

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vemlidy 25 mg pilloli miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 95 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita sofor, tondi, b'dijametru ta' 8 mm, b'"GSI" imnaqqxa fuq naħa waħda tal-pillola u "25" fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Vemlidy huwa indikat għall-kura tal-epatite B kronika (CHB, *chronic hepatitis B*) fl-adulti u l-adolexxenti (minn età ta' 12-il sena u ikbar li għandhom piż tal-ġisem ta' mill-inqas 35 kg) (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġjar ta' CHB.

Pożoloġija

Adulti u adolessenti (li jkollhom 12-il sena u aktar, li jiżnu mill-inqas 35 kg): pillola waħda darba kuljum.

Twaqqif tal-kura

Twaqqif tal-kura jista' jiġi kkunsidrat kif ġej (ara sezzjoni 4.4):

- F'pazjenti HBeAg pożittivi mingħajr ċirrozi, il-kura għandha tingħata għallinqas għal 6-12-il xahar wara serokonverżjoni għal HBe (telf ta' HBeAg u telf ta' HBV DNA bi skoperta anti-HBe) tkun ikkonfermata jew sakemm ikun hemm serokonverżjoni għal HBs jew sakemm ikun hemm telf ta' effikaċja (ara sezzjoni 4.4). Valutazzjoni mill-ġdid regolari hija rakkomandata wara t-twaqqif tal-kura sabiex tiġi skoperta kwalunkwe rikaduta viroloġika.
- F'pazjenti mingħajr ċirrozi, negattivi għall-HBeAg, il-kura għandha tibqa' tingħata mill-anqas sakemm ikun hemm serokonverżjoni għal HBs jew sakemm ikun hemm evidenza li l-effikaċja naqset. B'kura fit-tul li ddum iżjed minn sentejn, hija rakkomandata valutazzjoni mill-ġdid regolari sabiex jiġi konfermat li l-kontinwazzjoni tat-terapija magħżula tibqa' xierqa għall-pazjent.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża u jkunu għaddew inqas minn 18-il siegħa mill-ħin meta normalment tittiehed, il-pazjent għandu jiehu dan il-prodott mediċinali mill-aktar fis possibbli u jkompli bl-iskeda tad-doża normali tiegħu. Jekk ikunu għaddew iżjed minn 18-il siegħa mill-ħin meta normalment tittiehed, il-pazjent ma għandux jiehu d-doża li jkun qabeż u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-doża normali tiegħu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa wara li jiehu t-trattament, il-pazjent għandu jiehu pillola oħra. Jekk il-pazjent jirremetti iktar minn siegħa wara li jiehu t-trattament, il-pazjent ma għandux bżonn jiehu pillola oħra.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża ta' dan il-prodott mediċinali ma hu meħtieġ f'pazjenti li għandhom 65 sena u iktar (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża ta' dan il-prodott mediċinali ma hu meħtieġ fl-adulti jew fl-adolessenti (minn età ta' mill-inqas 12-il sena u li għandhom piż tal-ġisem ta' mill-inqas 35 kg) bi tneħħija tal-kreatinina stmata ta' (CrCl) ≥ 15 mL/min jew f'pazjenti b'CrCl < 15 mL/min li qed jirċievu emodijalisi.

Fil-jiem tal-emodijalisi, dan il-prodott mediċinali għandu jingħata wara li titlesta l-kura tal-emodijalisi (ara sezzjoni 5.2).

L-ebda rakkomandazzjonijiet dwar id-doża ma jistgħu jingħataw għal pazjenti b'CrCl < 15 mL/min li mhux qed jirċievu emodijalisi (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ta' dan il-prodott mediċinali ma hu meħtieġ f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Vemlidy fit-tfal li għandhom inqas minn 12-il sena, u li jiżnu < 35 kg, għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali. Il-pilloli miksija b'rita ta' Vemlidy għandhom jittieħdu mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Trasmissjoni tal-Virus tal-Epatite B (HBV, Hepatitis B Virus)

Pazjenti għandhom ikunu avżati li dan il-prodott mediċinali ma jipprevjenix ir-riskju ta' trasmissjoni ta' HBV lil oħrajn permezz tal-kuntatt sesswali jew il-kontaminazzjoni bid-demm. Għandhom ikomplu jintużaw prekawzjonijiet adattati.

Pazjenti b'mard dikumpensat tal-fwied

Hemm *data* limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir alafenamide f'pazjenti infettati bl-HBV b'mard dikumpensat tal-fwied u li għandhom punteġġ ta' *Child Pugh Turcotte* (CPT) ta' > 9 (jiġifieri tal-klassi C). Dawn il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju oġhla li jkollhom reazzjonijiet avversi serji tal-fwied jew tal-kliewi. Għalhekk, il-parametri epatobiljari u tal-kliewi għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Epatite li tirkadi

Aggravament temporanju waqt il-kura

F'CHB l-aggravar spontanju huwa relattivament komuni u dan ikun karatterizzat minn żidiet temporanji f'alanine aminotransferase (ALT) tas-serum. Wara li tinbeda t-terapija antivirali, l-ALT tas-serum jista' jiżdid f'ċerti pazjenti. F'pazjenti li għandhom mard tal-fwied ikkumpensat, dawn iż-żidiet fl-ALT tas-serum normalment mhumiex akkumpanjati minn zieda fil-konċentrazzjoni ta' bilirubina fis-serum jew dikumpensat tal-fwied. Pazjenti b'ċirrozi jistgħu jkunu f'riskju oġhla għal dikumpensat epatiku wara li l-epatite tirkadi u għalhekk għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib waqt it-terapija.

Aggravament temporanju wara t-twaqqif tal-kura

Epatite li tirkadi b'mod akut ġiet irrappurtata f'pazjenti li waqqfu t-trattament għal CHB, ġeneralment assoċjata ma' livelli li qed jogħlew tal-HBV DNA fil-plażma. Il-maġġoranza tal-każijiet huma awtolimitati iżda li l-epatite tirkadi severament, anke b'riżultati fatali, jista' jsehh wara li titwaqqaf il-kura għal CHB. Il-funzjoni tal-fwied għandha tkun immonitorjata f'intervalli ripetuti kemm b'segwitu kliniku kif ukoll fil-laboratorju għal mill-inqas 6 xhur wara li titwaqqaf il-kura għal CHB. Jekk xieraq, tista' tkun meħtieġa tkompli tat-terapija għal CHB.

F'pazjenti b'mard avvanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tal-kura mhux rakkomandat minhabba li jekk l-epatite tirkadi wara l-kura dan jista' jwassal għal dikumpensat tal-fwied. Aggravamenti temporanji tal-fwied huma serji ħafna, u kultant fatali f'pazjenti b'mard dikumpensat tal-fwied.

Indeboliment tal-kliewi

Pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min

L-użu ta' tenofovir alafenamide darba kuljum f'pazjenti b' $\text{CrCl} \geq 15 \text{ mL/min}$ u $< 30 \text{ mL/min}$ huwa bbażat fuq *data* ta' Ġimgħa 96 dwar l-effikaċja u s-sigurtà tal-qlib minn kors antivirali ieħor għal tenofovir alafenamide fi studju kliniku open-label ta' pazjenti infettati bl-HBV kroniku soppressi b'mod viroloġiku (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Hemm *data* limitata ħafna dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir alafenamide f'pazjenti infettati bl-HBV b' CrCl ta' $< 15 \text{ mL/min}$ fuq emodjalisi kronika (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2).

L-użu ta' dan il-prodott mediċinali mhux rakkomandat f'pazjenti b' $\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$ li mhux qed jirċievu emodjalisi (ara sezzjoni 4.2).

Nefrotossicità

Kazijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' indeboliment tal-kliewi, inklużi insuffiċjenza akuta tal-kliewi u tubulopatija prossimali tal-kliewi ġew irrappurtati bi prodotti li fihom tenofovir alafenamide. Riskju potenzjali ta' nefrotossicità li jirriżulta minn esponiment kroniku għal livelli baxxi ta' tenofovir minhabba l-ġhoti ta' doži ta' tenofovir alafenamide ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 5.3).

Huwa rakkomandat li l-funzjoni tal-kliewi tiġi evalwata fil-pazjenti kollha qabel, jew meta tinbeda t-terapija b'dan it-trattament u li tkun immonitorjata wkoll waqt it-terapija fil-pazjenti kollha kif klinikament xieraq. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' dan il-prodott mediċinali f'pazjenti li jiżviluppaw tnaqqis klinikament sinifikanti fil-funzjoni tal-kliewi jew evidenza ta' tubulopatija renali prossimali.

Pazjenti koinfettati bl-HBV u virus tal-epatite Ċ jew D

Ma hemm l-ebda *data* dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir alafenamide f'pazjenti koinfettati bil-virus tal-epatite Ċ (HCV, *hepatitis C virus*) jew D (HDV, *hepatitis D virus*). Il-gwida għall-ghoti flimkien għall-kura ta' HCV għandha tiġi segwita (ara sezzjoni 4.5).

Koinfezzjoni tal-HBV u l-Virus tal-Immunodeficijenza Umana (HIV, *Human Immunodeficiency Virus*)

Għandu jiġi offrut ittestjar għall-antikorpi tal-HIV lill-pazjenti kollha infettati bl-HBV li l-istat tal-infezzjoni tal-HIV-1 tagħhom mhux magħruf qabel ma tinbeda l-kura b'dan il-prodott mediċinali. F'pazjenti li huma koinfettati bl-HBV u l-HIV, Vemlidy għandu jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħrajn biex jiġi żgurat li l-pazjent jirċievi kors adattat għall-kura tal-HIV (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

Dan il-prodott mediċinali ma għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil jew adefovir dipivoxil.

Għoti flimkien ta' dan it-trattament ma' ċerti antikonvulsanti (eż. carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital u phenytoin), antimikobatteriċi (eż. rifampicin, rifabutin u rifapentine) jew St. John's wort, li kollha huma indutturi ta' P-glycoprotein (P-gp) u jistgħu jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' tenofovir alafenamide mhuwiex rakkomandat.

L-ghoti flimkien ta' dan it-trattament ma' ċerti inibituri qawwija ta' P-gp (eż. itraconazole u ketoconazole), jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma. L-ghoti flimkien mhuwiex rakkomandat.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Dan il-prodott mediċinali ma għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide jew adefovir dipivoxil.

Prodotti mediċinali li jistgħu jaffettwaw tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide huwa trasportat mill-P-gp u l-proteina ta' rezistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein). Il-prodotti mediċinali li huma indutturi tal-P-gp (eż. rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital jew St. John's wort) huma mistennija li jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' tenofovir alafenamide, li jista' jwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' Vemlidy. L-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali bħal dawn ma' tenofovir alafenamide mhux rakkomandat.

L-ghoti flimkien ta' tenofovir alafenamide ma' prodotti mediċinali li jinibixxu P-gp u BCRP jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma. L-ghoti flimkien ta' inibituri qawwija ta' P-gp ma' tenofovir alafenamide mhuwiex rakkomandat.

Tenofovir alafenamide huwa sottostrat ta' OATP1B1 u OATP1B3 *in vitro*. Id-distribuzzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-ġisem tista' tkun affettwata mill-attività ta' OATP1B1 u/jew OATP1B3.

L-effett ta' tenofovir alafenamide fuq prodotti mediċinali oħra

Tenofovir alafenamide mhuwiex inibitur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6 *in vitro*. Dan mhuwiex inibitur jew induttur ta' CYP3A *in vivo*.

Tenofovir alafenamide mhuwiex inibitur ta' uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 tal-bniedem *in vitro*. Mhux magħruf jekk tenofovir alafenamide huwiex inibitur ta' enzimi tal-UGT oħrajn.

L-informazzjoni dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra għal Vemlidy ma' prodotti mediċinali konkomitanti potenzjali hija mogħtija fil-qosor fit-Tabella 1 hawn taħt (żieda hija indikata bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓”, l-ebda bidla bħala “↔”; darbtejn kuljum bħala “b.i.d.”, doża waħda bħala “s.d.”, darba kuljum bħala “q.d.”). L-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra deskritti huma bbażati fuq studji mwettqa b'tenofovir alafenamide, jew huma interazzjonijiet bejn mediċina u oħra potenzjali li jistgħu jseħhu bi Vemlidy.

