Çalışma 108 ve 110'da lipid laboratuvar testlerindeki değişiklikler
Çalışma 108 ve *110*'un havuzlanmış bir analizinde, her iki tedavi grubunda da açlık lipid parametrelerinde başlangıçtan 96. haftaya kadar medyan değişiklikler gözlenmiştir. 96. haftada açık etiketli tenofovir alafenamide geçen hastalar için, başlangıçta tenofovir alafenamide ve tenofovir disoproksile randomize edilen hastalar için 96. haftada ve 144. haftada total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliseridler ve total kolesterol/HDL oranında çift kör başlangıca göre değişiklikler Tablo 6'da sunulmuştur. Çift kör fazın sonu olan 96. haftanın sonunda, tenofovir alafenamid grubunda medyan açlık total kolesterol ve HDL'de düşüşler ile medyan açlık direkt LDL ve trigliserid düzeylerinde artışlar gözlenirken, tenofovir disoproksil grubu tüm parametrelerde medyan düşüşler sergilemiştir.

Hastaların 96. haftada açık etiketli tenofovir alafenamide geçtiği *Çalışma 108* ve *110*'un açık etiketli fazında, tenofovir alafenamid almaya devam eden hastalarda 144. Haftadaki lipid parametreleri 96. Haftadakilere benzer iken, 96. Haftada tenofovir disoproksilden tenofovir alafenamide geçen hastalarda açlık total kolesterol, direkt LDL, HDL ve trigliseridlerde medyan artışlar gözlenmiştir. Açık etiketli fazda 96. Haftadan 144. Haftaya kadar total kolesterol/HDL oranındaki medyan (Q1, Q3) değişiklik, tenofovir alafenamid almaya devam eden hastalarda 0 (-0,2 , 0,4) ve 96. Haftada tenofovir disoproksilden tenofovir alafenamide geçen hastalarda 0,2 (-0, 2 , 0,6) olmuştur.

Tablo 6: 96. haftada açık etiketli tenofovir alafenamide geçen hastalar için 96. ve 144. haftalarda lipid laboratuvar testlerinde çift kör başlangıca göre medyan değişiklikler

	TAF-TAF (N=360)		
	Çift kör başlangıç	**96. hafta**	**144. hafta**
	Medyan (Q1, Q3) (mg/dL)	Medyan değişiklik (Q1, Q3) (mg/dL)	Medyan değişiklik (Q1, Q3) (mg/dL)
Total kolesterol (açlık)	185 (166, 210)	0 (-18, 17)	0 (-16, 18)
HDL Kolesterol (açlık)	59 (49, 72)	-5 (-12, 1)[a]	-5 (-12, 2)[b]
LDL Kolesterol (açlık)	113 (95, 137)	6 (-8, 21)[a]	8 (-6, 24)[b]
Trigliseridler (açlık)	87 (67, 122)	8 (-12, 28)[a]	11 (-11, 40)[b]
Total Kolesterol/HDL Oranı	3,1 (2,6, 3,9)	0,2 (0 , 0,6)[a]	0,3 (0 , 0,7)[b]
	TDF-TAF (N=180)		
	Çift kör başlangıç	**96. hafta**	**144. hafta**
	Medyan (Q1, Q3) (mg/dL)	Medyan değişiklik (Q1, Q3) (mg/dL)	Medyan değişiklik (Q1, Q3) (mg/dL)
Total kolesterol (açlık)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1)[a]	1 (-17, 20)
HDL Kolesterol (açlık)	61 (49, 72)	-12 (-19, -3)[a]	-8 (-15, -1)[b]
LDL Kolesterol (açlık)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8)[a]	9 (-5, 26)[b]
Trigliseridler (açlık)	89 (69, 114)	-11 (-31, 11)[a]	14 (-10, 43)[b]
Total Kolesterol/HDL Oranı	3,1 (2,5, 3,7)	0,2 (-0,1, 0,7)[a]	0,4 (0 , 1)[b]

TAF = tenofovir alafenamid
TDF = tenofovir disoproksil
a. P-değeri, Wilcoxon Signed Rank testinden 96. haftada çift kör başlangıca göre değişiklik için hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p <0,001).
b. P-değeri, Wilcoxon Signed Rank testinden 144. haftada çift kör başlangıca göre değişiklik için hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p <0,001).

Çalışma 4018'de virolojik olarak baskılanmış yetişkin hastalar
Kronik hepatit B'li virolojik olarak baskılanmış yetişkinlerde tenofovir alafenamidin etkililiği ve güvenliliği, randomize, çift kör, aktif kontrollü bir çalışma olan *Çalışma 4018*'den elde edilen 48 haftalık verilere dayanmaktadır (tenofovir alafenamid kullanan N=243; tenofovir disoproksil kullanan N=245) ve 48. haftadan 96. haftaya kadar Çalışma 4018'in açık etiketli fazına katılan hastaların verileri de buna dahildir (tenofovir alafenamid tedavisinde kalan [TAF-TAF] N=235; 48. haftada tenofovir disoproksilden tenofovir alafenamide geçen [TDF-TAF] N=237).

