

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vemlidy 25 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera fumaran alafenamidu tenofowiru w ilości odpowiadającej 25 mg alafenamidu tenofowiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 95 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Żółta, okrągła tabletki powlekana o średnicy 8 mm, z wytłoczonym napisem „GSI” po jednej stronie i „25” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vemlidy jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B (pWZW B) u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych o masie ciała co najmniej 25 kg (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pWZW B.

Dawkowanie

Dorośli oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 6 lat i starszych o masie ciała co najmniej 25 kg: jedna tabletki raz na dobę.

Przerwanie leczenia

Można rozważyć przerwanie leczenia w następujących sytuacjach (patrz punkt 4.4):

- U pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby leczenie należy prowadzić przez co najmniej 6–12 miesięcy po potwierdzeniu serokonwersji HBe (zanik HBeAg i zanik DNA HBV z wykryciem przeciwciał anti-HBe) lub do uzyskania serokonwersji HBs lub do czasu utraty skuteczności (patrz punkt 4.4). Po przerwaniu leczenia zalecane jest regularne powtarzanie badań w celu wykrycia nawrotu wirusologicznego.
- U pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby leczenie należy prowadzić co najmniej do czasu serokonwersji HBs lub wystąpienia dowodów utraty skuteczności. W przypadku przedłużonego leczenia, trwającego ponad 2 lata, zalecane jest regularne powtarzanie badań w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal odpowiednie dla danego pacjenta.

Pominięcie dawki

Jeśli pominięto dawkę leku i minęło mniej niż 18 godzin od zwykłej pory jej przyjmowania, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć ten produkt leczniczy, a następnie powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeśli minęło więcej niż 18 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki i powinien po prostu wrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty w ciągu 1 godziny od przyjęcia leczenia, powinien on przyjąć kolejną tabletkę. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po upływie 1 godziny od przyjęcia leczenia, nie jest konieczne przyjmowanie kolejnej tabletki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki tego produktu leczniczego u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki tego produktu leczniczego u dorosłych ani młodzieży (w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 35 kg) z oszacowanym klirensiem kreatyniny (CrCl) ≥ 15 ml/min ani u pacjentów z $\text{CrCl} < 15$ ml/min poddawanych hemodializie.

W dniach, kiedy pacjent poddawany jest hemodializie, ten produkt leczniczy należy podawać po zakończeniu hemodializy (patrz punkt 5.2).

Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z $\text{CrCl} < 15$ ml/min, którzy nie są poddawani hemodializie (patrz punkt 4.4).

Dane dotyczące zaleceń dawkowania u dzieci z zaburzeniami czynności nerek w wieku poniżej 12 lat oraz o masie ciała poniżej 35 kg nie są dostępne.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vemlidy u dzieci w wieku do 6 lat lub o masie ciała < 25 kg. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki powlekane Vemlidy należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przenoszenie wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

Należy poinformować pacjentów, że ten produkt leczniczy nie zapobiega ryzyku przenoszenia zakażenia HBV na inne osoby przez kontakty seksualne ani przez zakażoną krew. Należy nadal zachowywać odpowiednie środki ostrożności.

Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby

Dostępne są ograniczone dane na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności alafenamidu tenofowiru u pacjentów zakażonych HBV z niewyrównaną czynnością wątroby i z > 9 punktami (tj. klasa C) w klasyfikacji Childa-Pugha-Turcotte'a (CPT). Pacjenci ci mogą być bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych ze strony wątroby lub nerek. Z tego względu w tej grupie pacjentów należy bardzo dokładnie kontrolować parametry dotyczące wątroby, dróg żółciowych oraz nerek (patrz punkt 5.2).

Zaostrzenie zapalenia wątroby

Nagle zaostrzenia podczas leczenia

Samoistne zaostrzenia pWZW B są względnie częste i charakteryzują się przemijającym zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy. U niektórych pacjentów po rozpoczęciu terapii przeciwwirusowej aktywność AlAT w surowicy może się zwiększyć. U pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby takiemu zwiększeniu aktywności AlAT w surowicy zwykle nie towarzyszy wzrost stężenia bilirubiny w surowicy ani dekompensacja czynności wątroby. Pacjenci z marskością wątroby mogą być bardziej narażeni na wystąpienie dekompensacji czynności wątroby po zaostrzeniu zapalenia wątroby i dlatego powinni być bardzo dokładnie kontrolowani podczas terapii.

Nagle zaostrzenia po przerwaniu leczenia

Ostre zaostrzenie zapalenia wątroby zgłaszano u pacjentów, którzy przerwali leczenie pWZW B, zwykle w połączeniu ze zwiększeniem miana DNA HBV w osoczu. Większość przypadków ma charakter samoistnie ograniczający się, jednak po przerwaniu leczenia pWZW B może dojść do ostrego zaostrzenia zapalenia choroby, w tym do zgonu. Należy kontrolować czynność wątroby w regularnych odstępach czasu zapewniając kontrolę kliniczną i laboratoryjną przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia pWZW B. W razie konieczności może być uzasadnione wznowienie leczenia pWZW B.

Nie zaleca się przerywania leczenia u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby, ponieważ zaostrzenie zapalenia wątroby po leczeniu może prowadzić do dekompensacji wątroby. Zaostrzenia choroby wątroby są szczególnie ciężkie, a czasami prowadzące do zgonu, u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z kliresem kreatyniny < 30 ml/min

Stosowanie alafenamidu tenofowiru raz na dobę u pacjentów z $\text{CrCl} \geq 15$ ml/min oraz < 30 ml/min jest oparte na danych cząstkowych z 96. tygodnia, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w zakresie przejścia z innego schematu leczenia przeciwwirusowego na leczenie alafenamidem tenofowiru, pochodzących z badania klinicznego prowadzonego metodą otwartej próby u pacjentów z zakażeniem HBV z supresją wirusa (patrz punkt 4.8 oraz 5.1). Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności alafenamidu tenofowiru w leczeniu pacjentów zakażonych HBV z $\text{CrCl} < 15$ ml/min przewlekle hemodializowanych (patrz punkt 4.8, 5.1 oraz 5.2).

Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z $\text{CrCl} < 15$ ml/min niepoddawanych hemodializie (patrz punkt 4.2).

Nefrotoksyczność

Po wprowadzeniu do obrotu produktów leczniczych zawierających alafenamid tenofowiru u pacjentów stosujących te produkty zgłaszano przypadki zaburzenia czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek i zaburzenia czynności kanalikula bliższego. Nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka nefrotoksyczności wynikającej z długotrwałej ekspozycji na małe stężenia tenofowiru w związku z dawkowaniem alafenamidu tenofowiru (patrz punkt 5.3).

Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów przed lub w momencie rozpoczęcia leczenia tym produktem wykonać ocenę czynności nerek, a także, aby kontrolować tę czynność w trakcie leczenia stosownie do stanu klinicznego. U pacjentów, u których rozwinię się klinicznie istotne zmniejszenie czynności nerek lub wystąpią dowody na zaburzenia czynności kanalika bliższego, należy rozważyć przerwanie leczenia tym produktem leczniczym.

Pacjenci z równoczesnym zakażeniem HBV i wirusem zapalenia wątroby typu C lub D

Brak danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności alafenamidu tenofowiru u pacjentów z równoczesnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub D (HDV). Należy przestrzegać wytycznych dotyczących równoczesnego podawania produktu leczniczego i leczenia zakażenia HCV (patrz punkt 4.5).

Równoczesne zakażenie HBV i ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)

Wszystkim pacjentom zakażonym HBV, w przypadku których status zakażenia HIV-1 jest nieznan, przed rozpoczęciem terapii tym produktem leczniczym należy zaproponować wykonanie badania wykrywającego przeciwciała anty-HIV. Pacjenci równocześnie zakażeni HBV i HIV powinni przyjmować produkt leczniczy Vemlidy równocześnie z innymi przeciwwirusowymi produktami leczniczymi w celu zapewnienia stosowania odpowiedniego schematu leczenia HIV (patrz punkt 4.5).

Równoczesne podawanie z innymi produktami leczniczymi

Nie należy podawać tego produktu leczniczego równocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi alafenamid tenofowiru, dizoproksyl tenofowiru lub dipiwoksyl adefowiru.

Nie zaleca się równoczesnego podawania tego leczenia z określonymi lekami przeciwdrgawkowymi (np. karbamazepiną, okskarbazepiną, fenobarbitem i fenytoiną), lekami przeciwprątkowymi (np. ryfampicyną, ryfabutiną i ryfapentyną) ani zieleń dziurawca zwyczajnego (łac. *Hypericum perforatum*), ponieważ każdy z nich jest induktorem glikoproteiny-P (P-gp) i może zmniejszać stężenie alafenamidu tenofowiru w osoczu.

Równoczesne podawanie tego leczenia z silnymi inhibitorami P-gp (np. itrakonazol i ketokonazol) może powodować zwiększenie stężenia alafenamidu tenofowiru w osoczu. Równoczesne podawanie nie jest zalecane.

Dzieci i młodzież

U niektórych dzieci w wieku 6 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 25 kg, którzy otrzymywali alafenamid tenofowiru przez 48 tygodni (patrz punkty 4.8 oraz 5.1) zgłaszano spadek gęstości mineralnej kości (BMD \geq 4%) kręgosłupa lędźwiowego oraz całego szkieletu. Nie jest znany długotrwały wpływ zmian BMD na rosnące kości, w tym na ryzyko złamania. Zaleca się stosowanie podejścia multidyscyplinarnego przy podejmowaniu decyzji o odpowiednim monitorowaniu w trakcie leczenia.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Nie należy podawać tego produktu leczniczego równocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi dizoproksyl tenofowiru, alafenamid tenofowiru ani dipiwoksyl adefowiru.

Produkty lecznicze, które mogą wpływać na alafenamid tenofowiru

Alafenamid tenofowiru jest transportowany przez P-gp i białko oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Oczekuje się, że produkty lecznicze będące induktorami P-gp (np. ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, fenobarbital lub ziele dziurawca zwyczajnego [łac. *Hypericum perforatum*]) będą zmniejszać stężenia alafenamidu tenofowiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania leczniczego produktu Vemlidy. Nie zaleca się równoczesnego podawania takich produktów leczniczych z alafenamidem tenofowiru.

Równoczesne podawanie alafenamidu tenofowiru z produktami leczniczymi hamującymi P-gp i BCRP może zwiększać stężenie alafenamidu tenofowiru w osoczu. Nie zaleca się podawania silnych inhibitorów P-gp równocześnie z alafenamidem tenofowiru.

Alafenamid tenofowiru jest substratem OATP1B1 i OATP1B3 w warunkach *in vitro*. Aktywność OATP1B1 i (lub) OATP1B3 może mieć wpływ na dystrybucję alafenamidu tenofowiru w organizmie.

Wpływ alafenamidu tenofowiru na inne produkty lecznicze

Alafenamid tenofowiru nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 w warunkach *in vitro*. Nie jest inhibitorem ani induktorem CYP3A w warunkach *in vivo*.

Alafenamid tenofowiru nie jest inhibitorem ludzkiej glukuronylotransferazy urydynodifosforanu (ang. *uridine diphosphate glucuronosyltransferase*, UGT) 1A1 w warunkach *in vitro*. Nie wiadomo, czy alafenamid tenofowiru jest inhibitorem innych enzymów z grupy UGT.

W tabeli 1 poniżej zamieszczono informacje o interakcjach zachodzących między produktem leczniczym Vemlidy a ewentualnie podawanymi równocześnie produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”, dwa razy na dobę jako „b.i.d.”, pojedynczą dawkę jako „s.d.”, raz na dobę jako „q.d.”). Opisane interakcje lekowe oparte są na badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem alafenamidu tenofowiru lub są możliwymi interakcjami lekowymi, które mogą występować podczas stosowania produktu leczniczego Vemlidy.