Tabella 1: Interazzjonijiet bejn Vemlidy u prodotti mediċinali oħrajn

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina. ^{a,b} Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Vemlidy
MEDIĊINI ANTIKONVULŻIVI		
Carbamazepine (300 mg mogħti mill-ħalq, b.i.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↓ C _{max} 0.43 (0.36, 0.51) ↓ AUC 0.45 (0.40, 0.51)	L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
Tenofovir alafenamide ^c (25 mg mogħti mill-ħalq, s.d.)	<i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0.70 (0.65, 0.74) ↔ AUC 0.77 (0.74, 0.81)	
Oxcarbazepine Phenobarbital	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Tenofovir alafenamide	L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
Phenytoin	L-interazzjoni ma' ġietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Tenofovir alafenamide	L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
Midazolam ^d (2.5 mg mogħti mill-ħalq, s.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 1.02 (0.92, 1.13) ↔ AUC 1.13 (1.04, 1.23)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' midazolam (mogħti mill-ħalq jew ġol-vini).
Tenofovir alafenamide ^c (25 mg mogħti mill-ħalq, q.d.)		
Midazolam ^d (1 mg ġol-vini, s.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 0.99 (0.89, 1.11) ↔ AUC 1.08 (1.04, 1.14)	
Tenofovir alafenamide ^c (25 mg mogħti mill-ħalq, q.d.)		

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina.^{a,b} Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C_{max}, C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Vemlidy
ANTIDEPRESSANTI		
Sertraline (50 mg mogħti mill-ħalq, s.d.) Tenofovir alafenamide ^c (10 mg mogħti mill-ħalq, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↔ C _{max} 1.00 (0.86, 1.16) ↔ AUC 0.96 (0.89, 1.03) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1.10 (1.00, 1.21) ↔ AUC 1.02 (1.00, 1.04) ↔ C _{min} 1.01 (0.99, 1.03)	Mhux meħtiegħ aġġustament fid-doża ta' Vemlidy jew sertraline.
Sertraline (50 mg mogħti mill-ħalq, s.d.) Tenofovir alafenamide ^c (10 mg mogħti mill-ħalq, q.d.)	<i>Sertraline</i> ↔ C _{max} 1.14 (0.94, 1.38) ↔ AUC 0.93 (0.77, 1.13)	
ANTIFUNGALI		
Itraconazole Ketoconazole	L-interazzjoni ma għietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↑ Tenofovir alafenamide	L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
ANTIMIKOBATTERJALI		
Rifampicin Rifapentine	L-interazzjoni ma għietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Tenofovir alafenamide	L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
Rifabutin	L-interazzjoni ma għietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Tenofovir alafenamide	L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
SUSTANZI ANTIVIRALI KONTRA L-HCV		
Sofosbuvir (400 mg mogħti mill-ħalq, q.d.)	L-interazzjoni ma għietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Mhux meħtiegħ aġġustament fid-doża ta' Vemlidy jew sofosbuvir.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg mogħti mill-ħalq, q.d.) Tenofovir alafenamide ^f (25 mg mogħti mill-ħalq, q.d.)	<i>Ledipasvir</i> ↔ C _{max} 1.01 (0.97, 1.05) ↔ AUC 1.02 (0.97, 1.06) ↔ C _{min} 1.02 (0.98, 1.07) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0.96 (0.89, 1.04) ↔ AUC 1.05 (1.01, 1.09) <i>GS-331007^s</i> ↔ C _{max} 1.08 (1.05, 1.11) ↔ AUC 1.08 (1.06, 1.10) ↔ C _{min} 1.10 (1.07, 1.12) <i>Tenofovir alafenamide</i> ↔ C _{max} 1.03 (0.94, 1.14) ↔ AUC 1.32 (1.25, 1.40) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 1.62 (1.56, 1.68) ↑ AUC 1.75 (1.69, 1.81) ↑ C _{min} 1.85 (1.78, 1.92)	Mhux meħtiegħ aġġustament fid-doża ta' Vemlidy jew ledipasvir/sofosbuvir.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina. ^{a,b} Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Vemlidy
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg mogħti mill-ħalq, q.d.)	L-interazzjoni ma' gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamide	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Vemlidy jew sofosbuvir/velpatasvir.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg ⁱ mogħti mill-ħalq, q.d.) Tenofovir alafenamide ^f (25 mg mogħti mill-ħalq, q.d.)	<i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0.95 (0.86, 1.05) ↔ AUC 1.01 (0.97, 1.06) <i>GS-331007^s</i> ↔ C _{max} 1.02 (0.98, 1.06) ↔ AUC 1.04 (1.01, 1.06) <i>Velpatasvir</i> ↔ C _{max} 1.05 (0.96, 1.16) ↔ AUC 1.01 (0.94, 1.07) ↔ C _{min} 1.01 (0.95, 1.09) <i>Voxilaprevir</i> ↔ C _{max} 0.96 (0.84, 1.11) ↔ AUC 0.94 (0.84, 1.05) ↔ C _{min} 1.02 (0.92, 1.12) <i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C _{max} 1.32 (1.17, 1.48) ↑ AUC 1.52 (1.43, 1.61)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Vemlidy jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
SUSTANZI ANTIRETROVIRALI HIV – INIBITURI TAL-PROTEASE		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg mogħti mill-ħalq, q.d.) Tenofovir alafenamide ^c (10 mg mogħti mill-ħalq, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C _{max} 1.80 (1.48, 2.18) ↑ AUC 1.75 (1.55, 1.98) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3.16 (3.00, 3.33) ↑ AUC 3.47 (3.29, 3.67) ↑ C _{min} 3.73 (3.54, 3.93) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{max} 0.98 (0.94, 1.02) ↔ AUC 1.06 (1.01, 1.11) ↔ C _{min} 1.18 (1.06, 1.31) <i>Cobicistat</i> ↔ C _{max} 0.96 (0.92, 1.00) ↔ AUC 1.05 (1.00, 1.09) ↑ C _{min} 1.35 (1.21, 1.51)	L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina. ^{a,b} Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Vemlidy
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg mogħti mill-ħalq, q.d.) Tenofovir alafenamide ^c (10 mg mogħti mill-ħalq, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C _{max} 1.77 (1.28, 2.44) ↑ AUC 1.91 (1.55, 2.35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 2.12 (1.86, 2.43) ↑ AUC 2.62 (2.14, 3.20) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{max} 0.98 (0.89, 1.07) ↔ AUC 0.99 (0.96, 1.01) ↔ C _{min} 1.00 (0.96, 1.04)	L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg mogħti mill-ħalq, q.d.) Tenofovir alafenamide ^c (25 mg mogħti mill-ħalq, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↔ C _{max} 0.93 (0.72, 1.21) ↔ AUC 0.98 (0.80, 1.19) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3.16 (3.00, 3.33) ↑ AUC 3.24 (3.02, 3.47) ↑ C _{min} 3.21 (2.90, 3.54) <i>Darunavir</i> ↔ C _{max} 1.02 (0.96, 1.09) ↔ AUC 0.99 (0.92, 1.07) ↔ C _{min} 0.97 (0.82, 1.15) <i>Cobicistat</i> ↔ C _{max} 1.06 (1.00, 1.12) ↔ AUC 1.09 (1.03, 1.15) ↔ C _{min} 1.11 (0.98, 1.25)	L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg mogħti mill-ħalq, q.d.) Tenofovir alafenamide ^c (10 mg mogħti mill-ħalq, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C _{max} 1.42 (0.96, 2.09) ↔ AUC 1.06 (0.84, 1.35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 2.42 (1.98, 2.95) ↑ AUC 2.05 (1.54, 2.72) <i>Darunavir</i> ↔ C _{max} 0.99 (0.91, 1.08) ↔ AUC 1.01 (0.96, 1.06) ↔ C _{min} 1.13 (0.95, 1.34)	L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg mogħti mill-ħalq, q.d.) Tenofovir alafenamide ^c (10 mg mogħti mill-ħalq, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C _{max} 2.19 (1.72, 2.79) ↑ AUC 1.47 (1.17, 1.85) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3.75 (3.19, 4.39) ↑ AUC 4.16 (3.50, 4.96) <i>Lopinavir</i> ↔ C _{max} 1.00 (0.95, 1.06) ↔ AUC 1.00 (0.92, 1.09) ↔ C _{min} 0.98 (0.85, 1.12)	L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
Tipranavir/ritonavir	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Tenofovir alafenamide	L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina.^{a,b} Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C_{max}, C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Vemlidy
SUSTANZI ANTIRETROVIRALI HIV – INIBITURI TA' INTEGRASE		
Dolutegravir (50 mg mogħti mill-ħalq, q.d.) Tenofovir alafenamide ^c (10 mg mogħti mill-ħalq, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C _{max} 1.24 (0.88, 1.74) ↑ AUC 1.19 (0.96, 1.48) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1.10 (0.96, 1.25) ↑ AUC 1.25 (1.06, 1.47) <i>Dolutegravir</i> ↔ C _{max} 1.15 (1.04, 1.27) ↔ AUC 1.02 (0.97, 1.08) ↔ C _{min} 1.05 (0.97, 1.13)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Vemlidy jew dolutegravir.
Raltegravir	L-interazzjoni ma għietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Raltegravir	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Vemlidy jew raltegravir.
SUSTANZI ANTIRETROVIRALI HIV – INIBITURI TA' NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE		
Efavirenz (600 mg mogħti mill-ħalq, q.d.) Tenofovir alafenamide ^h (40 mg mogħti mill-ħalq, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↓ C _{max} 0.78 (0.58, 1.05) ↔ AUC 0.86 (0.72, 1.02) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0.75 (0.67, 0.86) ↔ AUC 0.80 (0.73, 0.87) ↔ C _{min} 0.82 (0.75, 0.89) <i>Mistennija:</i> ↔ Efavirenz	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Vemlidy jew efavirenz.
Nevirapine	L-interazzjoni ma għietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Nevirapine	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Vemlidy jew nevirapine.
Rilpivirine (25 mg mogħti mill-ħalq, q.d.) Tenofovir alafenamide (25 mg mogħti mill-ħalq, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↔ C _{max} 1.01 (0.84, 1.22) ↔ AUC 1.01 (0.94, 1.09) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1.13 (1.02, 1.23) ↔ AUC 1.11 (1.07, 1.14) ↔ C _{min} 1.18 (1.13, 1.23) <i>Rilpivirine</i> ↔ C _{max} 0.93 (0.87, 0.99) ↔ AUC 1.01 (0.96, 1.06) ↔ C _{min} 1.13 (1.04, 1.23)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Vemlidy jew rilpivirine.
SUSTANZI ANTIRETROVIRALI HIV – ANTAGONIST TAR-RIĊETTURI TA' CCR5		
Maraviroc	L-interazzjoni ma għietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Maraviroc	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Vemlidy jew maraviroc.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina.^{a,b} Proporzjon medju (90% intervall ta' kunfidenza) għal AUC, C_{max}, C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Vemlidy
SUPPLIMENTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEX		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistennija:</i> ↓ Tenofovir alafenamide	L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
KONTRACETTIVI ORALI		
Norgestimate (0.180 mg/0.215 mg/0.250 mg mogħti mill-ħalq, q.d.) Ethinylestradiol (0.025 mg mogħti mill-ħalq, q.d.) Tenofovir alafenamide ^c (25 mg mogħti mill-ħalq, q.d.)	<i>Norelgestromin</i> ↔ C _{max} 1.17 (1.07, 1.26) ↔ AUC 1.12 (1.07, 1.17) ↔ C _{min} 1.16 (1.08, 1.24) <i>Norgestrel</i> ↔ C _{max} 1.10 (1.02, 1.18) ↔ AUC 1.09 (1.01, 1.18) ↔ C _{min} 1.11 (1.03, 1.20) <i>Ethinylestradiol</i> ↔ C _{max} 1.22 (1.15, 1.29) ↔ AUC 1.11 (1.07, 1.16) ↔ C _{min} 1.02 (0.93, 1.12)	Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Vemlidy jew norgestimate/ethinyl estradiol.

a L-istudji kollha dwar l-interazzjonijiet twestqu f'voluntiera f' saħħithom.

b Il-Limiti Kollha tal-Ebda Effett huma 70%-143%.

c L-istudju twestaq bil-pillola kombinata ta' doża fissa ta' emtricitabine/tenofovir alafenamide.

d Sottostrat sensitiv ta' CYP3A4.

e L-istudju twestaq bil-pillola kombinata ta' doża fissa ta' elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide.

f L-istudju twestaq bil-pillola kombinata ta' doża fissa ta' emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide.

g Il-metabolit nukleosid predominanti li jiċċirkola ta' sofosbuvir.

h L-istudju twestaq b'tenofovir alafenamide 40 mg u emtricitabine 200 mg.

i Studju mwettaq b'voxilaprevir 100 mg addizzjonali biex jinkisbu l-esponimenti għal voxilaprevir mistennija f'pazjenti infettati bl-HCV.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata (inqas minn 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' tenofovir alafenamide f'nisa tqal. Madankollu, ammont kbir ta' *data* dwar l-użu waqt it-tqala (aktar minn 1,000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/trabija tat-twelid wara l-użu ta' tenofovir disoproxil.

Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3)

L-użu ta' tenofovir alafenamide jista' jkun ikkunsidrat waqt it-tqala, jekk hemm il-bżonn għalih.

Treddigh

Mhux magħruf jekk tenofovir alafenamide jiġi eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Madankollu, fl-istudji f'annimali ntweraw li tenofovir jiġi eliminat mill-ħalib. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' tenofovir fit-trabi tat-twelid/trabi.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi li qed jitreddgħu ma' jistax jiġi eskluż; għalhekk tenofovir alafenamide m'għandux jintuza waqt it-treddigh.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* fil-bnedmin dwar l-effett ta' tenofovir alafenamide fuq il-fertilità. Studji f'animali ma jindikawx effetti ta' hsara ta' tenofovir alafenamide fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Vemlidy jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li l-isturdament ġie rrapportat matul il-kura b'tenofovir alafenamide.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-valutazzjoni ta' reazzjonijiet avversi hija bbażata fuq *data* minn studji kliniċi u *data* ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'*data* ta' sigurtà miġbura minn 2 studji kkontrollati ta' Fażi 3 (GS-US-320-0108 u GS-US-320-0110; "*Studju 108*" u "*Studju 110*", rispettivament), ir-reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod l-aktar frekwenti fl-analiżi ta' Ġimgha 96 kienu wġiġh ta' ras (12%), nawsjja (6%), u gheja (6%). Wara Ġimgha 96, il-pazjenti jew baqgħu fuq it-trattament blinded oriġinali tagħhom sa Ġimgha 144 jew irċiew tenofovir alafenamide open-label.

Il-profil tas-sigurtà ta' tenofovir alafenamide kien simili f'pazjenti soppressi b'mod viroloġiku li qalbu minn tenofovir disoproxil għal tenofovir alafenamide fl-*Istudju 108*, fl-*Istudju 110* u fl-istudju kkontrollat ta' Fażi 3 GS-US-320-4018 (*Studju 4018*). Bidliet fit-testijiet tal-laboratorju għal-lipidi ġew osservati f'dawn l-istudji wara qlib minn tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 5.1).

Sommarju ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu identifikati b'tenofovir alafenamide f'pazjenti b'CHB (Tabella 2). Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi tal-ġisem u l-frekwenza abbażi tal-analiżi ta' Ġimgha 96. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) jew mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi identifikati b'tenofovir alafenamide

Klassi tas-sistemi u tal-organi	
Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Komuni ħafna	Uġiġh ta' ras
Komuni	Sturdament
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
Komuni	Dijarea, rimettar, nawsjja, uġiġh fl-addome, distensjoni tal-addome, gass fl-istonku
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
Komuni	Żieda fl-ALT
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	
Komuni	Raxx, ħakk
Mhux komuni	Anġjoedema ¹ , urtikarja ¹
<i>Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
Komuni	Artralġja
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
Komuni	Gheja

¹ Reazzjoni avversa identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal prodotti li fihom tenofovir alafenamide.

Fl-istudju ta' Fażi 2 open-label (GS-US-320-4035; "*Studju 4035*") biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà tal-qlib minn kors antivirali iehor għal tenofovir alafenamide f'pazjenti b'infezzjoni kronika bl-HBV soppressi b'mod viroloġiku, ġew osservati żidiet medjani żgħar fil-kolesterol totali, fl-LDL dirett, fl-HDL, u fit-trigliceridi waqt is-sawm mil-linja bażi sa Ġimgha 96 f'individwi b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi (Parti A Koorti 1) u individwi b'indeboliment moderat jew sever tal-

fwied (Parti B), konsistenti ma' bidliet osservati fl-*Istudji 108 u 110*. Ġie osservat tnaqqis medjan żgħir fil-kolesterol totali, fl-LDL u fit-trigliceridi f'individwi b'ESRD fuq emodijalisi fil-Parti A Koorti 2, filwaqt li ġew osservati żidiet medjani żgħar fl-HDL mil-linja bażi sa Ġimgha 96. Il-bidla medjana (Q1, Q3) mil-linja bażi f'Ġimgha 96 fil-proporzjon tal-kolesterol totali għall-HDL kienet ta' 0.1 (-0.4, 0.4) fil-grupp ta' indeboliment moderat jew sever tal-kliewi, u ta' -0.4 (-0.8, -0.1) f'individwi b'ESRD fuq emodijalisi u ta' 0.1 (-0.2, 0.4) f'individwi b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied.

Parametri metabolici

Il-piż tal-ġisem u l-livelli tal-lipidi u l-glucose fid-demm jistgħu jiżdiedu waqt it-terapija.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Fl-*Istudju 4035* f'pazjenti soppressi b'mod viroloġiku b'indeboliment moderat sa sever tal-kliewi (eGFR bil-metodu Cockcroft-Gault ta' 15 sa 59 mL/min; Parti A, Koorti 1, N = 78), marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD, *end-stage renal disease*) (eGFR ta' < 15 mL/min) fuq emodijalisi (Parti A, Koorti 2, N = 15), u/jew indeboliment moderat sa sever tal-fwied (Klassi B jew C ta' Child-Pugh mal-ittejtjar jew skont il-passat mediku; Parti B, N = 31) li qalbu minn kors antivirali ieħor għal tenofovir alafenamide, ma giet identifikata l-ebda reazzjoni avversa addizzjonali għal tenofovir alafenamide sa Ġimgha 96.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

Jekk isseħħ doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8).

Il-kura ta' doża eċċessiva b'tenofovir alafenamide tikkonsisti f'miżuri ta' appoġġ generali li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

Tenofovir jitneħħa b'mod effiċjenti b'emodijalisi b'koeffiċjent ta' estrazzjoni ta' madwar 54%. Mhux magħruf jekk tenofovir jistax jitneħħa b'dijalisi peritoneali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċina antivirali għal użu sistemiku, inibituri nukleosidi u nukleotidi ta' reverse transcriptase; Kodiċi ATC: J05AF13.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tenofovir alafenamide huwa promediċina tal-phosphonamidate ta' tenofovir (analogu ta' 2'-deoxyadenosine monophosphate). Tenofovir alafenamide jidhol fl-epatoċiti primarji permezz tad-diffużjoni passiva u permezz tat-trasportaturi tal-assorbiment epatiku OATP1B1 u OATP1B3. Tenofovir alafenamide huwa idrolizzat primarjament biex jiffurma tenofovir permezz ta' carboxylesterase 1 fl-epatoċiti primarji. Tenofovir intracellulari huwa fosforilat suċċessivament għall-metabolit farmakoloġikament attiv tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate jinibixxi r-replikazzjoni tal-HBV permezz tal-inkorporazzjoni fid-DNA virali mill-HBV reverse transcriptase, li jirriżulta fit-tmiem tal-katina tad-DNA.

Tenofovir għandu attività li hija speċifika għall-HBV u l-HIV (HIV-1 u HIV-2). Tenofovir diphosphate huwa inibitur dgħajef tad-DNA polymerases tal-mammali li jinkludu DNA polymerase γ mitokondrijali u ma hemm l-ebda evidenza ta' tossiċità mitokondrijali *in vitro* fuq il-bażi ta' diversi assaġġi inklużi analiżijiet tad-DNA mitokondrijali.

Attività antivirali

L-attività antivirali ta' tenofovir alafenamide kienet ivvalutata fiċ-ċelluli HepG2 kontra sensiela ta' iżolati kliniċi tal-HBV li jirrapprezentaw il-ġenotipi A-H. Il-valuri EC_{50} (50% koncentrazzjoni effettiva) għal tenofovir alafenamide ivarjaw minn 34.7 sa 134.4 nM, b' medja globali tal- EC_{50} ta' 86.6 nM. Is- CC_{50} (50% koncentrazzjoni taċ-ċitotossiċità) fiċ-ċelluli HepG2 kienet > 44,400 nM.

Reżistenza

F'pazjenti li kienu qed jirċievu tenofovir alafenamide, twettqet analiżi tas-sekwenza fuq iżolati tal-HBV akkoppjati fil-linja bażi u ta' waqt il-kura għal pazjenti li jew kellhom penetrazzjoni viroloġika (2 żjarat konsekuttivi b'HBV DNA ≥ 69 IU/mL wara li kienet < 69 IU/mL, jew żieda ta' 1.0 log₁₀ jew ikbar fl-HBV DNA mill-aktar livell baxx), jew pazjenti b'HBV DNA ≥ 69 IU/mL f'Ġimgħa 48, jew Ġimgħa 96 jew wara waqfien bikri f'Ġimgħa 24 jew wara.

F'analizi miġbura ta' pazjenti li kienu qed jirċievu tenofovir alafenamide fl-*Istudju 108* u l-*Istudju 110* f'Ġimgħa 48 (N = 20) u Ġimgħa 96 (N = 72), l-ebda sostituzzjonijiet ta' aċidi amminiċi assoċjati mar-reżistenza għal tenofovir alafenamide ma kienu identifikati f'dawn l-iżolati (analiżi ġenotipika u fenotipika).

F'pazjenti soppressi b'mod viroloġiku li kienu qed jirċievu tenofovir alafenamide wara li qalbu minn trattament b'tenofovir disoproxil fl-*Istudju 4018*, sa 96 ġimgħa ta' trattament b'tenofovir alafenamide, pazjent wieħed fil-grupp ta' TAF-TAF kellu devjazzjoni viroloġika (vista waħda b'DNA ta' HBV ta' ≥ 69 IU/mL) u pazjent wieħed fil-grupp ta' TDF-TAF kellu avvanz viroloġiku. Ma ġiet osservata l-ebda sostituzzjoni ta' aċidi amminiċi ta' HBV assoċjata ma' reżistenza għal TAF jew TDF sa 96 ġimgħa ta' trattament.

Reżistenza inkroċjata

L-attività antivirali ta' tenofovir alafenamide kienet evalwata kontra sensiela ta' iżolati li fihom mutazzjonijiet tal-inibituri nukleos(t)id ta' reverse transcriptase fiċ-ċelluli HepG2. L-iżolati tal-HBV li jesprimu s-sostituzzjonijiet rtV173L, rtL180M, u rtM204V/I assoċjati mar-reżistenza għal lamivudine baqgħu suxxettibbli għal tenofovir alafenamide (bidla ta' < 2 darbiet fl- EC_{50}). L-iżolati tal-HBV li jesprimu s-sostituzzjonijiet rtL180M, rtM204V flimkien ma' rtT184G, rtS202G, jew rtM250V assoċjati mar-reżistenza għal entecavir baqgħu suxxettibbli għal tenofovir alafenamide. L-iżolati tal-HBV li jesprimu s-sostituzzjonijiet uniċi rtA181T, rtA181V, jew rtN236T assoċjati mar-reżistenza għal adefovir baqgħu suxxettibbli għal tenofovir alafenamide; madankollu, l-iżolat tal-HBV li jesprimi rtA181V flimkien ma' rtN236T wera tnaqqis fis-suxxettibbiltà għal tenofovir alafenamide (bidla ta' 3.7 darbiet fl- EC_{50}). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sostituzzjonijiet mhijiex magħrufa.

Tagħrif kliniku

L-effikaċja u s-sigurtà ta' tenofovir alafenamide f'pazjenti b'CHB huma bbażati fuq id-*data* ta' 48 u 96 ġimgħa minn żewġ studji li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati attivament, l-*Istudju 108* u l-*Istudju 110*. Is-sigurtà ta' tenofovir alafenamide hija sostnuta wkoll minn *data* miġbura minn pazjenti fl-*Istudji 108* u *110* li baqgħu fuq trattament blinded minn Ġimgħa 96 sa Ġimgħa 144 u addizzjonalment minn pazjenti fil-fażi open-label tal-*Istudji 108* u *110* minn Ġimgħa 96 sa Ġimgħa 144 (N = 360 baqgħu fuq tenofovir alafenamide; N = 180 qalbu minn tenofovir disoproxil għal tenofovir alafenamide f'Ġimgħa 96).

