

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vemlidy 25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа тенофовир алафенамид фумарат (tenofovir alafenamide fumarate), еквивалентен на 25 mg тенофовир алафенамид.

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 95 mg лактоза (под формата на монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Кръгли, жълти, филмирани таблетки с диаметър 8 mm, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна на таблетката и „25“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vemlidy е показан за лечение на хроничен хепатит В при възрастни и педиатрични пациенти на 6 години и по-големи с телесно тегло най-малко 25 kg (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар с опит в лечението на хроничен хепатит В.

Дозировка

Възрастни и педиатрични пациенти най-малко на 6 години и по-големи, с телесно тегло най-малко 25 kg: една таблетка веднъж дневно.

Преустановяване на лечението

Прекратяване на лечението може да се обмисли, както следва (вж. точка 4.4):

- При HBeAg-положителни пациенти без цироза лечението трябва да се прилага поне 6 – 12 месеца след потвърждаване на HBe сероконверсия (загуба на HBeAg и загуба на HBV ДНК с установяване на анти-HBe) или до постигане на HBs сероконверсия, или до загуба на ефикасност (вж. точка 4.4). След прекратяване на лечението се препоръчва редовно да се правят проверки за повторна поява на вируса.
- При HBeAg-отрицателни пациенти без цироза лечението трябва да се прилага поне до HBs сероконверсия или до установяване на загуба на ефикасност. При продължително лечение над 2 години се препоръчва редовно да се правят проверки, за да се потвърди дали продължаването на избраната терапия все още е подходящо за пациента.

Пропусната доза

Ако бъде пропусната доза и не са изминали повече от 18 часа от обичайното време за прием, пациентът трябва да приеме този лекарствен продукт възможно най-скоро и след това да продължи по обичайната схема на прилагане. Ако са изминали повече от 18 часа от обичайното време за прием, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а трябва просто да продължи по обичайната схема на прилагане.

Ако пациентът повърне в рамките на 1 час от приема на лекарствения продукт, той трябва да приеме още една таблетка. Ако пациентът повърне след повече от 1 час след приема на лекарствения продукт, не трябва да приема друга таблетка.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата на този лекарствен продукт при пациенти на възраст 65 и повече години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на този лекарствен продукт при възрастни или юноши (на възраст 12 и повече години с телесно тегло най-малко 35 kg) с изчислен креатининов клирънс (CrCl) ≥ 15 ml/min или при пациенти с CrCl < 15 ml/min, които са на хемодиализа.

В дните на хемодиализа този лекарствен продукт трябва да се прилага след приключване на хемодиализното лечение (вж. точка 5.2).

Препоръки за прилагането при пациенти с CrCl < 15 ml/min, които не са на хемодиализа, не могат да бъдат дадени (вж. точка 4.4).

Липсват данни, за да бъдат дадени препоръки за дозировката при деца на възраст под 12 години и с тегло под 35 kg, с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на този лекарствен продукт при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vemlidy при деца на възраст под 6 години или с телесно тегло < 25 kg все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение. Филмираните таблетки Vemlidy трябва да се приемат с храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предаване на вируса на хепатит В (HBV)

Пациентите трябва да бъдат информирани, че този лекарствен продукт не предпазва от предаване на HBV на други лица чрез полов контакт или заразяване по кръвен път. Трябва да продължават да се вземат подходящи предпазни мерки.

Пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване

Има ограничени данни за безопасността и ефикасността на тенофовир алафенамид при инфектирани с HBV пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване, които имат скор по Child-Pugh-Turcotte (CPT) >9 (т.е. клас C). При такива пациенти рискът за сериозни чернодробни или бъбречни нежелани реакции може да е по-висок. Затова при тази популация пациенти хепатобилиарните и бъбречните параметри трябва да бъдат следени внимателно (вж. точка 5.2).

Екзацербация на хепатит

Кризи по време на лечението

Спонтанните екзацербации на хроничен хепатит В са относително чести и се характеризират с преходно повишаване на серумната аланин аминотрансфераза (alanine aminotransferase, ALT). След започване на антивирусната терапия при някои пациенти е възможно повишаване на серумните ALT. При пациенти с компенсирано чернодробно заболяване повишаването на серумните ALT обикновено не се съпровожда с повишаване на серумните концентрации на билирубин или с чернодробна декомпенсация. Възможно е пациентите с цироза да имат повишен риск за развитие на чернодробна декомпенсация след обостряне на хепатита и затова трябва да бъдат следени внимателно по време на терапията.

Кризи след прекратяване на лечението

Има съобщения и за остри екзацербации на хепатит, обикновено свързани с повишаване на нивата на HBV ДНК в плазмата, при пациенти, които са прекратили лечението за хроничен хепатит В. В повечето случаи те се самоограничават, но след прекратяване на лечението за хроничен хепатит В може да настъпят и тежки екзацербации, включително с фатален изход. Чернодробната функция трябва да се следи през определени интервали от време с проверка, както на клинични, така и на лабораторни показатели, за период от най-малко 6 месеца след прекратяване на лечението за хроничен хепатит В. Ако е уместно, подновяването на терапията за хроничен хепатит В може да е оправдано.

При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва прекратяване на лечението, тъй като екзацербациите на хепатита след прекратяване на лечението може да доведат до чернодробна декомпенсация. При пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване чернодробните кризи са особено сериозни и понякога фатални.

Бъбречно увреждане

Пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min

Употребата на тенофовир алафенамид веднъж дневно при пациенти с CrCl \geq 15 ml/min и <30 ml/min се основава на данни от седмица 96 относно ефикасността и безопасността на преминаването от друга антивирусна схема към тенофовир алафенамид в открито клинично проучване при пациенти с вирусна супресия с инфекция с HBV (вж. точки 4.8 и 5.1). Данните относно безопасността и ефикасността на тенофовир алафенамид при пациенти, инфектирани с HBV, с CrCl < 15 ml/min на хронична хемодиализа са много ограничени (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

Не се препоръчва употребата на този лекарствен продукт при пациенти с CrCl < 15 ml/min, които не са на хемодиализа (вж. точка 4.2).

Нефротоксичност

Получени са постмаркетингови съобщения за случаи на бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност и проксимална бъбречна тубулопатия, при употреба на съдържащи тенофовир алафенамид продукти. Не може да се изключи потенциален риск от нефротоксичност в резултат на хронична експозиция на малки количества тенофовир, поради прилагане на тенофовир алафенамид (вж. точка 5.3)

Препоръчва се бъбречната функция да се оценява при всички пациенти преди или при започване на лечение с този лекарствен продукт, както и да се проследява по време на лечението при всички пациенти съгласно клиничната практика. При пациенти, които показват клинично значимо намаление на бъбречната функция или данни за проксимална бъбречна тубулопатия, трябва да се обмисли прекратяване на този лекарствен продукт.

Пациенти, коинфектирани с HBV и с вирус на хепатит С или D:

Липсват данни за безопасността и ефикасността на тенофовир алафенамид при пациенти, коинфектирани с вирус на хепатит С (HCV) или D (HDV). Трябва да се следват насоките за едновременно приложение при лечение на HCV (вж. точка 4.5).

Коинфекция с HBV и вируса на човешкия имунодефицитен вирус (HIV)

Преди започване на терапия с този лекарствен продукт на всички инфектирани с HBV, които са с неизвестен HIV-1 статус, трябва да бъде предложено изследване за HIV антитела. При пациенти, коинфектирани с HBV и HIV, Vemlidy трябва да се прилага едновременно с други антиретровирусни лекарствени продукти, за да се осигури на пациента подходящо лечение на HIV (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир алафенамид, тенофовир дизопроксил или адефовир дипивоксил.

Не се препоръчва едновременното приложение на този лекарствен продукт с определени антиконвулсанти (напр. карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал и фенитоин), антимикуробактериални средства (напр. рифампицин, рифабутин и рифапентин) или жълт кантарион, тъй като всички те са индуктори на Р-гликопротеина (P-gp) и може да намалят плазмените концентрации на тенофовир алафенамид.

Едновременното приложение на този лекарствен продукт със силни инхибитори на P-gp (напр. итраконазол и кетоконазол) може да доведе до увеличаване на плазмените концентрации на тенофовир алафенамид. Не се препоръчва едновременно приложение.

Педиатрична популация

Намаляване на костната минерална плътност (КМП $\geq 4\%$) на лумбалния сегмент на гръбначния стълб и цяло тяло са съобщени при някои педиатрични пациенти на възраст 6 години и по-големи с телесно тегло най-малко 25 kg, които са получавали тенофовир алафенамид за 48 седмици (вж. точки 4.8 и 5.1). Дългосрочните ефекти на промените в КМП върху растящите кости, включително риска от счупване, не са ясни. Препоръчва се мултидисциплинарен подход при определяне на подходящото наблюдение по време на лечение.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир дизопроксил, тенофовир алафенамид или адефовир дипивоксил.

Лекарствени продукти, които могат да повлияят тенофовир алафенамид

Тенофовир алафенамид се транспортира от P-гр и протеина на резистентност на рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP). Очаква се лекарствените продукти, които са индуктори на P-гр (напр. рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион), да доведат до понижаване на плазмените концентрации на тенофовир алафенамид, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект от Vemlidy. Едновременното приложение на такива лекарствени продукти с тенофовир алафенамид не се препоръчва.

Едновременното приложение на тенофовир алафенамид с лекарствени продукти, които инхибират P-гр и BCRP, може да увеличи плазмените концентрации на тенофовир алафенамид. Едновременното приложение на силни инхибитори на P-гр с тенофовир алафенамид не се препоръчва.

Тенофовир алафенамид е субстрат на OATP1B1 и OATP1B3 *in vitro*. Разпределението на тенофовир алафенамид в организма може да бъде повлияно от активността на OATP1B1 и/или OATP1B3.

Ефект на тенофовир алафенамид върху други лекарствени продукти

Тенофовир алафенамид не е инхибитор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6 *in vitro*. Той не е инхибитор или индуктор на CYP3A *in vivo*.

Тенофовир алафенамид не е инхибитор на човешки уридин-дифосфат-глюкуронозилтрансфераза (uridine diphosphate glucuronosyltransferase, UGT) 1A1 *in vitro*. Не е известно дали тенофовир алафенамид е инхибитор на други UGT ензими.

В таблица 1 по-долу е дадена обобщена информация за лекарствените взаимодействия между Vemlidy и потенциално едновременно прилагани лекарствени продукти (повишаването е отбелязано с „↑“, понижаването – с „↓“, липсата на промяна – с „↔“). Описаните взаимодействия се основават на проучвания, проведени с тенофовир алафенамид, или са потенциални лекарствени взаимодействия, които може да възникнат с Vemlidy.