Tabela 1: Interakcje między produktem leczniczym Vemlidy i innymi produktami leczniczymi

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. ^{a,b} Stosunek średnich wartości (90% przedział ufności) AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem leczniczym Vemlidy
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina (300 mg doustnie, b.i.d.) Alafenamid tenofowiru ^c (25 mg doustnie, s.d.)	<i>Alafenamid tenofowiru</i> ↓ C _{max} 0,43 (0,36; 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51) <i>Tenofowir</i> ↓ C _{max} 0,70 (0,65; 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74; 0,81)	Równoczesne podawanie nie jest zalecane.
Okскарbazepina Fenobarbital	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Alafenamid tenofowiru	Równoczesne podawanie nie jest zalecane.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków.^{a,b} Stosunek średnich wartości (90% przedział ufności) AUC, C_{max}, C_{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem leczniczym Vemlidy
Fenytoina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Alafenamid tenofowiru	Równoczesne podawanie nie jest zalecane.
Midazolam ^d (2,5 mg doustnie, s.d.) Alafenamid tenofowiru ^e (25 mg doustnie, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04; 1,23)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki midazolamu (podawanego doustnie lub dożylnie).
Midazolam ^d (1 mg dożylnie, s.d.) Alafenamid tenofowiru ^e (25 mg doustnie, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,89; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04; 1,14)	
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Sertralina (50 mg doustnie, s.d.) Alafenamid tenofowiru ^e (10 mg doustnie, q.d.)	<i>Alafenamid tenofowiru</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,86; 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89; 1,03) <i>Tenofowir</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,00; 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00; 1,04) ↔ C _{min} 1,01 (0,99; 1,03)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Vemlidy ani sertraliny.
Sertralina (50 mg doustnie, s.d.) Alafenamid tenofowiru ^e (10 mg doustnie, q.d.)	<i>Sertralina</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,94; 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Itrakonazol Ketokonazol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↑ Alafenamid tenofowiru	Równoczesne podawanie nie jest zalecane.
LEKI PRZECIWPRĄTKOWE		
Ryfampicyna Ryfapentyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Alafenamid tenofowiru	Równoczesne podawanie nie jest zalecane.
Ryfabutyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Alafenamid tenofowiru	Równoczesne podawanie nie jest zalecane.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. ^{a,b} Stosunek średnich wartości (90% przedział ufności) AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem leczniczym Vemlidy
ŚRODKI PRZECIWWIRUSOWE PRZECIWIW HCV		
Sofosbuwir (400 mg doustnie, q.d.)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Sofosbuwir ↔ GS-331007	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Vemlidy ani sofosbuwiru.
Ledipaswir/sofosbuwir (90 mg/400 mg doustnie, q.d.) Alafenamid tenofowiru ^f (25 mg doustnie, q.d.)	<i>Ledipaswir</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>Sofosbuwir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,89; 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) <i>GS-331007^g</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>Alafenamid tenofowiru</i> ↔ C _{max} 1,03 (0,94; 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40) <i>Tenofowir</i> ↑ C _{max} 1,62 (1,56; 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69; 1,81) ↑ C _{min} 1,85 (1,78; 1,92)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Vemlidy ani ledipaswiru/sofosbuwiru.
Sofosbuwir/welpataswir (400 mg/100 mg doustnie, q.d.)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Sofosbuwir ↔ GS-331007 ↔ Welpataswir ↑ Alafenamid tenofowiru	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Vemlidy ani sofosbuwiru/welpataswiru.
Sofosbuwir/welpataswir/ woksyłaprewir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg ⁱ doustnie, q.d.) Alafenamid tenofowiru ^f (25 mg doustnie, q.d.)	<i>Sofosbuwir</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,86; 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06) <i>GS-331007^g</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01; 1,06) <i>Welpataswir</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>Woksyłaprewir</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>Alafenamid tenofowiru</i> ↑ C _{max} 1,32 (1,17; 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43; 1,61)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Vemlidy ani sofosbuwiru/welpataswiru/woksyłaprewiru.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków. ^{a,b} Stosunek średnich wartości (90% przedział ufności) AUC, C _{max} , C _{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem leczniczym Vemlidy
ŚRODKI PRZECIWRETROWIRUSOWE PRZECIWIW HIV – INHIBITORY PROTEAZY		
<p>Atazanawir/kobicystat (300 mg/150 mg doustnie, q.d.)</p> <p>Alafenamid tenofowiru^c (10 mg doustnie, q.d.)</p>	<p><i>Alafenamid tenofowiru</i> ↑ C_{max} 1,80 (1,48; 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98)</p> <p><i>Tenofowir</i> ↑ C_{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29; 3,67) ↑ C_{min} 3,73 (3,54; 3,93)</p> <p><i>Atazanawir</i> ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,11) ↔ C_{min} 1,18 (1,06; 1,31)</p> <p><i>Kobicystat</i> ↔ C_{max} 0,96 (0,92; 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00; 1,09) ↑ C_{min} 1,35 (1,21; 1,51)</p>	Równoczesne podawanie nie jest zalecane.
<p>Atazanawir/rytonawir (300 mg/100 mg doustnie, q.d.)</p> <p>Alafenamid tenofowiru^c (10 mg doustnie, s.d.)</p>	<p><i>Alafenamid tenofowiru</i> ↑ C_{max} 1,77 (1,28; 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35)</p> <p><i>Tenofowir</i> ↑ C_{max} 2,12 (1,86; 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20)</p> <p><i>Atazanawir</i> ↔ C_{max} 0,98 (0,89; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96; 1,01) ↔ C_{min} 1,00 (0,96; 1,04)</p>	Równoczesne podawanie nie jest zalecane.
<p>Darunawir/kobicystat (800 mg/150 mg doustnie, q.d.)</p> <p>Alafenamid tenofowiru^c (25 mg doustnie, q.d.)</p>	<p><i>Alafenamid tenofowiru</i> ↔ C_{max} 0,93 (0,72; 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,19)</p> <p><i>Tenofowir</i> ↑ C_{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02; 3,47) ↑ C_{min} 3,21 (2,90; 3,54)</p> <p><i>Darunawir</i> ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92; 1,07) ↔ C_{min} 0,97 (0,82; 1,15)</p> <p><i>Kobicystat</i> ↔ C_{max} 1,06 (1,00; 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03; 1,15) ↔ C_{min} 1,11 (0,98; 1,25)</p>	Równoczesne podawanie nie jest zalecane.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków.^{a,b} Stosunek średnich wartości (90% przedział ufności) AUC, C_{max}, C_{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem leczniczym Vemlidy
Darunawir/rytonawir (800 mg/100 mg doustnie, q.d.) Alafenamid tenofowiru ^c (10 mg doustnie, s.d.)	<i>Alafenamid tenofowiru</i> ↑ C _{max} 1,42 (0,96; 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84; 1,35) <i>Tenofowir</i> ↑ C _{max} 2,42 (1,98; 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54; 2,72) <i>Darunawir</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,91; 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (0,95; 1,34)	Równoczesne podawanie nie jest zalecane.
Lopinawir/rytonawir (800 mg/200 mg doustnie, q.d.) Alafenamid tenofowiru ^c (10 mg doustnie, s.d.)	<i>Alafenamid tenofowiru</i> ↑ C _{max} 2,19 (1,72; 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17; 1,85) <i>Tenofowir</i> ↑ C _{max} 3,75 (3,19; 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50; 4,96) <i>Lopinawir</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,95; 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92; 1,09) ↔ C _{min} 0,98 (0,85; 1,12)	Równoczesne podawanie nie jest zalecane.
Typranawir/rytonawir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Alafenamid tenofowiru	Równoczesne podawanie nie jest zalecane.
ŚRODKI PRZECIWRĘTROWIRUSOWE PRZECIWIW HIV – INHIBITORY INTEGRAZY		
Dolutegrawir (50 mg doustnie, q.d.) Alafenamid tenofowiru ^c (10 mg doustnie, s.d.)	<i>Alafenamid tenofowiru</i> ↑ C _{max} 1,24 (0,88; 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96; 1,48) <i>Tenofowir</i> ↔ C _{max} 1,10 (0,96; 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06; 1,47) <i>Dolutegrawir</i> ↔ C _{max} 1,15 (1,04; 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08) ↔ C _{min} 1,05 (0,97; 1,13)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Vemlidy ani dolutegrawiru.
Raltegrawir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Alafenamid tenofowiru ↔ Raltegrawir	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Vemlidy ani raltegrawiru.
ŚRODKI PRZECIWRĘTROWIRUSOWE PRZECIWIW HIV – NIENUKLEOZYDOWE INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY		
Efawirenz (600 mg doustnie, q.d.) Alafenamid tenofowiru ^h (40 mg doustnie, q.d.)	<i>Alafenamid tenofowiru</i> ↓ C _{max} 0,78 (0,58; 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72; 1,02) <i>Tenofowir</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>Oczekiwane:</i> ↔ Efawirenz	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Vemlidy ani efawirenz.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków.^{a,b} Stosunek średnich wartości (90% przedział ufności) AUC, C_{max}, C_{min}	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem leczniczym Vemlidy
Newirapina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Alafenamid tenofowiru ↔ Newirapina	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Vemlidy ani newirapiny.
Rylpiwiryna (25 mg doustnie, q.d.) Alafenamid tenofowiru (25 mg doustnie, q.d.)	<i>Alafenamid tenofowiru</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,84; 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09) <i>Tenofowir</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>Rylpiwiryna</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,87; 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (1,04; 1,23)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Vemlidy ani rylpiwiryny.
ŚRODKI PRZECIWRETROWIRUSOWE PRZECIW HIV – ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW CCR5		
Marawirok	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Alafenamid tenofowiru ↔ Marawirok	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Vemlidy ani marawiroku.
PRODUKTY ZIOŁOWE		
Ziele dziurawca zwyczajnego (łac. <i>Hypericum perforatum</i>)	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Alafenamid tenofowiru	Równoczesne podawanie nie jest zalecane.
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Norgestymat (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg doustnie, q.d.) Etynyloestradiol (0,025 mg doustnie, q.d.) Alafenamid tenofowiru ^c (25 mg doustnie, 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>Etynyloestradiol</i> ↔ C _{max} 1,22 (1,15; 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,16) ↔ C _{min} 1,02 (0,93; 1,12)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Vemlidy ani norgestymatu/etynyloestradiolu.

a Wszystkie badania interakcji są prowadzone z udziałem zdrowych ochotników.

b We wszystkich przypadkach granice zakresu braku interakcji wynoszą 70–143%.

c Badanie prowadzone z wykorzystaniem emtrycytabiny/alafenamidu tenofowiru w postaci tabletki złożonej o ustalonej dawce.

d Wrażliwy substrat CYP3A4.

e Badanie prowadzone z wykorzystaniem elwitegrawiru/kobicystatu/emtrycytabiny/alafenamidu tenofowiru w postaci tabletki złożonej o ustalonej dawce.

f Badanie prowadzone z wykorzystaniem emtrycytabiny/rylpiwiryny/alafenamidu tenofowiru w postaci tabletki złożonej o ustalonej dawce.

g Główny nukleozydowy metabolit sofosbuwiru we krwi obwodowej.

h Badanie prowadzone z wykorzystaniem alafenamidu tenofowiru w dawce 40 mg i emtrycytabiny w dawce 200 mg.

i Badanie prowadzone z wykorzystaniem dodatkowej dawki woksylaprewiru 100 mg w celu osiągnięcia ekspozycji na woksylaprewir oczekiwanych u pacjentów zakażonych HCV.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ograniczone dane (300-1000 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania alafenamidu tenofowiru u kobiet w okresie ciąży wskazują, że nie wywołuje on wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Można rozważyć stosowanie alafenamidu tenofowiru w okresie ciąży jeśli to konieczne.

Karmienie piersią

Na podstawie opublikowanych danych stwierdzono, że alafenamid tenofowiru oraz tenofowir przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach u kobiet, którym podawano alafenamid tenofowiru. Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu tenofowiru na organizm noworodków/dzieci.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią, dlatego nie należy stosować alafenamidu tenofowiru podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych uzyskanych u ludzi dotyczących wpływu alafenamidu tenofowiru na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego działania alafenamidu tenofowiru na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Vemlidy może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy podczas leczenia za pomocą alafenamidu tenofowiru.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena działań niepożądanych opiera się na danych pochodzących z badań klinicznych oraz z danych po wprowadzeniu produktu do obrotu. W zbiorczych danych bezpieczeństwa stosowania uzyskanych w 2 badaniach fazy III z grupą kontrolną (GS-US-320-0108 i GS-US-320-0110; odpowiednio, „badanie 108” i „badanie 110”), najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w analizie w 96. tygodniu były ból głowy (12%), nudności (6%) i zmęczenie (6%). Po 96. tygodniu do 144. tygodnia pacjenci albo nadal otrzymywali pierwotne leczenie podawane przy zastosowaniu metody ślepej próby, albo przyjmowali alafenamid tenofowiru przy zastosowaniu metody otwartej próby.

Profil bezpieczeństwa alafenamidu tenofowiru był podobny u pacjentów z supresją wirusa, którzy zmienili leczenie z dizoproksylu tenofowiru na alafenamid tenofowiru w *badaniu 108* i *badaniu 110* oraz w badaniu fazy III GS-US-320-4018 z grupą kontrolną („badanie 4018”). W tych badaniach po zmianie leczenia z dizoproksylu tenofowiru (patrz punkt 5.1) obserwowano zmiany w lipidogramie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane alafenamidu tenofowiru stwierdzono u pacjentów z pWZW B (tabela 2). Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania na podstawie analizy w 96. tygodniu. Częstości

występowania określone są w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 2: Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowaniu alafenamidu tenofowiru

Klasyfikacja układów i narządów	
Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	Biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, rozdęcie jamy brzusznej, wzdęcia z oddawaniem gazów
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Często	Zwiększona aktywność AlAT
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Często	Wysypka ¹ , świąd ¹
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy ¹ , pokrzywka ¹
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często	Artralgia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często	Zmęczenie

1 Działanie niepożądane zostało odnotowane dla produktów zawierających alafenamid tenofowiru po wprowadzeniu do obrotu.

W prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy II (GS-US-320-4035; „badanie 4035”), mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w przypadku zmiany innego schematu leczenia przeciwwirusowego na leczenie alafenamidem tenofowiru u pacjentów z zakażeniem HBV i z supresją wirusa, zaobserwowano niewielkie zwiększenia median stężenia cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) oznaczanych metodą bezpośrednią, lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) i triglicerydów na czczo, od punktu początkowego do 96. tygodnia u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (Część A, Kohorta 1) oraz u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Część B), które były zgodne ze zmianami zaobserwowanymi w *badaniu 108* oraz *badaniu 110*. Niewielkie zmniejszenia median stężenia cholesterolu całkowitego, LDL i triglicerydów zaobserwowano u hemodializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *End Stage Renal Disease*, ESRD) w Części A, Kohorcie 2, a niewielkie zwiększenia median stężenia HDL zaobserwowano od punktu początkowego do 96. tygodnia. Zmiana w wartościach mediany (kwartyl 1, kwartyl 3) stosunku cholesterolu całkowitego do HDL od punktu początkowego do 96. tygodnia wynosiła 0,1 (-0,4; 0,4) w grupie z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, -0,4 (-0,8; -0,1) u hemodializowanych pacjentów z ESRD i 0,1 (-0,2; 0,4) u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia może dojść do zwiększenia masy ciała i zwiększenia stężenia lipidów i glukozy we krwi.

