

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vemlidy 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει tenofovir alafenamide fumarate που ισοδυναμεί με 25 mg tenofovir alafenamide.

### Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 95 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, κίτρινου χρώματος και στρογγυλού σχήματος, διαμέτρου 8 mm που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά του δισκίου και την ένδειξη «25» στην άλλη πλευρά του δισκίου.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vemlidy ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B (CHB) σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 35 kg) (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να αναλαμβάνει γιατρός με εμπειρία στη διαχείριση της CHB.

#### Δοσολογία

Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 35 kg): ένα δισκίο άπαξ ημερησίως.

#### Διακοπή της θεραπείας

Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας ως ακολούθως (βλ. παράγραφο 4.4):

- Σε ασθενείς θετικούς στο HBeAg χωρίς κίρρωση, η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον για 6-12 μήνες μετά την επιβεβαίωση της ορομετατροπής του HBe (απώλεια του HBeAg και απώλεια του HBV DNA μαζί με ανίχνευση του αντι-HBe) ή μέχρι την ορομετατροπή των HBs ή έως ότου υπάρξει απώλεια της αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Μετά τη διακοπή της θεραπείας, συνιστάται επαναξιολόγηση ανά τακτικά χρονικά διαστήματα για εντοπισμό ιολογικής υποτροπής.
- Σε ασθενείς αρνητικούς στο HBeAg χωρίς κίρρωση, η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον έως την ορομετατροπή των HBs ή έως ότου υπάρξουν ενδείξεις απώλειας της αποτελεσματικότητας. Όταν η θεραπεία παρατείνεται για περισσότερο από 2 έτη, συνιστάται επαναξιολόγηση ανά τακτά χρονικά διαστήματα ώστε να επιβεβαιώνεται ότι η συνέχιση της επιλεγμένης θεραπείας εξακολουθεί να είναι κατάλληλη για τον ασθενή.

### *Παράλειψη δόσης*

Εάν ο ασθενής παραλείψει κάποια δόση και δεν έχουν παρέλθει περισσότερες από 18 ώρες από τη συνήθη ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής θα πρέπει να πάρει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν όσο το δυνατόν συντομότερα και να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό σχήμα που ακολουθεί. Εάν έχουν παρέλθει περισσότερες από 18 ώρες από τη συνήθη ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε και θα πρέπει απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό σχήμα.

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό εντός 1 ώρας από τη λήψη της θεραπείας, ο ασθενής θα πρέπει να πάρει άλλο δισκίο. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό σε περισσότερο από 1 ώρα μετά τη λήψη της θεραπείας, ο ασθενής δεν χρειάζεται να πάρει άλλο δισκίο.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ενήλικες ή εφήβους (ηλικίας τουλάχιστον 12 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 35 kg) με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (CrCl)  $\geq 15$  ml/min ή σε ασθενείς με CrCl  $< 15$  ml/min οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Τις ημέρες της αιμοκάθαρσης, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας αιμοκάθαρσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχουν συστάσεις δοσολογίας για ασθενείς με CrCl  $< 15$  ml/min, οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vemlidy σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών και σωματικού βάρους  $< 35$  kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Vemlidy θα πρέπει να λαμβάνονται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας B (HBV)

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν αποτρέπει τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού HBV σε άλλους μέσω της σεξουαλικής επαφής ή της μόλυνσης με αίμα. Πρέπει να συνεχίζεται η χρήση των κατάλληλων προφυλάξεων.

## Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του tenofovir alafenamide σε ασθενείς με λοίμωξη από HBV και μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, οι οποίοι έχουν βαθμολογία > 9 (δηλ. κατηγορία C) στην κατάταξη Child Pugh Turcotte (CPT). Οι ασθενείς αυτοί είναι πιθανόν να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρές ηπατικές ή νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ως εκ τούτου, στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι ηπατοχολικές και νεφρικές παράμετροι (βλ. παράγραφο 5.2).

## Παρόξυνση της ηπατίτιδας

### *Εξάρσεις κατά τη θεραπεία*

Οι αυτόματες παροξύνσεις στη CHB είναι σχετικά συνηθισμένες και χαρακτηρίζονται από παροδικές αυξήσεις στην αμινοτρανφεράση της αλανίνης (ALT) ορού. Μετά την έναρξη της αντιικής θεραπείας, η ALT ορού μπορεί να αυξηθεί σε μερικούς ασθενείς. Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο αυτές οι αυξήσεις στην ALT ορού γενικώς δεν συνοδεύονται από αύξηση στη συγκέντρωση της χολερυθρίνης στον ορό ή από ρήξη ηπατικής αντιρρόπησης. Οι ασθενείς με κίρρωση πιθανόν διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ρήξης ηπατικής αντιρρόπησης μετά από παρόξυνση της ηπατίτιδας και ως εκ τούτου, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

### *Εξάρσεις μετά τη διακοπή της θεραπείας*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας παρόξυνσης της ηπατίτιδας σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία για τη CHB, συνήθως σε συνδυασμό με άνοδο των επιπέδων HBV DNA στο πλάσμα. Η πλειονότητα των περιπτώσεων είναι αυτοπεριοριζόμενες, όμως είναι πιθανόν να παρουσιαστούν σοβαρές παροξύνσεις, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων, μετά τη διακοπή της θεραπείας για τη CHB. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται σε επαναλαμβανόμενα χρονικά διαστήματα τόσο με κλινικό όσο και με εργαστηριακό έλεγχο για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας για τη CHB. Εάν απαιτείται, πιθανόν να είναι δικαιολογημένη η επανάληψη της θεραπείας για τη CHB.

Σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δεν συνιστάται η διακοπή της θεραπείας αφού η παρόξυνση της ηπατίτιδας μετά τη θεραπεία είναι πιθανόν να οδηγήσει σε ρήξη ηπατικής αντιρρόπησης. Οι ηπατικές εξάρσεις είναι ιδιαίτερα σοβαρές και ορισμένες φορές θανατηφόρες σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο.

## Νεφρική δυσλειτουργία

### *Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min*

Η χρήση του tenofovir alafenamide άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με CrCl  $\geq$  15 ml/min και < 30 ml/min βασίζεται σε δεδομένα της Εβδομάδας 96 για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αλλαγής από άλλο αντιικό σχήμα σε tenofovir alafenamide σε μια ανοιχτής επισήμανσης κλινική μελέτη ιολογικά κατεσταλμένων ασθενών με χρόνια λοίμωξη από HBV (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του tenofovir alafenamide σε ασθενείς με λοίμωξη από HBV με CrCl < 15 ml/min σε χρόνια αιμοκάθαρση (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2).

Δεν συνιστάται η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με CrCl < 15 ml/min οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

## Νεφροτοξικότητα

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας μετά την κυκλοφορία, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και της εγγύς νεφρικής σωληναριοπάθειας με τα προϊόντα που περιέχουν tenofovir alafenamide. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί δυνητικός κίνδυνος νεφροτοξικότητας που προκύπτει από χρόνια έκθεση σε χαμηλά επίπεδα tenofovir λόγω της δοσολογίας με tenofovir alafenamide (βλ. παράγραφο 5.3).

Συνιστάται η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε όλους τους ασθενείς πριν ή κατά την έναρξη της θεραπείας με αυτή την αγωγή, καθώς και η παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε όλους τους ασθενείς εφόσον κρίνεται κλινικά κατάλληλο. Στους ασθενείς που εμφανίζουν κλινικά σημαντικές μειώσεις στη νεφρική λειτουργία, ή στοιχεία εγγύς νεφρικής σωληναριοπάθειας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

#### Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από HBV και τον ιό της ηπατίτιδας C ή D

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του tenofovir alafenamide σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό ηπατίτιδας C (HCV) ή τον ιό της ηπατίτιδας D (HDV). Θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες συγχορήγησης για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον HCV (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον HBV και τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, η εξέταση αντισωμάτων του HIV θα πρέπει να προσφέρεται σε όλους τους ασθενείς με λοίμωξη από HBV και άγνωστη κατάσταση ως προς τη λοίμωξη από τον ιό HIV-1. Σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από HBV και HIV, το Vemlidy θα πρέπει να συγχορηγείται με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα ώστε να εξασφαλίζεται ότι ο ασθενής λαμβάνει κατάλληλη αγωγή για τη θεραπεία του HIV (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil ή adefovir dipivoxil.

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση αυτής της θεραπείας με ορισμένα αντιεπιληπτικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη), αντιμυκοβακτηριακά (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη και ριφαπεντίνη) ή υπερικό (βαλσαμόχορτο/St. John's wort), τα οποία είναι όλα επαγωγείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και είναι πιθανόν να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα.

Η συγχορήγηση αυτής της θεραπείας με ισχυρούς αναστολείς της P-gp (π.χ. ιτρακοναζόλη και κετοκοναζόλη) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση.

#### Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide ή adefovir dipivoxil.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι πιθανόν να επηρεάσουν το tenofovir alafenamide

Το tenofovir alafenamide μεταφέρεται από την P-gp και την πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP). Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι επαγωγείς της P-gp [π.χ. ριφαμπικίνη,

ριφαμπουτίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό (βαλσαμόχορτο/St. John's wort)] αναμένεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα, πράγμα το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Vemlidy. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων μαζί με το tenofovir alafenamide.

Η συγχορήγηση του tenofovir alafenamide με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν την P-gp και την BCRP είναι πιθανόν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων της P-gp με το tenofovir alafenamide.

Το tenofovir alafenamide είναι ένα υπόστρωμα των OATP1B1 και OATP1B3 *in vitro*. Η κατανομή του tenofovir alafenamide στο σώμα μπορεί να επηρεαστεί από τη δραστηριότητα των OATP1B1 και/ή OATP1B3.

#### Η επίδραση του tenofovir alafenamide σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το tenofovir alafenamide δεν είναι αναστολέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6 *in vitro*. Δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP3A *in vivo*.

Το tenofovir alafenamide δεν είναι αναστολέας της ανθρώπινης διφωσφορικής ουριδινο-γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης (UGT) 1A1 *in vitro*. Δεν είναι γνωστό εάν το tenofovir alafenamide είναι αναστολέας άλλων ενζύμων UGT.

Οι πληροφορίες αλληλεπίδρασης φαρμάκων για το Vemlidy με πιθανά συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα συνοψίζονται στον Πίνακα 1 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔», δύο φορές ημερησίως ως «b.i.d», εφάπαξ δόση ως «s.d.», άπαξ ημερησίως ως «q.d.»). Οι περιγραφόμενες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων βασίζονται σε μελέτες που διενεργήθηκαν με το tenofovir alafenamide ή αποτελούν ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που μπορεί να εμφανιστούν με το Vemlidy.

**Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Vemlidy και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων**

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επίδρασεις στα επίπεδα φαρμάκου. <sup>α,β</sup> Μέση αναλογία (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Vemlidy
<b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Καρβαμαζεπίνη (300 mg από του στόματος, b.i.d.)  Tenofovir alafenamide <sup>γ</sup> (25 mg από του στόματος, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,43 (0,36, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51)  <i>Tenofovir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,70 (0,65, 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74, 0,81)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση.
Οξκαρβαζεπίνη Φαινοβαρβιτάλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↓ Tenofovir alafenamide	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση.
Φαινυτοΐνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↓ Tenofovir alafenamide	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση.
Μιδαζολάμη <sup>δ</sup> (2,5 mg από του στόματος, s.d.)  Tenofovir alafenamide <sup>γ</sup> (25 mg από του στόματος, q.d.)	<i>Μιδαζολάμη</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,92, 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04, 1,23)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της μιδαζολάμης (χορηγούμενης από το στόματος ή ενδοφλέβια).
Μιδαζολάμη <sup>δ</sup> (1 mg ενδοφλέβια, s.d.)  Tenofovir alafenamide <sup>γ</sup> (25 mg από του στόματος, q.d.)	<i>Μιδαζολάμη</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου. <sup>α,β</sup> Μέση αναλογία (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Vemlidy
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>		
Σερτραλίνη (50 mg από του στόματος, s.d.)  Tenofovir alafenamide <sup>ε</sup> (10 mg από του στόματος, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03)  <i>Tenofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C <sub>min</sub> 1,01 (0,99, 1,03)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vemlidy ή της σερτραλίνης.
Σερτραλίνη (50 mg από του στόματος, s.d.)  Tenofovir alafenamide <sup>ε</sup> (10 mg από του στόματος, q.d.)	<i>Σερτραλίνη</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (0,94, 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77, 1,13)	
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ</b>		
Ιτρακοναζόλη Κετοκοναζόλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↑ Tenofovir alafenamide	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση.
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ</b>		
Ριφαμπικίνη Ριφαπεντίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↓ Tenofovir alafenamide	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση.
Ριφαμπουτίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↓ Tenofovir alafenamide	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση.
<b>ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HCV</b>		
Sofosbuvir (400 mg από του στόματος, q.d.)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vemlidy ή του sofosbuvir.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg από του στόματος, q.d.)  Tenofovir alafenamide <sup>στ</sup> (25 mg από του στόματος, q.d.)	<i>Ledipasvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,02 (0,98, 1,07)  <i>Sofosbuvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09)  <i>GS-331007<sup>ζ</sup></i> ↔ C <sub>max</sub> 1,08 (1,05, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C <sub>min</sub> 1,10 (1,07, 1,12)  <i>Tenofovir alafenamide</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40)  <i>Tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,62 (1,56, 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69, 1,81) ↑ C <sub>min</sub> 1,85 (1,78, 1,92)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vemlidy ή του ledipasvir/sofosbuvir.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg από του στόματος, q.d.)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamide	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vemlidy ή του sofosbuvir/velpatasvir.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου. <sup>α,β</sup> Μέση αναλογία (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Vemlidy
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg<sup>θ</sup> από του στόματος, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamide<sup>στ</sup> (25 mg από του στόματος, q.d.)</p>	<p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,86, 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,06)</p> <p><i>GS-331007<sup>στ</sup></i> ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01, 1,06)</p> <p><i>Velpatasvir</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,96, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,07) ↔ C<sub>min</sub> 1,01 (0,95, 1,09)</p> <p><i>Voxilaprevir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,84, 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84, 1,05) ↔ C<sub>min</sub> 1,02 (0,92, 1,12)</p> <p><i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,32 (1,17, 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43, 1,61)</p>	<p>Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vemlidy ή των sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir.</p>
<b>ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV - ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΩΤΕΑΣΗΣ</b>		
<p>Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg από του στόματος, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamide<sup>γ</sup> (10 mg από του στόματος, q.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,80 (1,48, 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55, 1,98)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C<sub>max</sub> 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29, 3,67) ↑ C<sub>min</sub> 3,73 (3,54, 3,93)</p> <p><i>Atazanavir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,06, 1,31)</p> <p><i>Cobicistat</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,92, 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00, 1,09) ↑ C<sub>min</sub> 1,35 (1,21, 1,51)</p>	<p>Δεν συνιστάται η συγχορήγηση.</p>
<p>Atazanavir /ritonavir (300 mg/100 mg από του στόματος, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamide<sup>γ</sup> (10 mg από του στόματος, s.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,77 (1,28, 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55, 2,35)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C<sub>max</sub> 2,12 (1,86, 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14, 3,20)</p> <p><i>Atazanavir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,89, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96, 1,01) ↔ C<sub>min</sub> 1,00 (0,96, 1,04)</p>	<p>Δεν συνιστάται η συγχορήγηση.</p>



Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου. <sup>α,β</sup> Μέση αναλογία (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Vemlidy
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg από του στόματος, q.d.)  Tenofovir alafenamide <sup>γ</sup> (25 mg από του στόματος, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,93 (0,72, 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,19)  <i>Tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C <sub>min</sub> 3,21 (2,90, 3,54)  <i>Darunavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,96, 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C <sub>min</sub> 0,97 (0,82, 1,15)  <i>Cobicistat</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (1,00, 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03, 1,15) ↔ C <sub>min</sub> 1,11 (0,98, 1,25)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg από του στόματος, q.d.)  Tenofovir alafenamide <sup>γ</sup> (10 mg από του στόματος, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,42 (0,96, 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84, 1,35)  <i>Tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,42 (1,98, 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54, 2,72)  <i>Darunavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,91, 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,13 (0,95, 1,34)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg από του στόματος, q.d.)  Tenofovir alafenamide <sup>γ</sup> (10 mg από του στόματος, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,19 (1,72, 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17, 1,85)  <i>Tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 3,75 (3,19, 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50, 4,96)  <i>Lopinavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,95, 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92, 1,09) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,85, 1,12)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση.
Tipranavir/ritonavir	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Tenofovir alafenamide	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση.
<b>ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV - ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΝΤΕΓΡΑΣΗΣ</b>		
Dolutegravir (50 mg από του στόματος, q.d.)  Tenofovir alafenamide <sup>γ</sup> (10 mg από του στόματος, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,24 (0,88, 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48)  <i>Tenofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (0,96, 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47)  <i>Dolutegravir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (1,04, 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08) ↔ C <sub>min</sub> 1,05 (0,97, 1,13)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vemlidy ή του dolutegravir.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμάκου. <sup>α,β</sup> Μέση αναλογία (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Vemlidy
Raltegravir	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Raltegravir	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vemlidy ή του raltegravir.
<b>ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV - ΜΗ-ΝΟΥΚΛΕΟΣΙΔΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΑΣΗΣ</b>		
Efavirenz (600 mg από του στόματος, q.d.)  Tenofovir alafenamide <sup>η</sup> (40 mg από του στόματος, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,78 (0,58, 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1,02)  <i>Tenofovir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,75 (0,67, 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C <sub>min</sub> 0,82 (0,75, 0,89)  Αναμένεται: ↔ Efavirenz	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vemlidy ή του efavirenz.
Νεβιραπίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Νεβιραπίνη	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vemlidy ή της νεβιραπίνης.
Ριλπιβιρίνη (25 mg από του στόματος, q.d.)  Tenofovir alafenamide (25 mg από του στόματος, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,84, 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,09)  <i>Tenofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,02, 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C <sub>min</sub> 1,18 (1,13, 1,23)  <i>Ριλπιβιρίνη</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,13 (1,04, 1,23)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vemlidy ή της ριλπιβιρίνης.
<b>ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV – ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΥΠΟΔΟΧΕΑ CCR5</b>		
Maraviroc	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Maraviroc	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vemlidy ή του maraviroc.
<b>ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΒΟΤΑΝΩΝ</b>		
Υπερικό (βαλσαμόχορτο/St. John's wort/ <i>Hypericum perforatum</i> )	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Tenofovir alafenamide	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση.
<b>ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Νοργεστιμάτη (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg από του στόματος, q.d.)  Αιθινυλοιστραδιόλη (0,025 mg από του στόματος, q.d.)  Tenofovir alafenamide <sup>γ</sup> (25 mg από του στόματος, q.d.)	<i>Norelgestromin</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,17 (1,07, 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 1,16 (1,08, 1,24)  <i>Νοργεστρέλη</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,02, 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01, 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,11 (1,03, 1,20)  <i>Αιθινυλοιστραδιόλη</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C <sub>min</sub> 1,02 (0,93, 1,12)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Vemlidy ή της νοργεστιμάτης/ αιθινυλοιστραδιόλης.

- α Όλες οι μελέτες αλληλεπιδράσεων πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές.
- β Όλα τα όρια χωρίς επίδραση είναι 70%-143%.
- γ Μελέτη που διενεργήθηκε με δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης emtricitabine/tenofovir alafenamide.
- δ Ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4.
- ε Μελέτη που διενεργήθηκε με δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide.
- στ Μελέτη που διενεργήθηκε με δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης emtricitabine/ριλιπιβιρίνης/tenofovir alafenamide.
- ζ Ο επικρατέστερος κυκλοφορούν νουκλεοσιδικός μεταβολίτης του sofosbuvir.
- η Μελέτη που διενεργήθηκε με 40 mg tenofovir alafenamide και 200 mg emtricitabine.
- θ Μελέτη που διενεργήθηκε με επιπρόσθετη δόση voxilaprevir 100 mg ώστε να επιτευχθούν εκθέσεις του voxilaprevir που αναμένονται σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από τη χρήση του tenofovir alafenamide στις έγκυες γυναίκες. Ωστόσο, ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης περισσότερες από 1.000) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενων με τη χρήση του tenofovir disoproxil.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η χρήση του tenofovir alafenamide θα μπορούσε να αποφασιστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν αυτή κρίνεται απαραίτητη.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το tenofovir alafenamide απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ωστόσο, μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι το tenofovir απεκκρίνεται στο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του tenofovir στα νεογνίδια/βρέφη.

Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί· συνεπώς, το tenofovir alafenamide δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

##### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται ανθρώπινα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του tenofovir alafenamide στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις του tenofovir alafenamide στη γονιμότητα.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Vemlidy μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν ότι έχει αναφερθεί ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το tenofovir alafenamide.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε δεδομένα κλινικών μελετών και δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Σε συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας από 2 ελεγχόμενες μελέτες Φάσης 3 (GS-US-320-0108 και GS-US-320-0110, «Μελέτη 108» και «Μελέτη 110», αντίστοιχα), οι πλέον συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την ανάλυση της Εβδομάδας 96 ήταν κεφαλαλγία (12%), ναυτία (6%) και κόπωση (6%). Μετά από την Εβδομάδα 96, οι ασθενείς είτε

παρέμειναν στην αρχική τυφλοποιημένη θεραπεία τους έως την Εβδομάδα 144 είτε έλαβαν θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tenofovir alafenamide.

Το προφίλ ασφάλειας του tenofovir alafenamide ήταν παρόμοιο στους ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς που άλλαξαν από tenofovir disoproxil σε tenofovir alafenamide στη *Μελέτη 108*, στη *Μελέτη 110* και σε μια ελεγχόμενη μελέτη Φάσης 3 GS-US-320-4018 (*Μελέτη 4018*). Παρατηρήθηκαν μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις λιπιδίων σε αυτές τις μελέτες μετά από αλλαγή της θεραπείας από tenofovir disoproxil (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναγνωρισθεί με το tenofovir alafenamide σε ασθενείς με CHB (Πίνακας 2). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα με βάση την ανάλυση της Εβδομάδας 96. Οι συχνότητες καθορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) ή όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ).

#### **Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν με το tenofovir alafenamide**

<b>Κατηγορία οργανικού συστήματος</b>	
<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Συχνές	Ζάλη
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
Συχνές	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, διάταση της κοιλίας, μετεωρισμός
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
Συχνές	Αυξημένη ALT
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
Συχνές	Εξάνθημα, κνησμός
Όχι συχνές	Αγγειοοίδημα <sup>1</sup> , κνίδωση <sup>1</sup>
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
Συχνές	Αρθραλγία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
Συχνές	Κόπωση

<sup>1</sup> Ανεπιθύμητη ενέργεια που εντοπίστηκε μέσω της παρακολούθησης των προϊόντων που περιέχουν tenofovir alafenamide μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Στη μελέτη ανοικτής επισήμανσης φάσης 2 (GS-US-320-4035, «*Μελέτη 4035*») για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της αλλαγής από άλλο αντιικό σχήμα σε tenofovir alafenamide σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από HBV, παρατηρήθηκαν μικρές διάμεσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη νηστείας, την άμεση LDL, την HDL και τα τριγλυκερίδια από την έναρξη της θεραπείας έως την Εβδομάδα 96 στους ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (Μέρος Α Κοόρτη 1) και στους ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Μέρος Β), ευρήματα σύμφωνα με τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στις *Μελέτες 108 και 110*. Μικρές διάμεσες μειώσεις στην ολική χοληστερόλη, την LDL και τα τριγλυκερίδια παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ESRD σε αιμοκάθαρση στο Μέρος Α Κοόρτη 2, ενώ μικρές διάμεσες αυξήσεις παρατηρήθηκαν στην HDL από την έναρξη της θεραπείας έως την Εβδομάδα 96. Η διάμεση (Q1, Q3) μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας έως την Εβδομάδα 96 στον λόγο ολικής χοληστερόλης προς HDL ήταν 0,1 (-0,4, 0,4) στην ομάδα μέτριας ή σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας, -0,4 (-0,8,-0,1) στους ασθενείς με ESRD σε αιμοκάθαρση και 0,1 (-0,2, 0,4) στους ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

#### *Μεταβολικές παράμετροι*

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα μπορεί να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

## Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Στη Μελέτη 4035 σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR βάσει της μεθόδου Cockcroft-Gault 15 έως 59 ml/min, Μέρος A, Κοόρτη 1, N = 78), νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) (eGFR < 15 ml/min) σε αιμοκάθαρση (Μέρος A, Κοόρτη 2, N = 15) και/ή μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B ή C κατά Child-Pugh κατά τη διαλογή ή σύμφωνα με το ιστορικό, Μέρος B, N = 31), οι οποίοι άλλαξαν από άλλο αντιικό σχήμα σε tenofovir alafenamide, δεν εντοπίστηκαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες στο tenofovir alafenamide έως την Εβδομάδα 96.

