

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vemlidy 25 mg comprimate filmate.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 95 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare galbenă, rotunde, cu diametrul de 8 mm, marcate cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „25” pe cealaltă față a comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vemlidy este indicat pentru tratamentul hepatitei cronice B (HCB) la adulți și copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 6 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 25 kg (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul HCB.

Doze

Adulți și copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 6 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 25 kg: un comprimat pe zi.

Întreruperea tratamentului

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare după cum urmează (vezi pct. 4.4):

- La pacienții cu AgHBe pozitiv fără ciroză, tratamentul trebuie administrat timp de cel puțin 6 până la 12 luni după ce s-a confirmat seroconversia HBe (pierderea AgHBe și pierderea ADN VHB cu detectarea anti-HBe) sau până la seroconversia HBs sau până la pierderea eficacității (vezi pct. 4.4). După întreruperea tratamentului se recomandă reevaluarea periodică pentru detectarea recăderii virologice.
- La pacienții cu AgHBe negativ fără ciroză, tratamentul trebuie administrat cel puțin până la seroconversia HBs sau până la dovada pierderii eficacității. Pentru tratamentul prelungit mai mult de 2 ani, se recomandă reevaluarea periodică, pentru a confirma că tratamentul selectat rămâne în continuare adecvat pentru pacient.

Doză omisă

Dacă se omite o doză și au trecut mai puțin de 18 ore de la ora uzuală de administrare, pacientul trebuie să utilizeze medicamentul cât mai curând posibil și apoi să-și reia schema de dozaj normală. Dacă au trecut mai mult de 18 ore de la ora uzuală de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze doza omisă și trebuie pur și simplu să reia schema de dozaj normală.

În cazul în care pacientul prezintă vărsături în decurs de 1 oră de la administrarea tratamentului, trebuie să utilizeze un alt comprimat. În cazul în care pacientul prezintă vărsături la mai mult de 1 oră după administrarea tratamentului, nu trebuie să utilizeze un alt comprimat.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de medicament la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de medicament la adulți sau adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 35 de kg) cu clearance al creatininei (Cl_{Cr}) estimat ≥ 15 ml/minut sau la pacienții cu $Cl_{Cr} < 15$ ml/minut care efectuează ședințe de hemodializă.

În zilele de efectuare a hemodializei, medicamentul trebuie administrat după încheierea tratamentului prin hemodializă (vezi pct. 5.2).

Nu se pot furniza recomandări de doze pentru pacienții cu $Cl_{Cr} < 15$ ml/minut care nu efectuează ședințe de hemodializă (vezi pct. 4.4).

Nu există date disponibile pentru a furniza recomandări de doze pentru copiii cu vârstă sub 12 ani și greutate corporală sub 35 kg cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de medicament la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Vemlidy la copii cu vârsta sub 6 ani sau cu greutatea < 25 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală. Comprimatele filmate de Vemlidy trebuie administrate cu alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Transmiterea virusului hepatitic B (VHB)

Pacienții trebuie informați că acest medicament nu previne riscul de transmitere a VHB la ceilalți prin contact sexual sau contaminarea cu sânge. Trebuie utilizate în continuare precauții adecvate.

Pacienți cu boală hepatică decompensată

Există date limitate privind siguranța și eficacitatea tenofovir alafenamidă la pacienții infectați cu VHB cu boală hepatică decompensată și care au un scor Child Pugh Turcotte (CPT) > 9 (adică,

clasa C). Acești pacienți pot avea un risc mai mare de apariție a reacțiilor adverse hepatice sau renale grave. Prin urmare, parametrii hepatobiliari și renali trebuie monitorizați îndeaproape la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.2).

Agravarea hepatitei

Acutizări pe durata administrării tratamentului

Agravările spontane în HCB sunt relativ frecvente și sunt caracterizate prin creșteri temporare ale valorii serice a alanin aminotransferazei (ALT). După inițierea terapiei antiretrovirale, valoarea serică a ALT poate crește la unii pacienți. La pacienți cu boală hepatică compensată, aceste creșteri ale valorii serice a ALT sunt în general însoțite de o creștere a concentrațiilor serice ale bilirubinei sau de decompensare hepatică. Pacienții cu ciroză pot avea un risc mai mare de decompensare hepatică ca urmare a exacerbării hepatice și, prin urmare, trebuie monitorizați îndeaproape pe parcursul tratamentului.

Acutizări după întreruperea tratamentului

La pacienții care au întrerupt tratamentul pentru hepatita B s-a raportat agravarea acută a HCB, de regulă în asociere cu creșterea valorilor plasmatice de ADN VHB. Majoritatea cazurilor sunt autolimitate, dar exacerbările severe, inclusiv cu rezultate letale, pot surveni după întreruperea tratamentului pentru HCB. Funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale repetate, cu urmărire clinică și de laborator timp de cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului pentru HCB. Dacă este cazul, reluarea tratamentului pentru HCB poate fi avută în vedere.

La pacienții cu boală hepatică avansată sau ciroză, nu se recomandă întreruperea tratamentului, întrucât agravarea hepatitei ulterioară tratamentului poate duce la decompensare hepatică. În mod special la pacienții cu boală hepatică decompensată acutizările hepatice sunt grave, uneori letale.

Insuficiență renală

Pacienți cu clearance al creatininei < 30 ml/minut

Utilizarea tenofovir alafenamidă o dată pe zi la pacienții cu $Cl_{Cr} \geq 15$ ml/minut și < 30 ml/minut se bazează pe date din săptămâna 96 privind eficacitatea și siguranța trecerii de la o schemă de tratament cu un alt medicament antiviral la una cu tenofovir alafenamidă, într-un studiu clinic în regim deschis, la pacienți infectați cu VHB, cu supresie virusologică (vezi pct. 4.8 și 5.1). Există date foarte limitate privind siguranța și eficacitatea tenofovir alafenamidă la pacienții infectați cu VHB, cu $Cl_{Cr} < 15$ ml/minut care efectuează cronic hemodializă (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2).

Utilizarea acestui medicament nu este recomandată la pacienții cu $Cl_{Cr} < 15$ ml/minut, care nu efectuează ședințe de hemodializă (vezi pct. 4.2).

Nefrotoxicitate

Ulterior punerii pe piață au fost raportate cazuri de insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută și tubulopatie renală proximală, în legătură cu medicamente care conțin tenofovir alafenamidă. Un risc potențial de nefrotoxicitate care rezultă în urma expunerii cronice la concentrații plasmatice scăzute de tenofovir din cauza administrării de tenofovir alafenamidă nu poate fi exclus (vezi pct. 5.3).

Se recomandă ca funcția renală să fie evaluată la toți pacienții, înainte sau la începerea tratamentului, precum și monitorizată pe durata tratamentului la toți pacienții, după cum se consideră necesar din punct de vedere clinic. La pacienții care dezvoltă scăderi semnificative ale funcției renale din punct de vedere clinic sau care prezintă dovezi de tubulopatie renală proximală, trebuie avută în vedere întreruperea administrării acestui medicament.

Pacienți infectați concomitent cu VHB și virusul hepatitic C sau D

Nu există date privind siguranța și eficacitatea tenofovir alafenamidă la pacienții infectați concomitent cu virus hepatitic C (VHC) sau D (VHD). Trebuie respectate îndrumările privind administrarea concomitentă pentru tratamentul VHC (vezi pct. 4.5).

Infecția concomitentă cu VHB și virusul imunodeficienței umane (HIV)

Testarea pentru anticorpi HIV trebuie efectuată la toți pacienții infectați cu VHB al căror status pentru infecția cu HIV-1 este necunoscut înaintea începerii tratamentului cu acest medicament. La pacienții care au infecție concomitentă cu VHB și HIV, Vemlidy trebuie administrat concomitent cu alte medicamente antiretrovirale, pentru a asigura faptul că pacienții utilizează un regim adecvat de tratament împotriva HIV (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Acest medicament nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care conțin tenofovir alafenamidă, tenofovir disoproxil sau adefovir dipivoxil.

Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestui tratament cu anumite medicamente anticonvulsivante (de exemplu carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital și fenitoină), antimicobacteriene (de exemplu rifampicină, rifabutină și rifapentină) sau sunătoare, toate fiind inductoare ale glicoproteinei-P (gp-P) și pot scădea concentrațiile plasmatice de tenofovir alafenamidă.

Administrarea concomitentă a acestui tratament cu inhibitoare puternice ale gp-P (de exemplu itraconazol și ketoconazol) poate crește concentrațiile plasmatice de tenofovir alafenamidă. Nu se recomandă administrarea concomitentă.

Copii și adolescenți

A fost raportată reducerea densității minerale osoase (DMO \geq 4%) la nivelul coloanei vertebrale lombare și al întregului corp la anumiți pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu greutatea de cel puțin 25 kg, cărora li s-a administrat tenofovir alafenamidă timp de 48 de săptămâni (vezi pct. 4.8 și 5.1). Nu se cunosc efectele pe termen lung ale modificării DMO asupra osului în creștere, inclusiv riscul de fractură. Se recomandă o abordare multidisciplinară pentru a decide monitorizarea adecvată în timpul tratamentului.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Acest medicament nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care conțin tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă sau adefovir dipivoxil.

Medicamente care pot afecta tenofovir alafenamidă

Tenofovir alafenamidă este transportat de glicoproteina gp-P și proteina de rezistență față de neoplasmul mamar (PRNM). Se preconizează că medicamentele care induc activitatea gp-P

(de exemplu rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbitalul sau sunătoarea) vor determina scăderea concentrațiilor plasmatice de tenofovir alafenamidă, care pot duce la pierderea efectului terapeutic al Vemlidy. Nu se recomandă administrarea concomitentă a unor astfel de medicamente împreună cu tenofovir alafenamidă.

Administrarea concomitentă a tenofovir alafenamidă cu medicamente care inhibă activitatea gp-P și PRNM poate crește concentrațiile plasmatice de tenofovir alafenamidă. Nu se recomandă administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai gp-P cu tenofovir alafenamidă.

In vitro, tenofovir alafenamidă este un substrat al OATP1B1 și OATP1B3. Distribuția tenofovir alafenamidă în organism poate fi afectată de activitatea OATP1B1 și/sau OATP1B3.

Efectul tenofovir alafenamidă asupra altor medicamente

Tenofovir alafenamidă nu este un inhibitor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6 *in vitro*. Nu este un inhibitor sau un inductor al CYP3A *in vivo*.

In vitro, tenofovir alafenamidă nu este un inhibitor al uridin difosfat glucuronoziltransferazei (UGT) 1A1 umane. Nu se știe dacă tenofovir alafenamidă este un inhibitor al altor enzime UGT.

Informațiile despre interacțiunile medicamentoase ale Vemlidy cu medicamente ce pot fi administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, nicio modificare prin „↔”; de două ori pe zi prin „b.i.d.”, o singură doză prin „s.d.”, o dată pe zi prin „q.d.”). Interacțiunile medicamentoase descrise se bazează pe studiile efectuate cu tenofovir alafenamidă sau sunt interacțiuni medicamentoase posibile care pot apărea în cazul administrării Vemlidy.

Tabelul 1: Interacțiuni între Vemlidy și alte medicamente

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. ^{a,b} Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandarea privind administrarea concomitentă cu Vemlidy
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină (300 mg administrate oral, b.i.d.)	<i>Tenofovir alafenamidă</i> ↓ C _{max} 0,43 (0,36; 0,51) ↓ ASC 0,45 (0,40; 0,51)	Nu se recomandă administrarea concomitentă.
Tenofovir alafenamidă ^c (25 mg administrate oral, s.d.)	<i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,70 (0,65; 0,74) ↔ ASC 0,77 (0,74; 0,81)	
Oxcarbazepină Fenobarbital	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Tenofovir alafenamidă	Nu se recomandă administrarea concomitentă.
Fenitoină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Tenofovir alafenamidă	Nu se recomandă administrarea concomitentă.
Midazolam ^d (2,5 mg administrate oral, s.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) ↔ ASC 1,13 (1,04; 1,23)	Nu este necesară ajustarea dozei de midazolam (administrare oral sau intravenos.).
Tenofovir alafenamidă ^c (25 mg administrate oral, q.d.)		
Midazolam ^d (1 mg intravenos., s.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,89; 1,11) ↔ ASC 1,08 (1,04; 1,14)	
Tenofovir alafenamidă ^c (25 mg administrate oral, q.d.)		