Fl-*Istudju 108*, pazjenti negattivi għal HBeAg li qatt ma rċievew kura fil-passat u li rċievew kura b'funzjoni kumpensata tal-fwied, intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu tenofovir

alafenamide (25 mg; N = 285) darba kuljum jew tenofovir disoproxil (245 mg; N = 140) darba kuljum. L-età medja kienet ta' 46 sena, 61% kienu rġiel, 72% kienu Asjatiċi, 25% kienu Bojod u 2% (8 individwi) kienu Suwed. 24%, 38%, u 31% kellhom il-ġenotip tal-HBV B, Ċ, u D rispettivament. 21% kienu rċivew kura fil-passat (kura preċedenti b'antivirali orali, inklużi entecavir (N = 41), lamivudine (N = 42), tenofovir disoproxil (N = 21), jew oħrajn (N = 18)). Fil-linja bażi, il-medja tal-HBV DNA tal-plażma kienet 5.8 log₁₀ IU/mL, il-medja tal-ALT tas-serum kienet 94 U/L, u 9% tal-pazjenti kellhom ċirrozi fil-passat.

Fl-*Istudju 110*, pazjenti pożittivi għal HBeAg li qatt ma rċivew kura fil-passat u li rċivew kura b'funzjoni kumpensata tal-fwied, intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu tenofovir alafenamide (25 mg; N = 581) darba kuljum jew tenofovir disoproxil (245 mg; N = 292) darba kuljum. L-età medja kienet ta' 38 sena, 64% kienu rġiel, 82% kienu Asjatiċi, 17% kienu Bojod u < 1% (5 individwi) kienu Suwed. 17%, 52%, u 23% kellhom il-ġenotip tal-HBV B, Ċ, u D rispettivament. 26% kienu rċivew kura fil-passat (kura preċedenti b'antivirali orali, inkluż adefovir (N = 42), entecavir (N = 117), lamivudine (N = 84), telbivudine (N = 25), tenofovir disoproxil (N = 70), jew oħrajn (N = 17)). Fil-linja bażi, il-medja tal-HBV DNA tal-plażma kienet 7.6 log₁₀ IU/mL, il-medja tal-ALT tas-serum kienet ta' 120 U/L, u 7% tal-pazjenti kellhom ċirrozi fil-passat.

L-iskop finali tal-effikaċja primarja fiż-żewġ studji kien il-proporzjon ta' pazjenti b'livelli ta' HBV DNA tal-plażma taħt 29 IU/mL f'Ġimgha 48. Tenofovir alafenamide ssodisfa l-kriterji ta' nuqqas ta' inferjorità fil-kisba ta' HBV DNA ta' inqas minn 29 IU/mL meta mqabbel ma' tenofovir disoproxil. Ir-riżultati tal-kura tal-*Istudju 108* u l-*Istudju 110* f'Ġimgha 48 huma pprezentati fit-Tabella 3 u t-Tabella 4.

Tabella 3: Parametri tal-effikaċja tal-HBV DNA f'Ġimgha 48^a

	<i>Studju 108</i> (Negattivi għal HBeAg)		<i>Studju 110</i> (Pożittivi għal HBeAg)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA < 29 IU/mL	94%	93%	64%	67%
Differenza fil-kura ^b	1.8% (95% CI = -3.6% sa 7.2%)		-3.6% (95% CI = -9.8% sa 2.6%)	
HBV DNA ≥ 29 IU/mL	2%	3%	31%	30%
HBV DNA fil-Linja Bażi				
< 7 log ₁₀ IU/mL	96% (221/230)	92% (107/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ IU/mL	85% (47/55)	96% (23/24)		
HBV DNA fil-Linja Bażi				
< 8 log ₁₀ IU/mL	N/A	N/A	82% (254/309)	82% (123/150)
≥ 8 log ₁₀ IU/mL			43% (117/272)	51% (72/142)
Qatt ma ħadu nucleoside fil-passat ^c	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	70% (156/223)
Ħadu nucleoside fil-passat	93% (56/60)	93% (28/30)	50% (69/137)	57% (39/69)
Ebda data Viroloġika f'Ġimgha 48	4%	4%	5%	3%
Twaqqfet il-medicina tal-istudju minhabba nuqqas ta' effikaċja	0	0	< 1%	0
Twaqqfet il-medicina tal-istudju minhabba AE jew mewt	1%	1%	1%	1%
Twaqqfet il-medicina tal-istudju minhabba raġunijiet oħrajn ^d	2%	3%	3%	2%
Data nieqsa waqt il-perjodu iżda fuq il-medicina tal-istudju	< 1%	1%	< 1%	0

N/A = Mhux applikabbli

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamide

a Nieqsa = analiżi tal-falliment.

b Aġġustat skont il-kategorija tal-HBV DNA tal-plażma fil-linja bażi u l-istrata tal-istat tal-kura antivirali orali.

c Individwi li qatt ma rċivew kura fil-passat irċievew < 12-il ġimgha ta' kura b'medicina antivirali orali bi kwalunkwe analoġu ta' nucleoside jew nucleotide, li jinkludu tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide.

d Jinkludi pazjenti li waqqfu l-kura għal raġunijiet oħra minbarra avveniment avvers (AE, *adverse event*), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja, eż. li rtiraw il-kunsens, ma dehrux għas-segwitu, eċċ.

Tabella 4: Parametri addizzjonali tal-effikaċja f'Ġimgha 48^a

	Studju 108 (Negattivi ghal HBeAg)		Studju 110 (Pożittivi ghal HBeAg)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
ALT				
ALT normalizzat (Laboratorju ċentrali) ^b	83%	75%	72%	67%
ALT normalizzat (AASLD) ^c	50%	32%	45%	36%
Seroloġija				
Telf/serokonverżjoni ^d tal-HBeAg	N/A	N/A	14%/10%	12%/8%
Telf/serokonverżjoni tal-HBsAg	0/0	0/0	1%/1%	< 1%/0

N/A = mhux applikabbli

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamide

a Nieqsa = analiżi tal-falliment.

b Il-popolazzjoni użata għall-analiżi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT oghla mil-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) tal-medda tal-laboratorju ċentrali fil-linja bażi. ULN tal-laboratorju ċentrali għall-ALT huma kif ġej: ≤ 43 U/L għal irġiel li jkollhom minn 18 sa < 69 sena u ≤ 35 U/L għal irġiel li jkollhom ≥ 69 sena; ≤ 34 U/L għal nisa li jkollhom minn 18 sa < 69 sena u ≤ 32 U/L għal nisa li jkollhom ≥ 69 sena.

c Il-popolazzjoni użata għall-analiżi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT oghla mill-ULN tal-kriterji tal-2016 tal-Assoċjazzjoni Amerikana għall-Istudju ta' Mard tal-Fwied (AASLD - American Association of the Study of Liver Diseases) (> 30 U/L għall-irġiel u > 19-il U/L għan-nisa) fil-linja bażi.

d Il-popolazzjoni użata għall-analiżi tas-seroloġija kienet tinkludi biss pazjenti li kienu pożittivi għall-antigeni (HBeAg) u negattivi għall-antikorpi (HBeAb) jew b'antikorpi nieqsa fil-linja bażi.

L-esperjenza wara 48 ġimgha fl-Istudju 108 u l-Istudju 110

F'Ġimgha 96, is-soppressjoni virali kif ukoll ir-rispons bijokimiku u seroloġiku nżammu bil-kura kontinwa b'tenofovir alafenamide (ara Tabella 5).

Tabella 5: HBV DNA u parametri addizzjonali tal-effikaċja f'Ġimgha 96^a

	Studju 108 (Negattivi ghal HBeAg)		Studju 110 (Pożittivi ghal HBeAg)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA < 29 IU/mL	90%	91%	73%	75%
HBV DNA fil-Linja Bażi				
< 7 log ₁₀ IU/mL	90% (207/230)	91% (105/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ IU/mL	91% (50/55)	92% (22/24)		
HBV DNA fil-Linja Bażi				
< 8 log ₁₀ IU/mL	N/A	N/A	84% (260/309)	81% (121/150)
≥ 8 log ₁₀ IU/mL			60% (163/272)	68% (97/142)
Qatt ma ħadu nucleoside fil-passat ^b	90% (203/225)	92% (101/110)	75% (331/444)	75% (168/223)
Ħadu nucleoside fil-passat	90% (54/60)	87% (26/30)	67% (92/137)	72% (50/69)
ALT				
ALT normalizzat (Laboratorju ċentrali) ^c	81%	71%	75%	68%
ALT normalizzat (AASLD) ^d	50%	40%	52%	42%
Seroloġija				
Telf ta' HBeAg / serokonverżjoni ^e	N/A	N/A	22% / 18%	18% / 12%
Telf ta' HBsAg / serokonverżjoni	<1% / <1%	0 / 0	1% / 1%	1% / 0

N/A = Mhux applikabbli

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamide

a Nieqes = falliment tal-analiżi.

b Individwi li qatt ma rċievew kura fil-passat irċievew < 12-il ġimgha ta' kura b'medicina antivirali orali bi kwalunkwe analoġu ta' nucleoside jew nucleotide, li jinkludu tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide.

c Il-popolazzjoni użata għall-analiżi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien 'il fuq mill-ULN, tal-medda tal-laboratorju ċentrali fil-linja bażi. ULN tal-laboratorju ċentrali għall-ALT huma kif ġej: ≤ 43 U/L għal irġiel li jkollhom minn 18 sa < 69 sena u ≤ 35 U/L għal irġiel li jkollhom ≥ 69 sena; ≤ 34 U/L għal nisa li jkollhom minn 18 sa < 69 sena u ≤ 32 U/L għal nisa li jkollhom ≥ 69 sena.

d Il-popolazzjoni użata għall-analiżi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien 'il fuq mill-ULN tal-kriterji tal-2016 tal-AASLD (> 30 U/L għall-irġiel u > 19 U/L għan-nisa) fil-linja bażi.

- e Il-popolazzjoni uzata għall-analiżi tas-seroloġija kienet tinkludi biss pazjenti pożittivi għall-antiġen (HBeAg) u negattivi għall-antikorpi (HBeAb) jew b'antikorpi nieqsa fil-linja bażi.

Bidliet fil-kejl tad-densità tal-minerali tal-għadam fl-Istudju 108 u l-Istudju 110

Fiz-żewġ studji tenofovir alafenamide kien assoċjat ma' tnaqqis perċentwali medju iżgħar fid-densità tal-minerali tal-għadam (BMD, bone mineral density; kif imkejje b'analizi tal-assorbimetrija tar-raġġi X b'enerġija doppja [DXA, dual energy X ray absorptiometry] tal-ġenbejn u s-sintra lumbari) meta mqabbel ma' tenofovir disoproxil wara 96 ġimgħa ta' kura.

F'pazjenti li baqgħu fuq trattament blinded wara Ġimgħa 96, il-bidla perċentwali medja fil-BMD f'kull grupp f'Ġimgħa 144 kienet simili għal dik f'Ġimgħa 96. Fil-fażi open-label taż-żewġ studji, il-bidla perċentwali medja fil-BMD minn Ġimgħa 96 sa Ġimgħa 144 f'pazjenti li baqgħu fuq tenofovir alafenamide kienet ta' +0.4% fis-sintra lumbari u ta' -0.3% fil-ġenbejn totali, meta mqabbla ma' +2.0% fis-sintra lumbari u +0.9% fil-ġenbejn totali f'dawk illi qalbu minn tenofovir disoproxil għal tenofovir alafenamide f'Ġimgħa 96.

Bidliet fil-kejl tal-funzjoni tal-kliwi fl-Istudju 108 u l-Istudju 110

Fiz-żewġ studji, tenofovir alafenamide kien assoċjat ma' bidliet iżgħar fil-parametri tas-sigurtà renali (tnaqqis medjan iżgħar fil-CrCl stmata b'Cockcroft-Gault u židiet perċentwali medjani iżgħar fil-proporzjon ta' proteina li teħel ma' retinol għal kreatinina fl-awrina u l-proporzjon tal-mikroglobulina beta 2 għal kreatinina fl-awrina) meta mqabbel ma' tenofovir disoproxil wara 96 ġimgħa ta' kura (ara wkoll sezzjoni 4.4).