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.8).

Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με το tenofovir alafenamide συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων, καθώς και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

Το tenofovir απομακρύνεται αποτελεσματικά μέσω αιμοκάθαρσης με συντελεστή εκχύλισης περίπου 54%. Δεν είναι γνωστό εάν το tenofovir μπορεί να απομακρυνθεί με περιτοναϊκή κάθαρση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικό για συστηματική χρήση, νουκλεοσιδικό και νουκλεοτιδικό αναστολείς αναστροφής μεταγραφάσης· κωδικός ATC: J05AF13.

### Μηχανισμός δράσης

Το tenofovir alafenamide είναι ένα φωσφοραμιδικό προφάρμακο του tenofovir (ανάλογο της μονοφωσφορικής 2'-δεοξυαδενοσίνης). Το tenofovir alafenamide εισέρχεται στα πρωτογενή ηπατοκύτταρα με παθητική διάχυση και με τους ηπατικούς μεταφορείς πρόσληψης OATP1B1 και OATP1B3. Το tenofovir alafenamide υδρολύεται πρωτίστως στα πρωτογενή ηπατοκύτταρα από την καρβοξυλεστεράση 1, σχηματίζοντας το tenofovir. Το ενδοκυτταρικό tenofovir στη συνέχεια φωσφορυλιώνεται στον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη διφωσφορικό tenofovir. Το διφωσφορικό tenofovir αναστέλλει την αντιγραφή του HBV μέσω της ενσωμάτωσης στο ιικό DNA από την αναστροφή μεταγραφάση του HBV, οδηγώντας στον τερματισμό της αλυσού του DNA.

Το tenofovir έχει δράση που αφορά ειδικά για τον HBV και τον HIV (HIV-1 και HIV-2). Το διφωσφορικό tenofovir είναι ένας ασθενής αναστολέας των DNA πολυμερασών των θηλαστικών, στις οποίες περιλαμβάνεται η πολυμεράση γ του μιτοχονδριακού DNA, ενώ με βάση πολλούς προσδιορισμούς συμπεριλαμβανομένων των αναλύσεων μιτοχονδριακού DNA δεν υπάρχουν ενδείξεις μιτοχονδριακής τοξικότητας *in vitro*.

## Αντιική δράση

Η αντιική δράση του tenofovir alafenamide αξιολογήθηκε σε κύτταρα HepG2 έναντι μιας ομάδας κλινικών απομονωμάτων του HBV που αντιπροσωπεύουν τους γονότυπους A-H. Οι τιμές EC<sub>50</sub> (50% αποτελεσματική συγκέντρωση) για το tenofovir alafenamide κυμάνθηκαν από 34,7 έως 134,4 nM, με συνολική μέση EC<sub>50</sub> στα 86,6 nM. Η CC<sub>50</sub> (50% κυτταροτοξική συγκέντρωση) σε κύτταρα HepG2 ήταν > 44.400 nM.

## Αντοχή

Σε ασθενείς που ελάμβαναν το tenofovir alafenamide, πραγματοποιήθηκε ανάλυση της αλληλουχίας σε ζευγαρωμένα κατά την έναρξη και τη θεραπεία απομονώματα HBV, σε ασθενείς οι οποίοι είτε είχαν παρουσιάσει ιολογική διάσπαση (2 διαδοχικές επισκέψεις με HBV DNA  $\geq$  69 IU/ml αφότου είχαν < 69 IU/ml ή 1,0 log<sub>10</sub> ή μεγαλύτερη αύξηση στο HBV DNA από το ναδίρ) ή ασθενείς με HBV DNA  $\geq$  69 IU/ml κατά την Εβδομάδα 48 ή την Εβδομάδα 96 ή την πρόωμη διακοπή κατά ή μετά την Εβδομάδα 24.

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση ασθενών που ελάμβαναν το tenofovir alafenamide στη *Μελέτη 108* και τη *Μελέτη 110* την Εβδομάδα 48 (N = 20) και την Εβδομάδα 96 (N = 72), δεν αναγνωρίστηκε καμία αμινοξική υποκατάσταση σχετιζόμενη με αντοχή στο tenofovir alafenamide σε αυτά τα απομονώματα (γονοτυπικές και φαινοτυπικές αναλύσεις).

Στους ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς που έλαβαν tenofovir alafenamide μετά από αλλαγή από θεραπεία με tenofovir disoproxil στη *Μελέτη 4018*, στις 96 εβδομάδες θεραπείας με tenofovir alafenamide, ένας ασθενής στην ομάδα TAF-TAF παρουσίασε παροδική αύξηση του ιικού φορτίου (μία επίσκεψη με HBV DNA  $\geq$  69 IU/mL) και ένας ασθενής στην ομάδα TDF-TAF παρουσίασε ιολογική διάσπαση. Δεν εντοπίστηκε καμία αμινοξική υποκατάσταση στον HBV σχετιζόμενη με αντοχή στο TAF ή στο TDF στις 96 εβδομάδες θεραπείας.

### Διασταυρούμενη αντοχή

Η αντιική δράση του tenofovir alafenamide αξιολογήθηκε έναντι μιας ομάδας απομονωμάτων που περιείχαν μεταλλάξεις στον νουκλεοσ(τ)ιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης σε κύτταρα HepG2. Τα απομονώματα HBV που εκφράζουν τις υποκαταστάσεις rtV173L, rtL180M και rtM204V/I και σχετίζονται με την αντοχή στη λαμβουδίνη παρέμειναν ευαίσθητα στο tenofovir alafenamide (< 2πλάσια μεταβολή στην EC<sub>50</sub>). Τα απομονώματα HBV που εκφράζουν τις υποκαταστάσεις rtL180M, rtM204V plus rtT184G, rtS202G ή rtM250V και σχετίζονται με την αντοχή στην εντεκαβίρη παρέμειναν ευαίσθητα στο tenofovir alafenamide. Τα απομονώματα HBV που εκφράζουν τις μεμονωμένες υποκαταστάσεις rtA181T, rtA181V ή rtN236T και σχετίζονται με την αντοχή στο adefovir παρέμειναν ευαίσθητα στο tenofovir alafenamide· ωστόσο, το απομόνωμα HBV που εκφράζει την rtA181V plus rtN236T εμφάνισε μειωμένη ευαισθησία στο tenofovir alafenamide (3,7 φορές μεγαλύτερη μεταβολή στην EC<sub>50</sub>). Η κλινική συσχέτιση αυτών των υποκαταστάσεων παραμένει άγνωστη.

## Κλινικά δεδομένα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του tenofovir alafenamide σε ασθενείς με CHB βασίζονται σε δεδομένα 48 και 96 εβδομάδων από δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες ελεγχόμενες με υπάρχουσα ενεργό θεραπεία, *Μελέτη 108* και *Μελέτη 110*. Η ασφάλεια του tenofovir alafenamide υποστηρίζεται επίσης από συγκεντρωτικά δεδομένα από ασθενείς στις *Μελέτες 108* και *110* οι οποίοι παρέμειναν σε τυφλοποιημένη θεραπεία από την Εβδομάδα 96 έως την Εβδομάδα 144 και επιπρόσθετα από ασθενείς στην ανοικτή φάση των *Μελετών 108* και *110* από την Εβδομάδα 96 έως την Εβδομάδα 144 (N = 360 παρέμειναν στο tenofovir alafenamide, N = 180 άλλαξαν από tenofovir disoproxil σε tenofovir alafenamide την Εβδομάδα 96).

Στη *Μελέτη 108*, ασθενείς αρνητικοί στο HBeAg και με αντιτροπούμενη ηπατική λειτουργία, οι οποίοι είτε ήταν πρωτοθεραπευόμενοι είτε είχαν προηγούμενης λάβει θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν το tenofovir alafenamide (25 mg, N = 285) άπαξ ημερησίως ή tenofovir

disoproxil (245 mg, N = 140) άπαξ ημερησίως. Η μέση ηλικία ήταν 46 έτη, 61% ήταν άνδρες, 72% ήταν Ασιάτες, 25% ήταν λευκοί και 2% (8 ασθενείς) ήταν μαύροι. Το 24%, το 38% και το 31% είχαν HBV με γονότυπο B, C και D αντίστοιχα. Το 21% είχε προηγουμένως λάβει θεραπεία (προηγούμενη θεραπεία με από του στόματος αντικά, συμπεριλαμβανομένης της εντεκαβίρης (N = 41), της λαμβουδίνης (N = 42), του tenofovir disoproxil (N = 21) ή άλλου (N = 18). Κατά την έναρξη της θεραπείας, η μέση τιμή του HBV DNA στο πλάσμα ήταν 5,8 log<sub>10</sub> IU/ml, η μέση τιμή ALT ορού ήταν 94 U/L, ενώ το 9% των ασθενών είχε ιστορικό κίρρωσης.

Στη *Μελέτη 110*, ασθενείς θετικοί στο HBeAg και με αντιρροπούμενη ηπατική λειτουργία, οι οποίοι είτε ήταν πρωτοθεραπευόμενοι είτε είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν το tenofovir alafenamide (25 mg, N = 581) άπαξ ημερησίως ή tenofovir disoproxil (245 mg, N = 292) άπαξ ημερησίως. Η μέση ηλικία ήταν 38 έτη, 64% ήταν άνδρες, 82% ήταν Ασιάτες, 17% ήταν λευκοί και < 1% (5 ασθενείς) ήταν μαύροι. Το 17%, το 52% και το 23% είχαν HBV με γονότυπο B, C και D αντίστοιχα. Το 26% είχε προηγουμένως λάβει θεραπεία [προηγούμενη θεραπεία με από του στόματος αντικά, συμπεριλαμβανομένης της αντεφοβίρης (N = 42), της εντεκαβίρης (N = 117), της λαμβουδίνης (N = 84), της τελμπιουδίνης (N = 25), του tenofovir disoproxil (N = 70) ή άλλου (N = 17)]. Κατά την έναρξη της θεραπείας, η μέση τιμή του HBV DNA στο πλάσμα ήταν 7,6 log<sub>10</sub> IU/ml, η μέση τιμή ALT ορού ήταν 120 U/L, ενώ το 7% των ασθενών είχε ιστορικό κίρρωσης.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και στις δύο κλινικές μελέτες ήταν η αναλογία των ασθενών με επίπεδα του HBV DNA στο πλάσμα κάτω από 29 IU/ml την Εβδομάδα 48. Το tenofovir alafenamide ικανοποίησε τα κριτήρια μη κατωτερότητας επιτυγχάνοντας HBV DNA μικρότερο από τα 29 IU/ml όταν συγκρίθηκε με το tenofovir disoproxil. Οι εκβάσεις θεραπείας στη *Μελέτη 108* και στη *Μελέτη 110* μέχρι την Εβδομάδα 48 παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 3: Παράμετροι αποτελεσματικότητας για το HBV DNA την Εβδομάδα 48<sup>α</sup>**

	<i>Μελέτη 108</i> (Αρνητικοί στο HBeAg)		<i>Μελέτη 110</i> (Θετικοί στο HBeAg)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
<b>HBV DNA &lt; 29 IU/ml</b>	94%	93%	64%	67%
Διαφορά θεραπείας <sup>β</sup>	1,8% (95% CI = -3,6% έως 7,2%)		-3,6% (95% CI = -9,8% έως 2,6%)	
<b>HBV DNA ≥ 29 IU/ml</b>	2%	3%	31%	30%
<b>HBV DNA κατά την έναρξη της θεραπείας</b>			Δ/Ε	Δ/Ε
< 7 log <sub>10</sub> IU/mL	96% (221/230)	92% (107/116)		
≥ 7 log <sub>10</sub> IU/mL	85% (47/55)	96% (23/24)		
<b>HBV DNA κατά την έναρξη της θεραπείας</b>				
< 8 log <sub>10</sub> IU/mL	Δ/Ε	Δ/Ε	82% (254/309)	82% (123/150)
≥ 8 log <sub>10</sub> IU/mL			43% (117/272)	51% (72/142)
Πρωτοθεραπευόμενοι με νουκλεοσιδικό <sup>γ</sup>	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	70% (156/223)
Είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με νουκλεοσιδικό	93% (56/60)	93% (28/30)	50% (69/137)	57% (39/69)
<b>Χωρίς ιολογικά δεδομένα την Εβδομάδα 48</b>	4%	4%	5%	3%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας	0	0	< 1%	0
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου	1%	1%	1%	1%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω άλλων αιτιών <sup>δ</sup>	2%	3%	3%	2%

	<b>Μελέτη 108 (Αρνητικοί στο ΗΒεΑg)</b>		<b>Μελέτη 110 (Θετικοί στο ΗΒεΑg)</b>	
	<b>TAF (N = 285)</b>	<b>TDF (N = 140)</b>	<b>TAF (N = 581)</b>	<b>TDF (N = 292)</b>
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν να λαμβάνουν το φάρμακο της μελέτης	< 1%	1%	< 1%	0

Δ/Ε = δεν εφαρμόζεται

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamide

α Ελλιπή δεδομένα = αποτυχία ανάλυσης.