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. ^{a,b} Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandarea privind administrarea concomitentă cu Vemlidy
ANTIDEPRESIVE		
Sertralină (50 mg administrate oral, s.d.) Tenofovir alafenamidă ^c (10 mg administrate oral, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamidă</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,86; 1,16) ↔ ASC 0,96 (0,89; 1,03) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,00; 1,21) ↔ ASC 1,02 (1,00; 1,04) ↔ C _{min} 1,01 (0,99; 1,03)	Nu este necesară ajustarea dozei de Vemlidy sau sertralină.
Sertralină (50 mg administrate oral, s.d.) Tenofovir alafenamidă ^c (10 mg administrate oral, q.d.)	<i>Sertralină</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,94; 1,38) ↔ ASC 0,93 (0,77; 1,13)	
ANTIFUNGICE		
Itraconazol Ketoconazol	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↑ Tenofovir alafenamidă	Nu se recomandă administrarea concomitentă.
ANTIMICOBACTERIENE		
Rifampicină Rifapentină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Tenofovir alafenamidă	Nu se recomandă administrarea concomitentă.
Rifabutină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Tenofovir alafenamidă	Nu se recomandă administrarea concomitentă.
MEDICAMENTE ANTIVIRALE ÎMPOTRIVA VIRUSULUI HEPATITIC C (VHC)		
Sofosbuvir (400 mg administrate oral, q.d.)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Nu este necesară ajustarea dozei de Vemlidy sau sofosbuvir.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg administrate oral, q.d.) Tenofovir alafenamidă ^f (25 mg administrate oral, q.d.)	<i>Ledipasvir</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,97; 1,05) ↔ ASC 1,02 (0,97; 1,06) ↔ C _{min} 1,02 (0,98; 1,07) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,89; 1,04) ↔ ASC 1,05 (1,01; 1,09) <i>GS-331007^g</i> ↔ C _{max} 1,08 (1,05; 1,11) ↔ ASC 1,08 (1,06; 1,10) ↔ C _{min} 1,10 (1,07; 1,12) <i>Tenofovir alafenamidă</i> ↔ C _{max} 1,03 (0,94; 1,14) ↔ ASC 1,32 (1,25; 1,40) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 1,62 (1,56; 1,68) ↑ ASC 1,75 (1,69; 1,81) ↑ C _{min} 1,85 (1,78; 1,92)	Nu este necesară ajustarea dozei de Vemlidy sau ledipasvir/sofosbuvir.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg administrate oral, q.d.)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamidă	Nu este necesară ajustarea dozei de Vemlidy sau sofosbuvir/velpatasvir.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. ^{a,b} Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandarea privind administrarea concomitentă cu Vemlidy
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg^j administrate oral, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamidă^f (25 mg administrată oral, q.d.)</p>	<p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,86; 1,05) ↔ ASC 1,01 (0,97; 1,06)</p> <p><i>GS-331007^g</i> ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ ASC 1,04 (1,01; 1,06)</p> <p><i>Velpatasvir</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,96; 1,16) ↔ ASC 1,01 (0,94; 1,07) ↔ C_{min} 1,01 (0,95; 1,09)</p> <p><i>Voxilaprevir</i> ↔ C_{max} 0,96 (0,84; 1,11) ↔ ASC 0,94 (0,84; 1,05) ↔ C_{min} 1,02 (0,92; 1,12)</p> <p><i>Tenofovir alafenamidă</i> ↑ C_{max} 1,32 (1,17; 1,48) ↑ ASC 1,52 (1,43; 1,61)</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei de Vemlidy sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.</p>
MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE HIV – INHIBITORI AI PROTEAZEI		
<p>Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg administrate oral, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamidă^c (10 mg administrate oral, q.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamidă</i> ↑ C_{max} 1,80 (1,48; 2,18) ↑ ASC 1,75 (1,55; 1,98)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ ASC 3,47 (3,29; 3,67) ↑ C_{min} 3,73 (3,54; 3,93)</p> <p><i>Atazanavir</i> ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ ASC 1,06 (1,01; 1,11) ↔ C_{min} 1,18 (1,06; 1,31)</p> <p><i>Cobicistat</i> ↔ C_{max} 0,96 (0,92; 1,00) ↔ ASC 1,05 (1,00; 1,09) ↑ C_{min} 1,35 (1,21; 1,51)</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă.</p>
<p>Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg administrate oral, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamidă^c (10 mg administrate oral, s.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamidă</i> ↑ C_{max} 1,77 (1,28; 2,44) ↑ ASC 1,91 (1,55; 2,35)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 2,12 (1,86; 2,43) ↑ ASC 2,62 (2,14; 3,20)</p> <p><i>Atazanavir</i> ↔ C_{max} 0,98 (0,89; 1,07) ↔ ASC 0,99 (0,96; 1,01) ↔ C_{min} 1,00 (0,96; 1,04)</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă.</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. ^{a,b} Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandarea privind administrarea concomitentă cu Vemlidy
<p>Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg administrate oral, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamidă^c (25 mg administrate oral, q.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamidă</i> ↔ C_{max} 0,93 (0,72; 1,21) ↔ ASC 0,98 (0,80; 1,19)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ ASC 3,24 (3,02; 3,47) ↑ C_{min} 3,21 (2,90; 3,54)</p> <p><i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,09) ↔ ASC 0,99 (0,92; 1,07) ↔ C_{min} 0,97 (0,82; 1,15)</p> <p><i>Cobicistat</i> ↔ C_{max} 1,06 (1,00; 1,12) ↔ ASC 1,09 (1,03; 1,15) ↔ C_{min} 1,11 (0,98; 1,25)</p>	Nu se recomandă administrarea concomitentă.
<p>Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg administrate oral, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamidă^c (10 mg administrate oral, s.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamidă</i> ↑ C_{max} 1,42 (0,96; 2,09) ↔ ASC 1,06 (0,84; 1,35)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 2,42 (1,98; 2,95) ↑ ASC 2,05 (1,54; 2,72)</p> <p><i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,91; 1,08) ↔ ASC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C_{min} 1,13 (0,95; 1,34)</p>	Nu se recomandă administrarea concomitentă.
<p>Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg administrate oral, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamidă^c (10 mg administrate oral, s.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamidă</i> ↑ C_{max} 2,19 (1,72; 2,79) ↑ ASC 1,47 (1,17; 1,85)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 3,75 (3,19; 4,39) ↑ ASC 4,16 (3,50; 4,96)</p> <p><i>Lopinavir</i> ↔ C_{max} 1,00 (0,95; 1,06) ↔ ASC 1,00 (0,92; 1,09) ↔ C_{min} 0,98 (0,85; 1,12)</p>	Nu se recomandă administrarea concomitentă.
Tipranavir/ritonavir	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Tenofovir alafenamidă</p>	Nu se recomandă administrarea concomitentă.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. ^{a,b} Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandarea privind administrarea concomitentă cu Vemlidy
MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE HIV – INHIBITORI AI INTEGRAZEI		
Dolutegravir (50 mg administrate oral, q.d.) Tenofovir alafenamidă ^c (10 mg administrate oral, s.d.)	<p><i>Tenofovir alafenamidă</i> ↑ C_{max} 1,24 (0,88; 1,74) ↑ ASC 1,19 (0,96; 1,48)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↔ C_{max} 1,10 (0,96; 1,25) ↑ ASC 1,25 (1,06; 1,47)</p> <p><i>Dolutegravir</i> ↔ C_{max} 1,15 (1,04; 1,27) ↔ ASC 1,02 (0,97; 1,08) ↔ C_{min} 1,05 (0,97; 1,13)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de Vemlidy sau dolutegravir.
Raltegravir	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↔ Tenofovir alafenamidă ↔ Raltegravir	Nu este necesară ajustarea dozei de Vemlidy sau raltegravir.
MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE HIV – INHIBITORI NON-NUCLEOZIDICI AI REVERSTRANSCRIPTAZEI		
Efavirenz (600 mg administrate oral, q.d.) Tenofovir alafenamidă ^h (40 mg administrate oral, q.d.)	<p><i>Tenofovir alafenamidă</i> ↓ C_{max} 0,78 (0,58; 1,05) ↔ ASC 0,86 (0,72; 1,02)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↓ C_{max} 0,75 (0,67; 0,86) ↔ ASC 0,80 (0,73; 0,87) ↔ C_{min} 0,82 (0,75; 0,89)</p> <p><i>Se preconizează:</i> ↔ Efavirenz</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de Vemlidy sau efavirenz.
Nevirapină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↔ Tenofovir alafenamidă ↔ Nevirapină	Nu este necesară ajustarea dozei de Vemlidy sau nevirapină.
Rilpivirină (25 mg administrate oral, q.d.) Tenofovir alafenamidă (25 mg administrate oral, q.d.)	<p><i>Tenofovir alafenamidă</i> ↔ C_{max} 1,01 (0,84; 1,22) ↔ ASC 1,01 (0,94; 1,09)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↔ C_{max} 1,13 (1,02; 1,23) ↔ ASC 1,11 (1,07; 1,14) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,23)</p> <p><i>Rilpivirină</i> ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 0,99) ↔ ASC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C_{min} 1,13 (1,04; 1,23)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de Vemlidy sau rilpivirină.
MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE HIV – ANTAGONIST AL RECEPTORULUI CCR5		
Maraviroc	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↔ Tenofovir alafenamidă ↔ Maraviroc	Nu este necesară ajustarea dozei de Vemlidy sau maraviroc.
SUPLIMENTE PE BAZĂ DE PLANTE		
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Tenofovir alafenamidă	Nu se recomandă administrarea concomitentă.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. ^{a,b} Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C _{max} , C _{min}	Recomandarea privind administrarea concomitentă cu Vemlidy
CONTRACEPTIVE ORALE		
Norgestimat (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg administrate oral, q.d.)	<i>Norelgestromin</i> ↔ C _{max} 1,17 (1,07; 1,26) ↔ ASC 1,12 (1,07; 1,17) ↔ C _{min} 1,16 (1,08; 1,24)	Nu este necesară ajustarea dozei de Vemlidy sau norgestimat/ etinilestradiol.
Etinilestradiol (0,025 mg administrate oral, q.d.)	<i>Norgestrel</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,02; 1,18) ↔ ASC 1,09 (1,01; 1,18) ↔ C _{min} 1,11 (1,03; 1,20)	
Tenofovir alafenamidă ^c (25 mg administrate oral, q.d.)	<i>Etinilestradiol</i> ↔ C _{max} 1,22 (1,15; 1,29) ↔ ASC 1,11 (1,07; 1,16) ↔ C _{min} 1,02 (0,93; 1,12)	

a Toate studiile privind interacțiunile sunt efectuate la voluntari sănătoși.

b Intervalul de 70-143% în cadrul căruia nu apar interacțiuni farmacocinetice.

c Studiu efectuat cu comprimat combinat cu doză fixă de emtricitabină/tenofovir alafenamidă.

d Un substrat sensibil al CYP3A4.

e Studiu efectuat cu comprimat combinat cu doză fixă de elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă.

f Studiu efectuat cu comprimat combinat cu doză fixă de emtricitabină/rilpivirină/tenofovir alafenamidă.

g Metabolit circulant nucleozidic principal al sofosbuvirului.

h Studiu efectuat cu tenofovir alafenamidă 40 mg și emtricitabină 200 mg.

i Studiu efectuat cu voxilaprevir suplimentar de 100 mg pentru a obține expunerile de voxilaprevir așteptate în cazul pacienților infectați cu VHC.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

O cantitate limitată de date privind femeile gravide expuse la tenofovir alafenamidă (între 300-1.000 de rezultate obținute din sarcină) nu evidențiază efecte malformative sau efecte toxice fetoneonatale.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dacă este necesar, se poate avea în vedere utilizarea de tenofovir alafenamidă în timpul sarcinii.

Alăptarea

Pe baza datelor publicate, tenofovir alafenamidă și tenofovir se excretă în laptele matern la niveluri scăzute la femeile cărora li se administrează tenofovir alafenamidă. Există informații insuficiente cu privire la efectele tenofovirului asupra nou-născuților/sugarilor.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari; prin urmare, tenofovir alafenamidă nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la efectul tenofovir alafenamidă asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare ale tenofovir alafenamidă asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vemlidy poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că s-a observat apariția amețelilor în timpul tratamentului cu tenofovir alafenamidă.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe datele studiului clinic și pe datele ulterioare punerii pe piață. În datele de siguranță cumulate din cadrul a 2 studii controlate de fază 3 (GS-US-320-0108 și GS-US-320-0110; „*Studiul 108*” și, respectiv, „*Studiul 110*”), reacțiile adverse cele mai frecvent raportate la analiza din săptămâna 96 au fost cefaleea (12%), greața (6%) și fatigabilitatea (6%). După săptămâna 96, pacienții fie au rămas cu tratamentul inițial în regim orb până în săptămâna 144, fie li s-a administrat tenofovir alafenamidă în regim deschis.