F'pazjenti li baqgħu fuq trattament blinded wara Ġimgħa 96 fl-Istudji 108 u 110, il-bidliet mil-linja bażi fil-valuri tal-parametri tal-laboratorju tal-kliwi f'kull grupp f'Ġimgħa 144 kienu simili għal dawk f'Ġimgħa 96. Fil-fażi open-label tal-Istudji 108 u 110, il-bidla medja (SD) fil-kreatinina fis-serum minn Ġimgħa 96 sa Ġimgħa 144 kienet +0.002 (0.0924) mg/dL f'dawk li baqgħu fuq tenofovir alafenamide, meta mqabbla ma' -0.018 (0.0691) mg/dL f'dawk li qalbu minn tenofovir disoproxil għal tenofovir alafenamide f'Ġimgħa 96. Fil-fażi open-label, il-bidla medja fl-eGFR minn Ġimgħa 96 sa Ġimgħa 144 kienet ta' -1.2 mL/min f'pazjenti li baqgħu fuq tenofovir alafenamide, meta mqabbla ma' +4.2 mL/min f'pazjenti li qalbu minn tenofovir disoproxil għal tenofovir alafenamide f'Ġimgħa 96.

Bidliet fit-testijiet tal-laboratorju għal-lipidi fl-Istudju 108 u l-Istudju 110

F'analizi miġbura tal-Istudji 108 u 110, ġew osservati bidliet medjana fil-parametri tal-lipidi waqt is-sawm mil-linja bażi sa Ġimgħa 96 fiz-żewġ gruppi ta' trattament. Għall-pazjenti li qalbu għal tenofovir alafenamide open-label f'Ġimgħa 96, il-bidliet mil-linja bażi double-blind għall-pazjenti inizjalment randomised għal tenofovir alafenamide u tenofovir disoproxil f'Ġimgħa 96 u f'Ġimgħa 144 fil-kolesterol totali, fil-kolesterol ta' lipidi ta' densità għolja (HDL, *high density lipid*), fil-kolesterol ta' lipidi ta' densità baxxa (LDL, *low density lipid*), fit-trigliceridi, u fil-proporzjon tal-kolesterol totali għall-HDL huma pprezentati fit-Tabella 6. F'Ġimgħa 96, it-tmiem tal-fażi double-blind, ġew osservati tnaqqis fil-kolesterol totali u l-HDL medjana waqt is-sawm, u židiet fl-LDL dirett u t-trigliceridi medjana waqt is-sawm fil-grupp ta' tenofovir alafenamide, filwaqt li l-grupp ta' tenofovir disoproxil wera tnaqqis medjan fil-parametri kollha.

Fil-fażi open-label tal-Istudji 108 u 110, fejn il-pazjenti qalbu għal tenofovir alafenamide open-label f'Ġimgħa 96, il-parametri tal-lipidi f'Ġimgħa 144 f'pazjenti li baqgħu fuq tenofovir alafenamide kienu simili għal dawk f'Ġimgħa 96, filwaqt li ġew osservati židiet medjana fil-kolesterol totali, fl-LDL dirett, fl-HDL, u fit-trigliceridi waqt is-sawm f'pazjenti li qalbu minn tenofovir disoproxil għal tenofovir alafenamide f'Ġimgħa 96. Fil-fażi *open label*, il-bidla medjana (Q1, Q3) minn Ġimgħa 96 sa Ġimgħa 144 fil-proporzjon tal-kolesterol totali għal HDL kienet ta' 0.0 (-0.2, 0.4) f'pazjenti li baqgħu fuq tenofovir alafenamide u 0.2 (-0.2, 0.6) f'pazjenti li qalbu minn tenofovir disoproxil għal tenofovir alafenamide f'Ġimgħa 96.

Tabella 6: Bidliet medjana mil-linja baži double-blind fit-testijiet tal-laboratorju għal-lipidi f'Ġimghat 96 u 144 għal pazjenti li qalbu għal tenofovir alafenamide open-label f'Ġimgha 96

	TAF-TAF (N = 360)		
	Linja baži <i>double blind</i>	Ġimgha 96	Ġimgha 144
	Medjan (Q1, Q3) (mg/dL)	Bidla medjana (Q1, Q3) (mg/dL)	Bidla medjana (Q1, Q3) (mg/dL)
Kolesterol Totali (waqt is-sawm)	185 (166, 210)	0 (-18, 17)	0 (-16, 18)
Kolesterol HDL (waqt is-sawm)	59 (49, 72)	-5 (-12, 1) ^a	-5 (-12, 2) ^b
Kolesterol LDL (waqt is-sawm)	113 (95, 137)	6 (-8, 21) ^a	8 (-6, 24) ^b
Trigliceridi (waqt is-sawm)	87 (67, 122)	8 (-12, 28) ^a	11 (-11, 40) ^b
Proporzjon tal-kolesterol totali għall-HDL	3.1 (2.6, 3.9)	0.2 (0.0, 0.6) ^a	0.3 (0.0, 0.7) ^b
	TDF-TAF (N = 180)		
	Linja baži <i>double blind</i>	Ġimgha 96	Ġimgha 144
	Medjan (Q1, Q3) (mg/dL)	Bidla medjana (Q1, Q3) (mg/dL)	Bidla medjana (Q1, Q3) (mg/dL)
Kolesterol Totali (waqt is-sawm)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1) ^a	1 (-17, 20)
Kolesterol HDL (waqt is-sawm)	61 (49, 72)	-12 (-19, -3) ^a	-8 (-15, -1) ^b
Kolesterol LDL (waqt is-sawm)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8) ^a	9 (-5, 26) ^b
Trigliceridi (waqt is-sawm)	89 (69, 114)	-11 (-31, 11) ^a	14 (-10, 43) ^b
Proporzjon tal-kolesterol totali għall-HDL	3.1 (2.5, 3.7)	0.2 (-0.1, 0.7) ^a	0.4 (0.0, 1.0) ^b

TAF = tenofovir alafenamide

TDF = tenofovir disoproxil

a Il-valur p ġie kkalkulat għall-bidla mil-linja baži *double blind* f'Ġimgha 96, mit-test Wilcoxon Signed Rank u kien statistikament sinifikanti ($p < 0.001$).

b Il-valur p ġie kkalkulat għall-bidla mil-linja baži *double blind* f'Ġimgha 144, mit-test Wilcoxon Signed Rank u kien statistikament sinifikanti ($p < 0.001$).

Pazjenti adulti soppressi b'mod viroloġiku fl-Istudju 4018

L-effikaċja u s-sigurtà ta' tenofovir alafenamide f'adulti soppressi b'mod viroloġiku b'epatite B kronika huma bbażati fuq *data* ta' 48 ġimgha minn studju randomised, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, *Studju 4018* (N=243 fuq tenofovir alafenamide; N=245 fuq tenofovir disoproxil), inkluża *data* minn pazjenti li pparteċipaw fil-faži open-label tal-*Istudju 4018* minn Ġimgha 48 sa Ġimgha 96 (N=235 baqgħu fuq tenofovir alafenamide [TAF-TAF]; N=237 qalbu minn tenofovir disoproxil għal tenofovir alafenamide f'Ġimgha 48 [TDF-TAF]).

Fl-*Istudju 4018* ġew irregistrati adulti soppressi b'mod viroloġiku b'epatite B kronika (N = 488) li qabel kienu miżmuma fuq 245 mg ta' tenofovir disoproxil darba kuljum għal mill-inqas 12-il xahar, b'DNA ta' HBV < mil-limitu l-aktar baxx tal-kwantifikazzjoni (LLOQ - *lower limit of quantification*) permezz ta' valutazzjoni minn laboratorju lokali għal mill-inqas 12-il ġimgha qabel l-ittestjar u DNA ta' HBV ta' < 20 IU/mL meta sar l-ittestjar. Il-pazjenti ġew stratifikati skont l-istat ta' HBeAg (pożittivi għal HBeAg jew negattivi għal HBeAg) u l-età (≥ 50 jew < 50 sena) u randomised fi proporzjon ta' 1:1 biex jaqilbu għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide (N = 243) jew jibqgħu fuq 245 mg ta' tenofovir disoproxil darba kuljum (N = 245). L-età medja kienet ta' 51 sena (22% kellhom ≥ 60 sena), 71% kienu rġiel, 82% kienu Asjatiċi, 14% kienu Bojod, u 68% kienu negattivi għal HBeAg. Fil-linja baži, it-tul medjan ta' trattament preċedenti b'tenofovir disoproxil kien ta' 220 u 224 ġimgha fil-gruppi ta' tenofovir alafenamide u ta' tenofovir disoproxil, rispettivament. Trattament preċedenti b'antivirali kien jinkludi wkoll interferon (N = 63), lamivudine (N = 191), adefovir dipivoxil (N = 185), entecavir (N = 99), telbivudine (N = 48), jew oħrajn (N = 23). Fil-linja baži, l-ALT medju fis-serum kien ta' 27 U/L, l-eGFR medjana skont Cockcroft-Gault kienet ta' 90.5 mL/min; 16% tal-pazjenti kellhom storja medika ta' ċirrozi.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti b'livelli ta' DNA ta' HBV fil-plażma ta' ≥ 20 IU/mL f'Ġimgha 48 (kif iddeterminat mill-US FDA Snapshot algorithm modifikat).

Punti finali addizzjonali tal-effikaċja inkludew il-proporzjon ta' pazjenti b'livelli ta' DNA ta' HBV ta' < 20 IU/mL, ALT normali u normalizzazzjoni tal-ALT, telf u serokonverżjoni ta' HBsAg, u telf u serokonverżjoni ta' HBeAg. Tenofovir alafenamide ma kienx inferjuri fil-proporzjon ta' individwi b'DNA ta' HBV ta' ≥ 20 IU/mL f'Ġimgha 48 meta mqabbel ma' tenofovir disoproxil kif evalwat mill-US FDA Snapshot algorithm modifikat. Riżultati tat-trattament (DNA ta' HBV ta' < 20 IU/mL skont nieqsa = falliment) f'Ġimgha 48 bejn il-gruppi ta' trattament kienu simili fis-sottogruppi kollha skont l-età, is-sess, ir-razza, l-istat ta' HBeAg fil-linja bażi, u l-ALT.

Ir-riżultati tat-trattament tal-Istudju 4018 f'Ġimgha 48 u Ġimgha 96 huma pprezentati fit-Tabella 7 u t-Tabella 8.

Tabella 7: Parametri tal-effikaċja skont id-DNA ta' HBV f'Ġimgha 48^{a,b} u Ġimgha 96^{b,c}

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N=243)	TDF-TAF (N=245)
	Ġimgha 48		Ġimgha 96	
DNA ta' HBV ≥ 20 IU/mL^{b,d}	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Differenza fit-Trattament ^e	0.0% (CI ta' 95% = -1.9% sa 2.0%)		0.0% (CI ta' 95% = -1.9% sa 1.9%)	
DNA ta' HBV < 20 IU/mL	234 (96.3%)	236 (96.3%)	230 (94.7%)	230 (93.9%)
Differenza fit-Trattament ^e	0.0% (CI ta' 95% = -3.7% sa 3.7%)		0.9% (CI ta' 95% = -3.5% sa 5.2%)	
L-ebda Data Viroloġika	8 (3.3%)	8 (3.3%)	12 (4.9%)	14 (5.7%)
Twaqqfet il-Medicina tal-Istudju Minhabba AE jew Mewt u l-Ahħar DNA ta' HBV Disponibbli < 20 IU/mL	2 (0.8%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
Twaqqfet il-Medicina tal-Istudju Minhabba Raġunijiet Ohrajn ^f u l-Ahħar DNA ta' HBV Disponibbli < 20 IU/mL	6 (2.5%)	8 (3.3%)	7 (2.9%)	11 (4.5%)
Data Nieqsa Waqt il-Perjodu iżda fuq il-Medicina tal-Istudju	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamide

a. Il-perjodu ta' żmien ta' Ġimgha 48 kien bejn Jum 295 u 378 (inkluzi).

b. Kif iddeterminat mill-US FDA-defined snapshot algorithm modifikat.

c. Fażi open-label, il-perjodu ta' żmien ta' Ġimgha 96 huwa bejn Jum 589 u 840 (inkluzi).

d. L-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament minhabba nuqqas ta' effikaċja.

e. Aġġustata skont il-gruppi ta' età fil-linja bażi (< 50, ≥ 50 sena) u l-istrati tal-istat tal-HBeAg fil-linja bażi.

f. Jinkludu pazjenti li waqfu minhabba raġunijiet ohrajn minbarra AE, mewt jew nuqqas ta' effikaċja, eż., irtiraw il-kunsens, ma baqgħux jigu segwiti, eċċ.