β Προσαρμοσμένη με βάση τις κατηγορίες του HBV DNA στο πλάσμα κατά την έναρξη της θεραπείας και τις διαστρωματώσεις της κατάστασης θεραπείας με από του στόματος αντικό.

γ Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς που έλαβαν για λιγότερο από 12 εβδομάδες από του στόματος αντική θεραπεία με οποιοδήποτε νουκλεοσιδικό ή νουκλεοτιδικό ανάλογο, συμπεριλαμβανομένου του tenofovir disoproxil ή του tenofovir alafenamide.

δ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ), θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. ανάκληση συναίνεσης, απώλεια κατά την παρακολούθηση κ.λπ.

#### Πίνακας 4: Επιπρόσθετοι παράμετροι αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 48<sup>α</sup>

	<b>Μελέτη 108 (Αρνητικοί στο ΗΒεΑg)</b>		<b>Μελέτη 110 (Θετικοί στο ΗΒεΑg)</b>	
	<b>TAF (N = 285)</b>	<b>TDF (N = 140)</b>	<b>TAF (N = 581)</b>	<b>TDF (N = 292)</b>
<b>ALT</b>				
Κανονικοποιημένη ALT (Κεντρικό εργαστήριο) <sup>β</sup>	83%	75%	72%	67%
Κανονικοποιημένη ALT (AASLD) <sup>γ</sup>	50%	32%	45%	36%
<b>Ορολογία</b>				
Απώλεια / ορομετατροπή του ΗΒεΑg <sup>δ</sup>	Δ/Ε	Δ/Ε	14% / 10%	12% / 8%
Απώλεια / ορομετατροπή του ΗΒsΑg	0 / 0	0 / 0	1% / 1%	< 1% / 0

Δ/Ε = Δεν εφαρμόζεται

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamide

α Ελλιπή δεδομένα = αποτυχία ανάλυσης.

β Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της κανονικοποίησης της ALT περιελάμβανε μόνο ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της θεραπείας είχαν ALT πάνω από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού (ULN) εύρους του κεντρικού εργαστηρίου. Τα ULN του κεντρικού εργαστηρίου για την ALT είναι τα εξής: ≤ 43 U/L για τους άνδρες ηλικίας 18 έως κάτω των 69 ετών και ≤ 35 U/L για τους άνδρες 69 ετών και άνω· ≤ 34 U/L για τις γυναίκες 18 έως κάτω των 69 ετών και ≤ 32 U/L για τις γυναίκες 69 ετών και άνω.

γ Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της κανονικοποίησης της ALT περιελάμβανε μόνο ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της θεραπείας είχαν ALT πάνω από το ULN των κριτηρίων του 2016 της Αμερικάνικης Ένωσης για τη Μελέτη των Ηπατικών Νοσημάτων (AASLD) (> 30 U/L για τους άνδρες και > 19 U/L για τις γυναίκες).

δ Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε στην ορολογική ανάλυση περιελάμβανε μόνο ασθενείς με θετικό αντιγόνο (ΗΒεΑg) και αρνητικό αντίσωμα (ΗΒεΑb) ή απουσία δεδομένων κατά την έναρξη της θεραπείας.

#### Η εμπειρία μετά τις 48 εβδομάδες στη Μελέτη 108 και τη Μελέτη 110

Την Εβδομάδα 96, η ιική καταστολή, καθώς και οι βιοχημικές και ορολογικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν με τη συνέχιση της θεραπείας με το tenofovir alafenamide (βλ. Πίνακα 5).



**Πίνακας 5: HBV DNA και επιπρόσθετοι παράγοντες αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 96<sup>α</sup>**

	<i>Μελέτη 108</i> (Αρνητικοί στο HBeAg)		<i>Μελέτη 110</i> (Θετικοί στο HBeAg)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
<b>HBV DNA &lt; 29 IU/mL</b>	90%	91%	73%	75%
<b>HBV DNA κατά την έναρξη της θεραπείας</b>				
< 7 log <sub>10</sub> IU/mL	90% (207/230)	91% (105/116)	Δ/Ε	Δ/Ε
≥ 7 log <sub>10</sub> IU/mL	91% (50/55)	92% (22/24)		
<b>HBV DNA κατά την έναρξη της θεραπείας</b>				
< 8 log <sub>10</sub> IU/mL	Δ/Ε	Δ/Ε	84% (260/309)	81% (121/150)
≥ 8 log <sub>10</sub> IU/mL			60% (163/272)	68% (97/142)
Πρωτοθεραπευόμενοι με νουκλεοσιδικό <sup>β</sup>	90% (203/225)	92% (101/110)	75% (331/444)	75% (168/223)
Είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με νουκλεοσιδικό	90% (54/60)	87% (26/30)	67% (92/137)	72% (50/69)
<b>ALT</b>				
Κανονικοποιημένη ALT (Κεντρικό εργαστήριο) <sup>γ</sup>	81%	71%	75%	68%
Κανονικοποιημένη ALT (AASLD) <sup>δ</sup>	50%	40%	52%	42%
<b>Ορολογία</b>				
Απώλεια / ορομετατροπή του HBeAg <sup>ε</sup>	Δ/Ε	Δ/Ε	22% / 18%	18% / 12%
Απώλεια / ορομετατροπή του HBsAg	<1% / <1%	0 / 0	1% / 1%	1% / 0

Δ/Ε = δεν εφαρμόζεται

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamide

α Ελλιπή δεδομένα = αποτυχία ανάλυσης.

β Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς που έλαβαν για λιγότερο από 12 εβδομάδες από του στόματος αντιική θεραπεία με οποιοδήποτε νουκλεοσιδικό ή νουκλεοτιδικό ανάλογο, συμπεριλαμβανομένου του tenofovir disoproxil ή του tenofovir alafenamide.

γ Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της κανονικοποίησης της ALT περιελάμβανε μόνο ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της θεραπείας είχαν ALT πάνω από το ULN εύρους του κεντρικού εργαστηρίου. Τα ULN του κεντρικού εργαστηρίου για την ALT είναι τα εξής: ≤ 43 U/L για τους άνδρες ηλικίας 18 έως κάτω των 69 ετών και ≤ 35 U/L για τους άνδρες 69 ετών και άνω· ≤ 34 U/L για τις γυναίκες 18 έως κάτω των 69 ετών και ≤ 32 U/L για τις γυναίκες 69 ετών και άνω.

δ Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της κανονικοποίησης της ALT περιελάμβανε μόνο ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της θεραπείας είχαν ALT πάνω από το ULN των κριτηρίων AASLD 2016 (> 30 U/L για τους άνδρες και > 19 U/L για τις γυναίκες).

ε Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε στην ορολογική ανάλυση περιελάμβανε μόνο ασθενείς με θετικό αντιγόνο (HBeAg) και αρνητικό αντίσωμα (HBeAb) ή απουσία δεδομένων κατά την έναρξη της θεραπείας.

#### *Μεταβολές στις μετρήσεις οστικής πυκνότητας στη Μελέτη 108 και τη Μελέτη 110*

Και στις δύο μελέτες, το tenofovir alafenamide συσχετίστηκε με μικρότερες μέσες ποσοστιαίες μειώσεις στην οστική πυκνότητα (ΟΠ, όπως αυτή μετρήθηκε με ανάλυση απορροφησιμετρίας ακτίνων X διπλής ενέργειας [DXA] ισχίου και οσφυϊκής μοίρας) σε σύγκριση με το tenofovir disoproxil μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας.

Σε ασθενείς που παρέμειναν σε τυφλοποιημένη θεραπεία πέραν της Εβδομάδας 96, η μέση ποσοστιαία μεταβολή της ΟΠ σε κάθε ομάδα την Εβδομάδα 144 ήταν παρόμοια με εκείνη της Εβδομάδας 96. Στην ανοικτή φάση και των δύο μελετών, η μέση ποσοστιαία μεταβολή της ΟΠ από την Εβδομάδα 96 έως την Εβδομάδα 144 σε ασθενείς που παρέμειναν στο tenofovir alafenamide ήταν +0,4% στην οσφυϊκή μοίρα και -0,3% σε όλο το ισχίο, σε σύγκριση με +2,0% στην οσφυϊκή μοίρα και +0,9% σε όλο το ισχίο σε εκείνους που άλλαξαν από tenofovir disoproxil σε tenofovir alafenamide την Εβδομάδα 96.

#### *Μεταβολές στις μετρήσεις της νεφρικής λειτουργίας στη Μελέτη 108 και τη Μελέτη 110*

Και στις δύο μελέτες, το tenofovir disoproxil fumarate συσχετίστηκε με μικρότερες αλλαγές στις παραμέτρους νεφρικής ασφάλειας (μικρότερες διάμεσες μειώσεις στην εκτιμώμενη CrCl κατά Cockcroft-Gault και μικρότερες διάμεσες ποσοστιαίες αυξήσεις στον λόγο της συνδεόμενης με

ρετινόλη πρωτεΐνης προς κρεατινίνη ούρων και τον λόγο βήτα-2-μικροσφαιρίνης προς κρεατινίνη ούρων) σε σύγκριση με το tenofovir disoproxil μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς που παρέμειναν σε τυφλοποιημένη θεραπεία πέραν της Εβδομάδας 96 στις Μελέτες 108 και 110, οι μεταβολές από την αρχική μέτρηση στις εργαστηριακές παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας σε κάθε ομάδα την Εβδομάδα 144 ήταν παρόμοιες με εκείνες της Εβδομάδας 96. Στην ανοικτή φάση των Μελετών 108 και 110, η μέση (SD) μεταβολή στην κρεατινίνη ορού από την Εβδομάδα 96 έως την Εβδομάδα 144 ήταν +0,002 (0,0924) mg/dL σε εκείνους που παρέμειναν στο tenofovir alafenamide, σε σύγκριση με -0,018 (0,0691) mg/dL σε εκείνους που άλλαξαν από tenofovir disoproxil σε tenofovir alafenamide την Εβδομάδα 96. Στην ανοικτή φάση, η διάμεση μεταβολή στο eGFR από την Εβδομάδα 96 έως την Εβδομάδα 144 ήταν -1,2 mL/min σε ασθενείς που παρέμειναν στο tenofovir alafenamide, σε σύγκριση με +4,2 mL/min σε ασθενείς που άλλαξαν από tenofovir disoproxil σε tenofovir alafenamide την Εβδομάδα 96.

#### Μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις λιπιδίων στη Μελέτη 108 και στη Μελέτη 110

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των Μελετών 108 και 110, παρατηρήθηκαν διάμεσες μεταβολές στις παραμέτρους λιπιδίων νηστείας από την έναρξη της θεραπείας έως την Εβδομάδα 96 σε αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας. Για τους ασθενείς που άλλαξαν σε ανοιχτής επισήμανσης θεραπεία με tenofovir alafenamide στην Εβδομάδα 96, στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται οι μεταβολές από τη διπλά τυφλή αρχική μέτρηση για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε tenofovir alafenamide και tenofovir disoproxil στην Εβδομάδα 96 και την Εβδομάδα 144 στην ολική χοληστερόλη, την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη-χοληστερόλη (HDL), τη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη-χοληστερόλη (LDL), τα τριγλυκερίδια και το λόγο ολικής χοληστερόλης προς HDL. Την Εβδομάδα 96, στο τέλος της διπλά τυφλής φάσης, στην ομάδα του tenofovir alafenamide, παρατηρήθηκαν μειώσεις στη διάμεση ολική χοληστερόλη και στην HDL νηστείας και αυξήσεις στη διάμεση άμεση LDL και στα τριγλυκερίδια νηστείας, ενώ η ομάδα του tenofovir disoproxil επέδειξε διάμεσες μειώσεις σε όλες τις παραμέτρους.