Таблица 1: Взаимодействия между Vemlidy и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху лекарствените нива. ^{а,б} Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Vemlidy
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин (300 mg перорално, два пъти дневно)	Тенофовир алафенамид ↓ C _{max} 0,43 (0,36, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51)	Не се препоръчва едновременно приложение.
Тенофовир алафенамид ^в (25 mg перорално, единична доза)	Тенофовир ↓ C _{max} 0,70 (0,65, 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74, 0,81)	
Окскарбазепин Фенобарбитал	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ Тенофовир алафенамид	Не се препоръчва едновременно приложение.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху лекарствените нива. ^{a,b} Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Vemlidy
Фенитоин	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ Тенофовир алафенамид	Не се препоръчва едновременно приложение.
Мидазолам ^г (2,5 mg перорално, единична доза) Тенофовир алафенамид ^в (25 mg перорално, веднъж дневно)	<i>Мидазолам</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,92, 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04, 1,23)	Не се налага коригиране на дозата мидазолам (прилаган перорално или интравенозно).
Мидазолам ^г (1 mg интравенозно, единична доза) Тенофовир алафенамид ^в (25 mg перорално, веднъж дневно)	<i>Мидазолам</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Сертралин (50 mg перорално, единична доза) Тенофовир алафенамид ^д (10 mg перорално, веднъж дневно)	<i>Тенофовир алафенамид</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03) <i>Тенофовир</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C _{min} 1,01 (0,99, 1,03)	Не се налага коригиране на дозата на Vemlidy или сертралин.
Сертралин (50 mg перорално, единична доза) Тенофовир алафенамид ^д (10 mg перорално, веднъж дневно)	<i>Сертралин</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,94, 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77, 1,13)	
ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА		
Интраконазол Кетоконазол	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↑ Тенофовир алафенамид	Едновременното приложение не се препоръчва.
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифампицин Рифапентин	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ Тенофовир алафенамид	Не се препоръчва едновременно приложение.
Рифабутин	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↓ Тенофовир алафенамид	Не се препоръчва едновременно приложение.
HSV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА		
Софосбувир (400 mg перорално, веднъж дневно)	Взаимодействието не е проучено. Очаквано: ↔ Софосбувир ↔ GS-331007	Не се налага коригиране на дозата на Vemlidy или софосбувир.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху лекарствените нива. ^{а,б} Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Vemlidy
<p>Ледипасвир/софосбувир (90 mg/400 mg перорално, веднъж дневно)</p> <p>Тенофовир алафенамид^с (25 mg перорално, веднъж дневно)</p>	<p><i>Ледипасвир</i> ↔ C_{max} 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C_{min} 1,02 (0,98, 1,07)</p> <p><i>Софосбувир</i> ↔ C_{max} 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09)</p> <p><i>GS-331007^{жс}</i> ↔ C_{max} 1,08 (1,05, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C_{min} 1,10 (1,07, 1,12)</p> <p><i>Тенофовир алафенамид</i> ↔ C_{max} 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40)</p> <p><i>Тенофовир</i> ↑ C_{max} 1,62 (1,56, 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69, 1,81) ↑ C_{min} 1,85 (1,78, 1,92)</p>	<p>Не се налага коригиране на дозата на Vemlidy или ледипасвир/софосбувир.</p>
<p>Софосбувир/велпатасвир (400 mg/100 mg перорално, веднъж дневно)</p>	<p>Взаимодействието не е проучено. <i>Очаквано:</i> ↔ Софосбувир ↔ GS-331007 ↔ Велпатасвир ↑ Тенофовир алафенамид</p>	<p>Не се налага коригиране на дозата на Vemlidy или софосбувир/велпатасвир.</p>
<p>Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg^и перорално, веднъж дневно)</p> <p>Тенофовир алафенамид^с (25 mg перорално, веднъж дневно)</p>	<p>Софосбувир ↔ C_{max} 0,95 (0,86, 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,06)</p> <p><i>GS-331007^{жс}</i> ↔ C_{max} 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01, 1,06)</p> <p><i>Велпатасвир</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>Воксилапревир</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>Тенофовир алафенамид</i> ↑ C_{max} 1,32 (1,17, 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43, 1,61)</p>	<p>Не се налага коригиране на дозата на Vemlidy или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху лекарствените нива. ^{a,b} Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Vemlidy
АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА ЗА HIV – ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ		
<p>Атазанавир/кобицистат (300 mg/150 mg перорално, веднъж дневно)</p> <p>Тенофовир алафенамид^b (10 mg перорално, веднъж дневно)</p>	<p><i>Тенофовир алафенамид</i> ↑ C_{max} 1,80 (1,48, 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55, 1,98)</p> <p><i>Тенофовир</i> ↑ C_{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29, 3,67) ↑ C_{min} 3,73 (3,54, 3,93)</p> <p><i>Атазанавир</i> ↔ C_{max} 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C_{min} 1,18 (1,06, 1,31)</p> <p><i>Кобицистат</i> ↔ C_{max} 0,96 (0,92, 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00, 1,09) ↑ C_{min} 1,35 (1,21, 1,51)</p>	Едновременното приложение не се препоръчва.
<p>Атазанавир/ритонавир (300 mg/100 mg перорално, веднъж дневно)</p> <p>Тенофовир алафенамид^b (10 mg перорално, единична доза)</p>	<p><i>Тенофовир алафенамид</i> ↑ C_{max} 1,77 (1,28, 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55, 2,35)</p> <p><i>Тенофовир</i> ↑ C_{max} 2,12 (1,86, 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14, 3,20)</p> <p><i>Атазанавир</i> ↔ C_{max} 0,98 (0,89, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96, 1,01) ↔ C_{min} 1,00 (0,96, 1,04)</p>	Едновременното приложение не се препоръчва.
<p>Дарунавир/кобицистат (800 mg/150 mg перорално, веднъж дневно)</p> <p>Тенофовир алафенамид^b (25 mg перорално, веднъж дневно)</p>	<p><i>Тенофовир алафенамид</i> ↔ C_{max} 0,93 (0,72, 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,19)</p> <p><i>Тенофовир</i> ↑ C_{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C_{min} 3,21 (2,90, 3,54)</p> <p><i>Дарунавир</i> ↔ C_{max} 1,02 (0,96, 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C_{min} 0,97 (0,82, 1,15)</p> <p><i>Кобицистат</i> ↔ C_{max} 1,06 (1,00, 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03, 1,15) ↔ C_{min} 1,11 (0,98, 1,25)</p>	Едновременното приложение не се препоръчва.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху лекарствените нива. ^{а,б} Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Vemlidy
<p>Дарунавир/ритонавир (800 mg/100 mg перорално, веднъж дневно)</p> <p>Тенофовир алафенамид^в (10 mg перорално, единична доза)</p>	<p><i>Тенофовир алафенамид</i> ↑ C_{max} 1,42 (0,96, 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84, 1,35)</p> <p><i>Тенофовир</i> ↑ C_{max} 2,42 (1,98, 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54, 2,72)</p> <p><i>Дарунавир</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,91, 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C_{min} 1,13 (0,95, 1,34)</p>	Едновременното приложение не се препоръчва.
<p>Лопинавир/ритонавир (800 mg/200 mg перорално, веднъж дневно)</p> <p>Тенофовир алафенамид^в (10 mg перорално, единична доза)</p>	<p><i>Тенофовир алафенамид</i> ↑ C_{max} 2,19 (1,72, 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17, 1,85)</p> <p><i>Тенофовир</i> ↑ C_{max} 3,75 (3,19, 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50, 4,96)</p> <p><i>Лопинавир</i> ↔ C_{max} 1,00 (0,95, 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92, 1,09) ↔ C_{min} 0,98 (0,85, 1,12)</p>	Едновременното приложение не се препоръчва.
Типранавир/ритонавир	<p>Взаимодействието не е проучено.</p> <p>Очаквано: ↓ Тенофовир алафенамид</p>	Едновременното приложение не се препоръчва.
АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА ЗА HIV – ИНТЕГРАЗНИ ИНХИБИТОРИ		
<p>Долутегравир (50 mg перорално, веднъж дневно)</p> <p>Тенофовир алафенамид^в (10 mg перорално, единична доза)</p>	<p><i>Тенофовир алафенамид</i> ↑ C_{max} 1,24 (0,88, 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48)</p> <p><i>Тенофовир</i> ↔ C_{max} 1,10 (0,96, 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47)</p> <p><i>Долутегравир</i> ↔ C_{max} 1,15 (1,04, 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08) ↔ C_{min} 1,05 (0,97, 1,13)</p>	Не се налага коригиране на дозата на Vemlidy или долутегравир.
Ралтегравир	<p>Взаимодействието не е проучено.</p> <p>Очаквано: ↔ Тенофовир алафенамид ↔ Ралтегравир</p>	Не се налага коригиране на дозата на Vemlidy или ралтегравир.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху лекарствените нива. ^{а,б} Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Vemlidy
АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА ЗА HIV – НЕНУКЛЕОЗИДНИ ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНАТА ТРАНСКРИПТАЗА		
Ефавиренц (600 mg перорално, веднъж дневно)	<i>Тенофовир алафенамид</i> ↓ C _{max} 0,78 (0,58, 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1,02)	Не се налага коригиране на дозата на Vemlidy или ефавиренц.
Тенофовир алафенамид ³ (40 mg перорално, веднъж дневно)	<i>Тенофовир</i> ↓ C _{max} 0,75 (0,67, 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C _{min} 0,82 (0,75, 0,89) <i>Очаквано:</i> ↔ Ефавиренц	
Невирапин	Взаимодействието не е проучено. <i>Очаквано:</i> ↔ Тенофовир алафенамид ↔ Невирапин	Не се налага коригиране на дозата на Vemlidy или невирапин.
Рилпивирин (25 mg перорално, веднъж дневно)	<i>Тенофовир алафенамид</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,84, 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,09)	Не се налага коригиране на дозата на Vemlidy или рилпивирин.
Тенофовир алафенамид (25 mg перорално, веднъж дневно)	<i>Тенофовир</i> ↔ C _{max} 1,13 (1,02, 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C _{min} 1,18 (1,13, 1,23) <i>Рилпивирин</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (1,04, 1,23)	
АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА ЗА HIV – АНТАГОНИСТ НА CCR5 РЕЦЕПТОР		
Маравирок	Взаимодействието не е проучено. <i>Очаквано:</i> ↔ Тенофовир алафенамид ↔ Маравирок	Не се налага коригиране на дозата на Vemlidy или маравирок.
РАСТИТЕЛНИ ДОБАВКИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействието не е проучено. <i>Очаквано:</i> ↓ Тенофовир алафенамид	Не се препоръчва едновременно приложение.
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Норгестимат (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg перорално, веднъж дневно)	<i>Норелгестромин</i> ↔ C _{max} 1,17 (1,07, 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C _{min} 1,16 (1,08, 1,24)	Не се налага коригиране на дозата на Vemlidy или норгестимат/етинил естрадиол.
Етинилестрадиол (0,025 mg перорално, веднъж дневно)	<i>Норгестрел</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,02, 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01, 1,18) ↔ C _{min} 1,11 (1,03, 1,20)	
Тенофовир алафенамид ^В (25 mg перорално, веднъж дневно)	<i>Етинил естрадиол</i> ↔ C _{max} 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C _{min} 1,02 (0,93, 1,12)	

- а Всички проучвания за взаимодействия са проведени при здрави доброволци.
- б Всички граници на взаимодействие без ефект са 70% – 143%.
- в Проучване, проведено с комбинирана таблетка с фиксирани дози емтрицитабин/тенофовир алафенамид.
- г Чувствителен субстрат на CYP3A4.
- д Проучване, проведено с комбинирана таблетка с фиксирани дози елвитегравири/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид.
- е Проучване, проведено с комбинирана таблетка с фиксирани дози емтрицитабин/рилпивирин/тенофовир алафенамид.
- ж Основният циркулиращ нуклеозиден метаболит на софосбувир.
- з Проучване, проведено с тенофовир алафенамид 40 mg и емтрицитабин 200 mg.
- и Проучване, проведено с допълнителен воксилапревир 100 mg до постигане на експозициите на воксилапревир, очаквани при инфектирани с HCV пациенти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Неголям обем данни за бременни жени с експозиция на тенофовир алафенамид (за изхода от 300 до 1000 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Употребата на тенофовир алафенамид може да се обмисли по време на бременност, ако е необходимо.

Кърмене

Въз основа на публикуваните данни, тенофовир алафенамид и тенофовир се екскретират в кърмата в малки количества при жени, на които е приложен тенофовир алафенамид. Има недостатъчна информация за ефектите на тенофовир при новородени/кърмачета.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. По тази причина тенофовир алафенамид не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на тенофовир алафенамид върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на тенофовир алафенамид върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vemlidy повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че има съобщения за замаяност по време на лечението с тенофовир алафенамид.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Оценката на нежеланите реакции се основава на данни от клинично проучване и постмаркетингови данни. В сборни данни за безопасност от 2 контролирани проучвания фаза 3 (GS-US-320-0108 и GS-US-320-0110; съответно „проучване 108“ и „проучване 110“), най-често съобщаваните нежелани реакции при анализа на седмица 96 са били главоболие (12%), гадене (6%) и умора (6%). След седмица 96 пациентите или остават на тяхното първоначално заслепено лечение до седмица 144, или получават открито лечение с тенофовир алафенамид. Профилът на безопасност на тенофовир алафенамид е сходен при пациенти с вирусна супресия, преминаващи от тенофовир дизопроксил към тенофовир алафенамид в *проучване 108*,

проучване 110 и контролирано проучване фаза 3 GS-US-320-4018 („проучване 4018“). Наблюдавани са промени в лабораторните изследвания на липидите в тези проучвания след преминаване от тенофовир дизопроксил (вж. точка 5.1).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Посочените нежелани лекарствени реакции са били установени при тенофовир алафенамид при пациенти с хроничен хепатит В (таблица 2). Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системо-органични класове и честота въз основа на анализа на седмица 96. Честотите им се определят, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) или нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Таблица 2: Нежелани реакции, установени при тенофовир алафенамид

<i>Системо-органичен клас</i>	
Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Много чести	Главоболне
Чести	Замаяност
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Чести	Диария, повръщане, гадене, коремна болка, раздуване на корема, флатуленция
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Чести	Повишено ниво на ALT
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Чести	Обрив, пруритус
Нечести	Ангиоедем ¹ , уртикария ¹
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Чести	Артралгия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Чести	Умора

¹ Нежелана реакция, определена чрез постмаркетингово наблюдение на продукти, съдържащи тенофовир алафенамид.