Szczególne grupy pacjentów

W *badaniu 4035* z udziałem pacjentów z supresją wirusa, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR według wzoru Cockcrofta-Gaulta od 15 do 59 ml/min; Część A, Kohorta 1, n = 78) oraz ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *End Stage Renal Disease*, ESRD) (eGFR < 15 ml/min) hemodializowanych (Część A, Kohorta 2, n = 15) i (lub) umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa B lub C według klasyfikacji Child-Pugha na etapie badania przesiewowego lub w wywiadzie; Część B, n = 31), którzy zmienili inny schemat leczenia przeciwwirusowego na leczenie alafenamidem tenofowiru, nie zaobserwowano dodatkowych działań niepożądanych alafenamidu tenofowiru do 96. tygodnia.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania alafenamidu tenofowiru oceniano u 88 nieleczonych wcześniej oraz leczonych pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z zakażeniem HBV w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała ≥ 35 kg (grupa przyjmująca alafenamid tenofowiru n = 47, grupa placebo n = 23) oraz w wieku od 6 do < 12 lat o masie ciała ≥ 25 kg (grupa przyjmująca alafenamid tenofowiru n = 12, grupa placebo n = 6) przez 24 tygodnie w badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo GS-US-320-1092 („badanie 1092”). Po zakończeniu fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów zmieniono metodę leczenia w ramach otwartej próby na alafenamid tenofowiru w 24. tygodniu. Profil bezpieczeństwa alafenamidu tenofowiru u dzieci i młodzieży był porównywalny z profilem bezpieczeństwa u dorosłych. Spadek gęstości mineralnej kości (BMD $\geq 4\%$) kręgosłupa lędźwiowego oraz całego szkieletu zgłaszano u niektórych dzieci w wieku 6 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 25 kg, u których stosowano alafenamid tenofowiru przez maksymalnie 48 tygodni (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy koniecznie obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8).

Leczenie przedawkowania alafenamidu tenofowiru polega na ogólnym postępowaniu wspomagającym, w tym monitorowaniu funkcji życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta.

Tenofowir jest skutecznie usuwany za pomocą hemodializy ze współczynnikiem ekstrakcji wynoszącym około 54%. Nie wiadomo, czy tenofowir może być usunięty z organizmu poprzez dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwwirusowy do stosowania ogólnoustrojowego, nukleozydowe i nukleotydomowe inhibitory odwrotnej transkryptazy; kod ATC: J05AF13.

Mechanizm działania

Alafenamid tenofowiru jest amidofosfonianowym prolekiem tenofowiru (analogu monofosforanu 2'-deoksyadenozyny). Alafenamid tenofowiru przenika do pierwotnych hepatocytów na drodze biernej dyfuzji oraz za pośrednictwem transporterów wychwyty wątrobowego OATP1B1 i OATP1B3. Alafenamid tenofowiru jest głównie hydrolizowany przez karboksylesterazę 1 w pierwotnych hepatocytach, w wyniku czego powstaje tenofowir. Następnie w komórkach tenofowir ulega fosforylacji do farmakologicznie czynnego metabolitu - difosforanu tenofowiru. Difosforan tenofowiru hamuje replikację HBV poprzez włączanie się do wirusowego DNA za pomocą odwrotnej transkryptazy HBV, co powoduje zakończenie łańcucha DNA.

Tenofowir wykazuje swoiste działanie na HBV i HIV (HIV-1 i HIV-2). Difosforan tenofowiru jest słabym inhibitorem polimeraz DNA ssaków, w tym mitochondrialnej polimerazy DNA γ . Na

podstawie kilku analiz, w tym analiz DNA mitochondrialnego, nie uzyskano żadnych dowodów na toksyczność mitochondrialną w warunkach *in vitro*.

Aktywność przeciwwirusowa

Aktywność przeciwwirusową alafenamidu tenofowiru oceniano w komórkach HepG2 z wykorzystaniem panelu klinicznych izolatów HBV reprezentujących genotypy A–H. Wartości EC₅₀ (50% stężenie skuteczne) dla alafenamidu tenofowiru wynosiły od 34,7 do 134,4 nM, przy ogólnej średniej wartości EC₅₀ równej 86,6 nM. Wartość CC₅₀ (50% stężenie cytotoksyczne) w komórkach HepG2 wynosiła > 44 400 nM.

Oporność

U pacjentów otrzymujących alafenamid tenofowiru przeprowadzono analizę sekwencyjną porównanych parami izolatów HBV uzyskanych na wizycie początkowej oraz w trakcie leczenia u pacjentów, u których wystąpił przełom wirusologiczny (2 kolejne wizyty z DNA HBV ≥ 69 j.m./ml po wcześniejszym uzyskaniu wyniku < 69 j.m./ml lub po zwiększeniu miana DNA HBV o 1,0 log₁₀ lub więcej w stosunku do nadiru), lub u pacjentów, u których stwierdzono DNA HBV ≥ 69 j.m./ml w 48. tygodniu lub 96. tygodniu lub przy przedwczesnym zakończeniu udziału w badaniu w 24. tygodniu lub później.

W zbiorczej analizie pacjentów otrzymujących alafenamid tenofowiru w *badaniu 108* i *badaniu 110* w 48. tygodniu (n = 20) i w 96. tygodniu (n = 72) w tych izolatach nie stwierdzono substytucji aminokwasowych związanych z opornością na alafenamid tenofowiru (analizy genotypowe i fenotypowe).

Wśród pacjentów z supresją wirusa otrzymujących alafenamid tenofowiru po zmianie leczenia z dizoproksylu tenofowiru w *badaniu 4018*, w ciągu 96 tygodni leczenia alafenamidem tenofowiru u jednego pacjenta w grupie alafenamid tenofowiru-alafenamid tenofowiru stwierdzono zwiększenie miana wirusa (blip) (jedna wizyta z mianem DNA HBV ≥ 69 j.m./ml) oraz u jednego pacjenta w grupie dizoproksyl tenofowiru-alafenamid tenofowiru stwierdzono przełom wirusologiczny. W ciągu 96 tygodni leczenia nie wykryto substytucji aminokwasowych HBV związanych z opornością na alafenamid tenofowiru lub dizoproksyl tenofowiru.

W *badaniu 1092 30* w grupie dzieci i młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat oraz 9 pacjentów w wieku od 6 do < 12 lat otrzymujących alafenamid tenofowiru kwalifikowało się do analizy oporności w 24. tygodniu. W ciągu 24 tygodni leczenia alafenamidem tenofowiru nie wykryto substytucji aminokwasowych HBV związanych z opornością na alafenamid tenofowiru. W 48. tygodniu 31 pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat oraz 12 pacjentów w wieku od 6 do < 12 lat kwalifikowało się do analizy oporności (zarówno w grupie otrzymującej alafenamid tenofowiru, jak i grupie otrzymującej placebo przeniesionej do grupy otrzymującej alafenamid tenofowiru w 24. tygodniu). W ciągu 48 tygodni leczenia alafenamidem tenofowiru nie wykryto substytucji aminokwasowych HBV związanych z opornością na alafenamid tenofowiru.

Oporność krzyżowa

Działanie przeciwwirusowe alafenamidu tenofowiru było oceniane z wykorzystaniem panelu izolatów zawierających mutacje nukleoz(t)ydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy w komórkach HepG2. Izolaty HBV wykazujące ekspresję podstawień rtV173L, rtL180M i rtM204V/I związanych z opornością na lamiwudynę zachowały wrażliwość na alafenamid tenofowiru (< 2-krotna zmiana EC₅₀). Izolaty HBV wykazujące ekspresję podstawień rtL180M, rtM204V plus rtT184G, rtS202G lub rtM250V związanych z opornością na entekawir zachowały wrażliwość na alafenamid tenofowiru. Izolaty HBV wykazujące ekspresję pojedynczych podstawień rtA181T, rtA181V lub rtN236T związanych z opornością na adefowir zachowały wrażliwość na alafenamid tenofowiru, jednak izolaty HBV wykazujące ekspresję rtA181V plus rtN236T miały zmniejszoną wrażliwość na alafenamid tenofowiru (3,7-krotna zmiana EC₅₀). Znaczenie kliniczne tych podstawień nie jest znane.

Dane kliniczne

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania alafenamidu tenofowiru u pacjentów z pWZW B są oparte na 48 i 96-tygodniowych danych z dwóch randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badań z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie - *badanie 108* i *badanie 110*.

Bezpieczeństwo stosowania alafenamidu tenofowiru zostało również potwierdzone na podstawie zbiorczych danych pochodzących od pacjentów z badań *108* i *110*, którzy kontynuowali leczenie przy zastosowaniu metody ślepej próby od 96. tygodnia do 144. tygodnia, a dodatkowo od pacjentów z prowadzonej metodą otwartej próby fazy badań *108* i *110* od 96. tygodnia do 144. tygodnia łącznie (n = 360 pacjentów nadal przyjmowało alafenamid tenofowiru, n = 180 pacjentów zmieniło leczenie z dizoproksylu tenofowiru na alafenamid tenofowiru w 96. tygodniu).

W *badaniu 108* wcześniej nieleczeni i wcześniej leczeni pacjenci z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z wyrównaną czynnością wątroby zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grup przyjmujących alafenamid tenofowiru (25 mg; n = 285) raz na dobę lub dizoproksyl tenofowiru (245 mg; n = 140) raz na dobę. Średni wiek pacjentów wynosił 46 lat, 61% pacjentów stanowili mężczyźni, 72% było rasy azjatyckiej, 25% było rasy białej i 2% (8 pacjentów) było rasy czarnej. 24%, 38% i 31% miało odpowiednio genotyp HBV B, C i D. 21% pacjentów było wcześniej leczonych (wcześniejsza terapia doustnymi lekami przeciwvirusowymi, w tym entekawirem (n = 41), lamiwudyną (n = 42), dizoproksylem tenofowiru (n = 21) lub innymi (n = 18)). Na wizycie początkowej średnie miano DNA HBV w osoczu wynosiło 5,8 log₁₀ j.m./ml, średnia aktywność AlAT w surowicy wynosiła 94 j./l, a u 9% pacjentów występowała marskość wątroby w wywiadzie.

W *badaniu 110* wcześniej nieleczeni i wcześniej leczeni pacjenci z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg z wyrównaną czynnością wątroby zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grup przyjmujących alafenamid tenofowiru (25 mg; n = 581) raz na dobę lub dizoproksyl tenofowiru (245 mg; n = 292) raz na dobę. Średni wiek pacjentów wynosił 38 lat, 64% pacjentów stanowili mężczyźni, 82% było rasy azjatyckiej, 17% było rasy białej i < 1% (5 pacjentów) było rasy czarnej. 17%, 52% i 23% pacjentów miało odpowiednio genotyp HBV B, C i D. 26% pacjentów było wcześniej leczonych (wcześniejsza terapia doustnymi lekami przeciwvirusowymi, w tym adefowirem (n = 42), entekawirem (n = 117), lamiwudyną (n = 84), telbiwudyną (n = 25), dizoproksylem tenofowiru (n = 70) lub innymi (n = 17)). Na wizycie początkowej średnie miano DNA HBV w osoczu wynosiło 7,6 log₁₀ j.m./ml, średnia aktywność AlAT w surowicy wynosiła 120 j./l, a u 7% pacjentów występowała marskość wątroby w wywiadzie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym obu badań był odsetek pacjentów z mianem DNA HBV w osoczu mniejszym niż 29 j.m./ml w 48. tygodniu. Alafenamid tenofowiru spełnił kryteria równoważności, pozwalając na uzyskanie miana DNA HBV poniżej 29 j.m./ml w porównaniu do dizoproksylu tenofowiru. Wyniki leczenia w *badaniu 108* i *badaniu 110* do 48. tygodnia przedstawiono w tabelach 3 i 4.