Στη φάση ανοιχτής επισήμανσης των Μελετών 108 και 110, στις οποίες οι ασθενείς άλλαξαν σε θεραπεία ανοιχτής επισήμανσης με tenofovir alafenamide την Εβδομάδα 96, οι παράμετροι των λιπιδίων την Εβδομάδα 144 στους ασθενείς που παρέμειναν στο tenofovir alafenamide ήταν παρόμοιες με εκείνες της Εβδομάδας 96, ενώ παρατηρήθηκαν διάμεσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη, στην άμεση LDL, στην HDL και στα τριγλυκερίδια νηστείας στους ασθενείς που άλλαξαν από tenofovir disoproxil σε tenofovir alafenamide την Εβδομάδα 96. Στη φάση ανοιχτής επισήμανσης, η διάμεση (Q1, Q3) μεταβολή από την Εβδομάδα 96 έως την Εβδομάδα 144 στον λόγο ολικής χοληστερόλης προς HDL ήταν 0,0 (-0,2, 0,4) στους ασθενείς που παρέμειναν στο tenofovir alafenamide και 0,2 (-0,2, 0,6) στους ασθενείς που άλλαξαν από tenofovir disoproxil σε tenofovir alafenamide την Εβδομάδα 96.

#### Πίνακας 6: Διάμεσες μεταβολές από τη διπλά τυφλή αρχική εκτίμηση στις εργαστηριακές εξετάσεις λιπιδίων στις Εβδομάδες 96 και 144 για τους ασθενείς που άλλαξαν σε ανοιχτής επισήμανσης θεραπεία με tenofovir alafenamide στην Εβδομάδα 96

	TAF-TAF (N = 360)		
	Διπλά τυφλή αρχική μέτρηση	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 144
	Διάμεση μεταβολή (Q1, Q3) (mg/dL)	Διάμεση μεταβολή (Q1, Q3) (mg/dL)	Διάμεση μεταβολή (Q1, Q3) (mg/dL)
Ολική χοληστερόλη (νηστείας)	185 (166, 210)	0 (-18, 17)	0 (-16, 18)
HDL-χοληστερόλη (νηστείας)	59 (49, 72)	-5 (-12, 1) <sup>a</sup>	-5 (-12, 2) <sup>b</sup>
LDL-χοληστερόλη (νηστείας)	113 (95, 137)	6 (-8, 21) <sup>a</sup>	8 (-6, 24) <sup>b</sup>
Τριγλυκερίδια (νηστείας)	87 (67, 122)	8 (-12, 28) <sup>a</sup>	11 (-11, 40) <sup>b</sup>
Λόγος ολικής χοληστερόλης προς HDL	3,1 (2,6, 3,9)	0,2 (0,0, 0,6) <sup>a</sup>	0,3 (0,0, 0,7) <sup>b</sup>

	TDF-TAF (N = 180)		
	Διπλά τυφλή αρχική μέτρηση	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 144
	Διάμεση μεταβολή (Q1, Q3) (mg/dL)	Διάμεση μεταβολή (Q1, Q3) (mg/dL)	Διάμεση μεταβολή (Q1, Q3) (mg/dL)
Ολική χοληστερόλη (νηστείας)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1) <sup>a</sup>	1 (-17, 20)
HDL-χοληστερόλη (νηστείας)	61 (49, 72)	-12 (-19, -3) <sup>a</sup>	-8 (-15, -1) <sup>b</sup>
LDL-χοληστερόλη (νηστείας)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8) <sup>a</sup>	9 (-5, 26) <sup>b</sup>
Τριγλυκερίδια (νηστείας)	89 (69, 114)	-11 (-31, 11) <sup>a</sup>	14 (-10, 43) <sup>b</sup>
Λόγος ολικής χοληστερόλης προς HDL	3,1 (2,5, 3,7)	0,2 (-0,1, 0,7) <sup>a</sup>	0,4 (0,0, 1,0) <sup>b</sup>

TAF = tenofovir alafenamide

TDF = tenofovir disoproxil

α Η τιμή P υπολογίστηκε για τη μεταβολή από τη διπλά τυφλή αρχική εκτίμηση στην Εβδομάδα 96, από τον έλεγχο Wilcoxon Signed Rank και ήταν στατιστικά σημαντική ( $p < 0,001$ ).

β Η τιμή P υπολογίστηκε για τη μεταβολή από τη διπλά τυφλή αρχική εκτίμηση στην Εβδομάδα 114, από τον έλεγχο Wilcoxon Signed Rank και ήταν στατιστικά σημαντική ( $p < 0,001$ ).

#### Ιολογικά κατεσταλμένοι ενήλικες ασθενείς στη Μελέτη 4018

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του tenofovir alafenamide σε ιολογικά κατεσταλμένους ενήλικες με χρόνια ηπατίτιδα Β βασίζεται σε δεδομένα 48 εβδομάδων από μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με υπάρχουσα ενεργό θεραπεία μελέτη, τη Μελέτη 4018 (N=243 με το tenofovir alafenamide, N=245 με το tenofovir disoproxil), συμπεριλαμβανομένων δεδομένων από ασθενείς που συμμετείχαν στη φάση ανοικτής επισήμανσης της Μελέτης 4018 από την Εβδομάδα 48 έως την Εβδομάδα 96 (N=235 παρέμειναν στο tenofovir alafenamide [TAF-TAF], N=237 άλλαξαν από tenofovir disoproxil σε tenofovir alafenamide την Εβδομάδα 48 [TDF-TAF]).

Στη Μελέτη 4018, εντάχθηκαν ιολογικά κατεσταλμένοι ενήλικες με χρόνια ηπατίτιδα Β (N = 488), οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει συντήρηση με tenofovir disoproxil 245 mg άπαξ ημερησίως για τουλάχιστον 12 μήνες, με HBV DNA < κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) σύμφωνα με την τοπική εργαστηριακή αξιολόγηση για τουλάχιστον 12 εβδομάδες πριν από τη διαλογή και HBV DNA < 20 IU/mL κατά τη διαλογή. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν ανάλογα με την κατάσταση HBeAg (HBeAg-θετικοί ή HBeAg-αρνητικοί) και την ηλικία ( $\geq 50$  ή < 50 ετών) και τυχαίοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για αλλαγή σε 25 mg tenofovir alafenamide (N = 243) ή συνέχιση με tenofovir disoproxil 245 mg άπαξ ημερησίως (N = 245). Η μέση ηλικία ήταν τα 51 έτη (το 22% ήταν  $\geq 60$  ετών), το 71% ήταν άνδρες, το 82% ήταν Ασιάτες, το 14% ήταν λευκοί και το 68% ήταν HBeAg-αρνητικοί. Κατά την έναρξη, η διάμεση διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας με tenofovir disoproxil ήταν 220 και 224 εβδομάδες στις ομάδες του tenofovir alafenamide και του tenofovir disoproxil, αντίστοιχα. Η προηγούμενη θεραπεία με αντιικά περιελάμβανε επίσης ιντερφερόνη (N = 63), λαμβουδίνη (N = 191), adefovir dipiroxil (N = 185), entecavir (N = 99), telbivudine (N = 48) ή άλλο (N = 23). Κατά την έναρξη της θεραπείας, η μέση ALT ορού ήταν 27 U/L, ο διάμεσος eGFR βάσει του τύπου Cockcroft-Gault ήταν 90,5 mL/min. Το 16% των ασθενών είχε ιστορικό κίρρωσης.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα HBV DNA στο πλάσμα  $\geq 20$  IU/mL την Εβδομάδα 48 (βάσει προσδιορισμού με τον τροποποιημένο αλγόριθμο στιγμιότυπου (snapshot) του Αμερικανικού FDA). Τα πρόσθετα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα HBV DNA < 20 IU/mL, φυσιολογικά επίπεδα ALT και κανονικοποίηση της ALT, απώλεια HBsAg και ορομετατροπή, και απώλεια HBeAg και ορομετατροπή. Το tenofovir alafenamide ήταν μη κατώτερο όσον αφορά το ποσοστό των ατόμων με HBV DNA  $\geq 20$  IU/mL την Εβδομάδα 48 συγκριτικά με το tenofovir disoproxil, βάσει αξιολόγησης με τον τροποποιημένο αλγόριθμο snapshot του Αμερικανικού FDA. Οι εκβάσεις της θεραπείας (HBV DNA < 20 IU/mL, ελλιπή δεδομένα = αποτυχία ανάλυσης) κατά την Εβδομάδα 48 ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας ήταν παρόμοιες για τις υποομάδες ανά ηλικία, φύλο, φυλή, αρχική κατάσταση HBeAg και ALT.

Οι εκβάσεις της θεραπείας της Μελέτης 4018 κατά την Εβδομάδα 48 και την Εβδομάδα 96 παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 και τον Πίνακα 8.

**Πίνακας 7: Παράμετροι αποτελεσματικότητας για HBV DNA την Εβδομάδα 48<sup>α,β</sup> και την Εβδομάδα<sup>β,γ</sup>**

	<b>TAF (N = 243)</b>	<b>TDF (N = 245)</b>	<b>TAF-TAF (N=243)</b>	<b>TDF-TAF (N=245)</b>
	<b>Εβδομάδα 48</b>		<b>Εβδομάδα 96</b>	
<b>HBV DNA <math>\geq</math> 20 IU/mL<sup>β,δ</sup></b>	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Διαφορά στη θεραπεία <sup>ε</sup>	0,0% (95% ΔΕ = -1,9% έως 2,0%)		0,0% (95% ΔΕ = -1,9% έως 1,9%)	
<b>HBV DNA &lt; 20 IU/mL</b>	234 (96,3%)	236 (96,3%)	230 (94,7%)	230 (93,9%)
Διαφορά στη θεραπεία <sup>ε</sup>	0,0% (95% ΔΕ = -3,7% έως 3,7%)		0,9% (95% ΔΕ = -3,5% έως 5,2%)	
<b>Χωρίς ιολογικά δεδομένα</b>	8 (3,3%)	8 (3,3%)	12 (4,9%)	14 (5,7%)
Διέκοψαν το Φάρμακο της Μελέτης Λόγω ΑΕ ή Θανάτου και Τελευταία Διαθέσιμη τιμή HBV DNA < 20 IU/mL	2 (0,8%)	0	3 (1,2%)	1 (0,4%)
Διέκοψαν το Φάρμακο της Μελέτης για Άλλους Λόγους <sup>στ</sup> και Τελευταία Διαθέσιμη τιμή HBV DNA < 20 IU/mL	6 (2,5%)	8 (3,3%)	7 (2,9%)	11 (4,5%)
Ελλιπή Δεδομένα κατά τη Διάρκεια του Παραθύρου, αλλά με συνέχιση του Φαρμάκου της Μελέτης	0	0	2 (0,8%)	2 (0,8%)

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamide

α Το παράθυρο της Εβδομάδας 48 ήταν μεταξύ των Ημερών 295 και 378 (συμπεριλαμβανομένων των συγκεκριμένων ημερών).

β Βάσει προσδιορισμού με τον τροποποιημένο αλγόριθμο snapshot του Αμερικανικού FDA.

γ Φάση ανοικτής επισήμανσης, το παράθυρο της Εβδομάδας 96 είναι μεταξύ των Ημερών 589 και 840 (συμπεριλαμβανομένων των συγκεκριμένων ημερών).

δ Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας.

ε Προσαρμογή βάσει των αρχικών ηλικιακών ομάδων (< 50,  $\geq$  50 ετών) και των στρωμάτων αρχικής κατάστασης HBeAg.

στ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν για άλλους λόγους, εκτός από ΑΕ, θάνατο ή έλλειψη αποτελεσματικότητας, π.χ. ανάκληση συναίνεσης, απώλεια κατά την παρακολούθηση, κ.λπ.