В откритото проучване фаза 2 (GS-US-320-4035; „проучване 4035“) за оценка на ефикасността и безопасността на преминаване от друга антивирусна схема към тенофовир алафенамид при пациенти с вирусна супресия с инфекция с HBV са наблюдавани малки повишения на медианата на общия холестерол на гладно, директния липопротеин с ниска плътност (LDL) холестерол, липопротеин с висока плътност (HDL) холестерола и триглицеридите от изходното ниво до седмица 96 при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (част А, кохорта 1) и пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (част Б), което е в съответствие с промените, наблюдавани в проучвания 108 и 110. Малки понижения на медианата на общия холестерол, LDL-холестерола и триглицеридите са наблюдавани при пациенти с ESRD на хемодиализа в част А, кохорта 2, а малки повишения на медианата са наблюдавани при HDL-холестерола от изходното ниво до седмица 96. Медианата (Q1, Q3) на промяната от изходното ниво на седмица 96 на съотношението общ холестерол към HDL-холестерола е 0,1 (-0,4, 0,4) в групата с умерено или тежко бъбречно увреждане и -0,4 (-0,8,-0,1) при пациенти с ESRD на хемодиализа и 0,1 (-0,2, 0,4) при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане.

Метаболитни параметри

По време на терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта.

Специални популации

В проучване 4035 при пациенти с вирусна супресия с умерено до тежко бъбречно увреждане (eGFR по метода на Cockcroft-Gault 15 до 59 ml/min; част А, кохорта 1, N = 78), терминален стадий на бъбречна болест (ESRD) (eGFR < 15 ml/min) на хемодиализа (част А, кохорта 2, N = 15), и/или умерено до тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В или С при

скрининга или от анамнезата; част Б, N = 31), които са преминали от друга антивирусна схема към тенофовир алафенамид, не са идентифицирани допълнителни нежелани реакции към тенофовир алафенамид през седмица 96.

Педиатрична популация

Безопасността на тенофовир алафенамид е оценена при 88 инфектирани с HBV нелекувани и лекувани педиатрични пациенти на възраст от 12 до <18 години с телесно тегло ≥ 35 kg (група на тенофовир алафенамид N = 47, група на плацебо N = 23) и от 6 до <12 години с телесно тегло ≥ 25 kg (група на тенофовир алафенамид N = 12, група на плацебо N = 6) до седмица 24 в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване GS-US-320-1092 (*“Проучване 1092”*). След двойносляпата фаза пациентите преминават на открит тенофовир алафенамид на седмица 24. Профилът на безопасност на тенофовир алафенамид при педиатричните пациенти е сравним с този при възрастни. Намаляване на костната минерална плътност (КМП $\geq 4\%$) на лумбалния сегмент на гръбначния стълб и цяло тяло са съобщени при някои педиатрични пациенти на възраст 6 години и по-големи с телесно тегло най-малко 25 kg, които са получавали тенофовир алафенамид за период до 48 седмици (вж. точки 4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране, пациентът трябва да се следи за признаци на интоксикация (вж. точка 4.8).

Лечението при предозиране с тенофовир алафенамид се състои от общи поддържащи мерки, включително мониториране на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничния статус на пациента.

Тенофовир се отстранява ефективно чрез хемодиализа с коефициент на екстракция приблизително 54%. Не е известно дали тенофовир може да се отстрани чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение, нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза; АТС код: J05AF13.

Механизъм на действие

Тенофовир алафенамид е фосфоноамидатно предлекарство на тенофовир (аналог на 2'-дезоксаденозин монофосфат). Тенофовир алафенамид прониква в първичните хепатоцити чрез пасивна дифузия и чрез транспортерите на чернодробното захващане OATP1B1 и OATP1B3. Тенофовир алафенамид се хидролизира основно до образуване на тенофовир чрез карбоксилестераза 1 в първичните хепатоцити. Вътреклетъчният тенофовир впоследствие се фосфорилира до фармакологично активния метаболит тенофовир дифосфат. Тенофовир дифосфат инхибира репликацията на HBV чрез включване във вирусната ДНК чрез обратната транскриптаза на HBV, което води до прекъсване на ДНК веригата.

Тенофовир е със специфично действие спрямо HBV и HIV (HIV-1 и HIV-2). Тенофовир дифосфат е слаб инхибитор на ДНК полимеразите при бозайниците, които включват митохондриална ДНК полимераза γ и от проведените няколко изследвания, включващи анализи на митохондриална ДНК, няма доказателства за митохондриална токсичност *in vitro*.

Антивирусна активност

Антивирусната активност на тенофовир алафенамид срещу панел от клинични изолати на HBV, представители на генотипове А-Н, е оценена в HepG2 клетки. Стойностите на EC₅₀ (50% ефективна концентрация) за тенофовир алафенамид са в диапазон от 34,7 до 134,4 nM с обща средна стойност на EC₅₀ от 86,6 nM. Стойността на CC₅₀ (50% цитотоксична концентрация) в HepG2 клетките е >44 400 nM.

Резистентност

При пациенти, които са получавали тенофовир алафенамид, е направен секвенционен анализ на вдвоени генотипни данни за HBV изолати от изходно ниво и по време на лечението при пациентите, които са имали вирусологичен пробив (2 последователни визити с HBV ДНК ≥ 69 IU/ml, след като са имали стойности <69 IU/ml, или 1,0 log₁₀ или по-голямо увеличение на HBV ДНК от надир), или при пациентите с HBV ДНК ≥ 69 IU/ml на седмица 48 или седмица 96 или при преждевременно прекратяване на лечението през седмица 24 или след това.

При сборен анализ на пациенти, които са получавали тенофовир алафенамид в *проучване 108* и *проучване 110* на седмица 48 (N = 20) и седмица 96 (N = 72), в тези изолати не са установени субституции на аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир алафенамид (генотипни и фенотипни анализи).

При пациентите с вирусна супресия, получаващи тенофовир алафенамид след преминаване от лечение с тенофовир дизопроксил в *проучване 4018*, през 96 седмици на лечение с тенофовир алафенамид при един пациент в групата на тенофовир алафенамид-тенофовир алафенамид се наблюдава временно повишение на вирусния товар (едно посещение с HBV ДНК ≥ 69 IU/ml), а при един пациент в групата на тенофовир дизопроксил-тенофовир алафенамид се наблюдава вирусологичен пробив. Не са открити субституции на HBV аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир алафенамид или тенофовир дизопроксил, през 96 седмици на лечение.

При педиатричното *Проучване 1092*, 30 пациенти на възраст от 12 до <18 години и 9 пациенти на възраст от 6 до <12 години, получаващи тенофовир алафенамид, отговарят на критериите за анализ за резистентност на седмица 24. Не са открити субституции на HBV аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир алафенамид до 24 седмици на лечение. На седмица 48, 31 пациенти на възраст от 12 до <18 години и 12 пациенти на възраст от 6 до < 12 години, отговарят на критериите за анализ за резистентност (групата на тенофовир алафенамид и тази на плацебо преминават към групата на тенофовир алафенамид на седмица 24). Не са открити субституции на HBV аминокиселини, свързани с резистентност към тенофовир алафенамид до 48 седмици лечение.

Кръстосана резистентност

Антивирусната активност на тенофовир алафенамид е оценена срещу панел от изолати, съдържащи мутации на резистентност на нуклеозидните/нуклеотидните инхибитори на обратната транскриптаза, в HepG2 клетки. HBV изолатите, експресиращи субституциите rtV173L, rtL180M и rtM204V/I, свързани с резистентност към ламивудин, са останали чувствителни към тенофовир алафенамид (<2-кратна промяна в EC₅₀). HBV изолатите, експресиращи субституциите rtL180M, rtM204V, плюс rtT184G, rtS202G или rtM250V, свързани с резистентност към ентекавир са останали чувствителни към тенофовир алафенамид. HBV изолатите, експресиращи субституциите rtA181T, rtA181V или единичните субституции rtN236T, свързани с резистентност към адефовир, са останали чувствителни към тенофовир

алафенамид; HBV изолатите, експресиращи rtA181V плюс rtN236T обаче са показали понижена чувствителност към тенофовир алафенамид (3,7-кратна промяна в EC₅₀). Клиничната значимост на тези субституции не е известна.

Клинични данни

Ефикасността и безопасността на тенофовир алафенамид при пациенти с хроничен хепатит В се основават на данни от 48 и 96 седмици от две рандомизирани, двойнослепи, активно контролирани проучвания, *проучване 108* и *проучване 110*. Безопасността на тенофовир алафенамид се подкрепя също от сборни данни за пациентите в *проучвания 108* и *110*, които остават на заслепено лечение от седмица 96 до седмица 144, както и от тези за пациентите в откритата фаза на *проучвания 108* и *110* от седмица 96 до седмица 144 (N = 360 остават на тенофовир алафенамид; N = 180 преминават от тенофовир дизопроксил на тенофовир алафенамид на седмица 96).

В *проучване 108* HBeAg-отрицателни нелекувани и лекувани пациенти с компенсирана чернодробна функция са били рандомизирани в съотношение 2:1 да получават тенофовир алафенамид (25 mg; N = 285) веднъж дневно или тенофовир дизопроксил (245 mg; N = 140) веднъж дневно. Средната възраст на пациентите е била 46 години, 61% мъже, 72% азиатци, 25% от бялата раса, а 2% (8 пациенти) са чернокожи, 24%, 38% и 31% от пациентите са имали съответно HBV генотип В, С и D. 21% от пациентите са били вече лекувани (предходно лечение с перорални антивирусни средства, включително ентекавир (N = 41), ламивудин (N = 42), тенофовир дизопроксил (N = 21) или друго лекарство (N = 18)). На изходно ниво средната стойност на плазмена HBV ДНК е била 5,8 log₁₀ IU/ml, средната стойност на ALT в серума е била 94 U/l, а 9% от пациентите са имали анамнеза на цироза.

В *проучване 110* HBeAg-положителни нелекувани и лекувани пациенти с компенсирана чернодробна функция са били рандомизирани в съотношение 2:1 да получават тенофовир алафенамид (25 mg; N = 581) веднъж дневно или тенофовир дизопроксил (245 mg; N = 292) веднъж дневно. Средната възраст на пациентите е била 38 години, 64% са мъже, 82% азиатци, 17% от бялата раса, а <1% (5 пациенти) чернокожи. 17%, 52% и 23% от пациентите са имали съответно HBV генотип В, С и D. 26% от пациентите са били вече лекувани (предходно лечение с перорални антивирусни средства, включително адефовир (N = 42), ентекавир (N = 117), ламивудин (N = 84), телбивудин (N = 25), тенофовир дизопроксил (N = 70) или друго лекарство (N = 17)). На изходно ниво средната стойност на плазмена HBV ДНК е била 7,6 log₁₀ IU/ml, средната стойност на ALT в серума е била 120 U/l, а 7% от пациентите са имали анамнеза на цироза.

Първичната крайна точка за ефикасност и при двете проучвания е бил дялът от пациенти с плазмени нива на HBV ДНК под 29 IU/ml на седмица 48. Тенофовир алафенамид задоволява критериите за не по-малка ефикасност при постигане на HBV ДНК под 29 IU/ml в сравнение с тенофовир дизопроксил. Резултатите от лечението от *проучване 108* и *проучване 110* до седмица 48 са представени съответно в таблица 3 и таблица 4.