Tabela 3: Parametry skuteczności wobec DNA HBV w 48. tygodniu^a

	Badanie 108 (ujemny HBeAg)		Badanie 110 (dodatni HBeAg)	
	TAF (n = 285)	TDF (n = 140)	TAF (n = 581)	TDF (n = 292)
DNA HBV < 29 j.m./ml	94%	93%	64%	67%
Różnica pomiędzy metodami leczenia ^b	1,8% (95% CI = -3,6% do 7,2%)		-3,6% (95% CI = -9,8% do 2,6%)	
DNA HBV ≥ 29 j.m./ml	2%	3%	31%	30%
Wartości wyjściowe DNA HBV < 7 log ₁₀ j.m./ml ≥ 7 log ₁₀ j.m./ml	96% (221/230) 85% (47/55)	92% (107/116) 96% (23/24)	Nd.	Nd.
Wartości wyjściowe DNA HBV < 8 log ₁₀ j.m./ml ≥ 8 log ₁₀ j.m./ml	Nd.	Nd.	82% (254/309) 43% (117/272)	82% (123/150) 51% (72/142)
Pacjenci nie leczeni uprzednio nukleozydami ^c	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	70% (156/223)

	Badanie 108 (ujemny HBeAg)		Badanie 110 (dodatni HBeAg)	
	TAF (n = 285)	TDF (n = 140)	TAF (n = 581)	TDF (n = 292)
Pacjenci leczeni uprzednio nukleozydami	93% (56/60)	93% (28/30)	50% (69/137)	57% (39/69)
Brak danych wirusologicznych w 48. tygodniu	4%	4%	5%	3%
Przerwanie udziału w badaniu z powodu braku skuteczności	0	0	< 1%	0
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych lub zgonu	1%	1%	1%	1%
Przerwanie udziału w badaniu z innych powodów ^d	2%	3%	3%	2%
Brak danych w oknie czasowym, ale pacjent przyjmuje badany lek	< 1%	1%	< 1%	0

Nd. = nie dotyczy

TDF = dizoproksyl tenofowiru

TAF = alafenamid tenofowiru

a Brak = błędna analiza.

b Skorygowane według początkowych kategorii DNA HBV w osoczu i podgrup pacjentów wyznaczonych w zależności od stanu doustnego leczenia przeciwwirusowego.

c Nie leczeni uprzednio pacjenci otrzymali trwające < 12 tygodni doustne leczenie przeciwwirusowe za pomocą dowolnego analogu nukleozydu lub nukleotydu z uwzględnieniem dizoproksylu tenofowiru lub alafenamidu tenofowiru.

d Obejmuje pacjentów, którzy przegrali leczenie z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane (AE), zgon lub brak czy utrata skuteczności, np. wycofania zgody, braku kontaktu w okresie kontrolnym itp.

Tabela 4: Dodatkowe parametry skuteczności w 48. tygodniu^a

	Badanie 108 (ujemny HBeAg)		Badanie 110 (dodatni HBeAg)	
	TAF (n = 285)	TDF (n = 140)	TAF (n = 581)	TDF (n = 292)
AIAT				
Znormalizowana aktywność AIAT (laboratorium centralne) ^b	83%	75%	72%	67%
Znormalizowana aktywność AIAT (AASLD) ^c	50%	32%	45%	36%
Serologia				
Utrata/serokonwersja HBeAg ^d	Nd.	Nd.	14%/10%	12%/8%
Utrata/serokonwersja HBsAg	0/0	0/0	1%/1%	< 1%/0

Nd. = nie dotyczy

TDF = dizoproksyl tenofowiru

TAF = alafenamid tenofowiru

a Brak = błędna analiza.

b Populacja uwzględniona w analizie normalizacji aktywności AIAT obejmowała tylko pacjentów z aktywnością AIAT powyżej górnej granicy normy (GGN) zakresu laboratorium centralnego na wizycie początkowej. Wyniki powyżej górnej granicy normy (GGN) zakresu laboratorium centralnego dla ALT są następujące: ≤ 43 U/L dla mężczyzn w wieku od 18 do < 69 lat i ≤ 35 U/L dla mężczyzn w wieku ≥ 69 lat; ≤ 34 U/L dla kobiet w wieku od 18 do < 69 lat i ≤ 32 U/L dla kobiet w wieku ≥ 69 lat.

c Populacja uwzględniona w analizie normalizacji aktywności ALT obejmowała tylko pacjentów z aktywnością ALT powyżej kryteriów GGN określonych w 2016 r. przez American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) (> 30 U/L dla mężczyzn i > 19 U/L dla kobiet) na wizycie początkowej.

d Populacja uwzględniona w analizie serologicznej obejmowała tylko pacjentów z obecnością antygenów (HBeAg) i brakiem przeciwciał (HBeAb) lub pacjentów, którzy nie zgłosili się na wizytę początkową.

Wyniki po 48 tygodniach badania 108 i badania 110

W 96. tygodniu utrzymywała się supresja wirusa, jak również odpowiedź biochemiczna i serologiczna przy kontynuacji leczenia alafenamidem tenofowiru (patrz tabela 5).

Tabela 5: DNA HBV i dodatkowe parametry skuteczności w 96. tygodniu^a

	Badanie 108 (ujemny HBeAg)		Badanie 110 (dodatni HBeAg)	
	TAF (n = 285)	TDF (n = 140)	TAF (n = 581)	TDF (n = 292)
DNA HBV < 29 j.m./ml	90%	91%	73%	75%
Wartości wyjściowe DNA HBV				
< 7 log ₁₀ j.m./ml	90% (207/230)	91% (105/116)	Nd.	Nd.
≥ 7 log ₁₀ j.m./ml	91% (50/55)	92% (22/24)		
Wartości wyjściowe DNA HBV				
< 8 log ₁₀ j.m./ml	Nd.	Nd.	84% (260/309)	81% (121/150)
≥ 8 log ₁₀ j.m./ml			60% (163/272)	68% (97/142)
Pacjenci nie leczeni uprzednio nukleozydami ^b	90% (203/225)	92% (101/110)	75% (331/444)	75% (168/223)
Pacjenci leczeni uprzednio nukleozydami	90% (54/60)	87% (26/30)	67% (92/137)	72% (50/69)
AIAT				
Znormalizowana aktywność AIAT (laboratorium centralne) ^c	81%	71%	75%	68%
Znormalizowana aktywność AIAT (AASLD) ^d	50%	40%	52%	42%
Serologia				
Utrata HBeAg / serokonwersja ^e	Nd.	Nd.	22% / 18%	18% / 12%
Utrata HBsAg / serokonwersja	<1% / <1%	0 / 0	1% / 1%	1% / 0

Nd. = nie dotyczy

TDF = dizoproksyl tenofowiru

TAF = alafenamid tenofowiru

a Brak = błędna analiza.

b Nie leczeni uprzednio pacjenci otrzymali trwające < 12 tygodni doustne leczenie przeciwwirusowe za pomocą dowolnego analogu nukleozydu lub nukleotydu z uwzględnieniem dizoproksylu tenofowiru lub alafenamidu tenofowiru.

c Populacja uwzględniona w analizie normalizacji aktywności AIAT obejmowała tylko pacjentów z aktywnością AIAT powyżej GGN zakresu laboratorium centralnego na wizycie początkowej. Wyniki powyżej górnej granicy normy (GGN) zakresu laboratorium centralnego dla ALT są następujące: ≤ 43 U/L dla mężczyzn w wieku od 18 do < 69 lat i ≤ 35 U/L dla mężczyzn w wieku ≥ 69 lat; ≤ 34 U/L dla kobiet w wieku od 18 do < 69 lat i ≤ 32 U/L dla kobiet w wieku ≥ 69 lat.

d Populacja uwzględniona w analizie normalizacji aktywności ALT obejmowała tylko pacjentów z aktywnością ALT powyżej kryteriów GGN określonych w 2016 r. przez AASLD (> 30 j./l dla mężczyzn i > 19 j./l dla kobiet) na wizycie początkowej.

e Populacja uwzględniona w analizie serologicznej obejmowała tylko pacjentów z obecnością antygenów (HBeAg) i brakiem przeciwciał (HBeAb) lub brakiem wyniku ich oznaczenia na wizycie początkowej.

Zmiany w wynikach pomiarów gęstości mineralnej kości w badaniu 108 i badaniu 110

W obydwu badaniach stosowanie alafenamidu tenofowiru wiązało się z mniejszym średnim odsetkiem spadku BMD [mierzonej metodą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (ang. *dual energy X-ray absorptiometry*, DXA) biodra i kręgosłupa lędźwiowego] w porównaniu z dizoproksylem tenofowiru po 96 tygodniach leczenia.

U pacjentów, którzy kontynuowali leczenie przy zastosowaniu metody ślepej próby po 96. tygodniu średnia procentowa zmiana BMD w każdej z grup w 144. tygodniu była zbliżona do obserwowanej w 96. tygodniu. W fazie obu badań prowadzonej metodą otwartej próby średnia procentowa zmiana BMD od 96. tygodnia do 144. tygodnia u pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie alafenamidu tenofowiru wyniosła +0,4% w kręgosłupie lędźwiowym i -0,3% w całym biodrze, w porównaniu do +2,0% w kręgosłupie lędźwiowym i +0,9% w całym biodrze u osób, które zmieniły leczenie z dizoproksylem tenofowiru na alafenamid tenofowiru w 96. tygodniu.

Zmiany w wynikach badań czynności nerek w badaniu 108 i badaniu 110

W obydwu badaniach stosowanie alafenamidu tenofowiru wiązało się z mniejszymi zmianami w parametrach bezpieczeństwa nerek (mniejsza mediana spadku oszacowanego CrCl według wzoru Cockcrofta-Gaulta i mniejsza mediana procentowego wzrostu stosunku białka wiążącego retinol do kreatyniny w moczu oraz stosunku beta-2-mikroglobuliny do kreatyniny w moczu) w porównaniu z dizoproksylem tenofowiru po 96. tygodniach leczenia (patrz również punkt 4.4).

U pacjentów, którzy kontynuowali leczenie przy zastosowaniu metody ślepej próby po 96. tygodniu w badaniach 108 i 110, zmiany wobec wartości wyjściowej w każdej z grup w 144. tygodniu były podobne do obserwowanych w 96. tygodniu. W prowadzonej metodą otwartej próby fazie badań 108 i 110, średnia zmiana (SD) stężenia kreatyniny w surowicy od 96. tygodnia do 144. tygodnia wyniosła +0,002 (0,0924) mg/dl u osób kontynuujących przyjmowanie alafenamidu tenofowiru w porównaniu z -0,018 (0,0691) mg/dl u pacjentów, którzy zmienili leczenie z dizoproksylu tenofowiru na alafenamid tenofowiru w 96. tygodniu. W fazie prowadzonej metodą otwartej próby mediana zmiany eGFR od 96. tygodnia do 144. tygodnia wyniosła -1,2 ml/min u pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie alafenamidu tenofowiru, w porównaniu z +4,2 ml/min u pacjentów, którzy zmienili leczenie z dizoproksylu tenofowiru na alafenamid tenofowiru w 96. tygodniu.

Zmiany w lipidogramie w badaniu 108 i badaniu 110

W zbiorczej analizie danych z badań 108 i 110, w obu grupach leczenia zaobserwowano zmiany wartości mediany parametrów lipidów na czczo od punktu początkowego do 96. tygodnia. W tabeli 6 przedstawiono zmiany wartości cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, LDL, triglicerydów i stosunku cholesterolu całkowitego do HDL u pacjentów, którzy zmienili leczenie w 96. tygodniu i zostali przeniesieni do fazy badania prowadzonej metodą otwartej próby i otrzymywali leczenie alafenamidem tenofowiru, w porównaniu do wartości wyjściowych fazy badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy otrzymującej alafenamid tenofowiru i dizoproksyl tenofowiru w 96. i 144. tygodniu badania. W 96. tygodniu, na zakończenie fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, obserwowano zmniejszenia median cholesterolu całkowitego oraz HDL na czczo oraz zwiększenia median cholesterolu LDL oznaczanego metodą bezpośrednią oraz triglicerydów na czczo w grupie leczonej alafenamidem tenofowiru, natomiast w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru obserwowano zmniejszenia median wszystkich parametrów.

W fazie otwartej próby badań 108 i 110, w której pacjenci zmienili leczenie na alafenamid tenofowiru podawany metodą otwartej próby w 96. tygodniu, parametry lipidów w 144. tygodniu u pacjentów kontynuujących leczenie alafenamidem tenofowiru były podobne do uzyskanych w 96. tygodniu, natomiast u pacjentów, którzy zmienili leczenie z dizoproksylu tenofowiru na alafenamid tenofowiru w 96. tygodniu, zaobserwowano zwiększenia wartości median stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oznaczanego metodą bezpośrednią, HDL i triglicerydów na czczo. W fazie otwartej próby zmiana w wartościach mediany (kwartył 1, kwartył 3) stosunku cholesterolu całkowitego do HDL od 96. tygodnia do 144. tygodnia wyniosła 0,0 (-0,2; 0,4) u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie alafenamidem tenofowiru oraz 0,2 (-0,2; 0,6) u pacjentów, którzy zmienili leczenie z dizoproksylu tenofowiru na alafenamid tenofowiru w 96. tygodniu.