**Πίνακας 8: Πρόσθετες παράμετροι αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 48 και την Εβδομάδα 96<sup>α</sup>**

	<b>TAF (N = 243)</b>	<b>TDF (N = 245)</b>	<b>TAF-TAF (N=243)</b>	<b>TDF-TAF (N=245)</b>
	<b>Εβδομάδα 48</b>		<b>Εβδομάδα 96</b>	
<b>ALT</b>				
Φυσιολογική ALT (Κεντρικό εργαστήριο)	89%	85%	88%	91%
Φυσιολογική ALT (AASLD)	79%	75%	81%	87%
Κανονικοποιημένη ALT (Κεντρικό εργαστήριο) <sup>β,γ,δ</sup>	50%	37%	56%	79%
Κανονικοποιημένη ALT (AASLD) <sup>ε,στ,ζ</sup>	50%	26%	56%	74%
<b>Ορολογία</b>				
Απώλεια HBeAg / Ορομετατροπή <sup>η</sup>	8% / 3%	6% / 0	18% / 5%	9% / 3%
Απώλεια HBsAg / Ορομετατροπή	0 / 0	2% / 0	2% / 1%	2% / < 1%

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamide

α Ελλιπή δεδομένα = αποτυχία ανάλυσης

β Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της κανονικοποίησης της ALT περιελάμβανε μόνο ασθενείς με ALT πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) του εύρους του κεντρικού εργαστηρίου (> 43 U/L για άνδρες

- ηλικίας 18 έως < 69 ετών και > 35 U/L για άνδρες ηλικίας ≥ 69 ετών, > 34 U/L για γυναίκες ηλικίας 18 έως < 69 ετών και > 32 U/L για γυναίκες ηλικίας ≥ 69 ετών) κατά την έναρξη της θεραπείας.
- γ Ποσοστό ασθενών την Εβδομάδα 48: TAF, 16/32, TDF, 7/19.
- δ Ποσοστό ασθενών την Εβδομάδα 96: TAF, 18/32, TDF, 15/19.
- ε Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της κανονικοποίησης της ALT περιελάμβανε μόνο ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της θεραπείας είχαν ALT πάνω από το ULN των κριτηρίων του 2018 της Αμερικάνικης Ένωσης για τη Μελέτη των Ηπατικών Νοσημάτων (AASLD) (35 U/L για άνδρες και 25 U/L για γυναίκες).
- στ Ποσοστό ασθενών την Εβδομάδα 48: TAF, 26/52, TDF, 14/53.
- ζ Ποσοστό ασθενών την Εβδομάδα 96: TAF, 29/52, TDF, 39/53.
- η Ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ορολογική ανάλυση περιελάμβανε μόνο ασθενείς με θετικό αντιγόνο (HBeAg) και αρνητικό αντίσωμα (HBeAb) ή ελλιπή δεδομένα κατά την έναρξη της θεραπείας.

#### *Μεταβολές στην οστική πυκνότητα στη Μελέτη 4018*

Η μέση ποσοστιαία μεταβολή στην ΟΠ από την έναρξη της θεραπείας έως την Εβδομάδα 48 βάσει εκτίμησης με DXA ήταν +1,7% με το tenofovir alafenamide έναντι -0,1% με το tenofovir disoproxil στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και +0,7% έναντι -0,5% σε όλο το ισχίο. Μειώσεις της ΟΠ άνω του 3% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης παρατηρήθηκαν στο 4% των ασθενών στην ομάδα του tenofovir alafenamide και στο 17% των ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil την Εβδομάδα 48. Μειώσεις της ΟΠ άνω του 3% σε όλο το ισχίο παρατηρήθηκαν στο 2% των ασθενών στην ομάδα του tenofovir alafenamide και στο 12% των ασθενών στην ομάδα του tenofovir disoproxil την Εβδομάδα 48.

Στη φάση ανοικτής επισήμανσης, η μέση ποσοστιαία μεταβολή της ΟΠ από την έναρξη της θεραπείας έως την Εβδομάδα 96 σε ασθενείς που παρέμειναν στο tenofovir alafenamide ήταν +2,3% στην οσφυϊκή μοίρα και +1,2% σε όλο το ισχίο, σε σύγκριση με +1,7% στην οσφυϊκή μοίρα και +0,2% σε όλο το ισχίο σε εκείνους που άλλαξαν από tenofovir disoproxil σε tenofovir alafenamide την Εβδομάδα 48.

#### *Μεταβολές στις νεφρικές εργαστηριακές εξετάσεις στη Μελέτη 4018*

Η διάμεση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας έως την Εβδομάδα 48 στο eGFR βάσει της μεθόδου Cockcroft-Gault ήταν +2,2 mL το λεπτό στην ομάδα του tenofovir alafenamide και -1,7 mL το λεπτό σε όσους έλαβαν tenofovir disoproxil. Κατά την Εβδομάδα 48, υπήρξε διάμεση αύξηση από την έναρξη της θεραπείας στην κρεατινίνη ορού μεταξύ των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε συνέχιση της θεραπείας με tenofovir disoproxil (0,01 mg/dL) έναντι διάμεσης μείωσης από την έναρξη της θεραπείας μεταξύ των ασθενών που άλλαξαν σε tenofovir alafenamide (-0,01 mg/dL).

Στη φάση ανοικτής επισήμανσης, η διάμεση μεταβολή στο eGFR από την έναρξη της θεραπείας έως την Εβδομάδα 96 ήταν 1,6 mL/min στους ασθενείς που παρέμειναν στο tenofovir alafenamide, σε σύγκριση με +0,5 mL/min στους ασθενείς που άλλαξαν από tenofovir disoproxil σε tenofovir alafenamide την Εβδομάδα 48. Η διάμεση μεταβολή στην κρεατινίνη ορού από την έναρξη της θεραπείας έως την Εβδομάδα 96 ήταν -0,02 mg/dL σε εκείνους που παρέμειναν στο tenofovir alafenamide, σε σύγκριση με -0,01 mg/dL σε εκείνους που άλλαξαν από tenofovir disoproxil σε tenofovir alafenamide την Εβδομάδα 48.

#### *Μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις λιπιδίων στη Μελέτη 4018*

Οι μεταβολές από τη διπλά τυφλή έναρξη της θεραπείας έως την Εβδομάδα 48 και την Εβδομάδα 96 στην ολική χοληστερόλη, την HDL-χοληστερόλη, την LDL-χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και το λόγο ολικής χοληστερόλης προς HDL παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

**Πίνακας 9: Διάμεσες μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις λιπιδίων στην Εβδομάδα 48 και την Εβδομάδα 96**

	TAF (N=236)	TAF (N = 226)	TAF-TAF (N=220)	TDF (N=230)	TDF (N = 222)	TDF-TAF N=219)
	Έναρξη θεραπείας	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96	Έναρξη θεραπείας	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96
	(Q1, Q3) (mg/dL)	Διάμεση μεταβολή <sup>α</sup> (Q1, Q3) (mg/dL)	Διάμεση μεταβολή (Q1, Q3) (mg/dL)	(Q1, Q3) (mg/dL)	Διάμεση μεταβολή <sup>α</sup> (Q1, Q3) (mg/dL)	Διάμεση μεταβολή (Q1, Q3) (mg/dL)
Ολική χοληστερόλη (νηστείας)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
HDL-χοληστερόλη (νηστείας)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
LDL-χοληστερόλη (νηστείας)	102 (87, 123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Τριγλυκερίδια (νηστείας) <sup>β</sup>	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Λόγος ολικής χοληστερόλης προς HDL	3,4 (2,9, 4,2)	0,2 (-0,1, 0,5)	0,0 (-0,3, 0,3)	3,4 (2,9, 4,2)	0,0 (-0,3, 0,3)	0,0 (-0,3, 0,3)

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamide

α Υπολογίστηκε η τιμή P για τη διαφορά ανάμεσα στις ομάδες TAF και TDF την Εβδομάδα 48, από τον έλεγχο Wilcoxon Rank Sum και ήταν στατιστικά σημαντική ( $p < 0,001$ ) για τη διάμεση μεταβολή (Q1, Q3) από την έναρξη της θεραπείας στην ολική χοληστερόλη, την HDL-χοληστερόλη, την LDL-χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και το λόγο ολικής χοληστερόλης προς HDL.

β Ο αριθμός ασθενών για τα τριγλυκερίδια (νηστείας) για την ομάδα TAF ήταν N=235 κατά την έναρξη της θεραπείας, N=225 την Εβδομάδα 48 και N=218 για την ομάδα TAF-TAF την Εβδομάδα 96.

#### Μελέτη νεφρικής και/ή ηπατικής δυσλειτουργίας 4035

Η Μελέτη 4035 ήταν μια ανοιχτής επισήμανσης, κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της αλλαγής από άλλο αντιικό σχήμα σε tenofovir alafenamide σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από HBV. Το Μέρος A της μελέτης περιλάμβανε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR βάσει της μεθόδου Cockcroft-Gault μεταξύ 15 και 59 ml/min, Κοόρτη 1, N = 78) ή ESRD (eGFR βάσει της μεθόδου Cockcroft-Gault < 15 ml/min) σε αιμοκάθαρση (Κοόρτη 2, N = 15). Το Μέρος B της μελέτης περιλάμβανε ασθενείς (N = 31) με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B ή C κατά Child-Pugh στη διαλογή ή ιστορικό βαθμολογίας CPT  $\geq 7$  με οποιαδήποτε βαθμολογία CPT  $\leq 12$  στη διαλογή).

Το κύριο τελικό σημείο ήταν το ποσοστό των ατόμων με HBV DNA < 20 IU/mL την Εβδομάδα 24. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία τις Εβδομάδες 24 και 96 περιλάμβαναν το ποσοστό των ατόμων με HBV DNA < 20 IU/mL και ανίχνευση/μη ανίχνευση στόχων (δηλ., < LLOD), το ποσοστό των ατόμων με βιοχημική ανταπόκριση (φυσιολογική ALT και κανονικοποιημένη ALT), το ποσοστό των ατόμων με ορολογική ανταπόκριση (απώλεια του HBsAg και ορομετατροπή σε αντι-HBs και απώλεια του HBeAg και ορομετατροπή σε αντι-HBe σε άτομα θετικά στο HBeAg) και τη μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στις βαθμολογίες CPT και μοντέλου για το τελικό στάδιο ηπατικής νόσου (MELD) για τα άτομα με ηπατική δυσλειτουργία στο Μέρος B.

#### *Ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία στη Μελέτη 4035, Μέρος A*

Κατά την έναρξη της θεραπείας, 98% (91/93) των ασθενών στο Μέρος A είχαν HBV DNA < 20 IU/mL και 66% (61/93) είχαν μη ανιχνεύσιμο επίπεδο HBV DNA. Η διάμεση ηλικία ήταν 65 έτη, 74% ήταν άνδρες, 77% ήταν Ασιάτες, 16% ήταν λευκοί και 83% ήταν HBeAg-αρνητικοί. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες από του στόματος αντιικές φαρμακευτικές αγωγές για τον HBV περιλάμβαναν TDF (N = 58), λαμβουδίνη (N = 46), adefovir dipiroxil (N = 46) και εντεκαβίρη (N = 43). Κατά την έναρξη της θεραπείας, 97% και 95% των ασθενών είχαν ALT  $\leq$  ULN βάσει των κριτηρίων του κεντρικού εργαστηρίου και των κριτηρίων του 2018 της AASLD, αντίστοιχα. Ο

διάμεσος eGFR βάσει της μεθόδου Cockcroft-Gault ήταν 43,7 mL/min (45,7 mL/min στην Κοόρτη 1 και 7,32 mL/min στην Κοόρτη 2) και 34% των ασθενών είχαν ιστορικό κίρρωσης.

Οι εκβάσεις θεραπείας στη Μελέτη 4035 Μέρος Α κατά τις Εβδομάδες 24 και 96 παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

**Πίνακας 10: Παράμετροι αποτελεσματικότητας για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία τις Εβδομάδες 24 και 96**

	Κοόρτη 1 <sup>α</sup> (N=78)		Κοόρτη 2 <sup>β</sup> (N=15)		Σύνολο (N=93)	
	Εβδομάδα 24	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 24	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 24	Εβδομάδα 96 <sup>δ</sup>
<b>HBV DNA<sup>γ</sup></b>						
HBV DNA < 20 IU/mL	76/78 (97,4%)	65/78 (83,3%)	15/15 (100,0%)	13/15 (86,7%)	91/93 (97,8%)	78/93 (83,9%)
<b>ALT<sup>γ</sup></b>						
Φυσιολογική ALT (Κεντρικό εργαστήριο)	72/78 (92,3%)	64/78 (82,1%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	86/93 (92,5%)	77/93 (82,8%)
Φυσιολογική ALT (AASLD) <sup>ε</sup>	68/78 (87,2%)	58/78 (74,4%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	82/93 (88,2%)	71/93 (76,3%)

α Η Κοόρτη 1 του Μέρους Α περιλαμβάνει ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

β Η Κοόρτη 2 του Μέρους Α περιλαμβάνει ασθενείς με ESRD σε αιμοκάθαρση

γ Ελλιπή δεδομένα = Αποτυχία ανάλυσης

δ Ο παρονομαστής περιλαμβάνει 12 άτομα (11 για την Κοόρτη 1 και 1 για την Κοόρτη 2) που διέκοψαν πρόωρα το φάρμακο της μελέτης.