Таблица 3: HBV ДНК параметри за ефикасност през седмица 48^a

	<i>Проучване 108</i> (HBeAg-отрицателни)		<i>Проучване 110</i> (HBeAg-положителни)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV ДНК <29 IU/ml	94%	93%	64%	67%
Терапевтична разлика ^б	1,8% (95% ДИ = -3,6% до 7,2%)		-3,6% (95% ДИ = -9,8% до 2,6%)	
HBV ДНК ≥29 IU/ml	2%	3%	31%	30%
Исходни нива на HBV ДНК <7 log ₁₀ IU/ml ≥7 log ₁₀ IU/ml	96% (221/230) 85% (47/55)	92% (107/116) 96% (23/24)	НП	НП
Исходни нива на HBV ДНК <8 log ₁₀ IU/ml ≥8 log ₁₀ IU/ml	НП	НП	82% (254/309) 43% (117/272)	82% (123/150) 51% (72/142)
Нелекувани с нуклеозиди ^в Лекувани с нуклеозиди	94% (212/225) 93% (56/60)	93% (102/110) 93% (28/30)	68% (302/444) 50% (69/137)	70% (156/223) 57% (39/69)
Липса на вирусологични данни през седмица 48	4%	4%	5%	3%
Прекратен прием на проучваното лекарство поради липса на ефикасност	0	0	<1%	0
Прекратен прием на проучваното лекарство поради НС или смърт	1%	1%	1%	1%
Прекратен прием на проучваното лекарство по други причини ^г	2%	3%	3%	2%
Липсват данни от времевия период, но продължава прием на проучваното лекарство	<1%	1%	<1%	0

НП = неприложимо

TDF = тенофовир дизопроксил

TAF = тенофовир алафенамид

а Липсват данни = анализ на неуспеха.

б Коригирана според категориите на изходните плазмени нива на HBV ДНК и нивата на статус на пероралното антивирусно лечение.

в Нелекуваните пациенти са получили <12 седмици перорално антивирусно лечение с нуклеозиден или нуклеотиден аналог, включително тенофовир дизопроксил или тенофовир алафенамид.

г Включва пациенти, които са прекратили приема по причини, различни от нежелано събитие (НС), смърт или липса, или загуба на ефикасност, напр. оттегляне на съгласието за участие, загуба на контакт с пациента за контролно проследяване и др.

Таблица 4: Допълнителни HBV ДНК параметри за ефикасност през седмица 48^a

	<i>Проучване 108</i> (HBeAg-отрицателни)		<i>Проучване 110</i> (HBeAg-положителни)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
ALT				
Нормализирани нива на ALT (централна лаборатория) ^б	83%	75%	72%	67%
Нормализирани нива на (по AASDL) ^в	50%	32%	45%	36%
Серология				
Загуба на HBeAg/сероконверсия ^г	НП	НП	14%/10%	12%/8%
Загуба на HBsAg/сероконверсия	0/0	0/0	1%/1%	<1%/0

НП = неприложимо

TDF = тенофовир дизопроксил

TAF = тенофовир алафенамид

а Липсват данни = анализ на неуспеха.

- б Популацията, използвана за анализ за нормализиране на нивата на ALT, е включвала само пациенти с нива на ALT над горната граница на нормата (ГГН) според референтните стойности на централната лаборатория на изходно ниво. ГГН за ALT на централната лаборатория е следната: ≤ 43 U/l за мъже на възраст от 18 до < 69 години и ≤ 35 U/l за мъже ≥ 69 години; ≤ 34 U/l за жени на възраст от 18 до < 69 години и ≤ 32 U/l за жени ≥ 69 години.
- в Популацията, използвана за анализ за нормализиране на нивата на ALT, е включвала само пациенти с нива на ALT над ГГН според критериите от 2016 г. на Американската асоциация за изучаване на чернодробните заболявания (American Association of the Study of Liver Diseases, AASLD) (> 30 U/l мъже и > 19 U/l жени) на изходно ниво.
- г Популацията, използвана за серологичен анализ, е включвала само пациенти с положителен тест за антиген (HBeAg) и отрицателни за антитела (HBeAb) или с липсващи данни на изходно ниво.

Опит след 48 седмици в проучване 108 и проучване 110

През седмица 96 вирусната супресия, биохимичният и серологичният отговор са се запазили при продължаване на лечението с тенофовир алафенамид (вж. Таблица 5).

Таблица 5: HBV ДНК и допълнителни параметри за ефикасност през седмица 96

	Проучване 108 (HBeAg-отрицателни)		Проучване 110 (HBeAg-положителни)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV ДНК < 29 IU/ml	90%	91%	73%	75%
Изходни нива на HBV ДНК				
$< 7 \log_{10}$ IU/ml	90% (207/230)	91% (105/116)	НП	НП
$\geq 7 \log_{10}$ IU/ml	91% (50/55)	92% (22/24)		
Изходни нива на HBV ДНК				
$< 8 \log_{10}$ IU/ml	НП	НП	84% (260/309)	81% (121/150)
$\geq 8 \log_{10}$ IU/ml			60% (163/272)	68% (97/142)
Нелекувани с нуклеозиди ^б	90% (203/225)	92% (101/110)	75% (331/444)	75% (168/223)
Лекувани с нуклеозиди	90% (54/60)	87% (26/30)	67% (92/137)	72% (50/69)
ALT				
Нормализирани нива на ALT (централна лаборатория) ^в	81%	71%	75%	68%
Нормализирани нива на ALT (по AASLD) ^г	50%	40%	52%	42%
Серология				
HBeAg загуба/сероконверсия ^д	НП	НП	22%/18%	18%/12%
HBsAg загуба/сероконверсия	$< 1\%$ / $< 1\%$	0 / 0	1% / 1%	1% / 0

НП = неприложимо

TDF = тенофовир дизопроксил

TAF = тенофовир алафенамид

а Липсват данни = анализ на неуспеха.

б Нелекуваните пациенти са получили < 12 седмици перорално антивирусно лечение с нуклеозиден или нуклеотиден аналог, включително тенофовир дизопроксил или тенофовир алафенамид.

в Популацията, използвана за анализ за нормализиране на нивата на ALT, е включвала само пациенти с нива на ALT над ГГН според референтните стойности на централната лаборатория на изходно ниво. ГГН за ALT на централната лаборатория е следната: ≤ 43 U/l за мъже на възраст от 18 до < 69 години и ≤ 35 U/l за мъже ≥ 69 години; ≤ 34 U/l за жени на възраст от 18 до < 69 години и ≤ 32 U/l за жени ≥ 69 години.

г Популацията, използвана за анализ за нормализиране на нивата на ALT, е включвала само пациенти с нива на ALT над ГГН според критериите от 2016 г. на AASLD (> 30 U/l мъже и > 19 U/l жени) на изходно ниво.

д Популацията, използвана за серологичен анализ, е включвала само пациенти с положителен тест за антиген (HBeAg) и отрицателен за антитела (HBeAb) или с липсващи данни на изходно ниво.

Промяна в стойностите на костната минерална плътност в проучване 108 и проучване 110

И в двете проучвания тенофовир алафенамид е бил свързан с по-малко средно процентно намаляване на КМП (измерена чрез анализ с двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия [dual energy X ray absorptiometry, DXA] на бедрена кост и на лумбалния сегмент на гръбнака) в сравнение с тенофовир дизопроксил след 96 седмици лечение.

При пациентите, които остават на заслепено лечение след седмица 96, средната процентна промяна на КМП във всяка група на седмица 144 е сходна с тази на седмица 96. В откритата фаза на двете проучвания, средната процентна промяна на КМП от седмица 96 до седмица 144 при пациентите, които останат на тенофовир алафенамид, е +0,4% за лумбалния сегмент на гръбнака и -0,3% за цялата бедрена кост, спрямо +2,0% за лумбалния сегмент на гръбначния стълб и +0,9% за цялата бедрена кост при тези, които преминават от тенофовир дизопроксил на тенофовир алафенамид на седмица 96.

Промяна в стойностите на показателите за бъбречна функция в проучване 108 и проучване 110

И в двете проучвания тенофовир алафенамид е бил свързан с по-малки промени в показателите за безопасност по отношение на бъбреците (по-малка медиана на понижаване на стойностите на изчисления по Cockcroft-Gault CrCl и по-малки медиани на процентните увеличения на стойностите на съотношенията ретинол-свързващ протеин/креатинин и бета-2-микроглобулин/креатинин в урината) в сравнение с тенофовир дизопроксил след 96 седмици лечение (вж. също точка 4.4)

При пациентите, които остават на заслепено лечение след седмица 96 в проучвания 108 и 110, промяната от изходно ниво на стойностите на бъбречните лабораторни параметри във всяка група на седмица 144 е сходна с тази на седмица 96. В откритата фаза на проучвания 108 и 110 средната (SD) промяна в серумния креатинин от седмица 96 до седмица 144 е +0,002 (0,0924) mg/dl при пациентите, които остават на тенофовир алафенамид, спрямо 0,018 (0,0691) mg/dl при тези, които преминават от тенофовир дизопроксил на тенофовир алафенамид на седмица 96. В откритата фаза медианата на промяната на eGFR от седмица 96 до седмица 144 е -1,2 ml/min при пациентите, които остават на тенофовир алафенамид, спрямо +4,2 ml/min при пациентите, които преминават от тенофовир дизопроксил на тенофовир алафенамид на седмица 96.

Промяна в лабораторните изследвания на липидите в проучване 108 и проучване 110

При сборен анализ на проучвания 108 и 110 са наблюдавани промени на медианата на липидните показатели на гладно от изходното ниво до седмица 96 в двете терапевтични групи. При пациентите, които преминават към открит тенофовир алафенамид на седмица 96, промяната от двойносляпото изходно ниво при пациентите рандомизирани първоначално да получават тенофовир алафенамид и тенофовир дизопроксил на седмица 96 и седмица 144 на общия холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол, триглицеридите и съотношението общ холестерол към HDL-холестерола е представена в таблица 6. На седмица 96, края на двойносляпата фаза, са наблюдавани понижения на медианата на общия холестерол на гладно и HDL-холестерола, както и повишения на медианата на директния LDL-холестерол на гладно и триглицеридите в групата с тенофовир алафенамид, а в групата с тенофовир дизопроксил са наблюдавани понижения на медианата на всички показатели.

В откритата фаза на проучвания 108 и 110, в която участниците преминават към открит тенофовир алафенамид на седмица 96, липидните показатели на седмица 144 при пациентите, които остават на тенофовир алафенамид, са сходни с тези на седмица 96, а при пациентите, преминали от тенофовир дизопроксил на тенофовир алафенамид на седмица 96 се наблюдава повишение на медианата на общия холестерол на гладно, директния LDL-холестерол, HDL-холестерола и триглицеридите. В откритата фаза промяната на медианата (Q1, Q3) от седмица 96 до седмица 144 в съотношението на общия холестерол към HDL-холестерола е 0,0 (-0,2, 0,4) при пациентите, които остават на тенофовир алафенамид, и 0,2 (-0,2, 0,6) при пациентите, преминали от тенофовир дизопроксил на тенофовир алафенамид на седмица 96.