Tabela 6: Zmiany w wartościach mediany parametrów lipidogramu względem wartości wyjściowych fazy badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby w 96. i 144. tygodniu u pacjentów, którzy zmienili w 96. tygodniu leczenie i zostali przeniesieni do fazy badania prowadzonej metodą otwartej próby, w której otrzymywali alafenamid tenofowiru

	TAF-TAF (n = 360)		
	Wartości wyjściowe w fazie badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby	Tydzień 96	Tydzień 144
	Mediana (kwartył 1, kwartył 3) (mg/dl)	Zmiana mediany (kwartył 1, kwartył 3) (mg/dl)	Zmiana mediany (kwartył 1, kwartył 3) (mg/dl)
Cholesterol całkowity (na czczo)	185 (166, 210)	0 (-18, 17)	0 (-16, 18)
Cholesterol — HDL (na czczo)	59 (49, 72)	-5 (-12, 1) ^a	-5 (-12, 2) ^b
Cholesterol — LDL (na czczo)	113 (95, 137)	6 (-8, 21) ^a	8 (-6, 24) ^b
Triglicerydy (na czczo)	87 (67, 122)	8 (-12, 28) ^a	11 (-11, 40) ^b
Stosunek cholesterolu całkowitego do 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)		
	Wartości wyjściowe w fazie badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby	Tydzień 96	Tydzień 144
	Mediana (kwartył 1, kwartył 3) (mg/dl)	Zmiana mediany (kwartył 1, kwartył 3) (mg/dl)	Zmiana mediany (kwartył 1, kwartył 3) (mg/dl)
Cholesterol całkowity (na czczo)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1) ^a	1 (-17, 20)
Cholesterol — HDL (na czczo)	61 (49, 72)	-12 (-19, -3) ^a	-8 (-15, -1) ^b
Cholesterol — LDL (na czczo)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8) ^a	9 (-5, 26) ^b
Triglicerydy (na czczo)	89 (69, 114)	-11 (-31, 11) ^a	14 (-10, 43) ^b
Stosunek cholesterolu całkowitego do HDL	3,1 (2,5; 3,7)	0,2 (-0,1; 0,7) ^a	0,4 (0,0; 1,0) ^b

TAF = alafenamid tenofowiru

TDF = dizoproksyl tenofowiru

a Wartość p wyliczono dla zmiany wartości w stosunku do wartości wyjściowych w fazie badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby w 96. tygodniu na podstawie testu Wilcozona dla par obserwacji i była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

b Wartość p wyliczono dla zmiany wartości w stosunku do wartości wyjściowych w fazie badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby w 144. tygodniu na podstawie testu Wilcozona dla par obserwacji i była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

Pacjenci z supresją wirusa w badaniu 4018

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania alafenamidu tenofowiru u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B i supresją wirusa oparte są na danych z 48 tygodni badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą czynny lek (badanie 4018) (n = 243 przyjmujących alafenamid tenofowiru; n = 245 przyjmujących dizoproksyl tenofowiru), obejmującego dane od pacjentów, którzy uczestniczyli w fazie prowadzonej metodą otwartej próby badania 4018 od 48. tygodnia do 96. tygodnia (n = 235 nadal otrzymywało alafenamid tenofowiru [TAF-TAF]; n = 237 zmieniło leczenie z dizoproksylu tenofowiru na alafenamid tenofowiru w 48. tygodniu [TDF-TAF]).

Do badania 4018 włączono dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B i supresją wirusa (n = 488), którzy uprzednio byli poddawani leczeniu podtrzymującemu i otrzymywali 245 mg dizoproksylu tenofowiru raz na dobę przez co najmniej 12 miesięcy, z mianem DNA HBV < dolnej granicy oznaczalności (LLOQ, ang. *lower limit of quantification*), w badaniu przeprowadzonym przez miejscowe laboratorium, utrzymującym się przez co najmniej 12 tygodni przed badaniem przesiewowym i mianem DNA HBV < 20 j.m./ml w badaniu przesiewowym. Pacjentów stratyfikowano w zależności od statusu HBeAg (HBeAg-dodatni lub HBeAg-ujemni) i wieku (≥ 50 lub < 50 lat) i zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy, w której zmieniono leczenie na alafenamid tenofowiru (n = 243) lub do grupy, w której kontynuowano podawanie dizoproksylu tenofowiru w dawce 245 mg raz na dobę. Średni wiek pacjentów wynosił 51 lat (22% było w wieku ≥ 60 lat), 71% stanowili mężczyźni, 82% było pochodzenia azjatyckiego, 14% było rasy białej, a 68% miało status HBeAg-ujemny. W punkcie początkowym mediana czasu uprzedniego leczenia dizoproksylem tenofowiru wynosiła 220 tygodni w grupie otrzymującej alafenamid tenofowiru i 224 tygodnie w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru. Uprzednie leczenie lekami przeciwwirusowymi obejmowało także interferon (n = 63), lamiwudynę (n = 191), dipiwoksyl adefowiru (n = 185), entekawir (n = 99), telbivudynę (n = 48) lub inny lek (n = 23). W punkcie początkowym średnia aktywność ALT w surowicy wynosiła 27 U/l, a mediana eGFR według wzoru Cockcrofta-Gaulta wynosiła 90,5 ml/min; u 16% pacjentów występowała marskość wątroby w wywiadzie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów z mianem DNA HBV w osoczu ≥ 20 j.m./ml w 48. tygodniu (określony przy użyciu zmodyfikowanego algorytmu FDA Snapshot). Dodatkowe punkty końcowe skuteczności obejmowały odsetek pacjentów z mianem DNA HBV < 20 j.m./ml, prawidłową wartość aktywności ALT i normalizacją ALT, utratą i serokonwersją HBsAg oraz utratą i serokonwersją HBeAg. W ocenie przy użyciu zmodyfikowanego algorytmu FDA Snapshot alafenamid tenofowiru był nie gorszy (*non-inferior*) w zakresie odsetka

pacjentów z mianem DNA HBV ≥ 20 j.m./ml w 48. tygodniu w porównaniu z dizoproksylem tenofowiru. Skuteczność leczenia (brak danych dotyczących miana DNA HBV < 20 j.m./ml = niepowodzenie) w 48. tygodniu w obu grupach była podobna w podgrupach określonych na podstawie wieku, płci, rasy, wyjściowego statusu HBeAg i aktywności ALT.

Wyniki leczenia w *badaniu 4018* w 48. oraz 96. tygodniu przedstawiono w tabeli 7 i tabeli 8.

Tabela 7: Parametry skuteczności dotyczące HBV DNA w 48. tygodniu^{a,b} oraz w 96. tygodniu^{b,c}

	TAF (n = 243)	TDF (n = 245)	TAF-TAF (n = 243)	TDF-TDF (n = 245)
	48. tydzień		96. tydzień	
DNA HBV ≥ 20 j.m./ml^{b,d}	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Różnica pomiędzy grupami leczenia ^e	0,0% (95% CI = -1,9% do 2,0%)		0,0% (95% CI = -1,9% do 1,9%)	
DNA HBV < 20 j.m./ml	234 (96,3%)	236 (96,3%)	230 (94,7%)	230 (93,9%)
Różnica pomiędzy grupami leczenia ^e	0,0% (95% CI = -3,7% do 3,7%)		0,9% (95% CI = -3,5% do 5,2%)	
Brak danych wirusologicznych	8 (3,3%)	8 (3,3%)	12 (4,9%)	14 (5,7%)
Odstawienie badanego leku z powodu działań niepożądanych lub zgonu i ostatnia dostępna wartość DNA HBV < 20 j.m./ml	2 (0,8%)	0	3 (1,2%)	1 (0,4%)
Odstawienie badanego leku z innych powodów ^f i ostatnia dostępna wartość DNA HBV < 20 j.m./ml	6 (2,5%)	8 (3,3%)	7 (2,9%)	11 (4,5%)
Brak danych z okna czasowego, ale kontynuacja stosowania badanego leku	0	0	2 (0,8%)	2 (0,8%)

TDF = dizoproksyl tenofowiru

TAF = alafenamid tenofowiru

a Okno czasowe w 48. tygodniu od dnia 295 do 378 (włącznie)

b Określone przy użyciu zmodyfikowanego algorytmu FDA Snapshot.

c Faza prowadzona metodą otwartej próby, okno czasowe w 96. tygodniu od dnia 589 do 840 (włącznie).

d Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu braku skuteczności.

e Skorygowane zgodnie ze stratyfikacją wyjściową według grup wiekowych (< 50 , ≥ 50 lat) i statusu HBeAg

f Obejmuje pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodów innych niż działania niepożądane, zgon lub brak skuteczności, np. wycofanie zgody, utrata kontaktu itp.

Tabela 8: Dodatkowe parametry skuteczności w 48. tygodniu oraz w 96. tygodniu^a

	TAF (n = 243)	TDF (n = 245)	TAF-TAF (n = 243)	TDF-TDF (n = 245)
	48. tydzień		96. tydzień	
ALT				
Prawidłowa aktywność ALT (laboratorium centralne)	89%	85%	88%	91%
Prawidłowa aktywność ALT (AASLD)	79%	75%	81%	87%
Normalizacja ALT (laboratorium centralne) ^{b,c,d}	50%	37%	56%	79%
Normalizacja ALT (AASLD) ^{e,f,g}	50%	26%	56%	74%
Testy serologiczne				
Utrata / serokonwersja HBeAg ^h	8% / 3%	6% / 0	18% / 5%	9% / 3%
Utrata / serokonwersja HBsAg	0 / 0	2% / 0	2% / 1%	2% / $< 1\%$

TDF = dizoproksyl tenofowiru

TAF = alafenamid tenofowiru

a Brak danych = błędna analiza

- b Populacja uwzględniona w analizie normalizacji aktywności ALT obejmowała tylko pacjentów z aktywnością ALT powyżej górnej granicy normy (GGN) zakresu laboratorium centralnego (> 43 U/l dla mężczyzn w wieku od 18 do < 69 lat i > 35 U/l dla mężczyzn w wieku ≥ 69 lat; > 34 U/l dla kobiet w wieku od 18 do < 69 lat i > 32 U/l dla kobiet w wieku ≥ 69 lat) w punkcie początkowym.
- c Odsetek pacjentów w 48. tygodniu: TAF, 16/32; TDF, 7/19
- d Odsetek pacjentów w 96. tygodniu: TAF, 18/32; TDF, 15/19
- e Populacja uwzględniona w analizie normalizacji aktywności ALT obejmowała tylko pacjentów z aktywnością ALT powyżej GGN zgodnie z kryteriami określonymi w 2018 r. przez American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) (35 U/l dla mężczyzn i 25 U/l dla kobiet) podczas wizyty początkowej.
- f Odsetek pacjentów w 48. tygodniu: TAF, 26/52; TDF, 14/53
- g Odsetek pacjentów w 96. tygodniu: TAF, 29/52; TDF, 39/53
- h Populacja uwzględniona w analizie serologicznej obejmowała tylko pacjentów z obecnością antygenów (HBeAg) i brakiem przeciwciał (HBeAb) lub pacjentów, którzy nie zgłosili się na wizytę początkową.

Zmiany w gęstości mineralnej kości (BMD, ang. bone mineral density) w badaniu 4018

Średnia zmiana procentowa w BMD od punktu początkowego do 48. tygodnia oceniana za pomocą metody DXA wyniosła +1,7% dla alafenamidu tenofowiru w porównaniu z -0,1% dla dizoproksylu tenofowiru w kręgosłupie lędźwiowym oraz, odpowiednio, +0,7% w porównaniu z -0,5% dla całego biodra. Zmniejszenie BMD o ponad 3% w kręgosłupie lędźwiowym w 48. tygodniu dotyczyło 4% pacjentów leczonych alafenamidem tenofowiru i 17% pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru. Zmniejszenie BMD o ponad 3% w całym biodrze w 48. tygodniu dotyczyło 2% pacjentów leczonych alafenamidem tenofowiru i 12% pacjentów leczonych dizoproksylem tenofowiru.

W fazie prowadzonej metodą otwartej próby średnia zmiana procentowa w BMD względem punktu początkowego do 96. tygodnia u pacjentów, którzy nadal byli leczeni alafenamidem tenofowiru wyniosła +2,3% w kręgosłupie lędźwiowym oraz +1,2% dla całego biodra, w porównaniu z +1,7% w kręgosłupie lędźwiowym oraz +0,2% dla całego biodra u pacjentów, u których zmieniono schemat leczenia z dizoproksylu tenofowiru na alafenamid tenofowiru w 48. tygodniu.

Zmiany wyników badań czynności nerek w badaniu 4018

Zmiana wartości mediany eGFR według wzoru Cockcrofta-Gaulta od punktu początkowego do 48. tygodnia wyniosła +2,2 ml/min w grupie leczonej alafenamidem tenofowiru oraz -1,7 ml/min w grupie leczonej dizoproksylem tenofowiru. W 48. tygodniu zaobserwowano, w porównaniu z punktem początkowym, zwiększenie mediany stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów zrandomizowanych do grupy kontynuującej leczenie dizoproksylem tenofowiru (0,01 mg/dl) w porównaniu ze zmniejszeniem wartości mediany względem punktu początkowego u pacjentów, którzy zmienili leczenie na alafenamid tenofowiru (-0,01 mg/dl).

W fazie badania prowadzonej metodą otwartej próby średnia zmiana wartości mediany eGFR względem punktu początkowego do 96. tygodnia wyniosła 1,6 ml/min u pacjentów nadal leczonych alafenamidem tenofowiru, w porównaniu do +0,5 ml/min u pacjentów, u których zmieniono schemat leczenia z dizoproksylu tenofowiru na alafenamid tenofowiru w 48. tygodniu. Zmiana wartości mediany stężenia kreatyniny w surowicy względem punktu początkowego do 96. tygodnia wyniosła -0,02 mg/dl u pacjentów nadal leczonych alafenamidem tenofowiru, w porównaniu do -0,01 mg/dl u pacjentów, u których zmieniono schemat leczenia z dizoproksylu tenofowiru na alafenamid tenofowiru w 48. tygodniu.