Profilul de siguranță al tenofovir alafenamidă a fost similar la pacienții cu supresie virusologică care au schimbat tratamentul cu tenofovir disoproxil cu cel cu tenofovir alafenamidă în *Studiul 108*, *Studiul 110* și un studiu controlat de fază 3 GS-US-320-4018 („*Studiul 4018*”). În aceste studii au fost observate modificări ale profilului lipidic, evidențiate prin teste de laborator, în urma schimbării tratamentului de la tenofovir disoproxil (vezi pct. 5.1).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Au fost identificate următoarele reacții adverse pentru tenofovir alafenamidă la pacienții cu HCB (Tabelul 2). Reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul de mai jos, clasificate în funcție de aparatele, sistemele și organele afectate și în funcție de frecvență, pe baza analizei din săptămâna 96. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) sau mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Tabelul 2: Reacții adverse identificate pentru tenofovir alafenamidă

<i>Aparate, sisteme și organe</i>	
Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Foarte frecvente	Cefalee
Frecvente	Amețeli
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvente	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale, distensie abdominală, flatulență
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Frecvente	Valori serice crescute ale alanin aminotransferazei (ALT)
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Frecvente	Erupție cutanată, prurit
Mai puțin frecvente	Angioedem ¹ , urticarie ¹
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Frecvente	Artralgie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvente	Fatigabilitate

¹ Reacție adversă identificată în timpul supravegherii ulterioare punerii pe piață a medicamentelor care conțin tenofovir alafenamidă.

În studiul clinic de fază 2 în regim deschis (GS-US-320-4035; „*Studiul 4035*”) privind eficacitatea și siguranța trecerii de la o schemă de tratament cu un alt medicament antiviral la una cu tenofovir alafenamidă la pacienți infectați cu VHB, cu supresie virusologică, s-au observat creșteri mici ale valorilor medii în ceea ce privește colesterolul total, lipoproteina cu densitate mică (LDL) directă, lipoproteina cu densitate mare (HDL) și trigliceridele testate în repaus alimentar de la momentul inițial până în săptămâna 96 la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (Partea A, Cohorta 1) și la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (Partea B), în conformitate cu modificările observate în *Studiile 108 și 110*. S-au observat scăderi mici ale valorilor medii în ceea ce privește colesterolul total, LDL și trigliceridele la pacienții cu BRSF care efectuează hemodializă din Partea A, Cohorta 2, în timp ce s-au observat creșteri mici ale valorilor medii în ceea ce privește HDL de la momentul inițial până în săptămâna 96. Modificarea medie (Q1, Q3) de la momentul inițial până în săptămâna 96 în ceea ce privește raportul dintre colesterolul total și HDL a fost de 0,1 (-0,4, 0,4) în grupul cu insuficiență renală moderată sau severă și de -0,4 (-0,8, -0,1) la pacienții cu BRSF care efectuează hemodializă și de 0,1 (-0,2, 0,4) la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Parametrii metabolici

Greutatea corporală precum și valorile lipidelor serice și ale glicemiei pot să crească în timpul tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

În *Studiul 4035* la pacienți cu supresie virusologică cu insuficiență renală moderată până la severă (RFGe între 15 și 59 ml/minut, măsurată prin metoda Cockcroft-Gault; Partea A, Cohorta 1, N = 78), boală renală în stadiu final (BRSF) (RFGe < 15 ml/minut) care efectuează hemodializă (Partea A, Cohorta 2, N = 15) și/sau insuficiență hepatică moderată până la severă (clasa B sau C Child-Pugh la selecție sau determinată pe baza antecedentelor; Partea B, N = 31) care au trecut de la o schemă de tratament cu un alt medicament antiviral la una cu tenofovir alafenamidă, nu s-au observat alte reacții adverse la tenofovir alafenamidă până în Săptămâna 96.

Copii și adolescenți

Siguranța pentru tenofovir alafenamidă a fost evaluată la 88 de pacienți copii și adolescenți infectați cu VHB netratați anterior și tratați anterior, cu vârste între 12 și < 18 ani cu greutatea corporală ≥ 35 kg (grupul tenofovir alafenamidă N=47, grupul placebo N=23) și 6 cu vârsta < 12 ani cu greutatea ≥ 25 kg (grupul tenofovir alafenamidă N=12, grupul placebo N=6) până în Săptămâna 24 a unui studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat cu placebo GS-US-320-1092 („*Studiul 1092*”). După faza dublu orb, pacienții au trecut la tenofovir alafenamidă în regim deschis în Săptămâna 24. Profilul de siguranță pentru tenofovir alafenamidă la copiii și adolescenții a fost similar cu cel pentru pacienții adulți. Reducerea densității minerale osoase (DMO $\geq 4\%$) la nivelul coloanei vertebrale lombare și al întregului corp a fost raportată la anumiți pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 25 kg, cărora li s-a administrat tenofovir alafenamidă timp de 48 de săptămâni (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate (vezi pct. 4.8).

Abordarea terapeutică a supradozajului cu tenofovir alafenamidă constă în măsuri generale de susținere care includ monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului.

Tenofovir este eliminat în mod eficient prin hemodializă, cu un coeficient de extracție de aproximativ 54%. Nu se cunoaște dacă tenofovir poate fi eliminat prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru utilizare sistemică, inhibitori nucleozidici și nucleotidici ai reverstranscriptazei; codul ATC: J05AF13.

Mecanism de acțiune

Tenofovir alafenamidă este un pro-medicament fosfonamidat al tenofovirului (analog 2'-deoxiadenozin monofosfat). Tenofovir alafenamidă pătrunde în hepatocitele primare prin difuzie pasivă și cu ajutorul transportorilor de captare hepatică OATP1B1 și OATP1B3. Tenofovir alafenamidă este hidrolizat în principal de către carboxilesteraza-1 din hepatocitele primare pentru a forma tenofovir. Tenofovirul intracelular este ulterior fosforilat în metabolitul activ farmacologic, tenofovir difosfat. Tenofovirul difosfat inhibă replicarea VHB prin încorporarea în ADN-ul viral prin intermediul reverstranscriptazei VHB, care determină întreruperea lanțului de ADN.

Tenofovirul are o activitate specifică VHB și HIV (HIV-1 și HIV-2). Tenofovirul difosfat este un inhibitor slab al ADN-polimerazelor mamiferelor, care includ ADN-polimeraza γ mitocondrială și nu există probe ale toxicității mitocondriale *in vitro* pe baza câtorva teste, inclusiv analizele ADN-ului mitocondrial.

Activitate antivirală

Activitatea antivirală a tenofovir alafenamidă a fost evaluată în celulele HepG2, în comparație cu un panel de izolate clinice VHB, care reprezintă genotipurile A-H. Valorile CE_{50} (concentrație eficientă 50%) pentru tenofovir alafenamidă au variat de la 34,7 la 134,4 nmoli, cu o medie globală CE_{50} de 86,6 nmoli. CC_{50} (concentrația citotoxică 50%) în celulele HepG2 a fost > 44.400 nmoli.

Rezistența

La pacienții cărora li s-a administrat tenofovir alafenamidă, analiza secvențială a fost efectuată asupra izolatelor VHB inițiale în perechi și sub tratament pentru pacienții care s-au confruntat cu recădere virologică (2 vizite consecutive cu ADN VHB ≥ 69 UI/ml, după o valoare < 69 UI/ml sau $1,0 \log_{10}$ sau o creștere a ADN VHB mai mare de limita inferioară) sau pacienți cu ADN VHB ≥ 69 UI/ml în săptămâna 48 sau săptămâna 96 sau la întreruperea prematură sau după săptămâna 24.

În cadrul unei analize a datelor coroborate de la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu tenofovir alafenamidă în *Studiul 108* și în *Studiul 110* în săptămâna 48 (N = 20) și săptămâna 96 (N = 72), nu s-au identificat substituții aminoacidice asociate cu rezistența la tenofovir alafenamidă la aceste izolate (analize genotipice și fenotipice).

În rândul pacienților cu supresie virusologică din *Studiul 4018*, cărora li s-a administrat tenofovir alafenamidă după schimbarea tratamentului cu tenofovir disoproxil, pe parcursul celor 96 de săptămâni de tratament cu tenofovir alafenamidă, un pacient din grupul cu tenofovir alafenamidă-tenofovir alafenamidă a manifestat creștere de scurtă durată a încărcăturii virale (la o vizită s-a observat un nivel ADN VHB ≥ 69 UI/ml) și un pacient din grupul tenofovir disoproxil-tenofovir alafenamidă a manifestat recădere virusologică. Nu au fost detectate substituții de aminoacizi VHB asociate cu rezistența la tenofovir alafenamidă sau tenofovir disoproxil pe parcursul celor 96 de săptămâni de tratament.

În *Studiul 1092* efectuat la copii și adolescenți, 30 de pacienți cu vârste între 12 și < 18 ani și 9 pacienți cu vârste între 6 și < 12 ani cărora li s-a administrat tenofovir alafenamidă s-au calificat pentru analiza rezistenței în Săptămâna 24. Nu au fost detectate substituții de aminoacizi VHB asociate cu rezistența la tenofovir alafenamidă pe parcursul celor 24 de săptămâni de tratament. În Săptămâna 48, 31 de pacienți cu vârste între 12 și < 18 ani și 12 pacienți cu vârste între 6 și < 12 ani s-au calificat pentru analiza rezistenței (atât grupul tenofovir alafenamidă cât și grupul placebo au trecut la grupul tenofovir alafenamidă în Săptămâna 24). Nu au fost detectate substituții de aminoacizi VHB asociate cu rezistența la tenofovir alafenamidă pe parcursul celor 48 de săptămâni de tratament.

Rezistența încrucișată

Activitatea antivirală a tenofovir alafenamidă a fost evaluată în comparație cu un panel de izolate care conțin mutații ale inhibitorului nucleoz(i)dic de reverstranscriptază în celulele HepG2. Izolatele VHB care au prezentat substituțiile rtV173L, rtL180M și rtM204V/I asociate cu rezistența la lamivudină au rămas susceptibile la tenofovir alafenamidă (modificare < 2 ori a CE₅₀). Izolatele VHB care au prezentat substituțiile rtL180M, rtM204V plus rtT184G, rtS202G sau rtM250V asociate cu rezistența la entecavir au rămas susceptibile la tenofovir alafenamidă. Izolatele VHB care au prezentat substituțiile unice rtA181T, rtA181V sau rtN236T asociate cu rezistența la adefovir au rămas susceptibile la tenofovir alafenamidă; cu toate acestea, izolatul VHB care a prezentat rtA181V plus rtN236T a prezentat susceptibilitate redusă la tenofovir alafenamidă (modificare de 3,7 ori a CE₅₀). Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor substituții.

Date clinice

Eficacitatea și siguranța tenofovir alafenamidă la pacienții cu HCB se bazează pe datele la 48 și 96 de săptămâni provenite din două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate activ, „*Studiul 108* și *Studiul 110*. Siguranța tenofovir alafenamidă este susținută și de datele cumulate de la pacienții din *studiile 108* și *110*, care au rămas la tratamentul în regim orb din săptămâna 96 până în săptămâna 144 și, suplimentar, de la pacienții din faza deschisă a *studiilor 108* și *110* din săptămâna 96 până în săptămâna 144 (N = 360 rămași la tenofovir alafenamidă; N = 180 trecuți de la tenofovir disoproxil la tenofovir alafenamidă în săptămâna 96).

În *Studiul 108*, pacienții cu AgHBe negativ netratați anterior și cei tratați anterior, cu funcția hepatică compensată, au fost randomizați într-un raport de 2:1 pentru a li se administra tenofovir alafenamidă (25 mg; N = 285) o dată pe zi sau tenofovir disoproxil (245 mg; N = 140) o dată pe zi. Media de vârstă a fost 46 de ani, 61% au fost bărbați, 72% au aparținut rasei galbene, 25% au aparținut rasei albe și 2% (8 pacienți) au aparținut rasei negre. 24%, 38% și 31% aveau VHB genotipul B, C și D. 21% au fost tratați anterior (tratament anterior cu antivirale orale, inclusiv entecavir (N = 41), lamivudină (N = 42), tenofovir disoproxil (N = 21) sau altele (N = 18)). La intrarea în studiu, ADN VHB plasmatic mediu a fost 5,8 log₁₀ UI/ml, valoarea serică medie a ALT a fost 94 U/l, iar 9% dintre pacienți aveau antecedente de ciroză.

În *Studiul 110*, pacienții cu AgHBe pozitiv netratați anterior, și cei tratați anterior, cu funcția hepatică compensată, au fost randomizați într-un raport de 2:1 pentru a li se administra tenofovir alafenamidă (25 mg; N = 581) o dată pe zi sau tenofovir disoproxil (245 mg; N = 292) o dată pe zi. Media de vârstă a fost 38 de ani, 64% au fost bărbați, 82% au aparținut rasei galbene, 17% au aparținut rasei albe și < 1% (5 pacienți) au aparținut rasei negre. 17%, 52% și 23% aveau VHB genotipul B, C și D. 26% au fost tratați anterior (tratament anterior cu antivirale orale, inclusiv adefovir (N = 42), entecavir (N = 117), lamivudină (N = 84), telbivudină (N = 25), tenofovir disoproxil (N = 70) sau altele (N = 17)). La intrarea în studiu, ADN VHB plasmatic mediu a fost 7,6 log₁₀ UI/ml, valoarea medie ALT serică a fost 120 U/l, iar 7% dintre pacienți aveau antecedente de ciroză.