Таблица 6: Медиана на промяната, спрямо двойносляпото изходно ниво, на лабораторните изследвания на липидите на седмица 96 и седмица 144 при пациентите, които преминават към открит тенофовир алафенамид на седмица 96

	TAF-TAF (N = 360)		
	Двойносляпо изходно ниво	Седмица 96	Седмица 144
	Медиана (Q1, Q3) (mg/dl)	Медиана на промяната (Q1, Q3) (mg/dl)	Медиана на промяната (Q1, Q3) (mg/dl)
Общ холестерол (на гладно)	185 (166, 210)	0 (-18, 17)	0 (-16, 18)
HDL-холестерол (на гладно)	59 (49, 72)	-5 (-12, 1) ^a	-5 (-12, 2) ^b
LDL-холестерол (на гладно)	113 (95, 137)	6 (-8, 21) ^a	8 (-6, 24) ^b
Триглицериди (на гладно)	87 (67, 122)	8 (-12, 28) ^a	11 (-11, 40) ^b
Съотношение общ холестерол към HDL- холестерола	3,1 (2,6, 3,9)	0,2 (0,0, 0,6) ^a	0,3 (0,0, 0,7) ^b
	TDF-TAF (N = 180)		
	Двойносляпо изходно ниво	Седмица 96	Седмица 144
	Медиана (Q1, Q3) (mg/dl)	Медиана на промяната (Q1, Q3) (mg/dl)	Медиана на промяната (Q1, Q3) (mg/dl)
Общ холестерол (на гладно)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1) ^a	1 (-17, 20)
HDL-холестерол (на гладно)	61 (49, 72)	-12 (-19, -3) ^a	-8 (-15, -1) ^b
LDL-холестерол (на гладно)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8) ^a	9 (-5, 26) ^b
Триглицериди (на гладно)	89 (69, 114)	-11 (-31, 11) ^a	14 (-10, 43) ^b
Съотношение общ холестерол към HDL- холестерола	3,1 (2,5, 3,7)	0,2 (-0,1, 0,7) ^a	0,4 (0,0, 1,0) ^b

TAF = тенофовир алафенамид

TDF = тенофовир дизопроксил

^a Р-стойността е изчислена за промяната от двойносляпото изходно ниво на седмица 96 от знаково-ранговия тест на Wilcoxon и е статистически значима (p < 0,001).

^b Р-стойността е изчислена за промяната от двойносляпото изходно ниво на седмица 144 от знаково-ранговия тест на Wilcoxon и е статистически значима (p < 0,001).

Възрастни пациенти с вирусна супресия в проучване 4018

Ефикасността и безопасността на тенофовир алафенамид при възрастни пациенти с вирусна супресия с хроничен хепатит В са базирани на 48-седмични данни от рандомизирано, двойносляпо проучване с активна контрола – проучване 4018 (N = 243 на тенофовир алафенамид; N = 245 на тенофовир дизопроксил), включително данни за пациентите, участвали в откритата фаза на проучване 4018 от седмица 48 до седмица 96 (N = 235 остават на тенофовир алафенамид [TAF-TAF]; N = 237 преминават от тенофовир дизопроксил на тенофовир алафенамид на седмица 48 [TDF-TAF]).

В проучване 4018 са включени възрастни пациенти с вирусна супресия с хроничен хепатит В (N = 488), които преди това са били на поддържаща доза от 245 mg тенофовир дизопроксил веднъж дневно за поне 12 месеца, с HBV ДНК < долната граница на количествено определяне (lower limit of quantification, LLOQ), установено чрез изследване от местна лаборатория, за поне 12 седмици преди скрининга и HBV ДНК < 20 IU/ml при скрининга. Пациентите са стратифицирани по HBeAg статус (HBeAg-положителни или HBeAg-отрицателни) и възраст (≥ 50 или < 50 години) и са рандомизирани в съотношение 1:1 за преминаване на 25 mg тенофовир алафенамид (N = 243) или оставане на 245 mg тенофовир дизопроксил веднъж дневно (N = 245). Средната възраст е 51 години (22% са ≥ 60 години), 71% са мъже, 82% са азиатци, 14% са от бялата раса и 68% са HBeAg-отрицателни. На изходно ниво медианата на продължителността на предходното лечение с тенофовир дизопроксил е 220 и 224 седмици съответно в групите на тенофовир алафенамид и тенофовир дизопроксил. Предходното лечение

с антивирусни средства включва също интерферон (N = 63), ламивудин (N = 191), адефовир дипивоксил (N = 185), ентекавир (N = 99), телбивудин (N = 48) или други (N = 23). На изходно ниво средната серумна ALT е 27 U/l, медианата на eGFR по Cockcroft-Gault е 90,5 ml/min; 16% от пациентите са с анамнеза за цироза.

Първичната крайна точка за ефикасност е делът на пациентите с плазмени нива на HBV ДНК ≥ 20 IU/ml на седмица 48 (определено чрез модифициран алгоритъм Snapshot, дефиниран от Администрацията по храните и лекарствата (FDA) на САЩ). Допълнителните крайни точки за ефикасност включват дела на пациентите с нива на HBV ДНК <20 IU/ml, ALT в норма и ALT нормализирана, HBsAg загуба и сероконверсия, както и загуба на HBeAg и сероконверсия. Тенофовир алафенамид е неинфериорен при дела пациенти с HBV ДНК ≥ 20 IU/ml на седмица 48 в сравнение с тенофовир дизопроксил според оцененото чрез модифициран алгоритъм Snapshot, дефиниран от FDA на САЩ. Резултатите от лечението (HBV ДНК <20 IU/ml като липсваща = неуспех) на седмица 48 между терапевтичните групи са сходни в подгрупите по възраст, пол, раса, изходен HBeAg статус и ALT.

Резултатите от лечението в *проучване 4018* на седмица 48 и седмица 96 са представени в таблица 7 и таблица 8.

Таблица 7: HBV ДНК параметри за ефикасност на седмица 48^{а,б} и седмица 96^{б,в}

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	Седмица 48		Седмица 96	
HBV ДНК ≥ 20 IU/ml^{б,в,г}	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Разлика в лечението ^д	0,0% (95% CI = -1,9% до 2,0%)		0,0% (95% CI = -1,9% до 1,9%)	
HBV ДНК <20 IU/ml	234 (96,3%)	236 (96,3%)	230 (94,7%)	230 (93,9%)
Разлика в лечението ^д	0,0% (95% CI = -3,7% до 3,7%)		0,9% (95% CI = -3,5% до 5,2%)	
Липса на вирусологични данни	8 (3,3%)	8 (3,3%)	12 (4,9%)	14 (5,7%)
Прекратен прием на изпитваното лекарство поради НС или смърт и последни налични стойности на HBV ДНК <20 IU/ml	2 (0,8%)	0	3 (1,2%)	1 (0,4%)
Прекратяване на изпитваното лекарство по други причини ^е и последни налични стойности на HBV ДНК <20 IU/ml	6 (2,5%)	8 (3,3%)	7 (2,9%)	11 (4,5%)
Липсващи данни от времевия период, но продължаващ прием на изпитваното лекарство	0	0	2 (0,8%)	2 (0,8%)

TDF = тенофовир дизопроксил

TAF = тенофовир алафенамид

а Времевият период за седмица 48 е между ден 295 и 378 (включително).

б Според определеното чрез модифициран алгоритъм Snapshot, дефиниран от FDA на САЩ.

в Открита фаза, времевият период на седмица 96 е между ден 589 и 840 (включително).

г Нито един пациент не прекратява лечението поради липса на ефикасност.

д Коригирано по възрастови групи на изходно ниво (<50 , ≥ 50 години) и статуса относно HBeAg на изходно ниво

е Включва пациенти, които са прекратили участието си по причини, различни от НС, смърт или липса на ефикасност; напр. оттеглено съгласие, загубени в хода на проследяването и др.

Таблица 8: Допълнителни параметри за ефикасност на седмица 48 и седмица 96^а

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	Седмица 48		Седмица 96	
ALT				
ALT в норма (централна лаборатория)	89%	85%	88%	91%
ALT в норма (AASLD)	79%	75%	81%	87%
Нормализирана ALT (централна лаборатория) ^{б,в,г}	50%	37%	56%	79%
Нормализирана ALT (AASLD) ^{д,е,ж}	50%	26%	56%	74%

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	Седмица 48		Седмица 96	
Серология				
Загуба на HBeAg/сероконверсия ³	8%/3%	6%/0	18%/5%	9%/3%
Загуба на HBsAg/сероконверсия	0/0	2%/0	2%/1%	2%/< 1%

TDF = тенофовир дизопроксил

TAF = тенофовир алафенамид

а Липсва = анализ на неуспеха

б Популацията, използвана за анализ на нормализиране на ALT, включва само пациенти с ALT над горната граница на нормата (ГН) за диапазона на централната лаборатория (>43 U/l мъже 18 до <69 години и >35 U/l мъже ≥69 години; >34 U/l жени 18 до <69 години и >32 U/l жени ≥69 години) на изходно ниво.

в Дял на пациентите на седмица 48: TAF, 16/32; TDF, 7/19.

г Дял на пациентите на седмица 96: TAF, 18/32; TDF, 15/19.

д Популацията, използвана за анализ на нормализирането на ALT, включва само пациенти с ALT над ГН на критериите от 2018 г. на Американската асоциация за изучаване на чернодробните заболявания (AASLD) (35 U/l мъже и 25 U/l жени) на изходно ниво.

е Дял на пациентите на седмица 48: TAF, 26/52; TDF, 14/53.

ж Дял на пациентите на седмица 96: TAF, 29/52; TDF, 39/53

з Популацията, използвана за серологичен анализ, включва само пациенти с положителен резултат за антиген (HBeAg) и отрицателен резултат за анти тяло (HBeAb) или липсващ резултат на изходно ниво.

Промяна в костната минерална плътност (КМП) в проучване 4018

Средната процентна промяна на КМП от изходно ниво до седмица 48 според оцененото чрез DXA е +1,7% при тенофовир алафенамид в сравнение с -0,1% при тенофовир дизопроксил в лумбалния сегмент на гръбнака и +0,7% в сравнение с -0,5% за цялата бедрена кост.

Намаляване на КМП с повече от 3% в лумбалния сегмент на гръбнака са наблюдавани при 4% от пациентите на тенофовир алафенамид и 17% от пациентите на тенофовир дизопроксил на седмица 48. Намаляване на КМП с повече от 3% в цялата бедрена кост са наблюдавани при 2% от пациентите на тенофовир алафенамид и 12% от пациентите на тенофовир дизопроксил на седмица 48.

В откритата фаза средната промяна на КМП от изходното ниво до седмица 96 при пациентите, които остават на тенофовир алафенамид, е +2,3% на лумбалния отдел на гръбначния стълб и +1,2% на цялата бедрена кост в сравнение с +1,7% на лумбалния отдел и +0,2% на цялата бедрена кост при тези, които преминават от тенофовир дизопроксил на тенофовир алафенамид на седмица 48.

Промяна на бъбречните лабораторни показатели в проучване 4018

Медианата на промяната от изходно ниво до седмица 48 на eGFR по метода на Cockcroft-Gault е +2,2 ml на минута в групата на тенофовир алафенамид и -1,7 ml на минута при пациентите, получаващи тенофовир дизопроксил. На седмица 48 се наблюдава медиана на повишението спрямо изходно ниво на серумния креатинин сред пациентите, рандомизирани да продължат лечението с тенофовир дизопроксил (0,01 mg/dl) в сравнение с медианата на понижението от изходно ниво при пациентите, преминали на тенофовир алафенамид (-0,01 mg/dl).

В откритата фаза медианата на промяната на eGFR от изходното ниво до седмица 96 е 1,6 ml/min при пациентите, които остават на тенофовир алафенамид, в сравнение с +0,5 ml/min при пациентите, които преминават от тенофовир дизопроксил на тенофовир алафенамид на седмица 48. Медианата на промяната на серумния креатинин от изходното ниво до седмица 96 е -0,02 mg/dl при пациентите, които остават на тенофовир алафенамид, в сравнение с -0,01 mg/dl при пациентите, които преминават от тенофовир дизопроксил на тенофовир алафенамид на седмица 48.

Промяна в лабораторните изследвания на липидите в проучване 4018

Промяната от двойносляпото изходно ниво до седмица 48 и седмица 96 на общия холестерол, HDL-холестерола, LDL-холестерола, триглицеридите и съотношението общ холестерол към HDL-холестерол са представени в таблица 9.