Zmiany w lipidogramie w badaniu 4018

Zmiany w wartościach cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, triglicerydów i stosunku cholesterolu całkowitego do HDL względem podwójnie zaślepionych wartości wyjściowych do 48. oraz 96. tygodnia przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9: Zmiany wartości mediany parametrów lipidogramu w 48. tygodniu oraz 96. tygodniu

	TAF (n = 236)	TAF (n = 226)	TAF-TAF (n = 220)	TDF (n = 230)	TDF (n = 222)	TDF-TAF (n = 219)
	Wartości wyjściowe	Tydzień 48	Tydzień 96	Wartości wyjściowe	Tydzień 48	Tydzień 96
	(kwartyl 1, kwartyl 3) (mg/dl)	Zmiana wartości mediany ^a (kwartyl 1, kwartyl 3) (mg/dl)	Zmiana wartości mediany (kwartyl 1, kwartyl 3) (mg/dl)	(kwartyl 1, kwartyl 3) (mg/dl)	Zmiana wartości mediany ^a (kwartyl 1, kwartyl 3) (mg/dl)	Zmiana wartości mediany (kwartyl 1, kwartyl 3) (mg/dl)
Cholesterol całkowity (na czczo)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
Cholesterol — HDL (na czczo)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
Cholesterol — LDL (na czczo)	102 (87,123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Triglicerydy (na czczo) ^b	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Stosunek cholesterolu całkowitego do 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 = dizoproksyl tenofowiru

TAF = alafenamid tenofowiru

a Wartość p wyliczono dla różnicy między grupami TAF i TDF w 48. tygodniu na podstawie testu Wilcozona dla par obserwacji i była ona istotna statystycznie ($p < 0,001$) dla zmian w wartościach mediany (kwartyl 1, kwartyl 3) względem wartości wyjściowych w przypadku cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, triglicerydów i stosunku cholesterolu całkowitego do HDL.

b Liczba pacjentów zakwalifikowanych do badania triglicerydów (na czczo) w grupie TAF wyniosła $n = 235$ w punkcie wyjściowym, $n = 225$ w 48. tygodniu oraz $n = 218$ w grupie TAF-TAF w 96. tygodniu.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby w badaniu 4035

Badanie 4035 było badaniem klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w przypadku zmiany innego schematu leczenia przeciwvirusowego na leczenie alafenamidem tenofowiru, u pacjentów z zakażeniem HBV z supresją wirusa. Część A badania obejmowała pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR według wzoru Cockcrofta-Gaulta od 15 do 59 ml/min; Kohorta 1, $n = 78$) lub ESRD (eGFR według wzoru Cockcrofta-Gaulta < 15 ml/min) hemodializowanych (Kohorta 2, $n = 15$). Część B badania obejmowała pacjentów ($n = 31$) z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C według klasyfikacji Child-Pugha na etapie badania przesiewowego lub wynik CPT ≥ 7 w wywiadzie w połączeniu z wynikiem CPT ≤ 12 na etapie badania przesiewowego).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z mianem DNA HBV < 20 j.m./ml w 24. tygodniu. Drugorzędowe punkty końcowe w 24. tygodniu oraz 96. tygodniu obejmowały odsetek pacjentów z mianem DNA HBV < 20 j.m./ml oraz z wykrywalną/niewykrywalną wartością docelową (tj. $<$ dolnej granicy wykrywalności), odsetek pacjentów z odpowiedzią biochemiczną (prawidłowa wartość aktywności AIAT i normalizacja AIAT), odsetek pacjentów z odpowiedzią serologiczną (zanik HBsAg i serokonwersja do anty-HBs oraz zanik HBeAg i serokonwersja do anty-HBe u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg) oraz zmianę wyników w skali CPT i MELD (ang. *Model for End Stage Liver Disease*, MELD) względem punktu początkowego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w Części B.

Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek w badaniu 4035, Część A

W punkcie początkowym, wśród uczestników Części A, u 98% pacjentów (91/93) miano DNA HBV wynosiło < 20 j.m./ml, a u 66% pacjentów (61/93) miano DNA HBV było niewykrywalne. Średni

wiek pacjentów wynosił 65 lat, 74% pacjentów stanowili mężczyźni, 77% było rasy azjatyckiej, 16% było rasy białej, a 83% pacjentów miało ujemny wynik oznaczenia HBeAg. Najczęściej stosowane w leczeniu zakażenia HBV doustne leki przeciwwirusowe obejmowały dizoproksyl tenofowiru (n = 58), lamiwudynę (n = 46), dipiwoksyl adefowiru (n = 46) i entekawir (n = 43). Na wizycie początkowej u 97% i 95% pacjentów aktywność AlAT była ≤ GGN odpowiednio na podstawie kryteriów laboratorium centralnego i kryteriów AASLD (ang. *American Association of the Study of Liver Diseases*) z 2018 r.; mediana eGFR według wzoru Cockcrofta-Gaulta wynosiła 43,7 ml/min (45,7 ml/min w Kohorcie 1 i 7,32 ml/min w Kohorcie 2), a u 34% pacjentów występowała w wywiadzie marskość wątroby.

Wyniki leczenia w *badaniu 4035*, Część A, w 24. tygodniu oraz 96. tygodniu przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10: Parametry skuteczności dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w 24. tygodniu oraz 96. tygodniu

	Kohorta 1 ^a (n = 78)		Kohorta 2 ^b (n = 15)		Łącznie (n = 93)	
	24. tydzień	96. tydzień	24. tydzień	96. tydzień	24. tydzień	96. tydzień
DNA HBV^c						
DNA HBV < 20 j.m./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%)
AlAT^c						
Prawidłowa aktywność AlAT (laboratorium centralne)	72/78 (92,3%)	64/78 (82,1%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	86/93 (92,5%)	77/93 (82,8%)
Prawidłowa aktywność AlAT (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%)

- Część A, Kohorta 1 obejmuje pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek
- Część A, Kohorta 2 obejmuje hemodializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *End Stage Renal Disease*, ESRD)
- Brak = błędna analiza
- Mianownik obejmuje 12 pacjentów (11 dla Kohorty 1 oraz 1 dla Kohorty 2), którzy przedwcześnie zaprzestali stosowania badanego leku.
- Kryteria określone w 2018 r. przez American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD)

Dorośli pacjenci z zaburzeniami wątroby w badaniu 4035, Część B

W punkcie początkowym, wśród uczestników Części B, u 100% pacjentów (31/31) miano DNA HBV wynosiło < 20 j.m./ml, a u 65% pacjentów (20/31) miano DNA HBV było niewykrywalne. Średni wiek pacjentów wynosił 57 lat (19% ≥ 65 lat), 68% pacjentów stanowili mężczyźni, 81% było rasy azjatyckiej, 13% było rasy białej, a 90% pacjentów miało ujemny wynik oznaczenia HBeAg. Najczęściej stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HBV doustne leki przeciwwirusowe obejmowały dizoproksyl tenofowiru (n = 21), lamiwudynę (n = 14), entekawir (n = 14) i dipiwoksyl adefowiru (n = 10). Na wizycie początkowej u 87% i 68% pacjentów aktywność AlAT była ≤ GGN odpowiednio na podstawie kryteriów laboratorium centralnego i kryteriów AASLD z 2018 r.; mediana eGFR według wzoru Cockcrofta-Gaulta wynosiła 98,5 ml/min, u 97% pacjentów występowała w wywiadzie marskość wątroby, średni wynik w skali CPT wynosił 6 (zakres: 5–10) i średni wynik w skali MELD wynosił 10 (zakres: 6–17).

Wyniki leczenia w *badaniu 4035*, Część B, w 24. tygodniu oraz 96. tygodniu przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11: Parametry skuteczności dla pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w 24. tygodniu oraz 96. tygodniu

	Część B (n = 31)	
	24. tydzień	96. tydzień ^b
DNA HBV^a		
DNA HBV < 20 j.m./ml	31/31 (100,0%)	24/31 (77,4%)
AIAT^a		
Prawidłowa aktywność AIAT (laboratorium centralne)	26/31 (83,9%)	22/31 (71,0%)
Prawidłowa aktywność AIAT (AASLD) ^c	25/31 (80,6%)	18/31 (58,1%)
Wyniki w skali CPT i MELD		
Średnia zmiana (SD) wyniku w skali CPT względem punktu początkowego	0 (1,1)	0 (1,2)
Średnia zmiana (SD) wyniku w skali MELD względem punktu początkowego	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;

MELD = Model dla pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby (Model for End-Stage Liver Disease)

a. Brak = błędna analiza

b. Mianownik obejmuje 6 pacjentów, którzy przedwcześnie zaprzestali stosowania badanego leku

c. Kryteria określone w 2018 r. przez American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD)

Zmiany wyników lipidogramu w badaniach laboratoryjnych w badaniu 4035

Na podstawie porównania niewielkie zwiększenia median stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL, triglicerydów i stosunku cholesterolu całkowitego do HDL w stosunku od punktu początkowego do 24. tygodnia oraz 96. tygodnia u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby jest zgodne z wynikami innych badań, w których dokonano zmiany leczenia na alafenamid tenofowiru (patrz punkt 5.1 w odniesieniu do *badania 108*, *badania 110* i *badania 4018*), a zmniejszenia wartości stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, triglicerydów i stosunku cholesterolu całkowitego do HDL było obserwowane w 24. tygodniu oraz 96. tygodniu u hemodializowanych pacjentów z ESRD.

Dzieci i młodzież

W *badaniu 1092* skuteczność i bezpieczeństwo stosowania alafenamidu tenofowiru oceniano w badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem nieleczonych wcześniej oraz leczonych pacjentów z zakażeniem HBV w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała ≥ 35 kg (Kohorta 1, alafenamid tenofowiru n = 47, placebo n = 23) oraz w wieku od 6 do < 12 lat o masie ciała ≥ 25 kg (Kohorta 2, grupa 1; alafenamid tenofowiru n = 12, placebo n = 6). Pacjentów zrandomizowano do, odpowiednio, grupy otrzymującej alafenamid tenofowiru lub do grupy otrzymującej placebo raz na dobę. Dane demograficzne w punkcie wyjściowym oraz charakterystyka zakażenia HBV były porównywalne pomiędzy dwoma grupami leczenia; 58% stanowili chłopcy, 66% było rasy azjatyckiej, 25% było rasy białej, a 7%, 23%, 24% oraz 44% miało genotyp HBV, odpowiednio, A, B, C oraz D. Łącznie, 99% pacjentów miało dodatni wynik oznaczenia HBeAg. W punkcie wyjściowym mediana zawartości DNA HBV wynosiła 8,1 log₁₀ j.m./ml, średnia aktywność AIAT wynosiła 107 j./ml, mediana HBsAg wynosiła 4,5 log₁₀ j.m./ml. Wcześniejsze leczenie obejmowało doustne leki przeciwwirusowe (23%), w tym entekawir (n = 10), lamiwudynę (n = 12) oraz dizoproksyl tenofowiru (n = 3) i (lub) interferony (15%). Po poddaniu pacjentów leczeniu prowadzonemu metodą podwójnie ślepej próby przez 24 tygodnie (alafenamid tenofowiru lub placebo) pacjentów przeniesiono bez przerywania leczenia do grupy otrzymującej alafenamid tenofowiru w ramach otwartej próby.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z mianem DNA HBV w osoczu < 20 j.m./ml w 24. tygodniu. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały zmianę od punktu wyjściowego w zakresie miana DNA HBV oraz AIAT, normalizację aktywności AIAT, zanik HBeAg i serokonwersję oraz zanik HBsAg i serokonwersję.

Wyniki leczenia w *badaniu 1092* w 24. tygodniu oraz 48. tygodniu przedstawiono w tabeli 12 i tabeli 13.

Tabela 12: Parametry skuteczności u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w 24. tygodniu

	TAF			Placebo		
	Kohorta 1 (n = 47)	Kohorta 2 Grupa 1 (n = 12)	Łącznie (n = 59)	Kohorta 1 (n = 23)	Kohorta 2 Grupa 1 (n = 6)	Łącznie (n = 29)
DNA HBV						
DNA HBV < 20 j.m./ml ^a	10/47 (21%)	1/12 (8%)	11/59 (19%)	0/23 (0%)	0/6 (0%)	0/29 (0%)
Średnia zmiana (SD) DNA HBV (log ₁₀ j.m./ml) w porównaniu do wartości wyjściowych	-5,04 (1,544)	-4,76 (1,466)	-4,98 (1,520)	-0,13 (0,689)	0,00 (0,346)	-0,10 (0,636)
AIAT						
Mediana zmiany (1. kwartyl, 3. kwartyl) ALT (j.m./l) w porównaniu do wartości wyjściowych	-32,0 (-63,0; -13,0)	-29,0 (-81,0; -5,5)	-32,0 (-65,0; -7,0)	1,0 (-10,0; 25,0)	-12,0 (-22,0; -2,0)	-2,5 (-15,0; 22,0)
Znormalizowana aktywność AIAT (laboratorium centralne) ^{a,b}	28/42 (67%)	7/10 (70%)	35/52 (67%)	1/21 (5%)	0/6	1/27 (4%)
Znormalizowana aktywność AIAT (AASLD) ^{a,c,d}	20/46 (44%)	5/10 (50%)	25/56 (45%)	0/22	0/6	0/28 (0%)
Serologia^e						
Utrata HBeAg / serokonwersja HBeAg ^{a,f}	3/46 (7%)	1/12 (8%)	4/58 (7%)	1/23 (4%)	0/6 (0%)	1/29 (3%)

TAF = alafenamid tenofowiru

a. Brak = błędna analiza

b. Populacja uwzględniona w analizie normalizacji aktywności AIAT obejmowała wyłącznie pacjentów z aktywnością AIAT powyżej GGN zakresu laboratorium centralnego w punkcie wyjściowym. Wyniki powyżej górnej granicy normy (GGN) zakresu laboratorium centralnego dla AIAT są następujące: 34 j./l dla dziewczynek w wieku 2 lat i starszych oraz dla chłopców w wieku od 1 do 9 lat oraz 43 j./l dla chłopców starszych niż 9 lat.

c. Populacja uwzględniona w analizie normalizacji aktywności AIAT obejmowała wyłącznie pacjentów z aktywnością AIAT powyżej kryteriów GGN określonych przez AASLD (30 j./l dla chłopców oraz dziewczynek w obu zakresach uczestników z grupy dzieci i młodzieży) w punkcie wyjściowym.

d. Kryteria określone przez American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD)

e. Żaden z pacjentów w obu grupach nie miał zaniku ani serokonwersji HBsAg w 24. tygodniu.

f. Populacja wykorzystywana do analizy serologicznej obejmowała wyłącznie pacjentów z obecnością antygenu (HBeAg) oraz brakiem przeciwciał (HBeAb) lub brakiem wyniku ich oznaczenia w punkcie wyjściowym.