Çalışma 4018'de, yerel laboratuvar değerlendirmesine göre taramadan en az 12 hafta önce HBV DNA < alt ölçüm sınırı (LLOQ) ve taramada HBV DNA < 20 IU/mL olan, daha önce en az 12 ay boyunca günde bir kez 245 mg tenofovir disoproksil ile idame ettirilen kronik hepatit B'li (N = 488) virolojik olarak baskılanmış yetişkinler kaydedilmiştir. Hastalar HBeAg durumuna (HBeAg-pozitif veya HBeAg-negatif) ve yaşa (≥ 50 veya < 50 yaş) göre tabakalandırılmış ve 25 mg tenofovir alafenamide (N = 243) geçmek veya günde bir kez 245 mg tenofovir disoproksile devam etmek üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir (N = 245). Ortalama yaş 51'dir (%22 ≥ 60 yaş), %71 erkek, %82 Asya kökenli, %14 Beyaz ve %68 HBeAg negatiftir. Başlangıçta, tenofovir alafenamid ve tenofovir disoproksil gruplarında önceki tenofovir disoproksil tedavisinin medyan süresi sırasıyla 220 ve 224 haftadır. Antivirallerle önceki tedavi ayrıca interferon (N = 63), lamivudin (N = 191), adefovir dipivoksil (N = 185), entekavir (N = 99), telbivudin (N = 48) veya diğerlerini (N = 23) içermiştir. Başlangıçta, ortalama serum ALT değeri 27 U/L, Cockcroft-Gault ile medyan eGFR değeri 90,5 mL/dakikadır; hastaların %16'sının siroz hikayesi vardır.

Birincil etkililik sonlanım noktası, 48. haftada plazma HBV DNA düzeyleri ≥ 20 IU/mL olan hastaların oranı olmuştur (değiştirilmiş US FDA Anlık Görüntü algoritması ile belirlendiği üzere). İlave etkililik sonlanım noktaları, HBV DNA düzeyleri < 20 IU/mL, ALT normal ve ALT normalizasyonu, HBsAg kaybı ve serokonversiyonu ve HBeAg kaybı ve serokonversiyonu olan hastaların oranını içermektedir. Tenofovir alafenamid, değiştirilmiş US FDA Anlık görüntü algoritması ile değerlendirildiği üzere tenofovir disoproksil ile karşılaştırıldığında 48. haftada HBV DNA ≥ 20 IU/mL olan hastaların oranında non-inferior olmuştur. 48. haftada tedavi grupları arasında tedavi sonuçları (eksik=başarısız yaklaşımı uygulanarak HBV DNA < 20 IU/mL) yaş, cinsiyet, ırk, başlangıç HbeAg durumu ve ALT'ye göre ayrılan alt gruplarda benzer olmuştur.

48. haftada ve 96. haftada *Çalışma 4018*'in tedavi sonuçları Tablo 7 ve Tablo 8'de sunulmaktadır.

Tablo 7: 48. haftada[a,b] ve 96. haftada[b,c] HBV DNA etkililik parametreleri

	TAF (N=243)	**TDF (N=245)**	**TAF-TAF (N=243)**	**TDF-TAF (N=245)**
	48. hafta		**96. hafta**	
HBV DNA ≥ 20 IU/mL[b,d]	1 (%0,4)	1 (%0,4)	1 (%0,4)	1 (%0,4)
Tedavi Farkı[e]	%0 (%95 CI = -%1,9 ila %2)		%0 (%95 CI = -%1,9 ila %1,9)	
HBV DNA < 20 IU/mL	234 (%96,3)	236 (%96,3)	230 (%94,7)	230 (%93,9)
Tedavi Farkı[e]	%0 (95% CI = -%3,7 ila %3,7)		%0,9 (95% CI = -%3,5 ila %5,2)	
Virolojik Veri Yok	8 (%3,3)	8 (%3,3)	12 (%4,9)	14 (%5,7)
AO veya Ölüm Nedeniyle Çalışma İlacını Bırakan ve Son Mevcut HBV DNA < 20 IU/mL Olanlar	2 (%0,8)	0	3 (%1,2)	1 (%0,4)
Diğer Nedenlerle Çalışma İlacını Bırakan[f] ve Son Mevcut HBV DNA < 20 IU/mL Olanlar	6 (%2,5)	8 (%3,3)	7 (%2,9)	11 (%4,5)
Pencere İçinde Çalışma İlacı Aldığı Halde Verileri Eksik Olanlar	0	0	2 (%0,8)	2 (%0,8)

TDF = tenofovir disoproksil
TAF = tenofovir alafenamid
a. 48. hafta penceresi 295. gün ile 378. gün (dahil olarak) arasındadır.
b. Değiştirilmiş US FDA Anlık Görüntü algoritması ile belirlendiği üzere.
c. Açık etiket fazı, 96. hafta penceresi 589 ve 840. günler (dahil) arasındadır.
d. Hiçbir hasta etkililik eksikliği nedeniyle tedaviyi bırakmadı.
e. Başlangıç yaş grupları (< 50, ≥ 50) ve başlangıç HBeAg durumu tabakalarına göre düzeltilmiştir.
f. AO, ölüm veya etkililik eksikliği dışındaki nedenlerle (örn. olurun geri çekilmesi, takip edilememe vb.) tedaviyi bırakan hastaları kapsamaktadır.