Criteriul final primar de eficacitate în ambele studii a fost proporția de pacienți cu valori plasmatice ale ADN VHB sub 29 UI/ml în săptămâna 48. Tenofovir alafenamidă a întrunit criteriile de non-inferioritate la atingerea unei valori ADN VHB mai mică de 29 UI/ml, în comparație cu tenofovir disoproxil. Rezultatele tratamentului *Studiului 108* și *Studiului 110* până în săptămâna 48 sunt prezentate în Tabelul 3 și Tabelul 4.

Tabelul 3: Parametrii de eficacitate ADN VHB în săptămâna 48^a

	<i>Studiul 108 (AgHBe-Negativ)</i>		<i>Studiul 110 (AgHBe-Pozitiv)</i>	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
ADN VHB < 29 UI/ml	94%	93%	64%	67%
Diferența între tratamente ^b	1,8% (Î 95% = -3,6% până la 7,2%)		-3,6% (Î 95% = -9,8% până la 2,6%)	
ADN VHB ≥ 29 UI/ml	2%	3%	31%	30%
ADN VHB la intrarea în studiu < 7 log ₁₀ UI/ml ≥ 7 log ₁₀ UI/ml	96% (221/230) 85% (47/55)	92% (107/116) 96% (23/24)	N/A	N/A
ADN VHB la intrarea în studiu < 8 log ₁₀ UI/ml ≥ 8 log ₁₀ UI/ml	N/A	N/A	82% (254/309) 43% (117/272)	82% (123/150) 51% (72/142)
Netratați anterior cu nucleozide ^c	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	70% (156/223)
Tratați anterior cu nucleozide	93% (56/60)	93% (28/30)	50% (69/137)	57% (39/69)
Fără date virologice pentru săptămâna 48	4%	4%	5%	3%
Înteruperea medicamentului de studiu din cauza lipsei de eficacitate	0	0	< 1%	0
Înteruperea medicamentului de studiu din cauza EA sau decesului	1%	1%	1%	1%
Înteruperea medicamentului de studiu din alte motive ^d	2%	3%	3%	2%
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă urmând tratament cu medicamentul de studiu	< 1%	1%	< 1%	0

N/A = nu este cazul

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamidă

a Lipsă = eșec la analiză.

b Ajustat pe categorii de valori plasmatice ale ADN VHB la intrarea în studiu și straturile privind statutul tratamentului cu medicamente antivirale orale.

c Pacienții netratați cu nucleozide au fost tratați < 12 săptămâni cu medicamente antivirale orale, cu orice analog nucleozidic sau nucleotidic, inclusiv tenofovir disoproxil sau tenofovir alafenamidă.

d Include pacienții care au întrerupt din alte motive decât un efect advers (EA), deces sau absența sau pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierduți din monitorizare etc.

Tabelul 4: Parametri de eficacitate suplimentari în săptămâna 48^a

	<i>Studiul 108 (AgHBe-Negativ)</i>		<i>Studiul 110 (AgHBe-Pozitiv)</i>	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
ALT				
Valoare ALT normalizată (Laboratorul central) ^b	83%	75%	72%	67%
Valoare ALT normalizată (AASLD) ^c	50%	32%	45%	36%
Serologie				
Pierdere/seroconversia AgHBe ^d	N/A	N/A	14%/10%	12%/8%
Pierdere/seroconversia AgHBe	0/0	0/0	1%/1%	< 1%/0

N/A = nu se aplică

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamidă

a Lipsă = eșec la analiză.

b Populația utilizată pentru analiza valorii ALT normalizate a inclus doar pacienții cu valoarea ALT peste limita superioară a normalului (LSN) a intervalului laboratorului central la intrarea în studiu. LSN ale laboratorului central pentru ALT sunt următoarele: ≤ 43 U/l pentru bărbați cu vârsta între 18 și < 69 de ani și ≤ 35 U/l pentru bărbați ≥ 69 de ani; ≤ 34 U/l pentru femei cu vârsta între 18 și < 69 de ani și ≤ 32 U/l pentru femei ≥ 69 de ani.

- c Populația utilizată pentru analiza valorii ALT normalizate a inclus doar pacienții cu valoarea ALT peste LSN a criteriilor din 2016 ale Asociației Americane a Studiului bolii hepatice (American Association of the Study of Liver Diseases, AASLD) (> 30 U/l pentru bărbați și > 19 U/l pentru femei) la intrarea în studiu.
- d Populația utilizată pentru analiza serologică a inclus doar pacienții cu antigen (AgHBe) pozitiv și anticorpi (AcHBe) negativi sau lipsă la intrarea în studiu.

Experiența după 48 de săptămâni în Studiul 108 și Studiul 110

În săptămâna 96, supresia virală, precum și răspunsurile biochimice și serologice s-au menținut cu continuarea tratamentului cu tenofovir alafenamidă (vezi Tabelul 5).

Tabelul 5: ADN VHB și parametri de eficacitate suplimentari în săptămâna 96^a

	Studiul 108 (AgHBe-Negativ)		Studiul 110 (AgHBe-Pozitiv)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
ADN VHB < 29 UI/ml	90%	91%	73%	75%
ADN VHB la intrarea în studiu				
< 7 log ₁₀ UI/ml	90% (207/230)	91% (105/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ UI/ml	91% (50/55)	92% (22/24)		
ADN VHB la intrarea în studiu				
< 8 log ₁₀ UI/ml	N/A	N/A	84% (260/309)	81% (121/150)
≥ 8 log ₁₀ UI/ml			60% (163/272)	68% (97/142)
Netratați anterior cu nucleozide ^b	90% (203/225)	92% (101/110)	75% (331/444)	75% (168/223)
Tratați anterior cu nucleozide	90% (54/60)	87% (26/30)	67% (92/137)	72% (50/69)
ALT				
Valoare ALT normalizată (Laboratorul central) ^c	81%	71%	75%	68%
Valoare ALT normalizată (AASLD) ^d	50%	40%	52%	42%
Serologie				
Pierderea/seroconversia AgHBe ^e	N/A	N/A	22%/18%	18%/12%
Pierderea/seroconversia AgHBs	<1%/<1%	0/0	1%/1%	1%/0

N/A = nu se aplică

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamidă

a Lipsă = eșec la analiză.

b Pacienții netratați anterior au fost tratați < 12 săptămâni cu medicamente antivirale orale, cu orice analog nucleozidic sau nucleotidic, inclusiv tenofovir disoproxil sau tenofovir alafenamidă.

c Populația utilizată pentru analiza valorii ALT normalizate a inclus doar pacienții cu valoarea ALT peste LSN a intervalului laboratorului central la intrarea în studiu. LSN ale laboratorului central pentru ALT sunt următoarele: ≤ 43 U/l pentru bărbați cu vârsta între 18 și < 69 de ani și ≤ 35 U/l pentru bărbați ≥ 69 de ani; ≤ 34 U/l pentru femei cu vârsta între 18 și < 69 de ani și ≤ 32 U/l pentru femei ≥ 69 de ani.

d Populația utilizată pentru analiza valorii ALT normalizate a inclus doar pacienții cu valoarea ALT peste LSN a criteriilor din 2016 ale AASLD (> 30 U/l la bărbați și > 19 U/l la femei) la intrarea în studiu.

e Populația utilizată pentru analiza serologică a inclus doar pacienții cu antigen (AgHBe) pozitiv și anticorpi (AcHBe) negativi sau lipsă la intrarea în studiu.

Modificări ale citirilor densității minerale osoase în Studiul 108 și în Studiul 110

În ambele studii, tenofovir alafenamidă a fost asociat cu un procent mediu mai mic de scăderi ale DMO (așa cum a fost măsurată la nivelul șoldului și al coloanei vertebrale lombare prin analiza absorpțiometrică duală cu raze x [DXA]), în comparație cu tenofovir disoproxil, după 96 de săptămâni de tratament.

La pacienții care au rămas la tratamentul în regim orb după săptămâna 96, modificarea procentajului mediu al DMO pentru fiecare grup din săptămâna 144 a fost asemănător cu cel din săptămâna 96. În faza deschisă a ambelor studii, modificarea procentajului mediu al DMO de la săptămâna 96 până în săptămâna 144 la pacienții care au rămas la tratamentul cu tenofovir alafenamidă a fost de +0,4% la nivelul coloanei vertebrale lombare și de -0,3% la nivelul șoldului în totalitate, comparativ cu +2,0% la nivelul coloanei vertebrale lombare și +0,9% la nivelul șoldului în totalitate, la cei care au trecut de la tenofovir disoproxil la tenofovir alafenamidă în săptămâna 96.

Modificări ale citirilor funcției renale în Studiul 108 și în Studiul 110

În ambele studii, tenofovir alafenamidă a fost asociat cu modificări mai mici ale parametrilor siguranței renale (reduceri mediane mai mici ale valorii estimate a Cl_{Cr} cu ajutorul metodei Cockcroft-Gault și creșteri procentuale mediane mai mici ale proteinei transportoare de retinol din urină față de raportul creatininei și ale beta 2 microglobulinei din urină față de raportul creatininei), în comparație cu tenofovir disoproxil, după 96 de săptămâni de tratament (vezi și pct. 4.4).

La pacienții care au rămas la tratamentul în regim orb după săptămâna 96 în cadrul *studiilor 108 și 110*, modificările de la intrarea în studiu a valorilor parametrilor renali de laborator din fiecare grup în săptămâna 144 a fost asemănătoare cu cele din săptămâna 96. În faza deschisă a *studiilor 108 și 110*, modificarea medie (SD) a creatininei serice de la săptămâna 96 până în săptămâna 144 a fost de +0,002 (0,0924) mg/dl la cei care au rămas la tratamentul cu tenofovir alafenamidă, comparativ cu -0,018 (0,0691) mg/dl la cei care au trecut de la tenofovir disoproxil la tenofovir alafenamidă în săptămâna 96. În faza deschisă, modificarea mediană a RFGe de la săptămâna 96 până în săptămâna 144 a fost de -1,2 ml/minut la pacienții care au rămas la tratamentul cu tenofovir alafenamidă, comparativ cu +4,2 ml/minut la pacienții care au trecut de la tenofovir disoproxil la tenofovir alafenamidă în săptămâna 96.

Modificări ale profilului lipidic evidențiate prin teste de laborator în Studiul 108 și Studiul 110

În cadrul unei analize care coroborează rezultatele *Studiilor 108 și 110* au fost observate modificări ale valorilor medii ale parametrilor lipidici măsurați în repaus alimentar, de la momentul inițial al studiului până în săptămâna 96, în ambele grupuri de tratament. Pentru pacienții care au schimbat tratamentul cu tenofovir alafenamidă în regim deschis în săptămâna 96, în Tabelul 6 sunt prezentate modificările apărute față de momentul inițial al perioadei dublu-orb în cazul pacienților randomizați inițial la tenofovir alafenamidă și tenofovir disoproxil în săptămâna 96 și în săptămâna 144, cu privire la valorile colesterolului total, HDL-colesterolului, LDL-colesterolului, trigliceridelor și raportului dintre colesterolul total și HDL. În săptămâna 96, la finalul fazei dublu-orb, scăderile valorilor medii ale colesterolului total măsurate în repaus alimentar și HDL și creșterea LDL direct și trigliceridelor măsurate în repaus alimentar au fost observate în grupul de tratament cu tenofovir alafenamidă, în timp ce în grupul de tratament cu tenofovir disoproxil s-au observat reduceri ale valorilor medii pentru toți parametri.

În faza cu regim deschis a *Studiilor 108 și 110*, în care pacienții au schimbat tratamentul la tenofovir alafenamidă administrat în regim deschis în săptămâna 96, valorile parametrilor lipidici înregistrate în săptămâna 144 la pacienții care au continuat tratamentul cu tenofovir alafenamidă au fost similare cu cele din săptămâna 96, dar au fost observate creșteri ale valorilor medii ale colesterolului total, LDL direct, HDL și trigliceridelor măsurate în repaus alimentar la pacienții care au trecut de la tratamentul cu tenofovir disoproxil la tenofovir alafenamidă în săptămâna 96. În faza cu regim deschis, modificarea valorii medii (Q1, Q3) din săptămâna 96 până în săptămâna 144 a raportului dintre colesterolul total și HDL a fost de 0,0 (limite de referință: -0,2 și 0,4) la pacienții care au continuat tratamentul cu tenofovir alafenamidă, și de 0,2 (limite de referință: -0,2 și 0,6) la pacienții care au trecut de la tenofovir disoproxil la tenofovir alafenamidă în săptămâna 96.