Tabela 13: Parametry skuteczności dla pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w 48. tygodniu

	TAF			Placebo z przeniesieniem do TAF		
	Kohorta 1 (n = 47)	Kohorta 2 Grupa 1 (n = 12)	Łącznie (n = 59)	Kohorta 1 (n = 23)	Kohorta 2 Grupa 1 (n = 6)	Łącznie (n = 29)
DNA HBV						
DNA HBV < 20 j.m./ml ^a	19/47 (40%)	3/12 (25%)	22/59 (37%)	5/23 (22%)	1/6 (17%)	6/29 (21%)
Średnia zmiana (SD) DNA HBV (log ₁₀ j.m./ml) w porównaniu do wartości wyjściowych	-5,65 (1,779)	-5,88 (0,861)	-5,70 (1,626)	-5,06 (1,703)	-4,16 (2,445)	-4,88 (1,867)
AIAT						
Mediana zmiany (Q1, Q3) AIAT (j./l) w porównaniu do wartości wyjściowych	-38,0 (-70,0; -12,0)	-30,0 (-82,0; -2,5)	-37,0 (-70,0; -8,0)	-26,0 (-55,0; -9,0)	-30,5 (-53,0; -12,0)	-26 (-54,0; -12,0)
Znormalizowana aktywność AIAT (laboratorium centralne) ^{a,b}	33/42 (79%)	7/10 (70%)	40/52 (77%)	13/21 (62%)	4/6 (67%)	17/27 (63%)
Znormalizowana aktywność AIAT (AASLD) ^{a,c,d}	25/46 (54%)	5/10 (50%)	30/56 (54%)	9/22 (41%)	2/6 (33%)	11/28 (39%)
Serologia^e						
Utrata HBeAg / serokonwersja HBeAg ^{a,f}	7/46 (15%)	3/12 (25%)	10/58 (17%)	2/23 (9%)	0/6 (0%)	2/29 (7%)

TAF = alafenamid tenofowiru

a. Brak = błędna analiza

b. Populacja uwzględniona w analizie normalizacji aktywności AIAT obejmowała wyłącznie pacjentów z aktywnością AIAT powyżej GGN zakresu laboratorium centralnego w punkcie wyjściowym. Wyniki powyżej górnej granicy normy (GGN) zakresu laboratorium centralnego dla AIAT są następujące: 34 j./l dla dziewczynek w wieku 2 lat i starszych i dla chłopców w wieku od 1 do 9 lat oraz 43 j./l dla chłopców starszych niż 9 lat.

c. Populacja uwzględniona w analizie normalizacji aktywności AIAT obejmowała wyłącznie pacjentów z aktywnością AIAT powyżej kryteriów GGN określonych przez AASLD (30 j.m./l dla chłopców oraz dziewczynek w obu zakresach uczestników z grupy dzieci i młodzieży) w punkcie wyjściowym.

d. Kryteria określone przez American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD)

e. Żaden z pacjentów w obu grupach nie miał zaniku ani serokonwersji HBsAg w 48. tygodniu.

f. Populacja uwzględniona w analizie serologicznej obejmowała wyłącznie pacjentów z obecnością antygenu (HBeAg) i brakiem przeciwciał (HBeAb) lub brakiem wyniku ich oznaczenia na wizycie początkowej.

Zmiany gęstości mineralnej kości w badaniu 1092

Wśród pacjentów leczonych alafenamidem tenofowiru oraz placebo średni procentowy wzrost BMD od punktu wyjściowego do 24. tygodnia wynosił odpowiednio +1,6% (n = 48) oraz +1,9% (n = 23) dla kręgosłupa lędźwiowego oraz +1,9% (n = 50) oraz +2,0% (n = 23) dla całego szkieletu.

W 24. tygodniu średnie zmiany od punktu wyjściowego wyników Z w przypadku BMD wynosiły, odpowiednio dla grup leczonych alafenamidem tenofowiru oraz placebo, +0,01 oraz -0,07 dla kręgosłupa lędźwiowego oraz -0,04 oraz -0,04 dla całego szkieletu.

W fazie prowadzonej metodą otwartej próby średni procentowy wzrost BMD od punktu wyjściowego do 48. tygodnia dla kręgosłupa lędźwiowego oraz całego szkieletu wynosił, odpowiednio, +3,8% (n = 52) oraz +3,0% (n = 54) w przypadku pacjentów dalej leczonych alafenamidem tenofowiru w porównaniu z +2,8% (n = 27) oraz +3,7% (n = 27) w przypadku pacjentów, u których zmieniono leczenie z placebo na alafenamid tenofowiru w 24. tygodniu. W 48. tygodniu średnie zmiany od punktu wyjściowego wyników Z w przypadku BMD wynosiły, odpowiednio, dla kręgosłupa lędźwiowego oraz całego szkieletu, -0,05 oraz -0,15 w przypadku pacjentów dalej leczonych

alafenamidem tenofowiru w porównaniu z -0,12 oraz -0,07 w przypadku pacjentów, u których zmieniono leczenie na alafenamid tenofowiru.

Spadki BMD wynoszące 4% lub więcej w kręgosłupie lędźwiowym oraz w całym szkielecie w 24. tygodniu oraz 48. tygodniu przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14: Spadki gęstości mineralnej kości wynoszące 4% lub więcej u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w 24. oraz 48. tygodniu (cały szkielet/kręgosłup lędźwiowy – populacja analizy DXA)

	TAF			Placebo ze zmianą leczenia na TAF w 24. tygodniu		
	Kohorta 1 (n = 44 ^a)	Kohorta 2 Grupa 1 (n = 12)	Łącznie (n = 56)	Kohorta 1 (n = 21)	Kohorta 2 Grupa 1 (n = 6)	Łącznie (n = 27)
24. tydzień						
Cały szkielet – spadek co najmniej 4% ^b	0/39	1/11 (9,1%)	1/50 (2,0%)	0/18	0/5	0/23
Kręgosłup lędźwiowy – spadek co najmniej 4% ^c	0/37	3/11 (27,3%)	3/48 (6,3%)	0/18	0/5	0/23
48. tydzień						
Cały szkielet – spadek co najmniej 4% ^b	1/42 (2,4%)	0/12	1/54 (1,9%)	1/21 (4,8%)	0/6	1/27 (3,7%)
Kręgosłup lędźwiowy – spadek co najmniej 4% ^c	0/40	2/12 (16,7%)	2/52 (3,8%)	0/21	1/6 (16,7%)	1/27 (3,7%)

TAF = alafenamid tenofowiru

Mianownikiem jest liczba pacjentów, dla których dostępne są wartości po punkcie wyjściowym.

- n = 42 dla populacji analizy DXA kręgosłupa lędźwiowego w Kohorcie 1 TAF
- Do populacji analizy DXA całego szkieletu włączono wyłącznie pacjentów, dla których dostępne są dane dotyczące gęstości mineralnej kości całego szkieletu w punkcie wyjściowym.
- Do populacji analizy DXA kręgosłupa lędźwiowego włączono wyłącznie pacjentów, dla których dostępne są dane dotyczące gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego w punkcie wyjściowym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym alafenamidu tenofowiru na czczo dorosłym pacjentom z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B maksymalne stężenia alafenamidu tenofowiru w osoczu zaobserwowano około 0,48 godziny po podaniu. Na podstawie analizy farmakokinetycznej z badań fazy III w populacji pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B średnia wartość AUC_{0-24} w stanie stacjonarnym dla alafenamidu tenofowiru (n = 698) i tenofowiru (n = 856) wynosiła odpowiednio 0,22 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 0,32 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Stężenie C_{max} w stanie stacjonarnym dla alafenamidu tenofowiru i tenofowiru wynosiło odpowiednio 0,18 $\mu\text{g}/\text{ml}$ i 0,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Po podaniu pojedynczej dawki alafenamidu tenofowiru z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu ekspozycja na alafenamid tenofowiru wzrosła o 65% w porównaniu z warunkami na czczo.

Dystrybucja

W próbkach zebranych podczas badań klinicznych alafenamid tenofowiru wiązał się z białkami osocza ludzkiego w 80%. Stopień wiązania tenofowiru z białkami osocza ludzkiego wynosi mniej niż 0,7% i jest niezależny od stężenia w zakresie 0,01–25 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Metabolizm

Metabolizm jest główną ścieżką eliminacji alafenamidu tenofowiru u ludzi, odpowiadającą za > 80% dawki doustnej. Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że alafenamid tenofowiru jest metabolizowany do tenofowiru (głównego metabolitu) przez esterazę karboksylową 1 w hepatocytach i przez katepsynę A w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC) i w makrofagach.

W warunkach *in vivo* alafenamid tenofowiru jest hydrolizowany w komórkach, w wyniku czego powstaje tenofowir (główny metabolit), który ulega fosforylacji do aktywnego metabolitu - difosforanu tenofowiru.

W warunkach *in vitro* alafenamid tenofowiru nie jest metabolizowany przez CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6. Alafenamid tenofowiru jest w minimalnym stopniu metabolizowany przez CYP3A4.

Eliminacja

Wydalenie przez nerki niezmienionego alafenamidu tenofowiru jest szlakiem metabolicznym o niewielkim znaczeniu i stanowi < 1% dawki wydalanej z moczem. Alafenamid tenofowiru jest głównie eliminowany w następstwie metabolizmu do tenofowiru. Mediana okresu półtrwania w osoczu wynosi odpowiednio w przypadku alafenamidu tenofowiru 0,51 godziny, a w przypadku tenofowiru - 32,37 godziny. Tenofowir jest wydalany z organizmu przez nerki zarówno w drodze przesączania kłębuszkowego, jak również aktywnego wydzielania kanalikowego.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na alafenamid tenofowiru jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 8 do 125 mg.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych grupach pacjentów

Wiek, płeć i pochodzenie etniczne

Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych ze względu na wiek i pochodzenie etniczne. Różnic we właściwościach farmakokinetycznych ze względu na płeć nie uznano za istotne klinicznie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby łączne stężenia alafenamidu tenofowiru i tenofowiru w osoczu są mniejsze niż te obserwowane u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Po skorygowaniu ze względu na wiązanie z białkami stężenia niezwiązanego (wolnego) alafenamidu tenofowiru w osoczu w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby i przy prawidłowej czynności wątroby są podobne.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach alafenamidu tenofowiru nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych alafenamidu tenofowiru lub tenofowiru między zdrowymi pacjentami a pacjentami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany CrCl > 15 ale < 30 ml/min) (tabela 15).

Ekspozycja na tenofowir u pacjentów z ESRD (szacowany klirens kreatyniny < 15 ml/min) przewlekle hemodializowanych, którzy otrzymali alafenamid tenofowiru (n = 5) była znacznie większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (tabela 15). Nie zaobserwowano żadnych, klinicznie istotnych różnic, we właściwościach farmakokinetycznych alafenamidu tenofowiru u przewlekle hemodializowanych pacjentów z ESRD w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Tabela 15: Farmakokinetyka alafenamidu tenofowiru oraz jego metabolitu tenofowiru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek

Szacowany klirens kreatyniny ^a	AUC (µg·godz. na ml) Średnia (CV%)		
	Prawidłowa czynność nerek ≥ 90 ml na min (n = 13) ^b	Ciężkie zaburzenia czynności nerek 15–29 ml na min (n = 14) ^b	ESRD z hemodializą < 15 ml na min (n = 5) ^c
Tenofowir alafenamidu	0,27 (49,2) ^d	0,51 (47,3) ^d	0,30 (26,7) ^e
Tenofowir	0,34 (27,2) ^d	2,07 (47,1) ^d	18,8 (30,4) ^f

CV = współczynnik zmienności (ang. *Coefficient of Variation*, CV)

a Według wzoru Cockcrofta-Gaulta.

b PK oceniano przy pojedynczej dawce 25 mg alafenamidu tenofowiru u pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w badaniu GS-US-120-0108.

c PK oceniano przed wykonaniem hemodializy, po wielokrotnym podaniu dawki 25 mg alafenamidu tenofowiru u 5 pacjentów zakażonych HBV w badaniu GS-US-320-4035. U tych pacjentów stwierdzono medianę eGFR na początku leczenia według wzoru Cockcrofta-Gaulta na poziomie 7,2 ml/min (zakres: od 4,8 do 12,0).

d AUC_{inf}.

e AUC_{last}.

f AUC_{tau}.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę alafenamidu tenofowiru oraz jego metabolitu w stanie stacjonarnym oceniano u dzieci i młodzieży z zakażeniem HBV w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała ≥ 35 kg oraz u dzieci w wieku od 6 do < 12 lat o masie ciała ≥ 25 kg (tabela 16).