Tabella 8: Parametri addizzjonali tal-effikaċja f'Ġimgha 48 u Ġimgha 96^a

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N=243)	TDF-TAF (N=245)
	Ġimgha 48		Ġimgha 96	
ALT				
ALT Normali (Laboratorju Ċentrali)	89%	85%	88%	91%
ALT Normali (AASLD)	79%	75%	81%	87%
ALT Normalizzat (Laboratorju Ċentrali) ^{b,c,d}	50%	37%	56%	79%
ALT Normalizzat (AASLD) ^{e,f,g}	50%	26%	56%	74%
Seroloġija				
Telf / Serokonverżjoni ta' HBeAg ^h	8% / 3%	6% / 0	18% / 5%	9% / 3%
Telf / Serokonverżjoni ta' HBsAg	0 / 0	2% / 0	2% / 1%	2% / < 1%

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamide

a. Nieqsa = falliment tal-analiżi

b. Il-popolazzjoni użata għall-analiżi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT oġhla mil-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - *upper limit of normal*) tal-medda tal-laboratorju ċentrali (> 43 U/L għall-irġiel ta' 18 sa < 69 sena u > 35 U/L għall-irġiel ta' ≥ 69 sena; > 34 U/L għan-nisa ta' 18 sa < 69 sena u > 32 U/L għan-nisa ta' ≥ 69 sena) fil-linja bażi.

c. Proporzjon ta' pazjenti f'Ġimgha 48: TAF, 16/32; TDF, 7/19.

d. Proporzjon ta' pazjenti f'Ġimgha 96: TAF, 18/32; TDF, 15/19.

e. Il-popolazzjoni użata għall-analiżi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT oġhla mill-ULN tal-kriterji tal-2018 tal-Assoċjazzjoni Amerikana għall-Istudju ta' Mard tal-Fwied (AASLD - *American Association of the Study of Liver Diseases*) (35 U/L għall-irġiel u 25 U/L għan-nisa) fil-linja bażi.

f. Proporzjon ta' pazjenti f'Ġimgha 48: TAF, 26/52; TDF, 14/53.

g. Proporzjon ta' pazjenti f'Ġimgha 96: TAF, 29/52; TDF, 39/53.

h. Il-popolazzjoni użata għall-analiżi tas-seroloġija kienet tinkludi biss pazjenti li kienu pożittivi għall-antigeni (HBeAg) u negattivi għall-antikorpi (HBeAb) jew b'antikorpi nieqsa fil-linja bażi.

Bidliet fid-densità tal-minerali tal-ghadam fl-Istudju 4018

Il-bidla perċentwali medja fil-BMD mil-linja bażi sa Ġimgha 48 kif evalwata minn DXA kienet ta' +1.7% b'tenofovir alafenamide meta mqabbla ma' -0.1% b'tenofovir disoproxil fl-ispina lumbari u ta' +0.7% meta mqabbla ma' -0.5% fil-ġenbejn totali. Tnaqqis fil-BMD ta' aktar minn 3% fl-ispina lumbari kien esperjenzat minn 4% tal-pazjenti fuq tenofovir alafenamide u minn 17% tal-pazjenti fuq tenofovir disoproxil f'Ġimgha 48. Tnaqqis fil-BMD ta' aktar minn 3% fil-ġenbejn totali kien esperjenzat minn 2% tal-pazjenti fuq tenofovir alafenamide u minn 12% tal-pazjenti fuq tenofovir disoproxil f'Ġimgha 48.

Fil-faзи open-label, il-bidla perċentwali medja fil-BMD mil-linja bażi sa Ġimgha 96 f'pazjenti li baqgħu fuq tenofovir alafenamide kienet ta' +2.3% fl-ispina lumbari u ta' +1.2% fil-ġenbejn totali, meta mqabbla ma' +1.7% fl-ispina lumbari u +0.2% fil-ġenbejn totali f'dawk li qalbu minn tenofovir disoproxil għal tenofovir alafenamide f'Ġimgha 48.

Bidliet fit-testijiet tal-laboratorju tal-kliwi fl-Istudju 4018

Il-bidla medjana mil-linja bażi sa Ġimgha 48 fl-eGFR bil-metodu Cockcroft-Gault kienet ta' +2.2 mL kull minuta fil-grupp ta' tenofovir alafenamide u ta' -1.7 mL kull minuta f'dawk li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil. F'Ġimgha 48, kien hemm żieda medjana mil-linja bażi fil-kreatinina fis-serum fost pazjenti li ġew randomised biex ikomplu t-ttrattament b'tenofovir disoproxil (0.01 mg/dL) meta mqabbla ma' tnaqqis medjan mil-linja bażi fost dawk li qalbu għal tenofovir alafenamide (-0.01 mg/dL).

Fil-faзи open-label, il-bidla medjana fl-eGFR mil-linja bażi sa Ġimgha 96 kienet ta' +1.6 mL/min f'pazjenti li baqgħu fuq tenofovir alafenamide, meta mqabbla ma' +0.5 mL/min f'pazjenti li qalbu minn tenofovir disoproxil għal tenofovir alafenamide f'Ġimgha 48. Il-bidla medjana fil-kreatinina fis-serum mil-linja bażi sa Ġimgha 96 kienet ta' -0.02 mg/dL f'dawk li baqgħu fuq tenofovir alafenamide,

meta mqabbla ma' -0.01 mg/dL) f'dawk li qalbu minn tenofovir disoproxil għal tenofovir alafenamide f'Ġimgha 48.

Bidliet fit-testijiet tal-laboratorju għal-lipidi fl-Istudju 4018

Il-bidliet mil-linja bażi double-blind sa Ġimgha 48 u Ġimgha 96 fil-kolesterol totali, fil-kolesterol HDL, fil-kolesterol LDL, fit-trigliceridi, u fil-proporzjon totali tal-kolesterol għall-HDL huma pprezentati fit-Tabella 9.

Tabella 9: Bidliet medjana fit-testijiet tal-laboratorju għal-lipidi f'Ġimgha 48 u Ġimgha 96

	TAF (N=236)	TAF (N=226)	TAF-TAF (N=220)	TDF (N=230)	TDF (N=222)	TDF-TAF (N=219)
	Linja Bażi	Ġimgha 48	Ġimgha 96	Linja Bażi	Ġimgha 48	Ġimgha 96
	(Q1, Q3) (mg/dL)	Bidla medjana ^a (Q1, Q3) (mg/dL)	Bidla medjana (Q1, Q3) (mg/dL)	(Q1, Q3) (mg/dL)	Bidla medjana ^a (Q1, Q3) (mg/dL)	Bidla medjana (Q1, Q3) (mg/dL)
Kolesterol Totali (waqt is-sawm)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
Kolesterol HDL (waqt is-sawm)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
Kolesterol LDL (waqt is-sawm)	102 (87, 123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Trigliceridi (waqt is-sawm) ^b	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Proporzjon tal-kolesterol totali għall-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

- a. Il-valur p ġie kkalkulat għad-differenza bejn il-gruppi ta' TAF u TDF f'Ġimgha 48, mit-test Wilcoxon Rank Sum u kien statistikament sinifikanti ($p < 0.001$) għall-bidliet medjana (Q1, Q3) mil-linja bażi fil-kolesterol totali, fil-kolesterol HDL, fil-kolesterol LDL, fit-trigliceridi u fil-proporzjon tal-kolesterol totali għall-HDL.
- b. In-numru ta' pazjenti għal trigliceridi (waqt is-sawm) għall-grupp ta' TAF kien ta' N=235 fil-linja bażi, N=225 f'Ġimgha 48 u N=218 għall-grupp ta' TAF-TAF f'Ġimgha 96.

Indeboliment tal-kliwi u/jew tal-fwied fl-Istudju 4035

L-Istudju 4035 kien studju kliniku open-label biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà tal-qlib minn kors antivirali iehor għal tenofovir alafenamide f'pazjenti infettati bl-HBV kroniku soppressi b'mod viroloġiku. Il-Parti A tal-istudju kienet tinkludi pazjenti b'indeboliment moderat sa sever tal-kliwi (eGFR bil-metodu Cockcroft-Gault bejn 15 u 59 mL/min; Koorti 1, N = 78) jew ESRD (eGFR bil-metodu Cockcroft-Gault ta' < 15 mL/min) fuq emodijalisi (Koorti 2, N = 15). Il-Parti B tal-istudju kienet tinkludi pazjenti (N = 31) b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (Klassi B jew Ċ ta' Child-Pugh mal-ittejtjar jew passat mediku ta' punteġġ ta' CPT ta' ≥ 7 bi kwalunkwe punteġġ ta' CPT ta' ≤ 12 mal-ittejtjar).

Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' individwi b'DNA ta' HBV < 20 IU/mL f'Ġimgha 24. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja f'Ġimghat 24 u 96 kienu jinkludu l-proporzjon ta' individwi b'DNA ta' HBV < 20 IU/mL u mira osservata/mhux osservata (jiġifieri, < LLOD), il-proporzjon ta' individwi b'rispons bijokimiku (ALT normali u ALT normalizzati), il-proporzjon ta' individwi b'rispons seroloġiku (telf ta' HBsAg u serokonverżjoni għal anti-HBs u telf ta' HBeAg u serokonverżjoni għal anti-HBe f'individwi pozzittivi għal HBeAg) u bidla mil-linja bażi fil-punteġġi ta' CPT u tal-Mudell għall-Marda tal-Fwied fl-Aħħar Stadju (MELD, Model for End Stage Liver Disease) għall-individwi b'indeboliment tal-fwied fil-Parti B.

Pazjenti adulti b'indeboliment tal-kliwi fl-Istudju 4035, Parti A

Fil-linja bażi, 98% (91/93) tal-pazjenti fil-Parti A kellhom DNA ta' HBV < 20 IU/mL u 66% (61/93) kellhom livell ta' DNA ta' HBV li ma setax jiġi osservat. L-età medjana kienet ta' 65 sena, 74% kienu rġiel, 77% kienu Asjatiċi, 16% kienu Bojod, u 83% kienu negattivi għal HBeAg. Il-medikazzjoni

antivirali orali għall-HBV użata bl-aktar mod komuni kienet tinkludi TDF (N = 58), lamivudine (N = 46), adefovir dipivoxil (N = 46), u entecavir (N = 43). Fil-linja bażi, 97% u 95% tal-pazjenti kellhom ALT ≤ ULN abbażi tal-kriterji tal-laboratorju ċentrali u l-kriterji tal-2018 tal-AASLD, rispettivament; l-eGFR medjana skont Cockcroft-Gault kienet ta' 43.7 mL/min (45.7 mL/min fil-Koorti 1 u 7.32 mL/min fil-Koorti 2); u 34% tal-pazjenti kellhom storja medika ta' ċirrozi.

Ir-riżultati tat-trattament tal-Istudju 4035 Parti A f'Ġimghat 24 u 96 huma pprezentati fit-Tabella 10.