Таблица 9: Медиана на промяната в лабораторните изследвания на липидите на седмица 48 и седмица 96

	TAF (N = 236)	TAF (N = 226)	TAF-TAF (N = 220)	TDF (N = 230)	TDF (N = 222)	TDF-TAF N = 219)
	Изходно ниво	Седмица 4 8	Седмица 96	Изходно ниво	Седмица 4 8	Седмица 96
	(Q1, Q3) (mg/dl)	Медиана на промяната ^a (Q1, Q3) (mg/dl)	Медиана на промяната (Q1, Q3) (mg/dl)	(Q1, Q3) (mg/dl)	Медиана на промяната ^a (Q1, Q3) (mg/dl)	Медиана на промяната (Q1, Q3) (mg/dl)
Общ холестерол (на гладно)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
HDL-холестерол (на гладно)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
LDL-холестерол (на гладно)	102 (87, 123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Триглицериди (на гладно) ^b	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Съотношение общ холестерол към HDL-холестерола	3,4 (2,9, 4,2)	0,2 (-0,1, 0,5)	0,0 (-0,3, 0,3)	3,4 (2,9, 4,2)	0,0 (-0,3, 0,3)	0,0 (-0,3, 0,3)

TDF = тенофовир дизопроксил

TAF = тенофовир алафенамид

а Р-стойността е изчислена за разликата между групите на TAF и TDF на седмица 48 от знаково-ранговия тест на Wilcoxon и е статистически значима ($p < 0,001$) за медианата на промяната (Q1, Q3) спрямо изходно ниво за общия холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол, триглицеридите и съотношението общ холестерол към HDL-холестерола.

б Броят на пациентите за триглицериди (на гладно) за групата на TAF е N = 235 на изходното ниво, N = 225 на седмица 48 и N = 218 за групата на TAF-TAF на седмица 96.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане, проучване 4035

Проучване 4035 е открито клинично проучване за оценка на ефикасността и безопасността на преминаване от друга антивирусна схема към тенофовир алафенамид при пациенти с вирусна супресия с инфекция с HBV. Част А на проучването включва пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (eGFR по метода на Cockcroft-Gault между 15 и 59 ml/min; кохорта 1, N = 78) или ESRD (eGFR по метода на Cockcroft-Gault < 15 ml/min) на хемодиализа (кохорта 2, N = 15). Част Б на проучването включва пациенти (N = 31) с умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В или С при скрининга или анамнеза за CPT скор ≥ 7 с какъвто и да е CPT скор ≤ 12 при скрининга).

Първичната крайна точка е делът на пациентите с HBV ДНК < 20 IU/ml на седмица 24.

Вторичните крайни точки за ефикасност на седмици 24 и 96 включват дела на пациентите с HBV ДНК < 20 IU/ml и откриване/неоткриване на таргета (т.е. < LLOD), делът на пациентите с биохимичен отговор (нормални стойности на ALT и нормализирани стойности на ALT), делът на пациентите със серологичен отговор (липса на HBsAg и сероконверсия до анти-HBs и загуба на HBeAg и сероконверсия до анти-HBe при HBeAg-положителни пациенти) и промяна от изходното ниво в CPT скор и скор по Модел за терминално чернодробно заболяване (Model for End Stage Liver Disease, MELD) при пациенти с чернодробно увреждане в част Б.

Възрастни пациенти с бъбречно увреждане в проучване 4035, част А

На изходното ниво 98% (91/93) от пациентите в част А са с HBV ДНК < 20 IU/ml и 66% (61/93) са с неоткриваемо ниво на HBV ДНК. Медианата на възрастта е 65 години, 74% са от мъжки пол, 77% са от азиатски произход, 16% са от бялата раса и 83% са HBeAg-отрицателни. Най-често използваните перорални антивирусни средства срещу HBV включват тенофовир дизопроксил (N = 58), ламивудин (N = 46), адефовир дипивоксил (N = 46) и ентекавир (N = 43). На изходното ниво 97% и 95% от пациентите са с ALT \leq ULN съответно въз основа на критериите на централна лаборатория и критериите от 2018 г. на AASLD; медианата на eGFR

по Cockcroft-Gault е 43,7 ml/min (45,7 ml/min в кохорта 1 и 7,32 ml/min в кохорта 2); а 34% от пациентите са с анамнеза на цироза.

Резултатите от лечението в *проучване 4035* на седмици 24 и 96 са представени в таблица 10.

Таблица 10: Параметри на ефикасност при пациенти с бъбречно увреждане на седмици 24 и 96

	Кохорта 1 ^а (N = 78)		Кохорта 2 ^б (N = 15)		Общо (N = 93)	
	Седмица 24	Седмица 96	Седмица 24	Седмица 96	Седмица 24	Седмица 96 ^г
HBV ДНК^в						
HBV ДНК < 20 IU/ml	76/78 (97,4%)	65/78 (83,3%)	15/15 (100,0%)	13/15 (86,7%)	91/93 (97,8%)	78/93 (83,9%)
ALT^в						
Нормални стойности на ALT (централна лаборатория)	72/78 (92,3%)	64/78 (82,1%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	86/93 (92,5%)	77/93 (82,8%)
Нормални стойности на ALT (AASLD) ^д	68/78 (87,2%)	58/78 (74,4%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	82/93 (88,2%)	71/93 (76,3%)

а. Част А, кохорта 1 включва пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане

б. Част А, кохорта 2 включва пациенти с ESRD на хемодиализа

в. Липсва = не са включени в анализа

г. Знаменателят включва 12 пациенти (11 за кохорта 1 и 1 за кохорта 2), които са прекратили окончателно лекарството по проучването.

д. Критерии от 2018 г. на Американската асоциация за изучаване на чернодробните заболявания (American Association of the Study of Liver Diseases, AASLD)

Възрастни пациенти с чернодробно увреждане в проучване 4035, част Б

На изходното ниво 100% (31/31) от пациентите в част Б са с изходна HBV ДНК < 20 IU/ml и 65% (20/31) са с неоткриваемо ниво на HBV ДНК. Медианата на възрастта е 57 години (19% ≥ 65 години), 68% са от мъжки пол, 81% са от азиатски произход, 13% са от бялата раса и 90% са HBeAg-отрицателни. Най-често използваните перорални антивирусни средства срещу HBV включват тенофовир дизопроксил (N = 21), ламивудин (N = 14), ентекавир (N = 14) и адефовир дипивоксил (N = 10). На изходното ниво 87% и 68% от пациентите са с ALT ≤ ULN съответно въз основа на критериите на централна лаборатория и критериите от 2018 г. на AASLD; медианата на eGFR по Cockcroft-Gault е 98,5 ml/min; 97% от пациентите са с анамнеза на цироза, медианата (диапазон) на CPT скората е 6 (5 – 10), а медианата (диапазон) на MELD скората е 10 (6 – 17).

Резултатите от лечението в *проучване 4035*, част Б на седмици 24 и 96 са представени в таблица 11.

Таблица 11: Параметри на ефикасност при пациенти с чернодробно увреждане на седмици 24 и 96

	Част Б (N = 31)	
	Седмица 24	Седмица 96 ^б
HBV ДНК^а		
HBV ДНК < 20 IU/ml	31/31 (100,0%)	24/31 (77,4%)
ALT^а		
Нормални стойности на ALT (централна лаборатория)	26/31 (83,9%)	22/31 (71,0%)
Нормални стойности на ALT (AASLD) ^б	25/31 (80,6%)	18/31 (58,1%)
CPT и MELD резултат		
Средна промяна от изходното ниво на CPT резултата (SD)	0 (1,1)	0 (1,2)

	Част Б (N = 31)	
	Седмица 24	Седмица 96 ^б
Средна промяна от изходното ниво на MELD резултата (SD)	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;

MELD = Модел за терминално чернодробно заболяване

а. Липсва = не са включени в анализа

б. Знаменателят включва 6 пациенти, които прекратяват окончателно лекарството по проучването

в. Критерии от 2018 г. на Американската асоциация за изучаване на чернодробните заболявания (American Association of the Study of Liver Diseases, AASLD)

Промени в липидните лабораторни показатели в проучване 4035

Малките повишения на медианата от изходното ниво до седмица 24 и седмица 96 на общия холестерол, HDL-холестерола, LDL-холестерола, триглицеридите и съотношението на общия холестерол към HDL-холестерола при пациентите с бъбречно или чернодробно увреждане са консистентни при сравнение с резултатите, наблюдавани при други проучвания, включващи преминаване към тенофовир алафенамид (вж. точка 5.1 за проучвания 108, 110 и 4018), а понижения от изходното ниво на общия холестерол, LDL-холестерола, триглицеридите и съотношението на общия холестерол към HDL-холестерола са наблюдавани при пациенти с ESRD на хемодиализа на седмица 24 и седмица 96.

Педиатрична популация

В *Проучване 1092* ефикасността и безопасността на тенофовир алафенамид са оценени в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при нелекувани и лекувани пациенти, инфектирани с HBV, на възраст от 12 до < 18 години с тегло ≥ 35 kg (коhorta 1; N = 47 на тенофовир алафенамид, N = 23 на плацебо), и от 6 до < 12 години с тегло ≥ 25 kg (коhorta 2 група 1; N = 12 на тенофовир алафенамид, N = 6 на плацебо). Пациентите са рандомизирани да получават тенофовир алафенамид или съответстващо плацебо веднъж дневно. Изходните демографски данни и характеристиките на HBV заболяването са сравними между двете терапевтични рамена; 58% са мъже, 66% са от азиатски произход и 25% са от бялата раса; съответно 7%, 23%, 24% и 44% са с HBV генотип А, В, С и D. Общо 99% са положителни за HBeAg. На изходното ниво медианата на HBV ДНК е $8,1 \log_{10}$ IU/ml, средната ALT е 107 U/l, медианата на HBsAg е $4,5 \log_{10}$ IU/ml. Предходното лечение включва перорални антивирусни средства (23%), включително ентекавир (N = 10), ламивудин (N = 12) и тенофовир дизопроксил (N = 3) и/или интерферони (15%). След получаване на двойносляпото лечение за 24 седмици (тенофовир алафенамид или плацебо) пациентите преминават без прекъсване на лечение с открит тенофовир алафенамид.

Първичната крайна точка за ефикасност е делът на участниците с HBV ДНК в плазмата <20 IU/ml на седмица 24. Допълнителните крайни точки за безопасност включват промяна от изходното ниво в HBV ДНК и ALT, нормализирането на ALT, загубата на HBeAg и сероконверсия.

Резултатите от лечението в *Проучване 1092* на седмица 24 и седмица 48 са представени в таблица 12 и таблица 13.

Таблица 12: Параметри за ефикасност за педиатрични пациенти на седмица 24

	ТАФ			Плацебо		
	Кохорта 1 (N = 47)	Кохорта 2 Група 1 (N = 12)	Общо (N = 59)	Кохорта 1 (N = 23)	Кохорта 2 Група 1 (N = 6)	Общо (N = 29)
HBV ДНК						
HBV ДНК < 20 IU/ml ^a	10/47 (21%)	1/12 (8%)	11/59 (19%)	0/23 (0%)	0/6 (0%)	0/29 (0%)
Средна (SD) промяна от изходното ниво на HBV ДНК (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						
Медиана (Q1, Q3) на промяната от изходното ниво на ALT (U/L)	-32,0 (-63,0, -13,0)	-29,0 (-81,0, -5,5)	-32,0 (-65,0, -7,0)	1,0 (-10,0, 25,0)	-12,0 (-22,0, -2,0)	-2,5 (-15,0, 22,0)
Нормализирана ALT (централна лаборатория) ^{a,б}	28/42 (67%)	7/10 (70%)	35/52 (67%)	1/21 (5%)	0/6	1/27 (4%)
Нормализирана ALT (AASLD) ^{a,в,г}	20/46 (44%)	5/10 (50%)	25/56 (45%)	0/22	0/6	0/28 (0%)
Серология^д						
Загуба на HBeAg и сероконверсия ^{a,е}	3/46 (7%)	1/12 (8%)	4/58 (7%)	1/23 (4%)	0/6 (0%)	1/29 (3%)

ТАФ = тенофовир алафенамид

а. Липсва = Неуспех (при анализа)

б. Популацията, използвана за анализ на нормализирането на ALT, включва само пациенти с ALT над ULN на диапазона на централната лаборатория на изходното ниво. ULN на централната лаборатория за ALT са, както следва: 34 U/l за момчета на възраст 2 или повече години или момчета на възраст от 1-9 години и 43 U/l за момчета на възраст над 9 години.

в. Популацията, използвана за анализа на нормализирането на ALT, включва само пациенти с ALT над ULN на AASLD критерия (30 U/l за момчета и момчета въз основа на диапазона за педиатрични участници) на изходното ниво.

г. Критерии на Американската асоциация за изучаване на чернодробните заболявания (American Association of the Study of Liver Diseases, AASLD).

д. Никой от пациентите, в която и да е група, няма загуба на HBsAg или сероконверсия на седмица 24.