ε Κριτήρια του 2018 της Αμερικάνικης Ένωσης για τη Μελέτη των Ηπατικών Νοσημάτων (AASLD)

#### Ενήλικες ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία στη Μελέτη 4035, Μέρος Β

Κατά την έναρξη της θεραπείας, 100% (31/31) των ασθενών στο Μέρος Β είχαν HBV DNA < 20 IU/mL και 65% (20/31) είχαν μη ανιχνεύσιμο επίπεδο HBV DNA. Η διάμεση ηλικία ήταν 57 έτη (19% ≥ 65 έτη), 68% ήταν άνδρες, 81% ήταν Ασιάτες, 13% ήταν λευκοί και 90% ήταν HBeAg-αρνητικοί. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες από του στόματος αντιικές φαρμακευτικές αγωγές για τον HBV περιλάμβαναν TDF (N = 21), λαμβουδίνη (N = 14), εντεκαβίρη (N = 14) και adefovir dipirinoxil (N = 10). Κατά την έναρξη της θεραπείας, 87% και 68% των ασθενών είχαν ALT ≤ ULN βάσει των κριτηρίων του κεντρικού εργαστηρίου και των κριτηρίων του 2018 της AASLD, αντίστοιχα. Ο διάμεσος eGFR βάσει της μεθόδου Cockcroft-Gault ήταν 98,5 mL/min. 97% των ασθενών είχαν ιστορικό κίρρωσης. Η διάμεση (εύρος) βαθμολογία CPT ήταν 6 (5–10) και η διάμεση (εύρος) βαθμολογία ήταν 10 (6–17).

Οι εκβάσεις θεραπείας στη Μελέτη 4035 Μέρος Β κατά τις Εβδομάδες 24 και 96 παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

**Πίνακας 11: Παράμετροι αποτελεσματικότητας για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία τις Εβδομάδες 24 και 96**

	Μέρος Β (N=31)	
	Εβδομάδα 24	Εβδομάδα 96 <sup>β</sup>
<b>HBV DNA<sup>α</sup></b>		
HBV DNA < 20 IU/mL	31/31 (100,0%)	24/31 (77,4%)
<b>ALT<sup>α</sup></b>		
Φυσιολογική ALT (Κεντρικό εργαστήριο)	26/31 (83,9%)	22/31 (71,0%)
Φυσιολογική ALT (AASLD) <sup>γ</sup>	25/31 (80,6%)	18/31 (58,1%)
<b>Βαθμολογία CPT και MELD</b>		
Μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στη βαθμολογία CPT (SD)	0 (1,1)	0 (1,2)
Μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στη βαθμολογία MELD (SD)	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte,

MELD = Μοντέλο για το τελικό στάδιο ηπατικής νόσου

α Ελλιπή δεδομένα = Αποτυχία ανάλυσης

β Ο παρονομαστής περιλαμβάνει 6 άτομα που διέκοψαν πρόωρα το φάρμακο της μελέτης

γ Κριτήρια του 2018 της Αμερικάνικης Ένωσης για τη Μελέτη των Ηπατικών Νοσημάτων (AASLD)

#### *Μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις λιπιδίων στη Μελέτη 4035*

Οι μικρές διάμεσες αυξήσεις από την έναρξη της θεραπείας έως την Εβδομάδα 24 και την Εβδομάδα 96 στην ολική χοληστερόλη, την HDL-χοληστερόλη, την LDL-χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και τον λόγο ολικής χοληστερόλης προς HDL στους ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία ήταν σύμφωνες, μετά από σύγκριση με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν από άλλες μελέτες που περιλάμβαναν αλλαγή σε θεραπεία με TAF (βλ. παράγραφο 5.1 για τις Μελέτες 0108, 0110 και 4018), ενώ μειώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην ολική χοληστερόλη, την LDL-χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και τον λόγο ολικής χοληστερόλης προς HDL παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ESRD σε αιμοκάθαρση την Εβδομάδα 24 και την Εβδομάδα 96.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Vemlidy σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση του tenofovir alafenamide κάτω από συνθήκες νηστείας σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B, οι μέγιστες συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα παρατηρήθηκαν περίπου 0,48 ώρες μετά τη δόση. Με βάση φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού φάσης 3 σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B, η μέση τιμή της AUC<sub>0-24</sub> σε σταθεροποιημένη κατάσταση για tenofovir alafenamide (N = 698) και tenofovir (N = 856) ήταν 0,22 μg•h/ml και 0,32 μg•h/ml αντίστοιχα. Η C<sub>max</sub> σε σταθεροποιημένη κατάσταση για το tenofovir alafenamide και το tenofovir ήταν 0,18 και 0,02 μg/ml αντίστοιχα. Σε σχέση με τις συνθήκες νηστείας, η χορήγηση εφάπαξ δόσης του tenofovir alafenamide με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της έκθεσης στο tenofovir alafenamide κατά 65%.

### Κατανομή

Η σύνδεση του tenofovir alafenamide με πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος σε δείγματα που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών ήταν περίπου 80%. Η σύνδεση του tenofovir με πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι μικρότερη από 0,7% και είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης στο εύρος 0,01-25 μg/ml.

### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός είναι μια κύρια οδός αποβολής για το tenofovir alafenamide στους ανθρώπους, αντιπροσωπεύοντας > 80% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης. *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι το tenofovir alafenamide μεταβολίζεται σε tenofovir (κύριος μεταβολίτης) από την καρβοξυλεστεράση-1 στα ηπατοκύτταρα και από την καθεψίνη A στα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMC) και τα μακροφάγα. *In vivo*, το tenofovir alafenamide υδρολύεται εντός των κυττάρων σχηματίζοντας tenofovir (κύριος μεταβολίτης), το οποίο φωσφορυλιώνεται στον ενεργό μεταβολίτη, το διφωσφορικό tenofovir.

*In vitro*, το tenofovir alafenamide δεν μεταβολίζεται από τα CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6. Το tenofovir alafenamide μεταβολίζεται ελάχιστα από το CYP3A4.



## Αποβολή

Η νεφρική απέκκριση του αναλλοίωτου tenofovir alafenamide συνιστά δευτερεύουσα οδό αποβολής με < 1% της δόσης να αποβάλλεται στα ούρα. Το tenofovir alafenamide αποβάλλεται κυρίως μετά τον μεταβολισμό σε tenofovir. Το tenofovir alafenamide και το tenofovir έχουν μέση ημίσεια ζωή στο πλάσμα 0,51 και 32,37 ώρες, αντίστοιχα. Το tenofovir αποβάλλεται από το σώμα από τους νεφρούς μέσω σπειραματικής διήθησης και ενεργής σωληναριακής απέκκρισης.

## Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Οι εκθέσεις του tenofovir alafenamide είναι ανάλογες προς τη δόση στο εύρος δόσης από 8 έως 125 mg.

## Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

### *Ηλικία, φύλο και εθνικότητα*

Δεν εντοπίστηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική σύμφωνα με την ηλικία ή την εθνικότητα. Οι διαφορές στη φαρμακοκινητική σύμφωνα με το φύλο δεν θεωρήθηκαν κλινικά σχετικές.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, οι συνολικές συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide και του tenofovir στο πλάσμα είναι χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται σε ασθενείς με κανονική ηπατική λειτουργία. Όταν διορθωθούν ως προς τη σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, οι μη συνδεδεμένες (ελεύθερες) συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα είναι παρόμοιες τόσο για τη σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία όσο και την κανονική ηπατική λειτουργία.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του tenofovir alafenamide ή του tenofovir μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη CrCl > 15 αλλά < 30 ml/min) στις μελέτες του tenofovir alafenamide (Πίνακας 12).

Οι εκθέσεις του tenofovir σε ασθενείς με ESRD (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min) σε χρόνια αιμοκάθαρση που έλαβαν tenofovir alafenamide (N = 5) ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (Πίνακας 12). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του tenofovir alafenamide σε ασθενείς με ESRD σε χρόνια αιμοκάθαρση συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

## **Πίνακας 12: Φαρμακοκινητική του tenofovir alafenamide και του μεταβολίτη του tenofovir σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία**

	AUC (mcg•ώρα ανά ml) Μέσος όρος (CV%)		
	Φυσιολογική νεφρική λειτουργία ≥ 90 ml ανά λεπτό (N = 13) <sup>β</sup>	Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία 15–29 ml ανά λεπτό (N = 14) <sup>β</sup>	ESRD σε αιμοκάθαρση < 15 ml ανά λεπτό (N = 5) <sup>γ</sup>
Εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης <sup>α</sup>			
Tenofovir alafenamide	0,27 (49,2) <sup>δ</sup>	0,51 (47,3) <sup>δ</sup>	0,30 (26,7) <sup>ε</sup>
Tenofovir	0,34 (27,2) <sup>δ</sup>	2,07 (47,1) <sup>δ</sup>	18,8 (30,4) <sup>στ</sup>

CV = συντελεστής διακύμανσης

α Βάσει της μεθόδου Cockcroft-Gault.

β Η ΦΚ εκτιμήθηκε σε εφάπαξ δόση TAF 25 mg σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία στη Μελέτη GS-US-120-0108.

γ Η ΦΚ εκτιμήθηκε πριν από την αιμοκάθαρση μετά από χορήγηση πολλαπλής δόσης TAF 25 mg σε 5 ασθενείς με λοίμωξη από HBV στη Μελέτη GS-US-320-4035. Αυτοί οι ασθενείς είχαν διάμεσο αρχικό eGFR κατά Cockcroft-Gault 7,2 ml/min (εύρος 4,8 έως 12,0).

δ AUC<sub>inf</sub>.

ε AUC<sub>last</sub>.  
στ AUC<sub>tau</sub>.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική του tenofovir alafenamide και του tenofovir αξιολογήθηκε σε πρωτοθεραπευόμενους εφήβους με λοίμωξη HIV-1 οι οποίοι έλαβαν tenofovir alafenamide (10 mg) χορηγούμενο με elvitegravir, cobicistat και emtricitabine ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης (E/C/F/TAF Genvoya). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του tenofovir alafenamide ή του tenofovir μεταξύ εφήβων και ενήλικων ασθενών με λοίμωξη HIV-1.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μη κλινικές μελέτες σε αρουραίους και σκύλους αποκάλυψαν ότι τα οστά και οι νεφροί είναι τα κύρια όργανα-στόχοι της τοξικότητας. Η οστική τοξικότητα παρατηρήθηκε ως ελάττωση της ΟΠ σε αρουραίους και σκύλους σε εκθέσεις στο tenofovir τουλάχιστον τέσσερις φορές μεγαλύτερες από εκείνες που αναμένονται μετά τη χορήγηση του tenofovir alafenamide. Μια ελάχιστη διήθηση ιστοκυττάρων ήταν παρούσα στον οφθαλμό σε σκύλους σε εκθέσεις στο tenofovir alafenamide και στο tenofovir περίπου 4 και 17 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από εκείνες που αναμένονται μετά τη χορήγηση του tenofovir alafenamide.

Το tenofovir alafenamide δεν ήταν μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο σε συμβατικές δοκιμασίες γονοτοξικότητας.