Tablo 8: 48. haftada ve 96. haftada ek etkililik parametreleri[a]

	TAF (N=243)	TDF (N=245)	TAF-TAF (N=243)	TDF-TAF (N=245)
	48. hafta		96. hafta	
ALT				
Normal ALT (Merkezi Lab)	%89	%85	%88	%91
Normal ALT (AASLD)	%79	%75	%81	%87
Normalize ALT (Merkezi Lab)[b,c,d]	%50	%37	%56	%79
Normalize ALT (AASLD)[e,f,g]	%50	%26	%56	%74
Seroloji				
HbeAg Kaybı / Serokonversiyon[h]	%8 / %3	%6 / 0	%18 / %5	%9 / %3
HBsAg Kaybı / Serokonversiyon	0 / 0	%2 / 0	%2 / %1	%2 / <%1

TDF = tenofovir disoproksil
TAF = tenofovir alafenamid
a. Eksik = başarısız analiz
b. ALT normalizasyonunun analizinde kullanılan popülasyona yalnızca ALT'si başlangıçta merkezi laboratuvar aralığının (> 43 U/L erkekler 18 ila < 69 yaş ve > 35 U/L erkekler ≥ 69 yaş; > 34 U/L kadınlar 18 ila < 69 yaş ve > 32 U/L kadınlar ≥ 69 yaş) normalin üst sınırının (ULN) üzerinde olan hastalar dahildir.
c. 48. haftada hastaların yüzdesi: TAF, 16/32; TDF, 7/19.
d. 96. haftada hastaların yüzdesi: TAF, 18/32; TDF, 15/19.
e. ALT normalizasyonunun analizinde kullanılan popülasyona yalnızca ALT'si başlangıçta 2018 Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD) kriterlerinin ULN değeri üzerinde olan hastalar (35 U/L erkekler ve 25 U/L kadınlar) dahildir.
f. 48. haftada hastaların yüzdesi: TAF, 26/52; TDF, 14/53.
g. 48. haftada hastaların yüzdesi: TAF, 29/52; TDF, 39/53
h. Seroloji analizinde kullanılan popülasyona yalnızca başlangıçta antijen (HBeAg) pozitif ve antikor (HBeAb) negatif veya eksik olan hastalar dahildir.

Çalışma 4018'de kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler
DXA ile değerlendirildiği üzere, BMD'de başlangıçtan 48. haftaya kadar ortalama değişiklik yüzdesi, lomber omurgada tenofovir disoproksil ile görülen −%1'e kıyasla tenofovir disoproksil ile +%1,7 olmuş ve total kalçada −%0,5'e kıyasla +%0,7 olmuştur. 48. haftada tenofovir alafenamid hastalarının %4'ünde ve tenofovir disoproksil hastalarının %17'sinde lomber omurgada %3'ten fazla BMD düşüşü olmuştur. 48. haftada tenofovir alafenamid hastalarının %2'sinde ve tenofovir disoproksil hastalarının %12'sinde total kalçada %3'ten fazla BMD düşüşü olmuştur.

Açık etiketli fazda, tenofovir alafenamidde kalan hastalarda başlangıca göre 96. haftaya kadar BMD'deki ortalama değişim yüzdesi lomber omurgada +%2,3 ve toplam kalçada +%1,2 iken, 48. haftada tenofovir disoproksilden tenofovir alafenamide geçiş yapanlarda lomber omurgada +%1,7 ve total kalçada +%0,2 idi.

Çalışma 4018'de böbrek laboratuvar testlerindeki değişiklikler
Cockcroft-Gault yöntemi ile eGFR'de başlangıçtan 48. haftaya kadar ortalama değişiklik tenofovir alafenamid grubunda +2,2 mL/dak ve tenofovir disoproksil alanlarda −1,7 mL/dak olmuştur. 48. haftada, tenofovir disoproksil ile tedaviye devam etmek üzere randomize edilen hastalarda serum kreatininde başlangıca göre medyan bir artışa (0,01 mg/dL) kıyasla tenofovir alafenamide geçiş yapanlar arasında ise başlangıca göre medyan bir düşüş olmuştur (-0,01 mg/dL).

Açık etiketli fazda, başlangıçtan 96. haftaya kadar eGFR'deki medyan değişiklik, tenofovir alafenamid tedavisinde kalan hastalarda 1,6 mL/dak iken, 48. haftada tenofovir disoproksilden tenofovir alafenamide geçiş yapan hastalarda +0,5 mL/dak olmuştur. Başlangıçtan 96. haftaya kadar serum kreatinindeki medyan değişiklik, tenofovir alafenamid tedavisinde kalanlarda -

0,02 mg/dL iken, 48. haftada tenofovir disoproksilden tenofovir alafenamide geçiş yapanlarda -0,01 mg/dL olarak kaydedilmiştir.

Çalışma 4018'de lipid laboratuvar testlerinde değişiklikler
Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliseridler ve total kolesterol/HDL oranında çift kör başlangıçtan 48. haftaya ve 96. haftaya kadar olan değişiklikler Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9: 48. hafta ve 96. haftada lipid laboratuvar testlerindeki medyan değişiklikler