Tabelul 6: Modificările valorilor medii ale profilului lipidic față de momentul inițial al perioadei dublu-orb, evidențiate prin teste de laborator în săptămânile 96 și 144, în cazul pacienților care au schimbat tratamentul pe tenofovir alafenamidă în regim deschis în săptămâna 96

	TAF-TAF (N = 360)		
	Momentul inițial al perioadei dublu-orb	Săptămâna 96	Săptămâna 144
	Valoarea medie (Q1, Q3) (în mg/dl)	Modificarea valorii medii (Q1, Q3) (în mg/dl)	Modificarea valorii medii (Q1, Q3) (în mg/dl)
Colesterol total (<i>à jeun</i>)	185 (166, 210)	0 (-18, 17)	0 (-16, 18)
HDL-colesterol (<i>à jeun</i>)	59 (49, 72)	-5 (-12, 1) ^a	-5 (-12, 2) ^b
LDL-colesterol (<i>à jeun</i>)	113 (95, 137)	6 (-8, 21) ^a	8 (-6, 24) ^b
Trigliceride (<i>à jeun</i>)	87 (67, 122)	8 (-12, 28) ^a	11 (-11, 40) ^b
Raportul dintre colesterolul total și 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)		
	Momentul inițial al perioadei dublu-orb	Săptămâna 96	Săptămâna 144
	Valoarea medie (Q1, Q3) (în mg/dl)	Modificarea valorii medii (Q1, Q3) (în mg/dl)	Modificarea valorii medii (Q1, Q3) (în mg/dl)
Colesterol total (<i>à jeun</i>)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1) ^a	1 (-17, 20)
HDL-colesterol (<i>à jeun</i>)	61 (49, 72)	-12 (-19, -3) ^a	-8 (-15, -1) ^b
LDL-colesterol (<i>à jeun</i>)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8) ^a	9 (-5, 26) ^b
Trigliceride (<i>à jeun</i>)	89 (69, 114)	-11 (-31, 11) ^a	14 (-10, 43) ^b
Raportul dintre colesterolul total și HDL	3,1 (2,5, 3,7)	0,2 (-0,1, 0,7) ^a	0,4 (0,0, 1,0) ^b

TAF = tenofovir alafenamidă

TDF = tenofovir disoproxil

a Valoarea *p* a fost calculată pentru modificarea de la momentul inițial al perioadei dublu-orb la săptămâna 96, pe baza testului Wilcoxon al rangurilor pereche, și a fost statistic semnificativă ($p < 0,001$).

b Valoarea *p* a fost calculată pentru modificarea de la momentul inițial al perioadei dublu-orb la săptămâna 144, pe baza testului Wilcoxon al rangurilor pereche, și a fost statistic semnificativă ($p < 0,001$).

Pacienți adulți cu supresie virusologică din Studiul 4018

Datele privind eficacitatea și siguranța tenofovir alafenamidă la adulții cu hepatita B cronică care prezintă supresie virusologică se bazează pe informațiile obținute după 48 de săptămâni într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ, *Studiul 4018*, (N = 243 cu tenofovir alafenamidă; N = 245 cu tenofovir disoproxil), inclusiv date de la pacienții care au participat la faza în regim deschis a *Studiului 4018* din Săptămâna 48 până în Săptămâna 96 (N = 235 au rămas la tenofovir alafenamidă [TAF-TAF]; N = 237 au trecut de la tenofovir disoproxil la tenofovir alafenamidă în Săptămâna 48 [TDF-TAF]).

În *Studiul 4018* au fost înrolați adulți cu hepatita B cronică ce prezintă supresie virusologică (N = 488), care urmaseră anterior un tratament de întreținere cu 245 mg tenofovir disoproxil, o dată pe zi, timp de cel puțin 12 luni, cu un nivel al ADN VHB < limita inferioară de cuantificare (LLOQ) conform evaluării efectuate la un laborator local, timp de cel puțin 12 săptămâni înainte de selecția pentru studiu, și ADN VHB < 20 UI/ml la momentul selecției pentru studiu. Pacienții au fost stratificați în funcție de statusul AgHBe (AgHBe pozitiv sau AgHBe negativ) și de vârstă (≥ 50 de ani sau < 50 de ani), și randomizați într-un raport de 1:1 fie pentru a schimba tratamentul cu 25 mg tenofovir alafenamidă (N = 243) fie pentru a rămâne pe tratamentul cu 245 mg tenofovir disoproxil o dată pe zi (N = 245). Media de vârstă a fost de 51 de ani (22% au avut vârsta ≥ 60 de ani), 71% au fost bărbați, 82% au fost de origine asiatică, 14% au fost de rasă albă, și 68% au avut AgHBe negativ. La momentul inițial al studiului, durata medie a tratamentului anterior cu tenofovir disoproxil a fost de 220 și de 224 de săptămâni în grupul de tratament cu tenofovir alafenamidă și, respectiv, în grupul de tratament cu tenofovir disoproxil. Tratamentul anterior cu antivirale a inclus, de asemenea, interferon (N = 63), lamivudină (N = 191), adefovir dipivoxil (N = 185), entecavir (N = 99), telbivudină (N = 48)

sau altele (N = 23). La momentul inițial al studiului, valoarea serică medie a ALT era de 27 U/l, valoarea medie a RFG calculată prin formula Cockcroft-Gault era de 90,5 ml/minut; 16% dintre pacienți prezentau ciroză în antecedente.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost proporția pacienților cu valori plasmatice ale ADN VHB ≥ 20 UI/ml în săptămâna 48 (conform evaluării realizate prin algoritmul modificat Snapshot al FDA SUA). Alte criterii finale de evaluare a eficacității au inclus proporția pacienților cu valori ADN VHB < 20 UI/ml, valoare serică a ALT normală și valoare serică a ALT normalizată, pierdere și seroconversie AgHBs și pierdere și seroconversie AgHBe. Tenofovir alafenamidă a fost non-inferior în ceea ce privește procentul de pacienți cu ADN VHB ≥ 20 UI/ml în săptămâna 48, în comparație cu tenofovir disoproxil, după evaluarea pe baza algoritmului modificat Snapshot al FDA SUA. Rezultatele privind tratamentul (ADN VHB < 20 UI/ml pe principiul lipsă = eșec la analiză) obținute în săptămâna 48 după o privire comparativă între grupurile de tratament au fost similare la nivelul subgrupurilor delimitate în funcție de vârstă, sex, rasă, status inițial al AgHBe și valoarea serică a ALT.

Rezultatele privind tratamentul obținute în *Studiul 4018* la momentul săptămânii 48 și săptămânii 96 sunt prezentate în Tabelul 7 și în Tabelul 8.

Tabelul 7: Parametrii de eficacitate ADN VHB în săptămâna 48^{a,b} și săptămâna 96^{b,c}

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	Săptămâna 48		Săptămâna 96	
ADN VHB ≥ 20 UI/ml^{b,d}	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Diferență între tratamente ^e	0,0% (95% CI = -1,9% până la 2,0%)		0,0% (Î 95% = -1,9% până la 1,9%)	
ADN VHB < 20 UI/ml	234 (96,3%)	236 (96,3%)	230 (94,7%)	230 (93,9%)
Diferență între tratamente ^e	0,0% (95% CI = -3,7% până la 3,7%)		0,9% (Î 95% = -3,5% până la 5,2%)	
Fără date virusologice	8 (3,3%)	8 (3,3%)	12 (4,9%)	14 (5,7%)
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza EA sau din cauza decesului, și ultima valoare disponibilă a ADN VHB < 20 UI/ml	2 (0,8%)	0	3 (1,2%)	1 (0,4%)
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive ^f și ultima valoare disponibilă a ADN VHB < 20 UI/ml	6 (2,5%)	8 (3,3%)	7 (2,9%)	11 (4,5%)
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă urmând tratament cu medicamentul de studiu	0	0	2 (0,8%)	2 (0,8%)

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamidă

a Intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 s-a încadrat între Ziua 295 și 378 (inclusiv).

b Determinare prin algoritmul modificat snapshot definit de FDA SUA.

c Faza în regim deschis, intervalul de evaluare pentru Săptămâna 96 se încadrează între Ziua 589 și 840 (inclusiv).

d Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza lipsei de eficacitate.

e Ajustare în funcție de grupurile de vârstă la momentul inițial (< 50 , ≥ 50 de ani) și de statusul AgHBe inițial.

f Sunt incluși pacienții care au întrerupt tratamentul din alte motive decât EA, deces sau lipsa eficacității, de exemplu, și-au retras consimțământul, au fost pierduți din urmărire etc.

Tabelul 8: Alți parametri de evaluare a eficacității în săptămâna 48^a și săptămâna 96^a

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	Săptămâna 48		Săptămâna 96	
ALT				
Valoare ALT normală (laborator central)	89%	85%	88%	91%
Valoare ALT normală (AASLD)	79%	75%	81%	87%
Valoare ALT normalizată (laborator central) ^{b,c,d}	50%	37%	56%	79%
Valoare ALT normalizată (AASLD) ^{e,f,g}	50%	26%	56%	74%
Serologie				
Pierdere/seroconversia AgHBe ^h	8% / 3%	6% / 0	18% / 5%	9% / 3%
Pierdere/seroconversia AgHBs	0 / 0	2% / 0	2% / 1%	2% / < 1%

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamidă

a Lipsă = eșec la analiză

b Populația utilizată pentru analiza valorii ALT normalizate a inclus doar pacienții cu valoarea ALT peste limita superioară a normalului (LSN) în intervalul de referință al laboratorului central (> 43 U/l bărbați cu vârsta între 18 și < 69 de ani, și > 35 U/l bărbați cu vârsta ≥ 69 de ani; > 34 U/l femei cu vârsta între 18 și < 69 de ani, și > 32 U/l femei cu vârsta ≥ 69 de ani) la intrarea în studiu.

c Proporția pacienților în săptămâna 48: TAF, 16/32; TDF, 7/19.

d Proporția pacienților în săptămâna 96: TAF, 18/32; TDF, 15/19.

e Populația utilizată pentru analiza valorii ALT normalizate a inclus doar pacienții cu valoarea ALT peste LSN a criteriilor din 2018 ale Asociației Americane a Studiului bolii hepatice (American Association of the Study of Liver Diseases, AASLD) (35 U/l pentru bărbați și 25 U/l pentru femei) la momentul inițial al studiului.

f Proporția pacienților în săptămâna 48: TAF, 26/52; TDF, 14/53.

g Proporția pacienților în săptămâna 96: TAF, 29/52; TDF, 39/53.

h Populația utilizată pentru analiza serologică a inclus doar pacienții cu antigen (AgHBe) pozitiv și anticorpi (AcHBe) negativi sau lipsă la momentul inițial al studiului.

Modificări ale densității minerale osoase în Studiul 4018

Modificarea procentuală a valorilor medii ale DMO de la momentul inițial până în săptămâna 48, evaluată prin analiza DXA, a fost +1,7% în cazul tenofovir alafenamidă, comparativ cu -0,1% în cazul tenofovir disoproxil la nivelul coloanei vertebrale lombare, și +0,7%, comparativ cu -0,5% la nivelul șoldului în totalitate. Reduceri ale DMO cu mai mult de 3% la nivelul coloanei vertebrale lombare au fost evidențiate la 4% dintre pacienții tratați cu tenofovir alafenamidă și la 17% dintre pacienții tratați cu tenofovir disoproxil în săptămâna 48. Reduceri ale DMO cu mai mult de 3% la nivelul șoldului în totalitate au fost evidențiate la 2% dintre pacienții tratați cu tenofovir alafenamidă și la 12% dintre pacienții tratați cu tenofovir disoproxil în săptămâna 48.

În faza în regim deschis, modificarea procentuală medie a DMO de la momentul inițial până în săptămâna 96 la pacienții care au rămas la tratamentul cu tenofovir alafenamidă a fost de +2,3% la nivelul coloanei lombare și de +1,2% la nivelul șoldului total, comparativ cu +1,7% la nivelul coloanei lombare și +0,2% la nivelul șoldului total la persoanele care au trecut de la tenofovir disoproxil la tenofovir alafenamidă în săptămâna 48.

Modificări ale valorilor testelor renale de laborator în Studiul 4018

Modificarea medie a RFG_e calculată prin metoda Cockcroft-Gault, de la momentul inițial al studiului până în săptămâna 48, a fost +2,2 ml pe minut în grupul cu tenofovir alafenamidă și -1,7 ml pe minut la pacienții tratați cu tenofovir disoproxil. În săptămâna 48, s-a observat o creștere a valorii medii a creatininei serice față de momentul inițial, în rândul pacienților randomizați pentru a continua tratamentul cu tenofovir disoproxil (0,01 mg/dl) comparativ cu o scădere medie față de momentul inițial la pacienții care au schimbat tratamentul pe tenofovir alafenamidă (0,01 mg/dl).

În faza în regim deschis, modificarea medie a RFGe de la momentul inițial până în săptămâna 96 a fost de 1,6 ml/minut la pacienții care au rămas la tenofovir alafenamidă, comparativ cu +0,5 ml/minut la pacienții care au trecut de la tenofovir disoproxil la tenofovir alafenamidă în săptămâna 48. Modificarea medie a creatininei serice de la momentul inițial până în săptămâna 96 a fost de -0,02 mg/dl la cei care au rămas la tenofovir alafenamidă, comparativ cu -0,01 mg/dl la cei care au trecut de la tenofovir disoproxil la tenofovir alafenamidă în săptămâna 48.