е. Популацията, използвана за серологичен анализ, включва само пациенти с положителен резултат за антиген (HBeAg) и отрицателен резултат за анти тяло (HBeAb) или липсващ резултат на изходното ниво.

Таблица 13: Параметри за ефикасност за педиатрични пациенти на седмица 48

	TAF			Преминаване от плацебо на TAF		
	Кохорта 1 (N = 47)	Кохорта 2 Група 1 (N = 12)	Общо (N = 59)	Кохорта 1 (N = 23)	Кохорта 2 Група 1 (N = 6)	Общо (N = 29)
HBV ДНК						
HBV ДНК < 20 IU/ml ^a	19/47 (40%)	3/12 (25%)	22/59 (37%)	5/23 (22%)	1/6 (17%)	6/29 (21%)
Средна (SD) промяна от изходното ниво на HBV ДНК (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						
Медиана (Q1, Q3) на промяната от изходното ниво на ALT (U/L)	-38,0 (-70,0, -12,0)	-30,0 (-82,0, -2,5)	-37,0 (-70,0, -8,0)	-26,0 (-55,0, -9,0)	-30,5 (-53,0, -12,0)	-26 (-54,0, -12,0)
Нормализирана ALT (централна лаборатория) ^{a,б}	33/42 (79%)	7/10 (70%)	40/52 (77%)	13/21 (62%)	4/6 (67%)	17/27 (63%)
Нормализирана ALT (AASLD) ^{a,в,г}	25/46 (54%)	5/10 (50%)	30/56 (54%)	9/22 (41%)	2/6 (33%)	11/28 (39%)
Серология^а						
Загуба на HBeAg и сероконверсия ^{a,е}	7/46 (15%)	3/12 (25%)	10/58 (17%)	2/23 (9%)	0/6 (0%)	2/29 (7%)

TAF = тенофовир алафенамид

а. Липсва = Неуспех (при анализа)

б. Популацията, използвана за анализ на нормализирането на ALT, включва само пациенти с ALT над ULN на диапазона на централната лаборатория на изходното ниво. ULN на централната лаборатория за ALT са, както следва: 34 U/l за момчета на възраст 2 или повече години или момчета на възраст от 1-9 години и 43 U/l за мъже на възраст над 9 години.

в. Популацията, използвана за анализа на нормализирането на ALT, включва само пациенти с ALT над ULN на AASLD критерия (30 U/l за момчета и момчета въз основа на диапазона за педиатрични участници) на изходното ниво.

г. Критерии на Американската асоциация за изучаване на чернодробните заболявания (American Association of the Study of Liver Diseases, AASLD).

д. Никой от пациентите в която и да е група няма загуба на HBeAg или сероконверсия на седмица 48.

е. Популацията, използвана за серологичен анализ, включва само пациенти с положителен резултат за антиген (HBeAg) и отрицателен резултат за анти тяло (HBeAb) или липсващ резултат на изходното ниво.

Промени в костната минерална плътност в Проучване 1092

При пациентите, лекувани с тенофовир алафенамид и плацебо, средното процентно повишение на КМП от изходното ниво на седмица 24 е съответно +1,6% (N = 48) и +1,9% (N = 23) за лумбалния сегмент на гръбначния стълб и +1,9% (N = 50) и +2,0% (N = 23) за цяло тяло. На седмица 24 средните промени от изходните КМП Z-скорове са съответно +0,01 и -0,07 за лумбалния сегмент на гръбначния стълб, и -0,04 и -0,04 за цяло тяло за групите на тенофовир алафенамид и плацебо.

В откритата фаза средното процентно повишение на КМП от изходното ниво на седмица 48 за лумбалния сегмент на гръбначния стълб и цяло тяло е +3,8% (N = 52) и +3,0% (N = 54) при пациентите, които остават на тенофовир алафенамид, в сравнение с +2,8% (N = 27) и +3,7% (N = 27) при тези, които преминават от плацебо на тенофовир алафенамид на седмица 24. На седмица 48 средните промени от изходните КМП-Z скорове за лумбалния сегмент на гръбначния стълб и цяло тяло за съответно -0,05 и -0,15 за пациентите, които остават на тенофовир алафенамид, в сравнение с -0,12 и -0,07 за тези, които преминават на тенофовир алафенамид.

Намаляване на КМП с 4% или повече в лумбалния сегмент на гръбначния стълб и цяло тяло на седмица 24 и седмица 48 са представени в таблица 14.

Таблица 14: Намаляване на костната минерална плътност с 4% или повече при педиатрични пациенти на седмица 24 и 48 (набор за анализ цяло тяло/лумбален сегмент на гръбначния стълб DXA)

	TAF			Преминаване от плацебо на TAF		
	Кохорта 1 (N = 44 ^a)	Кохорта 2 Група 1 (N = 12)	Общо (N = 56)	Кохорта 1 (N = 21)	Кохорта 2 Група 1 (N = 6)	Общо (N = 27)
Седмица 24						
Цяло тяло най-малко 4% намаление ^b	0/39	1/11 (9,1%)	1/50 (2,0%)	0/18	0/5	0/23
Лумбалния сегмент на гръбначния стълб най-малко 4% намаление ^b	0/37	3/11 (27,3%)	3/48 (6,3%)	0/18	0/5	0/23
Седмица 48						
Цяло тяло най-малко 4% намаление ^b	1/42 (2,4%)	0/12	1/54 (1,9%)	1/21 (4,8%)	0/6	1/27 (3,7%)
Лумбалния сегмент на гръбначния стълб най-малко 4% намаление ^b	0/40	2/12 (16,7%)	2/52 (3,8%)	0/21	1/6 (16,7%)	1/27 (3,7%)

TAF = тенофовир алафенамид

Знаменателят е броят на пациентите с налични стойности след изходното ниво.

- N = 42 за групата за анализ на DXA на гръбначен стълб в кохорта 1 TAF
- Само пациенти с налични данни за костна минерална плътност на цяло тяло на изходното ниво са включени в групата за анализ на DXA на цяло тяло.
- Само пациенти с налични данни за костна минерална плътност на гръбначен стълб на изходното ниво са включени в групата за анализ на DXA на гръбначен стълб.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на гладно тенофовир алафенамид при възрастни пациенти с хроничен хепатит В пикови плазмени концентрации на тенофовир алафенамид са били наблюдавани приблизително 0,48 часа след приемане на дозата. На базата на популяционен фармакокинетичен анализ фаза 3 при пациенти с хроничен хепатит В, средните стойности на AUC₀₋₂₄ в стационарно състояние за тенофовир алафенамид (N = 698) и тенофовир (N = 856) са били съответно 0,22 µg•h/ml и 0,32 µg•h/ml. Стойностите на C_{max} в стационарно състояние за тенофовир алафенамид и тенофовир са били съответно 0,18 и 0,02 µg/ml. В сравнение с приема на гладно, прилагането на единична доза тенофовир алафенамид с храна с високо съдържание на мазнини е довело до 65% увеличение на експозицията на тенофовир алафенамид.

Разпределение

Свързването на тенофовир алафенамид с човешките плазмени протеини в проби, взети по време на клинични проучвания, е било приблизително 80%. Свързването на тенофовир с човешките плазмени протеини е по-малко от 0,7% и е независимо от концентрацията в диапазона 0,01 – 25 µg/ml.

Биотрансформация

Метаболизмът е основен път за елиминиране за тенофовир алафенамид при хора, осигуряващ елиминиране на >80% от пероралната доза. *In vitro* проучвания са показали, че тенофовир алафенамид се метаболизира до тенофовир (основен метаболит) от карбоксилестераза-1 в хепатоцити и от катепсин А в мононуклеарни клетки от периферна кръв (PBMCs) и макрофаги. *In vivo* тенофовир алафенамид се хидролизира в клетките, като образува тенофовир (основен метаболит), който се фосфорилира до активния метаболит тенофовир дифосфат.

In vitro тенофовир алафенамид не се метаболизира от CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6. Тенофовир алафенамид се метаболизира в минимална степен от CYP3A4.

Елиминиране

Бъбречната екскреция на непроменен тенофовир алафенамид е второстепенен път, като в урината се елиминира <1% от дозата. Тенофовир алафенамид се елиминира основно след метаболизъм до тенофовир. Тенофовир алафенамид и тенофовир имат медиана на плазмен полуживот съответно 0,51 и 32,37 часа. Тенофовир се елиминира от организма чрез бъбреците посредством гломерулна филтрация и активна тубулна секреция.

Линейност/нелинейност:

Експозицията на тенофовир алафенамид е пропорционална на дозата в дозовия интервал от 8 до 125 mg.

Фармакокинетика при специални популации

Възраст, пол и етническа принадлежност

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката, свързани с възрастта или етническата принадлежност. Разликите във фармакокинетиката, свързани с пола, не са счетени за клинично значими.

Чернодробно увреждане

При пациенти с тежко чернодробно увреждане общите плазмени концентрации на тенофовир алафенамид и тенофовир са по-ниски от тези, наблюдавани при пациенти с нормална чернодробна функция. При коригиране за свързване с плазмените протеини плазмената концентрация на несвързан (свободен) тенофовир алафенамид при тежко чернодробно увреждане е подобна на тази при нормална чернодробна функция.

Бъбречно увреждане

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на тенофовир алафенамид или тенофовир между здрави пациенти и пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислен CrCl >15 ml/min, но <30 ml/min) в проучвания на тенофовир алафенамид (таблица 15).

Експозициите на тенофовир при пациенти с ESRD (изчислен креатининов клирънс < 15 ml/min) на хронична хемодиализа, които получават тенофовир алафенамид (N = 5) са значително по-високи, отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция (таблица 15). Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на тенофовир алафенамид при пациенти с ESRD на хронична хемодиализа при сравнение с тези с нормална бъбречна функция.

Таблица 15: Фармакокинетика на тенофовир алафенамид и неговия метаболит тенофовир при пациенти с бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция

	AUC (mcg·час на ml) Средно (CV%)		
	Нормална бъбречна функция ≥90 ml в минута (N = 13) ^б	Тежко бъбречно увреждане 15–29 ml в минута (N = 14) ^б	ESRD на хемодиализа <15 ml в минута (N = 5) ^в
Изчислен креатининов клирънс ^а			
Тенофовир алафенамид	0,27 (49,2) ^г	0,51 (47,3) ^г	0,30 (26,7) ^д
Тенофовир	0,34 (27,2) ^г	2,07 (47,1) ^г	18,8 (30,4) ^е

CV = коефициент на вариация

а По метода на Cockcroft-Gault.

- б ФК, оценена при единична доза тенофовир алафенамид 25 mg при пациенти с нормална бъбречна функция и при пациенти с тежко бъбречно увреждане в проучване GS-US-120-0108.
- в ФК, оценена преди хемодиализа след приложение на многократни дози тенофовир алафенамид 25 mg при 5 пациенти, инфектирани с HBV, в проучване GS-US-320-4035. Тези пациенти са с медиана на изходните стойности на eGFR по Cockcroft-Gault от 7,2 ml/min (диапазон 4,8 до 12,0).
- г AUC_{inf} .
- д AUC_{last}
- е AUC_{tau} .

Педиатрична популация

Фармакокинетиката в стационарно състояние на тенофовир алафенамид и неговия метаболит тенофовир са оценени при HBV-инфектирани педиатрични пациенти на възраст от 12 до <18 години с телесно тегло ≥ 35 kg и от 6 до <12 години с телесно тегло ≥ 25 kg (таблица 16).

Таблица 16: Фармакокинетика на тенофовир алафенамид и неговия метаболит тенофовир при педиатрични пациенти на възраст от 6 до < 18 години и възрастни

Параметър Средно (CV%)	Възраст от 6 до <12 години и тегло ≥ 25 kg ^a		Възраст от 12 до <18 години и тегло ≥ 35 kg ^a		Възрастни ^б	
	TAF	Тенофовир	TAF	Тенофовир	TAF	Тенофовир
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	0,185 (77,7)	0,017 (19,7)	0,169 (80,9)	0,015 (27,4)	0,178 (53,4)	0,017 (35,2)
AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	0,206 (61,3)	0,298 (23,1)	0,215 (91,3)	0,251 (23,6)	0,216 (66,6)	0,322 (31,5)
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	NA	0,010 (29,5)	NA	0,009 (25,6)	NA	0,011 (33,0)

CV = коефициент на вариация; TAF= тенофовир алафенамид; NA = неприложимо

а. Популационни ФК параметри, получени от *Проучване 1092* (от 6 до < 12 години и с тегло ≥ 25 kg, N = 12; от 12 до <18 години и тегло ≥ 35 kg, N = 47).