Tabela 16: Farmakokinetyka alafenamidu tenofowiru oraz jego metabolitu tenofowiru u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do < 18 lat oraz u dorosłych

Średnia wartość parametru (CV%)	Od 6 do < 12 lat o masie ciała ≥ 25 kg ^a		Od 12 do < 18 lat o masie ciała ≥ 35 kg ^a		Dorośli ^b	
	TAF	Tenofowir	TAF	Tenofowir	TAF	Tenofowir
C _{max} (µg/ml)	0,185 (77,7)	0,017 (19,7)	0,169 (80,9)	0,015 (27,4)	0,178 (53,4)	0,017 (35,2)
AUC _{tau} (µg·h/ml)	0,206 (61,3)	0,298 (23,1)	0,215 (91,3)	0,251 (23,6)	0,216 (66,6)	0,322 (31,5)
C _{min} (µg/ml)	Nd.	0,010 (29,5)	Nd.	0,009 (25,6)	Nd.	0,011 (33,0)

CV = współczynnik zmienności; TAF = alafenamid tenofowiru; Nd. = nie dotyczy

a. Parametry pochodzące z populacji PK z badania 1092 (od 6 do < 12 lat o masie ciała ≥ 25 kg, n = 12; od 12 do < 18 lat o masie ciała ≥ 35 kg, n = 47).

b. Parametry pochodzące z populacji PK z badań 108 oraz 110 (TAF: n = 698; tenofowir: n = 856).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne badania na szczurach i psach wykazały, że kości i nerki są głównymi narządami docelowymi toksyczności. Toksyczne oddziaływanie na kości zaobserwowano jako zmniejszoną wartość BMD u szczurów i psów w przypadku ekspozycji na tenofowir co najmniej cztery razy większej niż oczekiwana po podaniu alafenamidu tenofowiru. Występował minimalny naciek histiocytów w oczach psów w przypadku ekspozycji na alafenamid tenofowiru i tenofowir odpowiednio około 4- i 17-krotnie większej niż oczekiwana po podaniu alafenamidu tenofowiru.

Alafenamid tenofowiru nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego w konwencjonalnych badaniach genotoksyczności.

Ponieważ ekspozycja na tenofowir u szczurów i myszy po podaniu alafenamidu tenofowiru jest mniejsza niż po podaniu dizoproksylu tenofowiru, przeprowadzono badania rakotwórczości oraz badanie około- i poporodowe u szczurów tylko z zastosowaniem dizoproksylu tenofowiru. Nie ujawniono szczególnego zagrożenia dla człowieka na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących potencjału rakotwórczego przeprowadzonych dla dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu) oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa dla dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu) lub alafenamidu tenofowiru. Badania szkodliwego wpływu na reprodukcję przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciężę ani parametry płodu. Jednak dizoproksyl tenofowiru zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniu toksyczności około- i poporodowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki. Długoterminowe badanie rakotwórczości dawek doustnych u myszy wykazało małą częstość występowania guzów dwunastnicy, co uznano za prawdopodobnie związane z dużymi miejscowymi stężeniami w układzie pokarmowym przy dużej dawce 600 mg/kg mc. na dobę. Nie ma pewności co do mechanizmu powstawania guzów u myszy i jego potencjalnego znaczenia w przypadku ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

Alkohol poliwinylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (E1521)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu wysokiej gęstości (ang. *high density polyethylene*, HDPE) zamykane polipropylenową zakrętką z gwintem ciągłym zabezpieczającym przed dostępem dzieci i uszczelnione aktywowanym indukcyjnie wieczkiem z folii aluminiowej. Każda butelka zawiera żel krzemionkowy jako środek osuszający oraz watę poliestrową.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę z 30 tabletkami powlekаныmi i tekturowe pudełka zawierające 90 (3 butelki po 30 szt.) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 stycznia 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 grudnia 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA TEKTUROWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vemlidy 25 mg, tabletki powlekane
alafenamid tenofowiru

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera fumaran alafenamidu tenofowiru w ilości odpowiadającej 25 mg alafenamidu tenofowiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie połykać środka osuszającego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1154/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/16/1154/002 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek)

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Vemlidy [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vemlidy 25 mg, tabletki powlekane alafenamid tenofowiru

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vemlidy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vemlidy
3. Jak przyjmować lek Vemlidy
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vemlidy
6. Zawartość opakowania i inne informacje

Jeśli lek Vemlidy został przepisany dziecku, należy pamiętać, że wszystkie informacje w niniejszej ulotce są skierowane do dziecka (w takim przypadku należy czytać „dziecko” zamiast „pacjent”).

1. Co to jest lek Vemlidy i w jakim celu się go stosuje

Lek Vemlidy zawiera substancję czynną *alafenamid tenofowiru*. Jest to *lek przeciwwirusowy* określany jako *nukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy* (ang. *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI).

Lek Vemlidy jest stosowany w celu **leczenia przewlekłego (długotrwałego) zapalenia wątroby typu B** u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 25 kg. Zapalenie wątroby typu B jest zakażeniem spowodowanym wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów z zapaleniem wątroby typu B ten lek pozwala kontrolować zakażenie poprzez powstrzymanie namnażania się wirusa.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vemlidy

Kiedy nie przyjmować leku Vemlidy

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na alafenamid tenofowiru lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

→ Jeśli powyższy punkt dotyczy pacjenta, **nie należy przyjmować leku Vemlidy i należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Należy dołożyć starań, aby nie zarazić innych osób wirusem zapalenia wątroby typu B.** Podczas przyjmowania tego leku pacjent nadal może zarażać inne osoby. Ten lek nie zmniejsza ryzyka zarażenia innych osób wirusem zapalenia wątroby typu B przez kontakty seksualne lub zakażona krew. Aby temu zapobiec, pacjent musi w dalszym ciągu stosować środki ostrożności.

Należy omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

- **Jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła choroba wątroby, powinien poinformować o tym lekarza.** Pacjenci z chorobą wątroby, którzy przyjmują leki przeciwwirusowe z powodu zapalenia wątroby typu B, są narażeni na większe ryzyko ciężkich i potencjalnie śmiertelnych powikłań ze strony wątroby. Lekarz może przeprowadzić badanie krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby.
- **Przebyte choroby nerek oraz badania, które wykazały problemy z nerkami, przed lub podczas leczenia, należy omówić z lekarzem lub farmaceutą.** Przed rozpoczęciem leczenia lub podczas leczenia lekiem Vemlidy lekarz może zlecić badania krwi lub moczu w celu sprawdzenia pracy nerek.
- **Jeśli pacjent choruje również na zapalenie wątroby typu C lub D, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.** Ten lek nie został przebadany u osób chorujących jednocześnie na zapalenie wątroby typu C lub D i zapalenie wątroby typu B.
- **Jeśli pacjent jest zakażony również HIV, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.** Jeśli pacjent nie jest pewny, czy jest zakażony HIV, lekarz powinien zaproponować badanie w kierunku HIV przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku w celu leczenia zapalenia wątroby typu B.

→ Jeśli którakolwiek z wymienionych uwag odnosi się do pacjenta, **powinien skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem leku Vemlidy.**

U osób długotrwale przyjmujących lek Vemlidy mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek (patrz *Ostrzeżenia i środki ostrożności*).

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 6 lat lub o masie ciała mniejszej niż 25 kg. Leku nie badano u dzieci w wieku poniżej 6 lat i o masie ciała mniejszej niż 25 kg.

Problemy dotyczące kości. U niektórych dzieci otrzymujących lek Vemlidy zgłaszano utratę masy kości. Wpływ na długoterminowe zdrowie kości oraz ryzyko wystąpienia złamań w przyszłości u dzieci nie jest znany. Lekarz będzie monitorować to możliwe ryzyko. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią ból kości lub złamania.

Lek Vemlidy a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Vemlidy może wchodzić w interakcje z innymi lekami. W wyniku tego ilość leku Vemlidy lub innych leków we krwi pacjenta może ulec zmianie. Może to spowodować, że leki nie będą działały prawidłowo lub może nasilić działania niepożądane.

Leki stosowane w leczeniu zapalenia wątroby typu B

Nie należy przyjmować tego leku z innymi lekami zawierającymi:

- **alafenamid tenofowiru,**
- **dizoproksyl tenofowiru,**
- **dipiwoksyl adefowiru.**

Inne rodzaje leków

Należy powiedzieć o tym lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje:

- **antybiotyki** stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy, zawierające:
 - ryfabutynę, ryfampicynę lub ryfapentynę;

- **leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażenia HIV**, takie jak:
 - darunawir, lopinawir lub atazanawir wzmocnione rytonawirem lub kobicystatem;
- **leki przeciwdrgawkowe** stosowane w leczeniu padaczki, takie jak:
 - karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital lub fenytoina;
- **produkty roślinne** stosowane w leczeniu depresji i lęku, zawierające:
 - ziele dziurawca zwyczajnego (łac. *Hypericum perforatum*);
- **leki przeciwgrzybicze** stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych, zawierające:
 - ketokonazol lub itraconazol.

→ **Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków lub jakikolwiek inny lek, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.**

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- W przypadku zajścia w ciążę należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza.
- **Podczas stosowania leku Vemlidy nie należy karmić piersią.** Zaleca się, aby pacjentka nie karmiła piersią w celu uniknięcia podawania dziecku alafenamidu tenofowiru lub tenofowiru z mlekiem.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Vemlidy może powodować zawroty głowy. Jeśli podczas przyjmowania leku Vemlidy u pacjenta wystąpią zawroty głowy, nie powinien on prowadzić pojazdów, posługiwać się żadnymi narzędziami ani obsługiwać żadnych maszyn.

Lek Vemlidy zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Vemlidy zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Vemlidy

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to **jedna tabletką raz na dobę z posiłkiem**. Lek Vemlidy najlepiej przyjmować z posiłkiem w celu uzyskania prawidłowego stężenia substancji czynnej w organizmie. Należy kontynuować leczenie przez cały okres zalecany przez lekarza. Zwykle leczenie trwa co najmniej od 6 do 12 miesięcy, a może trwać wiele lat.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vemlidy

Jeśli pacjent przypadkowo przyjmie większą niż zalecana dawkę leku Vemlidy, może być narażony na zwiększone ryzyko wystąpienia możliwych działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4. *Możliwe działania niepożądane*).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub z izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc łatwo opisać, jaki lek został przyjęty.

Pominięcie przyjęcia leku Vemlidy

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki. Jeśli pacjent pominie dawkę, powinien obliczyć, ile czasu upłynęło od zwykłej pory przyjmowania leku.

- **Jeśli minęło mniej niż 18 godzin** od normalnej pory przyjmowania leku Vemlidy, należy przyjąć go jak najszybciej, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze.
- **Jeśli minęło więcej niż 18 godzin** od normalnej pory przyjmowania leku Vemlidy, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Należy poczekać i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. **Nie należy stosować dawki podwójnej** w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Vemlidy, należy przyjąć następną tabletkę. Nie ma potrzeby przyjmowania kolejnej tabletki, jeśli wymioty wystąpią po 1 godzinie od przyjęcia leku Vemlidy.

Przerwanie przyjmowania leku Vemlidy

Nie należy przerywać przyjmowania leku Vemlidy bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie stosowania leku Vemlidy może spowodować nasilenie zapalenia wątroby typu B. U niektórych pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby może to spowodować zagrożenie życia. Po przerwaniu stosowania tego leku przez kilka miesięcy konieczne będą regularne badania lekarskie i badania krwi w celu kontrolowania zapalenia wątroby typu B.

- **Należy porozmawiać z lekarzem** przed przerwaniem stosowania tego leku z jakiegokolwiek przyczyny, zwłaszcza jeśli u pacjenta występują działania niepożądane lub pacjent choruje na inną chorobę.
- **Należy niezwłocznie poinformować lekarza** o nowych lub nietypowych objawach występujących po przerwaniu leczenia, w szczególności o objawach, które pacjent łączy z zapaleniem wątroby typu B.
- **Należy skonsultować się z lekarzem** przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania tabletek Vemlidy.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częste

(mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- Ból głowy

Częste

(mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób)

- Biegunka
- Wymioty
- Mdłości (*nudności*)

- Zawroty głowy
- Ból brzucha
- Bóle stawów (*artralgia*)
- Wysypka
- Swędzenie
- Uczucie wzdęcia
- Wiatry (*oddawanie gazów*)
- Uczucie zmęczenia

Niezbyt częste

(*mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób*)

- Obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła (*obrzęk naczynioruchowy*)
- Pokrzywka

Badania mogą wykazać także:

- Podwyższona aktywność enzymu wątrobowego (ALAT) we krwi

→ **Jeśli nasili się którekolwiek z tych działań niepożądanych, należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Podczas leczenia zakażenia HBV może dojść do zwiększenia masy ciała, stężenia lipidów i (lub) glukozy we krwi na czczo. Lekarz zleci badania w celu oceny tych zmian.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, **należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.**

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vemlidy

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po: {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vemlidy

Substancją czynną leku jest *alafenamid tenofowiru*. Każda tabletkowa powlekana leku Vemlidy zawiera fumaran alafenamidu tenofowiru w ilości odpowiadającej 25 mg alafenamidu tenofowiru.

Pozostałe składniki to:*Rdzeń tabletki:*

laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna (E460(i)), kroskarmeloza sodowa (E468), magnezu stearynian (E470b).

Otoczka:

alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogol (E1521), talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Vemlidy i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Vemlidy są żółte, okrągłe, z nadrukowanym (lub oznaczonym) napisem „GSI” po jednej stronie i „25” po drugiej stronie. Lek jest dostarczany w butelkach zawierających 30 tabletek (z żelem krzemionkowym jako środkiem osuszającym, który należy trzymać w butelce w celu ochrony tabletek). Żel krzemionkowy jako środek osuszający znajduje się w osobnej torebce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę z 30 tabletkami powlekanymi i tekturowe pudełka zawierające 90 (3 butelki po 30 tabletek) tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.