Λόγω της χαμηλότερης έκθεσης του tenofovir σε αρουραίους και ποντικούς μετά τη χορήγηση του tenofovir alafenamide σε σύγκριση με το tenofovir disoproxil, μελέτες καρκινογένεσης και μια περι- και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους διενεργήθηκαν μόνο με το tenofovir disoproxil. Δεν αποκαλύφθηκε ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο στις συμβατικές μελέτες ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης με το tenofovir disoproxil (ως φουμαρικό) ούτε τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη με το tenofovir disoproxil (ως φουμαρικό) ή το tenofovir alafenamide. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, το tenofovir disoproxil μείωσε τον δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε μια περι- και μεταγεννητική μελέτη τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα. Μακροπρόθεσμη μελέτη καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση σε ποντικούς έδειξε χαμηλή επίπτωση εμφάνισης όγκων του δωδεκαδακτύλου, η οποία κατά πάσα πιθανότητα συσχετίζεται με τις υψηλές τοπικές συγκεντρώσεις στο γαστρεντερικό σωλήνα στην υψηλή δόση των 600 mg/kg/ημερησίως. Ο μηχανισμός σχηματισμού όγκων σε ποντικούς και η ενδεχόμενη συσχέτιση με τους ανθρώπους είναι αμφίβολη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i))  
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468)  
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

## Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Μακρογόλη (E1521)  
Τάλκης (E553b)  
Οξείδιο σιδήρου, κίτρινο (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE), οι οποίες κλείνουν με ειδικό πώμα ασφαλείας για παιδιά συνεχούς σπειρώματος κατασκευασμένο από πολυπροπυλένιο, επενδυμένο με αλουμινένιο φύλλο ενεργοποιημένο με επαγωγή. Κάθε φιάλη περιέχει αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος και πολυεστερικό σπείρωμα.

Είναι διαθέσιμες οι παρακάτω συσκευασίες: εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Ιανουαρίου 2017

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Δεκεμβρίου 2021

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην Ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΥΤΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Vemlidy 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
tenofovir alafenamide

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει tenofovir alafenamide fumarate ισοδύναμο με 25 mg tenofovir alafenamide.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1154/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1154/002 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Vemlidy [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC {αριθμός}  
SN {αριθμός}  
NN {αριθμός}

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Vemlidy 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία tenofovir alafenamide

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Vemlidy και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Vemlidy
3. Πώς να πάρετε το Vemlidy
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Vemlidy
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Vemlidy και ποια είναι η χρήση του

Το Vemlidy περιέχει τη δραστική ουσία *tenofovir alafenamide*. Είναι ένα *αντικικό φάρμακο*, γνωστό ως *νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης* (NtRTI).

Το Vemlidy χρησιμοποιείται για τη **θεραπεία της χρόνιας (μακροχρόνιας) ηπατίτιδας B** σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, με βάρος τουλάχιστον 35 kg. Η ηπατίτιδα B είναι μια λοίμωξη που επηρεάζει το ήπαρ και προκαλείται από τον ιό της ηπατίτιδας B. Σε ασθενείς με ηπατίτιδα B, αυτό το φάρμακο ελέγχει τη λοίμωξη σταματώντας τον πολλαπλασιασμό του ιού.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Vemlidy

##### Μην πάρετε το Vemlidy

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στο tenofovir alafenamide ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

→ Εάν κάτι τέτοιο ισχύει στην περίπτωσή σας, **μην πάρετε το Vemlidy και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- **Προσέξτε να μην μεταδώσετε τον ιό της ηπατίτιδας B σε άλλους.** Εξακολουθείτε να μπορείτε να μολύνετε άλλους ενώ παίρνετε το φάρμακο αυτό. Αυτό το φάρμακο δεν μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας B σε άλλους μέσω της σεξουαλικής επαφής ή της μόλυνσης με το αίμα. Πρέπει να συνεχίσετε να λαμβάνετε προφυλάξεις για να αποφύγετε κάτι τέτοιο. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους.

- **Αν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, ενημερώστε τον γιατρό σας.** Ασθενείς με ηπατική νόσο, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία για την ηπατίτιδα Β με αντιαβικά φάρμακα, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών επιπλοκών. Ο γιατρός σας πιθανόν να χρειάζεται να διενεργεί εξετάσεις αίματος για να παρακολουθεί την ηπατική σας λειτουργία.
- **Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε κάποια νεφρική νόσο ή αν οι εξετάσεις έχουν δείξει προβλήματα με τους νεφρούς σας, πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.** Ο γιατρός σας, πριν την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vemlidy, είναι πιθανόν να σας ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος ή ούρων για να παρακολουθεί τον τρόπο λειτουργίας των νεφρών σας.
- **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε επίσης ηπατίτιδα C ή D.** Αυτό το φάρμακο δεν έχει δοκιμαστεί σε ασθενείς που είχαν ηπατίτιδα C ή D μαζί με ηπατίτιδα Β.
- **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε επίσης HIV.** Εάν δεν είστε σίγουροι κατά πόσο έχετε τον ιό HIV, ο γιατρός σας θα πρέπει να σας προτείνει μια εξέταση για τον HIV προτού ξεκινήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο για την ηπατίτιδα Β.

→ Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας, **απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Vemlidy.**

Υπάρχει η πιθανότητα να εμφανίσετε νεφρικά προβλήματα όταν παίρνετε το Vemlidy για μεγάλο χρονικό διάστημα (βλ. *Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις*).

## Παιδιά και έφηβοι

**Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών και με βάρος μικρότερο των 35 kg.** Δεν έχει δοκιμαστεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών και με βάρος μικρότερο των 35 kg.

## Άλλα φάρμακα και Vemlidy

**Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.** Το Vemlidy είναι πιθανόν να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα. Ως αποτέλεσμα, οι ποσότητες του Vemlidy ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να μεταβληθούν. Κάτι τέτοιο μπορεί να κάνει τα φάρμακα να σταματήσουν να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες.

## Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β

Δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο με άλλα φάρμακα που περιέχουν:

- **tenofovir alafenamide**
- **tenofovir disoproxil**
- **adefovir dipivoxil**

## Άλλοι τύποι φαρμάκων

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- **αντιβιοτικά** που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, τα οποία περιέχουν:
  - ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη ή ριφαπεντίνη
- **αντιαβικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV**, όπως:
  - darunavir, lopinavir ή atazanavir ενισχυμένο με ritonavir ή cobicistat
- **αντιεπιληπτικά** που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας, όπως:
  - καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινυτοΐνη
- **βότανα** που χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση της κατάθλιψης και του άγχους που περιέχουν:
  - υπερικό (βαλσαμόχορτο/St. John's wort/*Hypericum perforatum*)

- **αντιμυκητιασικά φάρμακα** που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων, που περιέχουν:
  - κετοконаζόλη ή ιτρακοναζόλη

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε αυτά ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα.**

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος.
- **Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vemlidy.** Ο θηλασμός δεν συνιστάται έτσι ώστε να αποφευχθεί η μεταφορά του tenofovir alafenamide ή του tenofovir στο νεογνό μέσω του γάλακτος.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Vemlidy μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν αισθανθείτε ζάλη όταν παίρνετε το Vemlidy, μην οδηγείτε και μην χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

### **Το Vemlidy περιέχει λακτόζη**

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **Το Vemlidy περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Vemlidy**

**Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.** Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι **ένα δισκίο μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή**. Είναι προτιμότερο να παίρνετε το Vemlidy με τροφή για να επιτύχετε τα σωστά επίπεδα δραστικής ουσίας στον οργανισμό σας. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί για όσο διάστημα σας ζητήσει ο γιατρός σας. Συνήθως το διάστημα αυτό είναι τουλάχιστον 6 έως 12 μήνες και πιθανόν πολλά έτη.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Vemlidy από την κανονική**

Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Vemlidy από τη συνιστώμενη, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσετε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).

Συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Vemlidy**

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε καμία δόση. Εάν τυχόν παραλείψετε μια δόση, υπολογίστε πόσος χρόνος έχει περάσει από τη στιγμή που θα έπρεπε να το είχατε πάρει.

- **Εάν έχουν περάσει λιγότερο από 18 ώρες** από την ώρα που συνήθως λαμβάνετε το Vemlidy, πάρτε το όσο το δυνατόν γρηγορότερα και στη συνέχεια πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα.
- **Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 18 ώρες** από την ώρα που συνήθως λαμβάνετε το Vemlidy, τότε μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική ώρα. **Μην πάρετε διπλή δόση** για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

**Εάν κάνετε εμετό σε λιγότερο από 1 ώρα αφότου πήρατε το Vemlidy**, πάρτε ένα άλλο δισκίο. Εάν κάνετε εμετό σε περισσότερο από 1 ώρα αφότου πήρατε το Vemlidy, δεν χρειάζεται να πάρετε άλλο δισκίο.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Vemlidy**

**Μην σταματήσετε να παίρνετε το Vemlidy χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας.** Η διακοπή της θεραπείας με το Vemlidy είναι πιθανόν να προκαλέσει επιδείνωση της ηπατίτιδας Β. Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, η διακοπή της θεραπείας θα μπορούσε να είναι απειλητική για τη ζωή. Εάν σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, θα χρειαστεί να υποβάλλεστε για πολλούς μήνες σε τακτικούς ελέγχους της υγείας σας και εξετάσεις αίματος ώστε να ελέγχετε τη λοίμωξη από ηπατίτιδα Β.

- **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας** προτού σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο για οποιονδήποτε λόγο, ειδικότερα εάν έχετε παρουσιάσει κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ή έχετε κάποια άλλη ασθένεια.
- **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** αν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα μετά τη διακοπή της αγωγής, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με τη λοίμωξη από ηπατίτιδα Β.
- **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας** πριν αρχίσετε να παίρνετε ξανά δισκία του Vemlidy.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Πολύ συχνές**

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Κεφαλαλγία

### **Συχνές**

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Διάρροια
- Έμετος
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Ζάλη
- Στομαχικός πόνος
- Πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- Εξάνθημα
- Κνησμός
- Φούσκωμα
- Αέρια (μετεωρισμός)

- Αίσθημα κόπωσης

### **Όχι συχνές**

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Πρήξιμο σε πρόσωπο, χείλη, γλώσσα ή λαιμό (αγγειοοίδημα)
- Κνίδωση

Οι εξετάσεις μπορεί επίσης να δείξουν:

- Αυξημένο επίπεδο ηπατικού ενζύμου (ALT) στο αίμα

→ Εάν οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Κατά τη διάρκεια της HBV θεραπείας μπορεί να σημειωθεί αύξηση στο βάρος, στα επίπεδα νηστείας των λιπιδίων αίματος και/ή στα επίπεδα της γλυκόζης. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τέτοιες αλλαγές.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

**Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.** Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Vemlidy**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την {ΛΗΞΗ}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Vemlidy**

**Η δραστική ουσία είναι το tenofovir alafenamide.** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο του Vemlidy περιέχει tenofovir alafenamide fumarate, ισοδύναμο με 25 mg tenofovir alafenamide.

### **Τα άλλα συστατικά είναι**

*Πυρήνας δισκίου:*

Λακτόζη μονοϋδρική, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i)), καρμελλόζη νατρίου, διασταυρούμενη (E468), στεατικό μαγνήσιο (E470b).



*Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:*

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203), διοξείδιο του τιτανίου (E171), μακρογόλη (E1521), τάλκης (E553b), οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172).

### **Εμφάνιση του Vemlidy και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Vemlidy, κίτρινου χρώματος και στρογγυλού σχήματος που φέρουν (το σήμα ή) τυπωμένη την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά του δισκίου και (το σήμα ή) την ένδειξη «25» στην άλλη πλευρά του δισκίου. Παρέχεται σε φιάλες των 30 δισκίων (με αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος που πρέπει να παραμένει μέσα στη φιάλη για να βοηθήσει στην προστασία των δισκίων σας). Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό φακελλίσκο ή δοχείο και δεν θα πρέπει να καταπίνεται.

Είναι διαθέσιμες οι παρακάτω συσκευασίες: εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν στην αγορά όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

### **Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **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 Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 (0) 22 262 8702

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ  
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ)  
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το tenofovir alafenamide, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Οι υπάρχουσες πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν tenofovir alafenamide αντικατοπτρίζουν την ανάγκη παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το tenofovir. Ωστόσο, βάσει των αθροιστικών δεδομένων επανεξέτασης, κρίνεται σκόπιμη η επικαιροποίηση της υπάρχουσας προειδοποίησης σχετικά με τη νεφροτοξικότητα, προκειμένου να ενημερώνονται οι συνταγογραφούντες σχετικά με τα παρατηρηθέντα περιστατικά οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και εγγύς νεφρικής σωληναριοπάθειας μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

### **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το tenofovir alafenamide, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) tenofovir alafenamide παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.