	TAF (N=236)	**TAF (N=226)**	**TAF-TAF (N=220)**	**TDF (N=230)**	**TDF (N=222)**	**TDF-TAF (N=219)**
	Başlangıç	**48. hafta**	**96. hafta**	**Başlangıç**	**48. hafta**	**96. hafta**
	(Q1, Q3) (mg/dL)	Medyan değişiklik[a] (Q1, Q3) (mg/dL)	Medyan değişiklik[a] (Q1, Q3) (mg/dL)	(Q1, Q3) (mg/dL)	Medyan değişiklik[a] (Q1, Q3) (mg/dL)	Medyan değişiklik[a] (Q1, Q3) (mg/dL)
Total kolesterol (açlık)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3 , 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
HDL Kolesterol (açlık)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1 , 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0 , 9)
LDL Kolesterol (açlık)	102 (87,123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Trigliseridler (açlık)[b]	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Total Kolesterol/HDL Oranı	3,4 (2,9 , 4,2)	0,2 (-0,1 , 0,5)	0 (-0,3 , 0,3)	3,4 (2,9 , 4,2)	0 (-0,3, 0,3)	0 (-0,3 , 0,3)

TDF = tenofovir disoproksil
TAF = tenofovir alafenamid
a. Wilcoxon Rank Sum testinden 48. haftada TAF ve TDF grupları arasındaki fark için P değeri hesaplanmış ve total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliseridler ve total kolesterol/HDL oranında başlangıca göre medyan değişiklikler (Q1, Q3) için istatistiksel olarak anlamlı (p <0,001) bulunmuştur.
b. TAF grubu için trigliserit (açlık) hasta sayısı başlangıçta N=235, 48. haftada N=225 ve 96. haftada TAF-TAF grubu için N=218 idi.

Çalışma 4035'te böbrek ve/veya karaciğer bozukluğu
Çalışma 4035, virolojik olarak baskılanmış HBV ile enfekte hastalarda başka bir antiviral rejimden tenofovir alafenamide geçişin etkililiğini ve güvenliliğini değerlendiren bir açık etiketli klinik çalışmadır. Çalışmanın A Bölümü, orta ila şiddetli böbrek bozukluğu (Cockcroft-Gault yöntemiyle 15 ila 59 mL/dak arasında eGFR; Kohort 1, N = 78) veya hemodiyalize giren ESRD (Cockcroft-Gault yöntemiyle eGFR < 15 mL/dak) olan hastaları (Kohort 2, N = 15) içermektedir. Çalışmanın B Bölümü, orta ila şiddetli karaciğer bozukluğu (taramada Child-Pugh Sınıf B veya C veya tarama sırasında herhangi bir CPT skoru ≤ 12 olan CPT skoru ≥ 7 hikayesi) olan hastaları (N = 31) içermektedir.

Birincil sonlanım noktası, 24. haftada HBV DNA <20 IU/mL olan hastaların oranıdır. İkincil etkililik sonlanım noktaları arasında 24. ve 96. haftalarda HBV DNA <20 IU/mL ve tespit edildi/edilmedi (<tespit edilebilen en düşük sınır) hedefine ulaşan hastaların oranı, biyokimyasal yanıt saptanan hastaların oranı (normal ALT ve normalize ALT), serolojik yanıt saptanan hastaların oranı (HbeAg pozitif hastalarda HbeAg kaybı ve anti-Hbe'ye serokonversiyon ile HbsAg kaybı ve anti-HBs'ye serokonversiyon) ve Bölüm B'de, karaciğer bozukluğu olan hastalarda CPT ile son evre karaciğer hastalığı (MELD) skorlarında başlangıca göre değişiklik yer almıştır.

Çalışma 4035, Bölüm A'da böbrek bozukluğu olan yetişkin hastalar
Başlangıçta, Bölüm A'daki hastaların %98'inde (91/93) HBV DNA <20 IU/mL saptanırken, %66'sında (61/93) HBV DNA değerinin tespit edilemeyen düzeyde olduğu belirlenmiştir. Medyan yaşın 65, hastaların %74'ünün erkek, %77'sinin Asyalı, %16'sının Beyaz ve %83'ünün HBeAg negatif olduğu kaydedilmiştir. En yaygın kullanılan HBV ilacı oral antivirallerin tenofovir disoproksil (N = 58), lamivudin (N = 46), adefovir dipivoksil (N = 46) ve entekavir (N = 43) olduğu görülmüştür. Başlangıçta, merkezi laboratuvar kriterlerine ve 2018 AASLD kriterlerine göre hastaların sırasıyla %97 ve %95'inde ALT ≤ULN saptanmış; Cockcroft-Gault yöntemine göre medyan eGFR 43,7 mL/dak (Kohort 1'de 45,7 mL/dak ve Kohort 2'de 7,32 mL/dak) olarak belirlenmiş ve hastaların %34'ünün siroz öyküsü olduğu kaydedilmiştir.

Çalışma 4035, Bölüm A'nın 24. ve 96. haftalarındaki tedavi sonuçları Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10: Böbrek bozukluğu olan hastalar için 24. ve 96. haftalarda etkililik parametreleri

	Kohort 1[a] (N=78)		**Kohort 2[b] (N=15)**		**Toplam (N=93)**	
	24. hafta	96. hafta	24. hafta	96. hafta	24. hafta	96. hafta[d]
HBV DNA[c]						
HBV DNA <20 IU/mL	76/78 (%97,4)	65/78 (%83,3)	15/15 (%100)	13/15 (%86,7)	91/93 (%97,8)	78/93 (%83,9)
ALT[c]						
Normal ALT (Merkezi laboratuvar)	72/78 (%92,3)	64/78 (%82,1)	14/15 (%93,3)	13/15 (%86,7)	86/93 (%92,5)	77/93 (%82,8)
Normal ALT (AASLD)[e]	68/78 (%87,2)	58/78 (%74,4)	14/15 (%93,3)	13/15 (%86,7)	82/93 (%88,2)	71/93 (%76,3)

a. Bölüm A, Kohort 1'de orta veya şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalar yer almaktadır
b. Bölüm A, Kohort 2'de hemodiyalize giren ESRD'li hastalar yer almaktadır
c. Eksik = analiz başarısızlığı
d. Payda, çalışma ilacını zamanından önce bırakan 12 hastayı (Kohort 1 için 11 ve Kohort 2 için 1) içermektedir.
e. 2018 Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD) kriterleri