Modificări ale profilului lipidic evidențiate prin teste de laborator în Studiul 4018

În Tabelul 9 sunt prezentate modificările de la momentul inițial în regim dublu orb până în săptămâna 48 și săptămâna 96 ale valorilor colesterolului total, HDL-colesterolului, LDL-colesterolului, trigliceridelor și raportului dintre colesterolul total și HDL.

Tabelul 9: Modificările valorilor medii ale profilului lipidic evidențiate prin teste de laborator la momentul săptămânii 48 și săptămânii 96

	TAF (N = 236)	TAF (N = 226)	TAF-TAF (N = 220)	TDF (N = 230)	TDF (N = 222)	TDF-TAF (N = 219)
	Momentul inițial	Săptămâna 48	Săptămâna 96	Momentul inițial	Săptămâna 48	Săptămâna 96
	(Q1, Q3) (în mg/dl)	Modificarea valorii medii ^a (Q1, Q3) (în mg/dl)	Modificarea valorii medii (Q1, Q3) (în mg/dl)	(Q1, Q3) (în mg/dl)	Modificarea valorii medii ^a (Q1, Q3) (în mg/dl)	Modificarea valorii medii (Q1, Q3) (în mg/dl)
Colesterol total (<i>à jeun</i>)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
HDL-colesterol (<i>à jeun</i>)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
LDL-colesterol (<i>à jeun</i>)	102 (87, 123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Trigliceride (<i>à jeun</i>) ^b	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Raportul dintre colesterolul total și HDL	3,4 (2,9, 4,2)	0,2 (-0,1, 0,5)	0,0 (-0,3, 0,3)	3,4 (2,9, 4,2)	0,0 (-0,3, 0,3)	0,0 (-0,3, 0,3)

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamidă

a Valoarea p a fost calculată pentru diferența dintre grupul cu TAF și grupul cu TDF în săptămâna 48, pe baza testului Wilcoxon al rangurilor nepereche, și a fost statistic semnificativă ($p < 0,001$) din perspectiva modificării față de momentul inițial a valorilor medii (Q1, Q3) ale colesterolului total, HDL-colesterolului, LDL-colesterolului, trigliceridelor și raportului dintre colesterolul total și HDL.

b Numărul de pacienți pentru trigliceride (*à jeun*) pentru grupul TAF a fost N = 235 la momentul inițial, N = 225 în Săptămâna 48 și N = 218 în grupul TAF-TAF în Săptămâna 96.

Insuficiență renală și/sau hepatică Studiul 4035

Studiul 4035 a fost un studiu clinic în regim deschis pentru a evalua eficacitatea și siguranța trecerii de la o schemă de tratament cu un alt medicament antiviral la una cu tenofovir alafenamidă la pacienți infectați cu VHB, cu supresie virusologică. Partea A a studiului a inclus pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă (RFGe între 15 și 59 ml/minut, determinată prin metoda Cockcroft-Gault; Cohorta 1, N = 78) sau BRSF (RFGe < 15 ml/minut determinată prin metoda Cockcroft-Gault) cu hemodializă (Cohorta 2, N = 15). Partea B a studiului a inclus pacienți (N = 31) cu insuficiență hepatică moderată sau severă (Clasa B sau C Child-Pugh la selecție sau un istoric de scor CPT ≥ 7 , cu orice scor CPT ≤ 12 la selecție).

Criteriul principal de evaluare a fost proporția de pacienți cu ADN VHB < 20 IU/ml în săptămâna 24. Criteriile secundare de evaluare privind eficacitatea din săptămânile 24 și 96 au inclus proporția de pacienți cu ADN VHB < 20 IU/ml și ținta detectată/nedetectată (mai exact, < LLOD), proporția de pacienți cu răspuns biochimic (ALT normal și ALT normalizat), proporția de pacienți cu răspuns serologic (pierdere AgHBe și seroconversie la anti-HBe și pierdere AgHBe și seroconversie la anti-

HBe la pacienții cu AgHBe pozitiv) și modificarea scorurilor de la valoarea inițială a CPT și modelul pentru boli hepatice în stadiu terminal (MELD) pentru pacienții cu insuficiență hepatică în Partea B.

Pacienți adulți cu insuficiență renală în Studiul 4035, Partea A

La intrarea în studiu, 98% (91/93) din pacienții din Partea A au avut ADN VHB < 20 IU/ml și 66% (61/93) au avut un nivel ADN VHB nedetectabil. Vârsta medie a fost de 65 de ani, 74% au fost bărbați, 77% au fost de origine asiatică, 16% au fost de rasă albă și 83% au avut AgHBe negativ. Cele mai frecvent utilizate antivirale cu administrare orală ca medicament VHB au fost tenofovir disoproxil (N = 58), lamivudină (N = 46), adefovir dipivoxil (N = 46) și entecavir (N = 43). La intrarea în studiu, 97% și respectiv 95% dintre pacienți au prezentat valori serice ale ALT ≤ LSN conform criteriilor de laborator centrale și a criteriilor din 2018 ale AASLD; valoarea medie a RFG_e calculată prin formula Cockcroft-Gault era de 43,7 ml/min (45,7 ml/min în Cohorta 1 și 7,32 ml/min în Cohorta 2); 34% dintre pacienți prezentau istoric de ciroză.

Rezultatele privind tratamentul obținute în *Studiul 4035* Partea A la momentul săptămânilor 24 și 96 sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10: Parametrii de eficacitate pentru pacienții cu insuficiență renală în săptămânile 24 și 96

	Cohorta 1 ^a (N=78)		Cohorta 2 ^b (N= 15)		Total (N=93)	
	Săptămâna 24	Săptămâna 96	Săptămâna 24	Săptămâna 96	Săptămâna 24	Săptămâna 96 ^d
ADN VHB^c						
ADN VHB < 20 IU/ml	76/78 (97,4%)	65/78 (83,3%)	15/15 (100,0%)	13/15 (86,7%)	91/93 (97,8%)	78/93 (83,9%)
ALT^c						
Valoare ALT normală (Laboratorul central)	72/78 (92,3%)	64/78 (82,1%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	86/93 (92,5%)	77/93 (82,8%)
Valoare ALT normală (AASLD) ^e	68/78 (87,2%)	58/78 (74,4%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	82/93 (88,2%)	71/93 (76,3%)

a. Partea A Cohorta 1 include pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă

b. Partea A Cohorta 2 include pacienți cu BRSF pe hemodializă

c. Lipsă = eșec la analiză

d. Numitorul include 12 pacienți (11 pentru Cohorta 1 și 1 pentru Cohorta 2) care au întrerupt prematur medicamentul de studiu

e. Criteriile din 2018 ale Asociației Americane a Studiului bolilor hepatice (American Association of the Study of Liver Diseases, AASLD)

Pacienți adulți cu insuficiență hepatică în Studiul 4035, Partea B

La intrarea în studiu, 100% (31/31) din pacienții din Partea B au avut ADN VHB inițial < 20 IU/ml și 65% (20/31) au avut un nivel ADN VHB nedetectabil. Vârsta medie a fost de 57 de ani (19% ≥ 65 ani), 68% au fost bărbați, 81% au fost de origine asiatică, 13% au fost de rasă albă și 90% au avut AgHBe negativ. Cele mai frecvent utilizate antivirale cu administrare orală ca medicament VHB au fost tenofovir disoproxil (N = 21), lamivudină (N = 14), entecavir (N = 14) și adefovir dipivoxil (N = 10). La intrarea în studiu, 87% și respectiv 68% dintre pacienți au prezentat valori serice ale ALT ≤ LSN conform criteriilor de laborator centrale și a criteriilor din 2018 ale AASLD; valoarea medie a RFG_e calculată prin formula Cockcroft-Gault era de 98,5 ml/min; 97% dintre pacienți prezentau istoric de ciroză, scorul mediu (intervalul) CPT era 6 (5–10), iar scorul mediu (intervalul) MELD era 10 (6–17).

Rezultatele privind tratamentul obținute în *Studiul 4035* Partea B la momentul săptămânilor 24 și 96 sunt prezentate în Tabelul 11.

Tabelul 11: Parametrii de eficacitate pentru pacienții cu insuficiență hepatică în săptămânile 24 și 96

	Partea B (N=31)	
	Săptămâna 24	Săptămâna 96 ^b
ADN VHB^a		
ADN VHB < 20 IU/ml	31/31 (100,0%)	24/31 (77,4%)
ALT^a		
Valoare ALT normală (Laboratorul central)	26/31 (83,9%)	22/31 (71,0%)
Valoare ALT normală (AASLD) ^c	25/31 (80,6%)	18/31 (58,1%)
Scorul CPT și MELD		
Modificare medie față de valoarea inițială în scorul CPT (SD)	0 (1,1)	0 (1,2)
Modificare medie față de valoarea inițială în scorul MELD (SD)	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;

MELD = Model pentru boli hepatice în stadiu terminal

a. Lipsă = eșec la analiză

b. Numitorul include 6 pacienți care au întrerupt prematur medicamentul de studiu

c. Criteriile din 2018 ale Asociației Americane a Studiului bolilor hepatice (American Association of the Study of Liver Diseases, AASLD)

Modificări ale testelor de laborator pentru lipide Studiul 4035

Creșterile mici ale valorilor medii față de valorile inițiale din săptămâna 24 și săptămâna 96 privind colesterolul total, HDL, LDL, trigliceride și raportul dintre colesterolul total și HDL în rândul pacienților cu insuficiență renală sau hepatică sunt similare când se compară cu rezultatele observate din alte studii care implică trecerea la tenofovir alafenamidă (vezi pct. 5.1 pentru *Studiile 108, 110 și 4018*), în timp ce scăderea față de valoarea inițială privind colesterolul total, LDL, trigliceridele și raportul dintre colesterolul total și HDL au fost observate la pacienții cu BRSF care efectuează hemodializă în săptămâna 24 și săptămâna 96.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța pentru tenofovir alafenamidă au fost evaluate în *Studiul 1092*, un studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, efectuat la pacienți cu VHB care nu au urmat un tratament anterior și la pacienți tratați anterior, cu vârsta între 12 și < 18 ani cu greutatea ≥ 35 kg (cohorta 1; tenofovir alafenamidă N=47, placebo N=23) și cu vârsta între 6 și < 12 ani cu greutatea ≥ 25 kg (cohorta 2 grupul 1; tenofovir alafenamidă N=12, placebo N=6). Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra tenofovir alafenamidă sau placebo pentru corespondență o dată pe zi. Datele demografice de la momentul inițial al studiului și caracteristicile bolii VHB au fost comparabile între cele două brațe de tratament; 58% au fost bărbați, 66% au fost de origine asiatică și 25% au fost de rasă albă. 7%, 23%, 24% și 44% aveau genotip VHB A, B, C și respectiv D. Per total, 99% au fost AgHBe pozitiv. La momentul inițial, ADN VHB median a fost 8,1 \log_{10} UI/ml, valoarea medie ALT a fost 107 U/l, AgHBs median a fost 4,5 \log_{10} UI/ml. Tratamentul anterior a inclus antivirale orale (23%), inclusiv entecavir (N=10), lamivudină (N=12) și tenofovir disoproxil (N=3) și/sau interferon (15%). După ce li s-a administrat tratamentul dublu orb timp de 24 de săptămâni (fie tenofovir alafenamidă, fie placebo), pacienții au trecut fără nicio întrerupere a tratamentului la tenofovir alafenamidă în regim deschis.

Criteriul final principal de eficacitate a fost proporția de pacienți cu valori plasmatice ale ADN VHB < 20 UI/ml în săptămâna 24. Criteriile suplimentare de eficacitate au inclus modificări, față de momentul inițial al studiului, ale ADN VHB și ALT, normalizarea ALT, pierderea și seroconversia AgHBe și pierderea și seroconversia AgHBs.

Rezultatele tratamentului *Studiului 1092* în săptămâna 24 și săptămâna 48 sunt prezentate în Tabelul 12 și Tabelul 13.