Tabella 10: Parametri tal-effikaċja għall-Pazjenti b'Indeboliment tal-Kliwi f'Ġimghat 24 u 96

	Koorti 1 ^a (N=78)		Koorti 2 ^b (N=15)		Total (N=93)	
	Ġimgha 24	Ġimgha 96	Ġimgha 24	Ġimgha 96	Ġimgha 24	Ġimgha 96 ^d
DNA ta' HBV^c						
DNA ta' HBV < 20 IU/mL	76/78 (97.4%)	65/78 (83.3%)	15/15 (100.0%)	13/15 (86.7%)	91/93 (97.8%)	78/93 (83.9%)
ALT^c						
ALT normali (Laboratorju Ċentrali)	72/78 (92.3%)	64/78 (82.1%)	14/15 (93.3%)	13/15 (86.7%)	86/93 (92.5%)	77/93 (82.8%)
ALT normali (AASLD) ^e	68/78 (87.2%)	58/78 (74.4%)	14/15 (93.3%)	13/15 (86.7%)	82/93 (88.2%)	71/93 (76.3%)

- Parti A Koorti 1 tinkludi pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi
- Parti A Koorti 2 tinkludi pazjenti b'ESRD fuq emodjalisi
- Nieqsa = Analizi tal-falliment
- Id-denominatur jinkludi 12-il individwu (11 għall-Koorti 1 u 1 għall-Koorti 2) li waqqfu l-medicina tal-istudju qabel iż-żmien.
- Kriterji tal-2018 tal-Assoċjazzjoni Amerikana għall-Istudju ta' Mard tal-Fwied (AASLD, *American Association of the Study of Liver Diseases*)

Pazjenti adulti b'indeboliment tal-fwied fl-Istudju 4035, Parti B

Fil-linja bażi, 100% (31/31) tal-pazjenti fil-Parti B kellhom DNA ta' HBV < 20 IU/mL u 65% (20/31) kellhom livell ta' DNA ta' HBV li ma setax jiġi osservat. L-età medjana kienet ta' 57 sena (19% ≥ 65 sena), 68% kienu rġiel, 81% kienu Asjatiċi, 13% kienu Bojod, u 90% kienu negattivi għal HBeAg. Il-medikazzjoni antivirali orali għall-HBV użata bl-aktar mod komuni kienet tinkludi TDF (N = 21), lamivudine (N = 14), entecavir (N = 14), u adefovir dipivoxil (N = 10). Fil-linja bażi, 87% u 68% tal-pazjenti kellhom ALT ≤ ULN abbażi tal-kriterji tal-laboratorju ċentrali u l-kriterji tal-2018 tal-AASLD, rispettivament; l-eGFR medjana skont Cockcroft-Gault kienet ta' 98.5 mL/min; 97% tal-pazjenti kellhom storja medika ta' ċirrozi, il-puntegġ medjan (medda) ta' CPT kien ta' 6 (5–10), u l-puntegġ medjan (medda) ta' MELD kien ta' 10 (6–17).

Ir-riżultati tat-trattament tal-Istudju 4035 Parti B f'Ġimghat 24 u 96 huma pprezentati fit-Tabella 11.

Tabella 11: Parametri tal-effikaċja għall-Pazjenti b'Indeboliment tal-Fwied f'Ġimghat 24 u 96

	Parti B (N=31)	
	Ġimgha 24	Ġimgha 96 ^b
DNA ta' HBV^a		
DNA ta' HBV < 20 IU/mL	31/31 (100.0%)	24/31 (77.4%)
ALT^a		
ALT normali (Laboratorju Ċentrali)	26/31 (83.9%)	22/31 (71.0%)
ALT normali (AASLD) ^e	25/31 (80.6%)	18/31 (58.1%)
Puntegġ ta' CPT u MELD		
Bidla medja mil-Linja Bażi fil-Puntegġ ta' CPT (SD)	0 (1.1)	0 (1.2)
Bidla Medja mil-Linja Bażi fil-Puntegġ ta' MELD (SD)	-0.6 (1.94)	-1.0 (1.61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;

MELD = *Model for End-Stage Liver Disease* (Mudell għall-Marda tal-Fwied fl-Aħħar Stadju)

- Nieqsa = Analizi tal-falliment

- b. Id-denominatur jinkludi 6 individwi li waqqfu l-medicina tal-istudju qabel iż-żmien
- c. Kriterji tal-2018 tal-Assoċjazzjoni Amerikana għall-Istudju ta' Mard tal-Fwied (AASLD, *American Association of the Study of Liver Diseases*)

Bidliet fit-testijiet tal-laboratorju għal-lipidi fl-Istudju 4035

Židiet medjana żgħar mil-linja bażi sa Ġimgha 24 u Ġimgha 96 fil-kolesterol totali, fil-kolesterol HDL, fil-kolesterol LDL, fit-trigliceridi, u fil-proporzjon tal-kolesterol totali għall-HDL fost pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied huma konsistenti meta mqabbla mar-riżultati osservati minn studji oħra li jinvolvu qlib għal TAF (ara sezzjoni 5.1 għall-*Istudji 0108, 0110 u 4018*), filwaqt li gie osservat tnaqqis mil-linja bażi fil-kolesterol totali, fil-kolesterol LDL, fit-trigliceridi, u fil-proporzjon tal-kolesterol totali għall-HDL f'pazjenti b'ESRD fuq emodjalisi f'Ġimgha 24 u Ġimgha 96.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Vemlidy f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' epatite B kronika (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ġhoti mill-halq ta' tenofovir alafenamide taħt kundizzjonijiet ta' sawm f'pazjenti adulti bl-epatite B kronika, il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma ta' tenofovir alafenamide kienu osservati madwar 0.48 siegħa wara d-doża. Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' Fażi 3 f'individwi b'epatite B kronika, il-medja tal-AUC₀₋₂₄ fl-istat fiss għal tenofovir alafenamide (N = 698) u tenofovir (N = 856) kienet ta' 0.22 µg•siegħa/mL u 0.32 µg•siegħa/mL, rispettivament. Is-C_{max} fl-istat fiss għal tenofovir alafenamide u tenofovir kien ta' 0.18 u 0.02 µg/mL, rispettivament. Meta mqabbel mal-istat ta' sawm, l-ġhoti ta' doża waħda ta' tenofovir alafenamide ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam irriżulta f'żieda ta' 65% fl-esponiment ta' tenofovir alafenamide.

Distribuzzjoni

L-irbit ta' tenofovir alafenamide mal-proteini tal-plażma umana fil-kampjuni miġbura matul l-istudji kliniċi kien ta' madwar 80%. L-irbit ta' tenofovir mal-proteini tal-plażma umana huwa inqas minn 0.7% u huwa indipendenti mill-koncentrazzjoni fuq il-medda ta' 0.01–25 µg/mL.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu huwa rotta ta' eliminazzjoni ewlenija għal tenofovir alafenamide fil-bnedmin, li jammonta għal > 80% ta' doża orali. L-istudji *in vitro* wrew li tenofovir alafenamide huwa metabolizzat f'tenofovir (metabolit maġġuri) permezz ta' carboxylesterase-1 fl-epatociti; u permezz ta' cathepsin A fiċ-ċelluli mononukleari tad-demem periferali (PBMCs, *peripheral blood mononuclear cells*) u l-makrofaġi. *In vivo*, tenofovir alafenamide huwa idrolizzat fiċ-ċelluli biex jiffirma tenofovir (metabolit maġġuri), li huwa fosforilat għall-metabolit attiv, tenofovir diphosphate.

In vitro, tenofovir alafenamide mhux metabolizzat minn CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 jew CYP2D6. Tenofovir alafenamide huwa f'it li xejn metabolizzat minn CYP3A4.

Eliminazzjoni

It-tneħħija renali ta' tenofovir alafenamide intatt hija rotta minuri b'< 1% tad-doża eliminata fl-awrina. Tenofovir alafenamide huwa eliminat l-aktar wara l-metaboliżmu f'tenofovir. Tenofovir alafenamide u tenofovir għandhom medjan ta' half-life fil-plażma ta' 0.51 u 32.37 siegħa, rispettivament. Tenofovir huwa eliminat mill-ġisem mill-kliewi kemm permezz tal-filtrazzjoni glomerulari kif ukoll permezz tas-sekrezzjoni tubulari attiva.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponimenti ta' tenofovir alafenamide huma proporzjonali għad-doża fuq il-firxa tad-doża ta' 8 mg sa 125 mg.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Età, sess u etnicità

L-ebda differenza klinikament rilevanti fil-farmakokinetika skont l-età jew l-etnicità ma għet identifikata. Differenzi fil-farmakokinetika skont is-sess tal-persuna ma ġewx ikkunsidrati li huma klinikament rilevanti.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, il-koncentrazzjonijiet totali fil-plażma ta' tenofovir alafenamide u tenofovir huma aktar baxxi minn dawk osservati f'individwi b'funzjoni normali tal-fwied. Meta kkoreġuti għall-irbit tal-proteini, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma mhux marbutin (hielsa) ta' tenofovir alafenamide fil-każ ta' indeboliment sever tal-fwied u funzjoni normali tal-fwied huma simili.

Indeboliment tal-kliewi

Ma kienu osservati l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide jew tenofovir bejn l-individwi f'saħħithom u pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (CrCl stmat ta' > 15 iżda < 30 mL/min) fi studji ta' tenofovir alafenamide (Tabella 12).

L-esponimenti għal tenofovir f'individwi b'ESRD (tneħhija tal-kreatinina stmata ta' < 15 mL/min) fuq emodijalisi kronika li rċevew tenofovir alafenamide (N = 5) kienu oghla b'mod sostanzjali milli f'individwi b'funzjoni normali tal-kliewi (Tabella 12). Ma għet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide f'pazjenti b'ESRD fuq emodijalisi kronika meta mqabbla ma' dawk b'funzjoni normali tal-kliewi.

Tabella 12: Farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide u l-metabolit tiegħu tenofovir f'individwi b'indeboliment tal-kliewi meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi

	AUC (mcg•siegħa kull mL) Medja (CV%)		
	Funzjoni normali tal-kliewi ≥ 90 mL kull minuta (N = 13) ^b	Indeboliment sever tal-kliewi 15–29 mL kull minuta (N = 14) ^b	ESRD fuq emodijalisi < 15 mL kull minuta (N = 5) ^c
Tneħhija tal-Kreatinina Stmata ^a			
Tenofovir alafenamide	0.27 (49.2) ^d	0.51 (47.3) ^d	0.30 (26.7) ^e
Tenofovir	0.34 (27.2) ^d	2.07 (47.1) ^d	18.8 (30.4) ^f

CV = coefficient of variation (koeffiċjent ta' varjazzjoni)

a Bil-metodu Cockcroft-Gault.

b PK evalwata b'doża waħda ta' TAF 25 mg f'individwi b'funzjoni normali tal-kliewi u f'individwi b'indeboliment sever tal-kliewi fl-Istudju GS-US-120-0108.

c PK evalwata qabel l-emodijalisi wara għoti ta' hafna doži ta' TAF 25 mg f'5 individwi infettati bl-HBV fl-Istudju GS-US-320-4035. Dawn l-individwi kellhom medjan ta' eGFR fil-linja baži skont Cockcroft-Gault ta' 7.2 mL/min (medda, 4.8 sa 12.0).

d AUC_{inf}.

e AUC_{last}.

f AUC_{tau}.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide u tenofovir ġew evalwati f'adolexxenti infettati bl-HIV-1, adolexxenti li qatt ma rċievew kura fil-passat li rċievew tenofovir alafenamide (10 mg) mogħti ma' elvitegravir, cobicistat u emtricitabine bħala pillola kombinata ta' doża fissa (E/C/F/TAF; Genvoya). Ma ġew osservati l-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide jew tenofovir bejn individwi adolexxenti u adulti infettati bl-HIV-1.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji mhux kliniċi fil-firien u l-klieb żvelaw li l-għadam u l-kliwi kienu l-organi primarji fil-mira tat-tossiċità. It-tossiċità fl-għadam kienet osservata bħala BMD mnaqqsa fil-firien u l-klieb b'esponimenti ta' tenofovir ta' mill-inqas erba' darbiet ikbar minn dawk mistennija wara l-ghoti ta' tenofovir alafenamide. Infiltrazzjoni minima tal-istijociti kienet preżenti fl-għajnejn tal-klieb b'esponiment ta' tenofovir alafenamide u tenofovir ta' madwar 4 u 17-il darba ikbar, rispettivament, minn dawk mistennija wara l-ghoti ta' tenofovir alafenamide.

Tenofovir alafenamide ma kienx mutageniku jew klastogeniku f'assaġġi ġenotossiċi konvenzjonali.