Çalışma 4035, Bölüm B'de karaciğer bozukluğu olan yetişkin hastalar
Başlangıçta, Bölüm B'deki hastaların %100'ünde (31/31) HBV DNA <20 IU/mL saptanırken, %65'inde (20/31) HBV DNA değerinin tespit edilemeyen düzeyde olduğu belirlenmiştir. Medyan yaşın 57 (≥65 yaş grubunun oranı %19), hastaların %68'inin erkek, %81'inin Asyalı, %13'ünün Beyaz ve %90'ının HBeAg negatif olduğu kaydedilmiştir. En yaygın kullanılan HBV ilacı oral antivirallerin tenofovir disoproksil (N = 21), lamivudin (N = 14), entekavir (N = 14) ve adefovir dipivoksil (N = 10) olduğu görülmüştür. Başlangıçta, merkezi laboratuvar kriterlerine ve 2018 AASLD kriterlerine göre hastaların sırasıyla %87 ve %68'inde ALT ≤ULN saptanmış; Cockcroft-Gault yöntemine göre medyan eGFR 98,5 mL/dak olarak belirlenmiş; hastaların %97'sinde siroz öyküsü bulunduğu, medyan (aralık) CPT skorunun 6 (5-10) ve medyan (aralık) MELD skorunun 10 (6−17) kaydedilmiştir.

Çalışma 4035, Bölüm B'nin 24. ve 96. haftalarındaki tedavi sonuçları Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11: Karaciğer bozukluğu olan hastalar için 24. ve 96. haftalarda etkililik parametreleri

	Bölüm B (N=31)	
	24. hafta	96. hafta[b]
HBV DNA[a]		
HBV DNA <20 IU/mL	31/31 (%100)	24/31 (%77,4)
ALT[a]		
Normal ALT (Merkezi laboratuvar)	26/31 (%83,9)	22/31 (%71)
Normal ALT (AASLD)[c]	25/31 (%80,6)	18/31 (%58.1)
CPT ve MELD Skoru		
CPT skorunda başlangıca göre ortalama değişiklik (SD)	0 (1,1)	0 (1,2)
MELD skorunda başlangıca göre ortalama değişiklik (SD)	-0,6 (1,94)	-1 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;
MELD = Son 24ver karaciğer hastalığı modeli

a. Eksik = analiz başarısızlığı
b. Payda, çalışma ilacını zamanından önce bırakan 6 hastayı içermektedir
c. 2018 Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD) kriterleri

Çalışma 4035'te lipid laboratuvar testlerindeki değişiklikler
Böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeyi ve total kolesterol/HDL oranında başlangıçtan 24. haftaya ve 96. haftaya kadar görülen küçük medyan artışlar, tenofovir alafenamide geçişin yer aldığı diğer çalışmalarda gözlenen bulgularla tutarlıdır (*Çalışma 108, 110 ve 4018* için bkz. Bölüm 5.1); diğer taraftan, 24. haftada ve 96. haftada, hemodiyalize giren ESRD'li hastalarda total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeyi ve total kolesterol/HDL oranında başlangıca göre düşüşler gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Çalışma 1092'de, tenofovir alafenamidin etkililiği ve güvenliliği, 12 ile <18 yaş arası ≥35 kg (1. Kohort; N=47 tenofovir alafenamid, N=23 plasebo) ve 6 ile <12 yaş arası ≥25 kg ağırlığındaki (2. Kohort 1. Grup; N=12 tenofovir alafenamid, N=6 plasebo) HBV ile enfekte, önceden tedavi almamış ve tedavi deneyimli hastalarda randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar günde bir kez tenofovir alafenamid veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Başlangıçtaki demografik özellikler ve HBV hastalık özellikleri iki tedavi kolu arasında benzerdir; %58'i erkek, %66'sı Asyalı ve %25'i beyaz tenlidir ve hastaların sırasıyla %7, %23, %24 ve %44'üne HBV genotip A, B, C ve D tanısı konmuştur. Toplamda hastaların %99'unda HBeAg pozitif bulunmuştur. Başlangıçta medyan HBV DNA 8.1 $\log_{10}$ IU/mL, ortalama ALT 107 U/L ve medyan HBsAg 4.5 $\log_{10}$ IU/mL olarak bildirilmiştir. Önceki tedavi entekavir (N=10), lamivudin (N=12) ve tenofovir disoproksil (N=3) ve/veya interferonlar (%15) gibi oral antiviralleri (%23) içermiştir. Hastalar 24 hafta boyunca çift kör tedavi (tenofovir alafenamid veya plasebo) aldıktan sonra, tedaviye ara vermeden açık etiketli tenofovir alafenamide geçirilmiştir.