Tabelul 12: Parametri de eficacitate pentru pacienții copii și adolescenți în Săptămâna 24

	TAF			Placebo		
	Cohorta 1 (N=47)	Cohorta 2 Grupul 1 (N=12)	Total (N=59)	Cohorta 1 (N=23)	Cohorta 2 Grupul 1 (N=6)	Total (N=29)
ADN VHB						
ADN VHB < 20 UI/ml ^a	10/47 (21%)	1/12 (8%)	11/59 (19%)	0/23 (0%)	0/6 (0%)	0/29 (0%)
Modificare medie (SD) față de momentul inițial a ADN VHB (log ₁₀ UI/ml)	-5,04 (1,544)	-4,76 (1,466)	-4,98 (1,520)	-0,13 (0,689)	0,00 (0,346)	-0,10 (0,636)
Valoare ALT						
Modificare mediană (Q1, Q3) față de momentul inițial a ALT (U/l)	-32,0 (-63,0, -13,0)	-29,0 (-81,0, -5,5)	-32,0 (-65,0, -7,0)	1,0 (-10,0, 25,0)	-12,0 (-22,0, -2,0)	-2,5 (-15,0, 22,0)
Valoare ALT normalizată (laboratorul central) ^{a,b}	28/42 (67%)	7/10 (70%)	35/52 (67%)	1/21 (5%)	0/6	1/27 (4%)
Valoare ALT normalizată (AASLD) ^{a,c,d}	20/46 (44%)	5/10 (50%)	25/56 (45%)	0/22	0/6	0/28 (0%)
Serologie^e						
Pierdere și seroconversie AgHBe ^{a,f}	3/46 (7%)	1/12 (8%)	4/58 (7%)	1/23 (4%)	0/6 (0%)	1/29 (3%)

TAF = tenofovir alafenamidă

a. Lipsă = eșec la analiză

b. Populația utilizată pentru analiza valorii ALT normalizate a inclus doar pacienții cu valoarea ALT peste LSN în intervalul de referință al laboratorului central la momentul inițial al studiului. LSN ale laboratorului central pentru ALT sunt următoarele: 34 U/l pentru pacienți de sex feminin cu vârsta de 2 ani și peste sau pacienți de sex masculin cu vârsta 1-9 ani și 43 U/l pentru pacienți de sex masculin cu vârsta de peste 9 ani.

c. Populația utilizată pentru analiza valorii ALT normalizate a inclus doar pacienții cu valoarea ALT peste LSN a criteriilor AASLD (30 U/l pentru bărbați și femei la intervalul pentru participanții copii și adolescenți) la momentul inițial al studiului.

d. Criteriile Asociației Americane a Studiului bolii hepatice (American Association of the Study of Liver Diseases, AASLD)

e. Niciun pacient din oricare dintre cele două grupuri nu a avut pierdere sau seroconversie AgHBs în săptămâna 24.

f. Populația utilizată pentru analiza serologică a inclus doar pacienții cu antigen (AgHBe) pozitiv și anticorpi (AcHBe) negativi sau lipsă la momentul inițial al studiului.

Tabelul 13: Parametri de eficacitate pentru pacienții copii și adolescenți în săptămâna 48

	TAF			Trecerea de la placebo la TAF		
	Cohorta 1 (N=47)	Cohorta 2 Grupul 1 (N=12)	Total (N=59)	Cohorta 1 (N=23)	Cohorta 2 Grupul 1 (N=6)	Total (N=29)
ADN VHB						
ADN VHB < 20 UI/ml ^a	19/47 (40%)	3/12 (25%)	22/59 (37%)	5/23 (22%)	1/6 (17%)	6/29 (21%)
Modificare medie (SD) față de momentul inițial a ADN VHB (log ₁₀ UI/ml)	-5,65 (1,779)	-5,88 (0,861)	-5,70 (1,626)	-5,06 (1,703)	-4,16 (2,445)	-4,88 (1,867)
Valoare ALT						
Modificare mediană (Q1, Q3) față de momentul inițial a ALT (U/l)	-38,0 (-70,0, -12,0)	-30,0 (-82,0, -2,5)	-37,0 (-70,0, -8,0)	-26,0 (-55,0, -9,0)	-30,5 (-53,0, -12,0)	-26 (-54,0, -12,0)
Valoare ALT normalizată (laboratorul central) ^{a,b}	33/42 (79%)	7/10 (70%)	40/52 (77%)	13/21 (62%)	4/6 (67%)	17/27 (63%)
Valoare ALT normalizată (AASLD) ^{a,c,d}	25/46 (54%)	5/10 (50%)	30/56 (54%)	9/22 (41%)	2/6 (33%)	11/28 (39%)
Serologie^e						
Pierdere și seroconversie AgHBe ^{a,f}	7/46 (15%)	3/12 (25%)	10/58 (17%)	2/23 (9%)	0/6 (0%)	2/29 (7%)

TAF = tenofovir alafenamidă

a. Lipsă = eșec la analiză

b. Populația utilizată pentru analiza valorii ALT normalizate a inclus doar pacienții cu valoarea ALT peste LSN în intervalul de referință al laboratorului central la momentul inițial al studiului. LSN ale laboratorului central pentru ALT sunt următoarele: 34 U/l pentru pacienți de sex feminin cu vârsta de 2 ani și peste sau pacienți de sex masculin cu vârsta 1-9 ani și 43 U/l pentru pacienți de sex masculin cu vârsta de peste 9 ani.

c. Populația utilizată pentru analiza valorii ALT normalizate a inclus doar pacienții cu valoarea ALT peste LSN a criteriilor AASLD (30 U/l pentru bărbați și femei la intervalul pentru participanții copii și adolescenți) la momentul inițial al studiului.

d. Criteriile Asociației Americane a Studiului bolii hepatice (American Association of the Study of Liver Diseases, AASLD)

e. Niciun pacient din oricare dintre cele două grupuri nu a avut pierdere sau seroconversie AgHBs în Săptămâna 48.

f. Populația utilizată pentru analiza serologică a inclus doar pacienții cu antigen (AgHBe) pozitiv și anticorpi (AcHBe) negativi sau lipsă la momentul inițial al studiului

Modificări ale densității minerale osoase în Studiul 1092

În rândul pacienților tratați cu tenofovir alafenamidă și care au administrat placebo, creșterea procentuală medie a DMO între momentul inițial al studiului și săptămâna 24 a fost +1,6% (N=48) și +1,9% (N=23) pentru coloana vertebrală lombară și respectiv +1,9% (N=50) și +2,0% (N=23) pentru întregul corp. În săptămâna 24, modificările medii ale scorurilor Z DMO față de momentul inițial al studiului au fost +0,01 și -0,07 pentru coloana vertebrală lombară și -0,04 și -0,04 pentru întregul corp, pentru grupurile cu tenofovir alafenamidă și respectiv placebo.

În faza deschisă, creșterea procentuală medie a DMO între momentul inițial al studiului și săptămâna 48 pentru coloana vertebrală lombară și întregul corp a fost +3,8% (N=52) și +3,0% (N=54) la pacienții care au rămas pe tenofovir alafenamidă, comparativ cu +2,8% (N=27) și respectiv +3,7% (N=27) la cei care au trecut de la placebo la tenofovir alafenamidă în săptămâna 24. În săptămâna 48, modificările medii ale scorurilor Z DMO față de momentul inițial al studiului pentru coloana vertebrală lombară și întregul corp au fost -0,05 și -0,15 pentru pacienții care au rămas pe tenofovir alafenamidă comparativ cu -0,12 și respectiv -0,07 pentru cei care au trecut pe tenofovir alafenamidă.

Scăderile DMO de 4% sau mai mari la nivelul coloanei vertebrale lombare și a întregului corp în săptămâna 24 și săptămâna 48 sunt prezentate în Tabelul 14.

Tabelul 14: Scăderi ale densității minerale osoase de 4% sau mai mari la pacienți copii și adolescenți în săptămânile 24 și 48 (set de analiză DXA pentru întregul corp/coloana vertebrală lombară)

	TAF			Trecere de la placebo la TAF în săptămâna 24		
	Cohorta 1 (N=44 ^a)	Cohorta 2 Grupul 1 (N=12)	Total (N=56)	Cohorta 1 (N=21)	Cohorta 2 Grupul 1 (N=6)	Total (N=27)
Săptămâna 24						
Scădere de cel puțin 4% pentru întregul corp ^b	0/39	1/11 (9,1%)	1/50 (2,0%)	0/18	0/5	0/23
Scădere de cel puțin 4% pentru coloana vertebrală lombară ^c	0/37	3/11 (27,3%)	3/48 (6,3%)	0/18	0/5	0/23
Săptămâna 48						
Scădere de cel puțin 4% pentru întregul corp ^b	1/42 (2,4%)	0/12	1/54 (1,9%)	1/21 (4,8%)	0/6	1/27 (3,7%)
Scădere de cel puțin 4% pentru coloana vertebrală lombară ^c	0/40	2/12 (16,7%)	2/52 (3,8%)	0/21	1/6 (16,7%)	1/27 (3,7%)

TAF = tenofovir alafenamidă

Numitorul reprezintă numărul de pacienți pentru care nu lipsesc valori ulterioare momentului inițial.

- N=42 pentru setul de analiză DXA pentru coloana vertebrală lombară din Cohorta 1, grupul TAF.
- Au fost incluși în setul de analiză DXA pentru întregul corp numai pacienții care aveau disponibile, la momentul inițial al studiului, valorile densității minerale osoase pentru întregul corp.
- Au fost incluși în setul de analiză DXA pentru coloana vertebrală lombară numai pacienții care aveau disponibile, la momentul inițial al studiului, valorile densității minerale osoase pentru coloana vertebrală lombară.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală de tenofovir alafenamidă în condiții de lipsă de aport alimentar la pacienții adulți cu hepatită B cronică, concentrațiile plasmatice maxime de tenofovir alafenamidă au fost observate la aproximativ 0,48 ore după administrare. Pe baza analizei de farmacocinetică populațională de fază 3 la pacienți cu hepatita B cronică, media ASC_{0-24} la starea de echilibru pentru tenofovir alafenamidă (N = 698), și tenofovir (N = 856) a fost de 0,22 $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ și respectiv 0,32 $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$. C_{max} la starea de echilibru pentru tenofovir alafenamidă și tenofovir a fost de 0,18 și, respectiv, 0,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$. În comparație cu administrarea în condiții de lipsă de aport alimentar, administrarea unei singure doze de tenofovir alafenamidă cu o masă cu conținut bogat de grăsimi a dus la o creștere cu 65% a expunerii la tenofovir alafenamidă.

Distribuție

Legarea tenofovir alafenamidă de proteinele plasmatice umane în probele recoltate în timpul studiilor clinice a fost de aproximativ 80%. Legarea tenofovirului de proteinele plasmatice umane este mai mică de 0,7% și nu este proporțională cu concentrația, pentru concentrații plasmatice cuprinse între 0,01 și 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Metabolizare

Metabolizarea constituie o cale majoră de eliminare a tenofovir alafenamidă la om, reprezentând > 80% dintr-o doză administrată oral. Studiile *in vitro* au demonstrat că tenofovir alafenamidă este metabolizat în tenofovir (metabolitul principal) prin intermediul carboxilesterazei-1 la nivelul hepatocitelor; și prin intermediul catepsinei A la nivelul celulelor mononucleare din sângele periferic

(CMSP) și al macrofagelor. *In vivo*, tenofovir alafenamidă este hidrolizat în interiorul celulelor pentru a forma tenofovir (metabolitul principal) care este fosforilat în metabolitul activ, tenofovir difosfat.

In vitro, tenofovir alafenamidă nu este metabolizat de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6. Tenofovir alafenamidă este metabolizat minim de CYP3A4.

Eliminare

Excreția renală a tenofovir alafenamidă intact este o cale minoră, cu < 1% din doză eliminată în urină. Tenofovir alafenamidă este eliminat în principal după metabolizarea în tenofovir. Tenofovir alafenamidă și tenofovir au un timp median de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 0,51 și, respectiv, 32,37 ore. Tenofovirul este eliminat din organism prin intermediul rinichilor, atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară activă.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerile la tenofovir alafenamidă sunt proporționale cu doza, pentru dozele cuprinse între 8 și 125 mg.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Vârsta, sexul și etnia

Nu s-au identificat diferențe relevante clinic în farmacocinetică în funcție de vârstă sau etnie. Diferențele în farmacocinetică în funcție de sex nu au fost considerate relevante clinic.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, concentrațiile plasmatice totale de tenofovir alafenamidă și tenofovir sunt mai mici decât cele observate la pacienții cu funcție hepatică normală. Atunci când sunt corectate pentru legarea la proteină, concentrațiile plasmatice de tenofovir alafenamidă fără legare (liber) în caz de insuficiență hepatică severă și funcție hepatică normală sunt similare.

Insuficiență renală

În studiile cu tenofovir alafenamidă nu s-au observat diferențe relevante clinic ale farmacocineticii tenofovir alafenamidă sau tenofovir între pacienții sănătoși și pacienții cu insuficiență renală severă (Cl_{Cr} estimat > 15 ml/minut, dar < 30 ml/minut) (Tabelul 15).

Expunerile la tenofovir la pacienți cu BRSF (clearance-ul estimat al creatininei < 15 ml/minut) care efectuează cronic hemodializă, tratați cu tenofovir alafenamidă (N = 5) au fost în mod semnificativ mai mari decât la pacienții cu funcție renală normală (Tabelul 15). Nu au fost observate diferențe relevante clinic în farmacocinetica tenofovir alafenamidă la pacienții cu BRSF care efectuează cronic hemodializă, în comparație cu cei cu funcție renală normală.