Minhabba li hemm esponiment aktar baxx ta' tenofovir fil-firien u l-grieden wara l-ghoti ta' tenofovir alafenamide meta mqabbel ma' tenofovir disoproxil, l-istudji dwar il-karċinoġeniċità u l-studju fil-firien fiż-żmien qrib u wara t-twelid twettqu biss b'tenofovir disoproxil. Ebda periklu speċjali għall-bnedmin ma kien żvelat fi studji konvenzjonali tal-potenzjal karċinoġeniku b'tenofovir disoproxil (bħala fumarate) u tal-effett tossiku fuq ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp b'tenofovir disoproxil (bħala fumarate) jew tenofovir alafenamide. Studji dwar it-tossiċità riproduttiva fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda effett fuq il-parametri tat-tgħammir, il-fertilità, it-tqala jew tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil naqqas l-indiċi tal-vijabbiltà u l-piż tal-frieħ fi studju dwar it-tossiċità fiż-żmien qrib u wara t-twelid f'dozi tossiċi għall-omm. Studju fit-tul dwar il-karċinoġeniċità minn għoti orali fil-grieden wera inċidenza baxxa ta' tumuri duodenali, meqjusin bħala probabbli relatati ma' konċentrazzjonijiet għoljin lokali fil-passaġġ gastrointestinali fid-doża għolja ta' 600 mg/kg/jum. Il-mekkanizmu tal-formazzjoni tat-tumuri fil-grieden u r-rilevanza potenzjali għall-bnedmin mhumiex ċerti.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose (E460(i))
Croscarmellose sodium (E468)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja b'rita

Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)
Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sew.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexken ta' high density polyethylene (HDPE), magħluqin b'tapp b'kamin kontinwu tal-polypropylene, li ma jinfetaħx mit-tfal, infurra b'informa tal-fojl tal-aluminju attivat bl-induzzjoni. Kull fliexkun fih dessikant tal-ġel tas-silika u 'tajjar' tal-polyester.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom fliexkun 1 ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 09 Jannar 2017
Data tal-aħħar tiġdid: 16 Dicembru 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-IRLANDA

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vemlidy 25 mg pilloli miksija b'rita
tenofovir alafenamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Tiblax id-dessikant.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sew.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1154/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1154/002 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vemlidy [Ippakkjar ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Vemlidy 25 mg pilloli miksija b'rita tenofovir alafenamide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Vemlidy u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vemlidy
3. Kif għandek tiehu Vemlidy
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Vemlidy
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Vemlidy u għalxiex jintuża

Vemlidy fih is-sustanza attiva *tenofovir alafenamide*. Din hija *mediċina antivirali*, magħrufa bħala *inibitur tan-nucleotide reverse transcriptase (NtRTI, nucleotide reverse transcriptase inhibitor)*.

Vemlidy jintuża għall-**kura tal-epatite B kronika (li tiehu fit-tul)** fl-adulti u l-adolesxenti minn età ta' 12-il sena u ikbar, li jiżnu mill-inqas 35 kg. L-epatite B hija infezzjoni li taffettwa l-fwied, ikkawżata mill-virus tal-epatite B. F'pazjenti bl-epatite B, din il-mediċina tikkontrolla l-infezzjoni billi twaqqaf il-virus milli jimmultiplika.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vemlidy

Tiħux Vemlidy

- **jekk inti allergiku** għal tenofovir alafenamide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

→ Jekk dan japplika għalik, **tiħux Vemlidy u għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

- **Oqghod attent/a biex ma tinfettax persuni oħrajn bl-epatite B.** Inti xorta tista' tinfetta lil persuni oħrajn meta tiehu din il-mediċina. Din il-mediċina ma tnaqqasx ir-riskju li tgħaddi l-epatite B lill-oħrajn permezz tal-kuntatt sesswali jew il-kontaminazzjoni tad-demmm. Inti trid tkompli tiehu l-prekawzjonijiet sabiex tevita li jiġri dan. Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet meħtieġa sabiex tevita li tinfetta lill-oħrajn.
- **Għid lit-tabib tiegħek jekk kellek mard tal-fwied fil-passat.** Pazjenti li għandhom mard tal-fwied, li huma kkurati għall-epatite B bil-mediċini antivirali, għandhom riskju ogħla ta' kumplikazzjonijiet severi jew potenzjalment fatali tal-fwied. It-tabib jista' jkun irid iwettaq testijiet tad-demmm biex jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied tiegħek.

- **Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk kellek mard tal-kliewi jew jekk it-testijiet urew problemi bil-kliewi tiegħek, qabel jew waqt it-trattament.** Qabel tibda t-trattament u waqt it-trattament b'Vemlidy, it-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-demmm jew tal-awrina biex jara kif qed jaħdmu l-kliewi tiegħek.
- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek ukoll l-epatite Ċ jew D.** Din il-mediċina ma gietx ittestjata fuq pazjenti li għandhom l-epatite Ċ jew D kif ukoll l-epatite B.
- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek ukoll l-HIV.** Jekk m'intix ċert jekk għandekx l-HIV, it-tabib tiegħek għandu joffrilek li tiġi ttestjat għall-HIV qabel tibda tieħu din il-mediċina għall-epatite B.

→ Jekk kwalunkwe minn dawn japplikaw għalik, **kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Vemlidy.**

Hemm il-possibbiltà li jista' jkollok problemi fil-kliewi meta tieħu Vemlidy għal perjodu ta' zmien twil (ara *Twissijiet u prekawzjonijiet*).

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal li għandhom inqas minn 12-il sena u li jiżnu inqas minn 35 kg. Din ma gietx ittestjata fit-tfal li għandhom inqas minn 12-il sena u li jiżnu inqas minn 35 kg.

Mediċini oħra u Vemlidy

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Vemlidy jista' jkollu interazzjoni ma' mediċini oħra. B'riżultat ta' dan, l-ammonti ta' Vemlidy jew mediċini oħra fid-demmm tiegħek jistgħu jinbidlu. Dan jista' jwaqqaf il-mediċini tiegħek milli jaħdmu sew, jew jagħmel xi effetti sekondarji aktar gravi.

Mediċini użati fil-kura tal-infezzjoni tal-epatite B

M'għandekx tieħu din il-mediċina ma' mediċini oħra li fihom:

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

Tipi oħra ta' mediċini

Kellem lit-tabib tiegħek jekk int qed tieħu:

- **antibijotiċi** li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet batteriċi li jinkludu t-tuberkulozi, li fihom:
 - rifabutin, rifampicin jew rifapentine
- **mediċini antivirali li jintużaw għall-kura tal-HIV**, bħal:
 - darunavir, lopinavir jew atazanavir imsaħħa b'ritonavir jew b'cobicistat
- **antikongulzanti** li jintużaw għall-kura tal-epilessija, bħal:
 - carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital jew phenytoin
- **rimedji magħmula mill-ħxejjex** li jintużaw għall-kura tad-depressjoni u l-ansjetà, li fihom:
 - St. John's wort (*Hypericum perforatum*)
- **mediċini antifungali** li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet fungali, li fihom:
 - ketoconazole jew itraconazole

→ Ghid lit-tabib tiegħek jekk int qed tieħu dawn jew kwalunkwe mediċina oħra.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

- Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk toħroġ tqila.

- **Treddax matul il-kura b’Vemlidy.** Huwa rakkomandat li ma treddax sabiex tevita li tghaddi tenofovir alafenamide jew tenofovir lit-tarbija permezz tal-halib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta’ magni

Vemlidy jista’ jikkawża l-isturdament. Jekk thossok stordut meta tkun qed tiehu Vemlidy, issuqx u tużax għodda jew magni.

Vemlidy fih lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta’ zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Vemlidy fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola, jiġifieri essenzjalment ‘hieles mis-sodium’.

3. Kif għandek tiehu Vemlidy

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija **pillola waħda darba kuljum mal-ikel.** L-aħjar hu li tiehu Vemlidy mal-ikel biex tikseb il-livelli t-tajbin ta’ sustanza attiva f’gismek. Għandek tkompli bil-kura sakemm jgħidlek it-tabib. Normalment dan ikun għal mill-inqas 6 xhur sa 12-il xahar u jista’ jkun għal hafna snin.

Jekk tiehu Vemlidy aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu aktar mid-doża rakkomandata ta’ Vemlidy tista’ tkun f’riskju akbar li jkollok effetti sekondarji b’din il-mediċina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).

Ikkuntattja immedjatament lit-tabib tiegħek jew lill-eqreb dipartiment ta’ emergenza għal parir. Żomm il-flixxun tal-pilloli miegħek halli tkun tista’ faċilment tiddeskrivi dak li ħadt.

Jekk tinsa tiehu Vemlidy

Hu importanti li ma tinsa tiehu l-ebda doża. Jekk tinsa tiehu doża, ara ftit kemm għadda żmien minn mindu suppost ħadtha.

- **Jekk għaddew inqas minn 18-il siegħa** minn meta normalment tiehu Vemlidy, ħudha malajr kemm tista’, u mbagħad hu d-doża li jmiss fil-ħin regolari tagħha.
- **Jekk għaddew iktar minn 18-il siegħa** minn meta normalment tiegħu Vemlidy, tihux id-doża li tkun qbiżt. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek tiehu fil-ħin tas-soltu. **M’għandekx tiehu doża doppja** biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tirremetti inqas minn siegħa wara li tkun ħadt Vemlidy, hu pillola oħra. M’hemmx bżonn tiehu pillola oħra jekk tirremetti iktar minn siegħa wara li tkun ħadt Vemlidy.

Jekk tieqaf tiehu Vemlidy

Tiqafx tiehu Vemlidy mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek. Jekk twaqqaf il-kura b’Vemlidy dan jista’ jikkawża l-epatite B tiegħek tirkadi. F’ċerti pazjenti li għandhom mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi,

dan jista' jkun ta' periklu għall-ħajja. Jekk tieqaf tiehu din il-mediċina, int ser ikollok bżonn iċċekkjar tas-saħħa u testijiet tad-demem regolari għal diversi xhur biex tiġi ċċekkjata l-infezzjoni tal-epatite B tiegħek.

- **Kellem lit-tabib tiegħek** qabel tieqaf tiehu din il-mediċina għal kwalunkwe raġuni, b'mod partikolari jekk ikollox xi effetti sekondarji jew jekk għandek marda oħra.
- **Għid lit-tabib tiegħek immedjatement** dwar sintomi ġodda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf il-kura, b'mod partikolari sintomi li inti tassoċja ma' infezzjoni tal-epatite B.
- **Kellem lit-tabib tiegħek** qabel ma terġa' tibda tiehu l-pilloli Vemlidy.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni hafna

(jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Uġiġħ ta' ras

Komuni

(jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Dijarea
- Rimettar
- Nawsja
- Sturdament
- Uġiġħ fl-istonku
- Uġiġħ fil-ġogi (*artralġija*)
- Raxx
- Ħakk
- Thossok minfuħ
- Gass fl-istonku
- Thossok għajjien

Mhux komuni

(jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Nefha fil-wiċċ, fiġ-xufftejn, fl-ilsien jew fil-grizmejn (*angjoedema*)
- Ħorriqija (*urtikarja*)

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- Żieda fil-livelli ta' enzima tal-fwied (ALT) fid-demem

→ **Jekk kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji jiggravaw kellem lit-tabib tiegħek.**

Waqt terapija għal HBV jista' jkun hemm żieda fil-piż, fil-livelli ta' lipidi u/jew glucose fid-demem waqt is-sawm. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-

effetti sekondarji tista' tghin biex tigi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Vemlidy

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sew.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Vemlidy

Is-sustanza attiva hi tenofovir alafenamide. Kull pillola miksija b'rita ta' Vemlidy fiha tenofovir alafenamide fumarate, ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma

Qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose (E460(i)), croscarmellose sodium (E468), magnesium stearate (E470b).

Kisja b'rita:

Polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), iron oxide isfar (E172).

Kif jidher Vemlidy u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita Vemlidy huma sofor, tondi, stampati (jew immarkati) b'"GSI" fuq naħa waħda tal-pillola u "25" fuq in-naħa l-oħra tal-pillola. Dan jiġi fi fliexken ta' 30 pillola (b'dessikant tal-ġel tas-silica li jrid jinżamm fil-flixkun biex jipprotegi l-pilloli tiegħek). Id-dessikant tal-ġel tas-silica ikun f'qartas jew kontenitur separat u ma għandux jinbela'.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom flixkun 1 ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Manifattur

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal tenofovir alafenamide, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

L-Infurmazzjoni eżistenti tal-Prodott ta' prodotti mediċinali li fihom tenofovir alafenamide tirrifletti l-ħtieġa ta' monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi matul it-terapija b'tenofovir. Madankollu, abbażi tad-*data* ta' rieżami kumulattiv, aġġornament għat-twissija eżistenti dwar nefrotossicità huwa kkunsidrat xieraq sabiex minn jippreskrivi jiġi infurmat dwar il-każijiet osservati ta' insufficjenza akuta tal-kliwi u tubulopatija prossimali tal-kliwi fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal tenofovir alafenamide s-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-beneficċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom tenofovir alafenamide mhux mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-infurmazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom ikunu varjati.