б. Популационни ФК параметри, получени от *Проучване 108 и 110* (TAF: N = 698, тенофовир = 856).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните проучвания на тенофовир алафенамид при плъхове и кучета показват, че костите и бъбреците са основните таргетни органи за токсичност. Токсичността по отношение на костите е наблюдавана като понижена КМП при плъхове и кучета при експозиции на тенофовир най-малко четири пъти по-високи от очакваните след приложение на тенофовир алафенамид. Минимална инфилтрация с хистоцити е била налична в окото при кучета при експозиции на тенофовир алафенамид и тенофовир приблизително съответно 4 и 17 пъти по-високи, спрямо очакваните след приложение на тенофовир алафенамид.

Тенофовир алафенамид не е показал мутагенност или кластогенност при конвенционални тестове за генотоксичност.

Проучвания за карциногенност и едно пери- и постнатално проучване при плъхове са проведени само с тенофовир дизопроксил, тъй като при плъхове и мишки има по-ниска експозиция на тенофовир след приложение на тенофовир алафенамид в сравнение с тенофовир дизопроксил. Конвенционалните проучвания за карциногенен потенциал при тенофовир дизопроксил (под формата на фумарат) и за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при тенофовир дизопроксил (под формата на фумарат) или тенофовир алафенамид не показват особен риск за хората. Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. Тенофовир дизопроксил обаче намалява индекса на жизнеспособност и телесното тегло на малките в едно проучване за пери- и постнатална токсичност при токсични дози за майката. Едно дългосрочно проучване за карциногенност при перорално приложение при мишки показва ниска честота на дуоденални тумори, вероятно свързани с високите локални концентрации в стомашно-чревния тракт при високата доза от 600 mg/kg/ден. Механизмът на образуване на тумори при мишки и потенциалната значимост при хора не са сигурни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460(i))
Кроскармелоза натрий (E468)
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (E1521)
Талк (E553b)
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца капачка на винт от полипропилен, с покритие от индукционно запечатано алуминиево фолио. Всяка бутилка съдържа сушител силикагел и полиестерен тампон.

Предлагат се следните видове опаковки: картонени опаковки от 1 бутилка с 30 филмирани таблетки и картонени опаковки с 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1154/001

EU/1/16/1154/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09 януари 2017 г.

Дата на последно подновяване: 16 Декември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАНИИ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vemlidy 25 mg филмирани таблетки
тенофовир алафенамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа тенофовир алафенамид фумарат, еквивалентен на 25 mg тенофовир алафенамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. **За повече информация вижте листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Не гълтайте сушителя.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте опаковката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1154/001 30 филмирани таблетки
EU/1/16/1154/002 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Vemlidy [само върху вторичната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Vemlidy 25 mg филмирани таблетки тенофовир алафенамид (tenofovir alafenamide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vemlidy и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vemlidy
3. Как да приемате Vemlidy
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vemlidy
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Ако Vemlidy е предписан за Вашето дете, обърнете внимание, че цялата информация в тази листовка е адресирана до Вашето дете (в този случай четете „Вашето дете“ вместо „Вие“).

1. Какво представлява Vemlidy и за какво се използва

Vemlidy съдържа активното вещество *тенофовир алафенамид*. Това е *антивирусно лекарство*, познато като *нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза* (НИОТ).

Vemlidy се използва за **лечение на хроничен хепатит В** при възрастни и деца на възраст 6 и повече години, които са с телесно тегло над 25 kg. Хепатит В е инфекциозно заболяване, което засяга черния дроб, и се причинява от вируса на хепатит В. При пациентите с хепатит В това лекарство контролира инфекцията, като спира размножаването на вируса.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vemlidy

Не приемайте Vemlidy

- **ако сте алергични** към тенофовир алафенамид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

→ Ако това се отнася до Вас, **не вземайте Vemlidy и незабавно съобщете на Вашия лекар.**

Предупреждения и предпазни мерки

- **Внимавайте да не заразите други хора с хепатит В.** Дори когато приемате това лекарство, все още можете да заразите други хора. Това лекарство не намалява риска от предаване на хепатит В на други хора чрез полов контакт или заразяване по кръвен път. Трябва да продължите да вземате подходящи предпазни мерки, за да избегнете това. Обсъдете с Вашия лекар мерките, които трябва да вземате, за да не заразите други хора.

- **Информирайте Вашия лекар, ако в миналото сте имали чернодробно заболяване.** Рискът от тежки и потенциално фатални чернодробни усложнения е повишен при пациенти с чернодробно заболяване, които са на лечение с антивирусни лекарства. Може да е необходимо Вашият лекар да Ви прави кръвни изследвания, за да следи чернодробната Ви функция.
- **Говорете с Вашия лекар, ако сте имали или имате бъбречно заболяване, или ако сте имали резултати от изследвания, които показват проблеми с бъбреците, преди или по време на лечението.** Вашият лекар може да назначава кръвни изследвания или изследвания на урината преди започване и по време на лечението с Vemlidy, за да проверява бъбречната Ви функция.
- **Говорете с Вашия лекар, ако имате също хепатит С или D.** Това лекарство не е проучено при пациенти, които имат хепатит С или D, така добре, както при пациенти с хепатит В.
- **Говорете с Вашия лекар, ако имате също ХИВ.** Ако не сте сигурни дали имате ХИВ, Вашият лекар трябва да назначи изследване за ХИВ преди да започнете да приемате това лекарство за хепатит В.

→ Ако някое от следните се отнася за Вас, **говорете с Вашия лекар, преди да приемате Vemlidy.**

Има вероятност да имате бъбречни проблеми, ако приемате Vemlidy продължително време (вижте *Предупреждения и предпазни мерки*).

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 6-годишна възраст или с телесно тегло под 25 kg. При деца под 6-годишна възраст или с телесно тегло под 25 kg то не е проучено.

Проблеми с костите. Съобщава се за загуба на костна маса при някои деца, които получават Vemlidy. Ефектите върху дългосрочното костно здраве и риска от счупвания в бъдеще при деца са неясни. Вашият лекар ще проследява този възможен риск. Кажете на Вашия лекар, ако получите болка в костите или счупвания.

Други лекарства и Vemlidy

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Vemlidy може да взаимодейства с други лекарства. Това може да доведе до промяна в количеството на Vemlidy или на другите лекарства в кръвта Ви. Това може да попречи на правилното действие на лекарствата, които приемате, или да влоши някои от нежеланите лекарствени реакции.

Лекарства, използвани за лечение на инфекция с хепатит В

Не трябва да приемате това лекарство заедно с други лекарства, които съдържат:

- **тенофовир алафенамид**
- **тенофовир дизопроксил**
- **адефовир дипивоксил**

Други видове лекарства

Информирайте Вашия лекар, ако приемате:

- **антибиотици**, използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза, които съдържат:
 - рифабутин, рифампицин или рифапентин
- **антивирусни лекарства, използвани за лечение на ХИВ**, като:
 - дарунавир, лопинавир или атазанавир, подсилени с ритонавир или кобицистат

- **антиконвулсанти**, използвани за лечение на епилепсия, като:
 - карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал или фенитоин
- **билкови лекарства**, използвани за лечение на депресия и тревожност, които съдържат:
 - жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)
- **противогъбични лекарства**, използвани за лечение на гъбични инфекции, които съдържат:
 - кетоконазол или итраконазол

→ **Информирайте Вашия лекар, ако приемате тези или някакви други лекарства.**

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Ако забременеете, незабавно информирайте Вашия лекар.
- **Не кърмете по време на лечение с Vemlidy.** Препоръчва се да не кърмите, за да не предадете тенофовир алафенамид или тенофовир на бебето чрез кърмата.

Шофиране и работа с машини

Vemlidy може да причини замаяност. Ако се почувствате замаяни, докато приемате Vemlidy, не шофирайте и не работете с инструменти или машини.

Vemlidy съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Vemlidy съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Vemlidy

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е **една таблетка веднъж дневно с храна**. Най-добре е Vemlidy да се приема с храна за достигане на правилните нива на активното вещество в организма Ви. Лечението трябва да продължи толкова дълго, колкото Ви е препоръчал Вашият лекар. Обикновено е за период от най-малко 6 до 12 месеца и може да продължи много години.

Ако сте приели повече от необходимата доза Vemlidy

Ако по случайност сте приели повече от препоръчителната доза Vemlidy, може да сте с повишен риск от развитие на възможни нежелани реакции вследствие на това лекарство (вж. точка 4, *Възможни нежелани реакции*).

Незабавно се свържете с Вашия лекар или най-близкия център за спешна помощ. Носете бутилката с таблетките със себе си, за да можете лесно да обясните какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Vemlidy

Важно е да не пропускате доза. Ако обаче пропуснете доза, пресметнете колко време е изминало, откакто сте приели последната доза.

- **Ако са изминали по-малко от 18 часа** от времето, когато е трябвало да приемете Vemlidy, приемете доза възможно най-скоро, а след това приемете следващата доза по обичайното време.
- **Ако са изминали повече от 18 часа** от времето, когато е трябвало да приемете Vemlidy, тогава не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза по обичайното време. **Не вземайте двойна доза**, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако повърнете до един час след като сте приели Vemlidy, приемете още една таблетка. Не трябва да приемате друга таблетка, ако повърнете след повече от 1 час, след като сте приели Vemlidy.

Ако спрете приема на Vemlidy

Не спирайте да приемате Vemlidy, без да сте се посъветвали с Вашия лекар. Спирането на Вашето лечение с Vemlidy може да влоши хепатит В. При някои пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза това може да е животозастрашаващо. Ако спрете да приемате това лекарство, ще трябва да Ви бъдат правени редовни медицински прегледи и кръвни изследвания в продължение на няколко месеца, за да се следи състоянието на хепатит В инфекцията.

- **Разговаряйте с Вашия лекар**, преди да спрете да приемате това лекарство по каквато и да е причина, особено ако сте получили някакви нежелани реакции или имате някакво друго заболяване.
- **Незабавно информирайте Вашия лекар** за всякакви нови или необичайни симптоми след спиране на лечението, особено симптоми, които свързвате с хепатит В инфекция.
- **Разговаряйте с Вашия лекар**, преди да възобновите приема на таблетките Vemlidy.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести

(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Главоболие

Чести

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- Диария
- Повръщане
- Гадене
- Замаяност
- Коремна болка
- Болка в ставите (*артралгия*)

- Обрив
- Сърбеж
- Чувство за подут корем
- Газове
- Чувство на умора

Нечести

(може да засегнат до 1 на 100 души)

- Подуване на лицето, устните, езика или гърлото (*ангиоедем*)
- Копривна треска (*уртикария*)

Изследванията може да покажат също:

- Повишено ниво на чернодробен ензим (ALT) в кръвта

→ Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, уведомете Вашия лекар.

По време на лечението на хроничен хепатит В може да се наблюдава повишаване на теглото и на нивата на липидите и/или глюкозата в кръвта на гладно. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vemlidy

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vemlidy

Активно вещество: *тенофовир алафенамид*. Всяка филмирана таблетка Vemlidy съдържа тенофовир алафенамид фумарат, еквивалентен на 25 mg тенофовир алафенамид.

Други съставки:

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат, микрокристална целулоза (E460(i)), кроскармелоза натрий (E468), магнезиев стеарат (E470b).

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол (E1203), титанов диоксид (E171), макрогол (E1521), талк (E553b), жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Vemlidy и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Vemlidy са кръгли, жълти с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна на таблетката и „25“ от другата страна. Доставка се в бутилки с 30 таблетки (със сушител силикагел, който трябва да се държи в бутилката, за да предпазва таблетките). Сушителят силикагел е в отделно саше или контейнер и не трябва да се поглъща.

Предлагат се следните видове опаковки: картонени опаковки от 1 бутилка с 30 филмирани таблетки и картонени опаковки с 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.