Primer etkililik sonlanım noktası 24. haftada plazma HBV DNA <20 IU/mL olan hastaların oranıdır. İlave etkililik sonlanım noktaları olarak HBV DNA ve ALT'de başlangıca göre değişiklik, ALT normalizasyonu, HBeAg kaybı ve serokonversiyonu ve HBsAg kaybı ve serokonversiyonu değerlendirilmiştir.

Çalışma 1092'nin 24. ve 48. haftalardaki tedavi sonuçları Tablo 12 ve Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 12: Pediyatrik hastalar için 24. haftada etkililik parametreleri

	TAF			Plasebo		
	1. Kohort (N=47)	**2. Kohort 1. Grup (N=12)**	**Toplam (N=59)**	**1. Kohort (N=23)**	**2. Kohort 1. Grup (N=6)**	**Toplam (N=29)**
HBV DNA						
HBV DNA < 20 IU/mL[a]	10/47 (%21)	1/12 (%8)	11/59 (%19)	0/23 (%0)	0/6 (%0)	0/29 (%0)
HBV DNA'da başlangıca göre ortalama (SS) değişiklik (log_{10} IU/mL)	-5,04 (1.544)	-4,76 (1,466)	-4,98 (1,520)	-0,13 (0,689)	0,00 (0,346)	-0,10 (0,636)
ALT						
ALT (U/L) değerinde başlangıca göre medyan (Q1, Q3) değişiklik	-32.0 (-63,0, -13,0)	-29.0 (-81,0, -5,5)	-32.0 (-65,0, -7,0)	1.0 (-10,0, 25,0)	-12.0 (-22,0, -2,0)	-2.5 (-15,0, 22,0)
Normalize ALT (Merkezi Lab)[a,b]	28/42 (%67)	7/10 (%70)	35/52 (%67)	1/21 (%5)	0/6	1/27 (%4)
Normalize ALT (AASLD)[a,c,d]	20/46 (%44)	5/10 (%50)	25/56 (%45)	0/22	0/6	0/28 (%0)
Seroloji[e]						
HBeAg Kaybı ve Serokonversiyonu[a,f]	3/46 (%7)	1/12 (%8)	4/58 (%7)	1/23 (%4)	0/6 (%0)	1/29 (%3)

TAF = tenofovir alafenamid

a. Eksik = analiz başarısızlığı

b. ALT normalizasyon analizi için kullanılan popülasyon, yalnızca başlangıçta ALT değeri merkezi laboratuvar aralığının ULN değerinin üzerinde olan hastaları içermiştir. ALT için merkezi laboratuvar ULN değerleri aşağıdaki gibidir: 2 yaş ve üzeri kız çocukları veya 1-9 yaş aralığındaki erkek çocuklarında 34 U/L ve 9 yaşından büyük erkek çocuklarda 43 U/L.

c. ALT normalizasyon analizi için kullanılan popülasyon, yalnızca başlangıçta ALT değeri AASLD kriterleri ULN değerinin (pediyatrik katılımcılar için belirlenen aralık temelinde erkek ve kız çocukları için 30 U/L) üzerinde olan hastaları içermiştir.

d. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD) kriterleri

e. Her iki gruptaki hastaların hiçbirinde 24. haftada HBsAg kaybı veya serokonversiyon görülmemiştir.

f. Seroloji analizinin yapıldığı popülasyona yalnızca başlangıçta antijeni (HBeAg) pozitif ve antikoru (HBeAb) negatif veya eksik olan hastalar dahil edilmiştir.

Tablo 13: Pediyatrik hastalar için 48. haftada etkililik parametreleri

	TAF			Plasebodan TAF'a geçiş		
	1. Kohort (N=47)	**2. Kohort 1. Grup (N=12)**	**Toplam (N=59)**	**1. Kohort (N=23)**	**2. Kohort 1. Grup (N=6)**	**Toplam (N=29)**
HBV DNA						
HBV DNA < 20 IU/mL[a]	19/47 (%40)	3/12 (%25)	22/59 (%37)	5/23 (%22)	1/6 (%17)	6/29 (%21)
HBV DNA'da başlangıca göre ortalama (SS) değişiklik (log_{10} IU/mL)	-5,65 (1,779)	-5,88 (0,861)	-5,70 (1,626)	-5,06 (1,703)	-4,16 (2,445)	-4,88 (1,867)
ALT						
ALT (U/L) değerinde başlangıca göre medyan (Q1, Q3) değişiklik	-38,0 (-70,0, -12,0)	-30,0 (-82,0, -2,5)	-37,0 (-70,0, -8,0)	-26,0 (-55,0, -9,0)	-30,5 (-53,0, -12,0)	-26 (-54,0, -12,0)
Normalize ALT (Merkezi Lab)[a,b]	33/42 (%79)	7/10 (%70)	40/52 (%77)	13/21 (%62)	4/6 (%67)	17/27 (%63)
Normalize ALT (AASLD)[a,c,d]	25/46 (%54)	5/10 (%50)	30/56 (%54)	9/22 (%41)	2/6 (%33)	11/28 (%39)
Seroloji[e]						
HBeAg Kaybı ve Serokonversiyonu[a,f]	7/46 (%15)	3/12 (%25)	10/58 (%17)	2/23 (%9)	0/6 (%0)	2/29 (%7)

TAF = tenofovir alafenamid

a. Eksik = analiz başarısızlığı
b. ALT normalizasyon analizi için kullanılan popülasyon, yalnızca başlangıçta ALT değeri merkezi laboratuvar aralığının ULN değerinin üzerinde olan hastaları içermiştir. ALT için merkezi laboratuvar ULN değerleri aşağıdaki gibidir: 2 yaş ve üzeri kız çocukları veya 1-9 yaş arası erkek çocuklarında 34 U/L ve 9 yaşından büyük erkek çocuklarda 43 U/L.
c. ALT normalizasyon analizi için kullanılan popülasyon, yalnızca başlangıçta ALT değeri AASLD kriterleri ULN değerinin (pediyatrik katılımcılar için belirlenen aralık temelinde erkek ve kız çocukları için 30 U/L) üzerinde olan hastaları içermiştir.
d. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD) kriterleri
e. Her iki gruptaki hastaların hiçbirinde 48. haftada HBsAg kaybı veya serokonversiyon görülmemiştir.
f. Seroloji analizinin yapıldığı popülasyona yalnızca başlangıçta antijeni (HBeAg) pozitif ve antikoru (HBeAb) negatif veya eksik olan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışma 1092'de kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler

Tenofovir alafenamid ve plasebo ile tedavi edilen hastaların KMY değerinde başlangıçtan 24. haftaya kadar ortalama yüzde artış lomber omurga için sırasıyla +%1,6 (N=48) ve +%1,9 (N=23) ve tüm vücut için +%1,9 (N=50) ve +%2,0 (N=23) olmuştur. KMY Z skorlarında 24. haftada başlangıca göre ortalama değişiklikler tenofovir alafenamid ve plasebo gruplarında sırasıyla lomber omurga için +0,01 ve -0,07 ve tüm vücut için -0,04 ve -0,04 olarak belirlenmiştir.

Açık etiketli fazda, tenofovir alafenamid kullanmaya devam eden hastalarda lomber omurga ve tüm vücut KMY değerinde başlangıçtan 48. haftaya kadar ortalama yüzde artış +%3,8 (N=52) ve +%3,0 (N=54) olurken, 24. haftada plasebodan tenofovir alafenamide geçen hastalarda sırasıyla +%2,8 (N=27) ve +%3,7'dir (N=27). Tenofovir alafenamid ile tedaviye devam eden hastaların 48. haftada lomber omurga ve tüm vücut KMY Z skorlarında başlangıca göre ortalama değişiklikler sırasıyla -0,05 ve -0,15 iken tenofovir alafenamide geçen hastalarda -0.12 ve -0.07'dir.

Lomber omurgada ve tüm vücut KMY ölçümlerinde 24. ve 48. haftalarda görülen %4 ve üzeri düşüşler Tablo 14'te sunulmuştur.

Tablo 14: Pediyatrik hastaların kemik mineral yoğunluğunda 24. ve 48. Haftalarda %4 ve üzeri azalma (Tüm Vücut/Lomber Omurga DXA Analiz Kümesi)

	TAF			24. Haftada Plasebodan TAF'a geçiş		
	1. Kohort (N=44[a])	2. Kohort 1. Grup (N=12)	Toplam (N=56)	1. Kohort (N=21)	2. Kohort 1. Grup (N=6)	Toplam (N=27)
24. Hafta						
Tüm vücutta en az %4 azalma[b]	0/39	1/11 (%9,1)	1/50 (%2,0)	0/18	0/5	0/23
Lomber omurgada en az %4 azalma[c]	0/37	3/11 (%27,3)	3/48 (%6,3)	0/18	0/5	0/23
48. Hafta						
Tüm vücutta en az %4 azalma[b]	1/42 (%2,4)	0/12	1/54 (%1,9)	1/21 (%4,8)	0/6	1/27 (%3,7)
Lomber omurgada en az %4 azalma[c]	0/40	2/12 (%16,7)	2/52 (%3,8)	0/21	1/6 (%16,7)	1/27 (%3,7)

TAF = tenofovir alafenamid
Payda, başlangıç sonrası değerleri eksik olmayan hasta sayısıdır.

a. 1. Kohort TAF grubunda Lomber Omurga DXA Analiz Kümesi için N=42
b. Tüm Vücut DXA Analiz Kümesine yalnızca başlangıçtaki tüm vücut kemik mineral yoğunluğu ölçümü eksik olmayan hastalar dahil edilmiştir.
c. Lomber Omurga DXA Analiz Kümesine yalnızca başlangıçtaki lomber omurga kemik mineral yoğunluğu ölçümü eksik olmayan hastalar dahil edilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Kronik hepatit B'si olan yetişkin hastalarda tenofovir alafenamidin aç karnına oral uygulamasının ardından tenofovir alafenamidin pik plazma konsantrasyonları dozdan yaklaşık 0,48 saat sonra gözlenmiştir. Kronik Hepatit B'li hastalarda Faz 3 popülasyon farmakokinetik analizine göre ortalama kararlı durum EAA_{0-24} değeri tenofovir alafenamid (N = 698) ve tenofovir (N = 856) için sırasıyla 0,22 µg•sa /ml ve 0,32 µg•sa/ml olmuştur. Kararlı durum C_{maks}, tenofovir alafenamid ve tenofovir için sırasıyla 0,18 ve 0,02 µg /ml olmuştur. Açlık koşulları bakımından, yağ içeriği yüksek bir yemekle tek doz tenofovir alafenamidin 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 µg/ml aralığında konsantrasyondan bağımsızdır.

Biyotransformasyon:

Metabolizma tenofovir alafenamid için insanlarda majör eliminasyon yolağıdır ve oral dozun >%80'inden sorumludur. *İn 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 yolaktır, 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 hastalarda 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 hastalar 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 (Tablo 15).

Tenofovir alafenamid alan ve kronik hemodiyalize giren ESRD'li (tahmini kreatinin klirensi < 15 mL/dak) hastalarda (N = 5) tenofovir maruziyetleri, böbrek fonksiyonu normal olan hastalara göre önemli derecede yüksek olmuştur (Tablo 15). Kronik hemodiyalize giren ESRD'li hastalarda tenofovir alafenamid farmakokinetiğinde, böbrek fonksiyonu normal olan hastalara göre klinik olarak anlamlı farklar gözlenmemiştir.

Tablo 15: Böbrek fonksiyonu normal olan hastalara kıyasla böbrek bozukluğu olan hastalarda tenofovir alafenamid ve metaboliti tenofovirin farmakokinetiği

	AUC (µg•sa/mL) Ortalama (%CV)		
Tahmini Kreatinin Klirensi[a]	**Normal böbrek fonksiyonu ⩾ 90 mL/dak (N = 13)[b]**	**Şiddetli böbrek bozukluğu 15–29 mL/dak (N = 14)[b]**	**Hemodiyalize giren ESRD < 15 mL/dak (N = 5)[c]**
Tenofovir alafenamid	0,27 (49,2)[d]	0,51 (47,3)[d]	0,3 (26,7)[e]
Tenofovir	0,34 (27,2)[d]	2,07 (47,1)[d]	18,8 (30,4)[f]

CV = varyasyon katsayısı

a. Cockcroft-Gault yöntemine göre.
b. PK, Çalışma GS-US-120-0108'de böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda ve şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda tenofovir alafenamid 25 mg tek dozda değerlendirilmiştir.
c. PK, Çalışma GS-US-320-4035'te HBV ile enfekte 5 hastada tenofovir alafenamid 25 mg'ın çoklu doz uygulamasının ardından hemodiyalizden önce değerlendirilmiştir. Bu hastalarda, medyan başlangıç eGFR Cockcroft-Gault yöntemine göre 7,2 mL/dak (aralık, 4,8 ila 12) olmuştur.
d. AUC_{inf}.
e. AUC_{last}.
f. AUC_{tau}.

Pediyatrik popülasyon:
Tenofovir alafenamid ve metaboliti tenofovir için kararlı durum farmakokinetik özellikleri HBV ile enfekte 12 ile <18 yaş aralığında ≥ 35 kg ağırlığında ve 6 ile <12 yaş aralığında ≥ 25 kg ağırlığındaki pediyatrik hastalarda değerlendirilmiştir (Tablo 16).

Tablo 16: 6 ile <18 Yaş Arası Pediyatrik Hastalarda ve Yetişkinlerde Tenofovir Alafenamid ve Metaboliti Tenofovir İçin Farmakokinetik Özellikler

Parametre Ortalaması (%CV)	**6 ile <12 yaş arası ve ≥ 25 kg ağırlığında[a]**		**12 ile <18 yaş arası ve ≥ 35 kg ağırlığında[a]**		**Yetişkinler[b]**	
	TAF	**Tenofovir**	**TAF**	**Tenofovir**	**TAF**	**Tenofovir**
C_{maks} (µg/mL)	0,185 (77,7)	0,017 (19,7)	0,169 (80,9)	0,015 (27,4)	0,178 (53,4)	0,017 (35,2)
EAA_{tau} (µg•sa/mL)	0,206 (61,3)	0,298 (23,1)	0,215 (91,3)	0,251 (23,6)	0,216 (66,6)	0,322 (31,5)
C_{taban} (µg/mL)	NA	0,010 (29,5)	NA	0,009 (25,6)	NA	0,011 (33,0)

CV = varyasyon katsayısı; TAF = tenofovir alafenamid; NA = geçerli değildir

a. *Çalışma 1092'den* elde edilen popülasyon FK kaynaklı parametreler (6 ile <12 yaş arası, ≥25 kg, N=12; 12 ile <18 yaş arası, ≥35 kg, N=47).
b. *Çalışma 108 ve 110'dan* elde edilen popülasyon FK kaynaklı parametreler (TAF: N=698, Tenofovir: N=856).

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 klastojenik bulunmamıştır.

Fareler ve sıçanlarda tenofovir alafenamid uygulamasının ardından, tenofovir disoproksil uygulamasına kıyasla daha az tenofovir maruziyeti olduğundan, karsinojenisite çalışmaları ve sıçanlarda yapılan bir perinatal-postnatal çalışma yalnızca tenofovir disoproksil kullanılarak yapılmıştır. Karsinojenik 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, fertilite, gebelik veya fetal parametrelerde hiçbir etki ortaya koymamıştır. Bununla birlikte, bir perinatal-postnatal toksisite çalışmasında maternal toksik dozlarda tenofovir disoproksil yavruların viabilite indeksini ve vücut ağırlığını azaltmıştır. Farelerdeki uzun süreli bir oral karsinojenisite 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

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişeler, 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.
İçerenköy Mah. Umut Sk. Quick Tower Sitesi No: 10-12 İç Kapı No: 21
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: 09.09.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