Tabelul 15: Farmacocinetica tenofovir alafenamidă și a metabolitului său tenofovir la pacienți cu insuficiență renală, în comparație cu pacienții cu funcție renală normală

Clearance-ul estimat al creatininei ^a	ASC (mcg•ora pe ml) Media (CV%)		
	Funcție renală normală ≥ 90 ml pe minut (N = 13) ^b	Insuficiență renală severă 15–29 ml pe minut (N = 14) ^b	BRSF cu hemodializă < 15 ml pe minut (N = 5) ^c
Tenofovir alafenamidă	0,27 (49,2) ^d	0,51 (47,3) ^d	0,30 (26,7) ^e
Tenofovir	0,34 (27,2) ^d	2,07 (47,1) ^d	18,8 (30,4) ^f

CV = coeficient de variație

a Prin metoda Cockcroft-Gault.

b FC evaluată pe baza unei doze unice de tenofovir alafenamidă 25 mg la pacienți cu funcție renală normală și la pacienți cu insuficiență renală severă în Studiul GS-US-120-0108.

c FC evaluată înaintea hemodializei, după administrarea de tenofovir alafenamidă 25 mg în doze repetate la 5 pacienți infectați cu VHB în Studiul GS-US-320-4035. Acești pacienți au avut o RFGe medie la momentul inițial de 7,2 ml/minut (interval 4,8 până la 12,0) măsurată prin metoda Cockcroft-Gault.

d ASC_{inf}.

e ASC_{ult}.

f ASC_{tau}.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica la starea de echilibru, pentru tenofovir alafenamidă și metabolitul acestuia tenofovir, a fost evaluată la copiii și adolescenții infectați cu VHB cu vârste între 12 și < 18 ani cu greutatea ≥ 35 kg și cu vârste între 6 și < 12 ani cu greutatea ≥ 25 kg (Tabelul 16).

Tabelul 16: Farmacocinetica pentru tenofovir alafenamidă și metabolitul acestuia tenofovir la copiii și adolescenții cu vârste între 6 și < 18 ani și la adulți

Medie parametru (CV%)	6 până la < 12 ani, cu greutatea ≥ 25 kg ^a		12 până la < 18 ani, cu greutatea ≥ 35 kg ^a		Adulți ^b	
	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir
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)
ASC _{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)	NA	0,010 (29,5)	NA	0,009 (25,6)	NA	0,011 (33,0)

CV = coeficient de variație; TAF= tenofovir alafenamidă; NA = nu se aplică

a. Parametri derivați din farmacocinetica populațională din Studiul 1092 (vârste între 6 și < 12 ani cu greutate ≥ 25 kg, N=12; vârste între 12 și < 18 ani cu greutate ≥ 35 kg, N=47).

b. Parametri derivați din farmacocinetica populațională din Studiile 108 și 110 (TAF: N=698, Tenofovir: N=856).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile non-clinice efectuate la șobolani și câini au demonstrat că oasele și rinichii sunt organele țintă principale ale toxicității. Toxicitatea la nivel osos a fost observată ca fiind DMO redusă la șobolani și câini la expuneri la tenofovir de cel puțin patru ori mai mari decât cele estimate după administrarea tenofovir alafenamidă. O infiltrare minimă a histiocitelor a fost prezentă la nivelul ochiului la câini la expuneri la tenofovir alafenamidă și tenofovir de aproximativ 4 și, respectiv, 17 ori mai mari decât cele estimate după administrarea tenofovir alafenamidă.

Tenofovir alafenamidă nu a prezentat efecte mutagene sau clastogene la testele convenționale de genotoxicitate.

Pe baza expunerii mai mici la tenofovir la șobolan și șoarece după administrarea de tenofovir alafenamidă, comparativ cu administrarea de tenofovir disoproxil, s-au efectuat studii de

carcinogenitate și un studiu peri-postnatal la șobolan numai cu tenofovir disoproxil. Nu s-a evidențiat niciun risc special pentru om în studiile convenționale privind carcinogenitatea cu tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării cu tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) sau tenofovir alfenamidă. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, efectuate la șobolan și iepure, nu au evidențiat efecte asupra parametrilor care evaluează împerecherea, fertilitatea, gestația sau dezvoltarea fetală. Cu toate acestea, tenofovir disoproxil a determinat diminuarea indicelui de viabilitate și a greutateii puilor, într-un studiu de toxicitate peri- și postnatală, la doze maternotoxice. Un studiu de carcinogenitate pe termen lung efectuat la șoareci, cu administrare orală, a evidențiat o incidență scăzută a tumorilor duodenale, considerate ca posibil asociate cu concentrațiile locale mari în tractul gastrointestinal la o doză mare de 600 mg/kg și zi. Mecanismul formării tumorii la șoareci și potențiala relevanță pentru om sunt incerte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (E460(i))
Croscarmeloză sodică (E468)
Stearat de magneziu (E470b)

Filmul

Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), închise cu un capac cu sistem de închidere securizat pentru copii, cu filet continuu din polipropilenă, căptușit cu folie din aluminiu activată prin inducție. Fiecare flacon conține desicant din gel de siliciu și spirală din poliester.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: cutii cu 1 flacon a 30 de comprimate filmate și cutii cu 90 (3 flacoane a câte 30) de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 09 ianuarie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 decembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI ȘI A CUTIEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vemlidy 25 mg comprimate filmate
tenofovir alafenamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține fumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate.

90 (3 flacoane a câte 30) comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A nu se înghiți desicantul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1154/001 30 comprimate filmate
EU/1/16/1154/002 90 (3 flacoane a câte 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Vemlidy [Numai pe ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Vemlidy 25 mg comprimate filmate tenofovir alafenamidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Vemlidy și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vemlidy
3. Cum să luați Vemlidy
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vemlidy
6. Conținutul ambalajului și alte informații

Dacă Vemlidy a fost prescris copilului dumneavoastră, vă rugăm să rețineți că toate informațiile din acest prospect se adresează copilului dumneavoastră (în acest caz vă rugăm să citiți „copilul dumneavoastră” în loc de „dumneavoastră”).

1. Ce este Vemlidy și pentru ce se utilizează

Vemlidy conține substanța activă *tenofovir alafenamidă*. Acesta este un *medicament antiviral*, cunoscut drept *inhibitor nucleotidic de reverstranscriptază* (INRT).

Vemlidy este utilizat pentru **tratamentul hepatitei B cronice (de lungă durată)** la adulți și copii cu vârsta de 6 ani și peste, cu greutatea de cel puțin 25 kg. Hepatita B este o infecție care afectează ficatul, cauzată de virusul hepatitic B. La pacienții cu hepatită B, acest medicament controlează infecția prin oprirea multiplicării virusului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vemlidy

Nu luați Vemlidy

- **dacă sunteți alergic** la tenofovir alafenamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

→ Dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră, **nu luați Vemlidy și spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Atenționări și precauții

- **Fiți atent să nu transmiteți hepatita B altor persoane.** Încă puteți infecta alte persoane, chiar și când luați acest medicament. Acest medicament nu scade riscul de transmitere a hepatitei B la celelalte persoane prin contact sexual sau contaminare cu sânge. Trebuie să continuați să luați măsuri de precauție pentru a evita acest lucru. Discutați cu medicul dumneavoastră privind precauțiile necesare pentru evitarea infectării celorlalți.

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de boală hepatică.** Pacienții cu boală hepatică, care sunt tratați pentru hepatita B cu medicamente antivirale, au un risc mai mare de complicații hepatice severe și potențial letale. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă efectueze analize de sânge, pentru a vă monitoriza funcția hepatică.
- **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți o boală renală sau dacă analizele au indicat probleme la nivelul rinichilor, înainte sau în timpul tratamentului.** Înainte de a începe tratamentul și în timpul tratamentului cu Vemlidy, medicul dumneavoastră poate solicita analize de sânge sau urină pentru a monitoriza funcția rinichilor dumneavoastră.
- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți și hepatită C sau D.** Acest medicament nu a fost testat la pacienții care au hepatită C sau D, concomitent cu hepatită B.
- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți infectat și cu HIV.** Dacă nu sunteți sigur dacă sunteți infectat cu HIV, medicul dumneavoastră ar trebui să vă ofere o testare HIV înainte de a începe să luați acest medicament pentru hepatita B.

→ Dacă vi se aplică una dintre acestea, **spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua Vemlidy.**

Există posibilitatea să aveți probleme cu rinichii dacă luați Vemlidy timp îndelungat (vezi *Atenționări și precauții*).

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 6 ani sau cu o greutate mai mică de 25 de kg. Nu a fost testat la copiii cu vârsta sub 6 ani sau cu o greutate mai mică de 25 kg.

Probleme la nivelul oaselor. Pierderea masei osoase a fost raportată la unii copii cărora li s-a administrat Vemlidy. Nu se cunosc efectele pe termen lung privind sănătatea oaselor și riscul de fracturi viitoare la copii. Medicul dumneavoastră va monitoriza acest risc posibil. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă apare orice durere osoasă sau fractură.

Vemlidy împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament. Vemlidy poate interacționa cu alte medicamente. Ca urmare, cantitățile de Vemlidy sau alte medicamente din sângele dumneavoastră se pot modifica. Aceasta poate împiedica medicamentele să funcționeze adecvat sau poate înrăutăți oricare dintre reacțiile adverse.

Medicamente utilizate pentru tratarea infecției cu virusul hepatitic B

Nu trebuie să luați acest medicament cu alte medicamente care conțin:

- **tenofovir alafenamidă**
- **tenofovir disoproxil**
- **adefovir dipivoxil**

Alte tipuri de medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- **antibiotice** utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene, inclusiv tuberculoza, care conțin:
 - rifabutină, rifampicină sau rifapentină
- **medicamente antiretrovirale utilizate pentru tratarea HIV**, cum sunt:
 - darunavir, lopinavir sau atazanavir potențate cu ritonavir sau cobicistat
- **anticonvulsivante** utilizate pentru tratarea epilepsiei, cum sunt:
 - carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital sau fenitoină
- **medicamente pe bază de plante** utilizate pentru tratarea depresiei și anxietății, care conțin:
 - sunătoare (*Hypericum perforatum*)

- **medicamente antifungice** utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice, care conțin:
 - ketoconazol sau itraconazol

→ **Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați acestea sau oricare alte medicamente.**

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă.
- **Nu alăptați în timpul tratamentului cu Vemlidy.** Se recomandă să nu alăptați pentru a evita transmiterea de tenofovir alafenamidă sau tenofovir la copil, prin laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Vemlidy poate provoca amețeli. Dacă aveți amețeli atunci când luați Vemlidy, nu conduceți vehicule și nu utilizați niciun instrument sau utilaj.

Vemlidy conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Vemlidy conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Vemlidy

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este **un comprimat pe zi, luat împreună cu alimente.** Se recomandă administrarea Vemlidy cu alimente pentru a se obține concentrațiile corecte de substanță activă în corp. Tratamentul trebuie să continue cât timp vă spune medicul dumneavoastră. De regulă, acesta durează cel puțin între 6 până la 12 luni și poate dura mulți ani.

Dacă luați mai mult Vemlidy decât trebuie

Dacă luați din greșeală mai mult decât doza recomandată de Vemlidy, puteți prezenta un risc mai mare de apariție a reacțiilor adverse asociate acestui medicament (vezi pct. 4 Reacții adverse posibile).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau celei mai apropiate unități de primiri urgențe a unui spital pentru recomandări. Păstrați la dumneavoastră flaconul cu comprimate pentru a putea descrie cu ușurință ce anume ați luat.

Dacă uitați să luați Vemlidy

Este important să nu omiteți nicio doză. Dacă totuși omiteți o doză, calculați cât timp a trecut de când ar fi trebuit să luați medicamentul.

- **Dacă au trecut mai puțin de 18 ore** de la ora la care luați Vemlidy în mod obișnuit, luați doza omisă cât mai curând posibil și apoi luați următoarea doză la ora obișnuită.

- **Dacă au trecut mai mult de 18 ore** de la ora la care luați Vemlidy în mod obișnuit, atunci nu luați doza omisă. Așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită. **Nu luați o doză dublă** pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă prezentați vărsături (stare de rău) la mai puțin de 1 oră de când ați luat Vemlidy, luați un alt comprimat. Nu este necesar să luați un alt comprimat dacă v-ați simțit rău și ați vărsat la mai mult de 1 oră după ce ați luat Vemlidy.

Dacă încetați să luați Vemlidy

Nu încetați să luați Vemlidy fără sfatul medicului dumneavoastră. Întreruperea tratamentului cu Vemlidy vă poate cauza agravarea hepatitei B. La unii pacienți cu boală hepatică avansată sau ciroză, aceasta poate letală. Dacă încetați să luați acest medicament, va trebui să efectuați controale medicale și analize de sânge regulate timp de câteva luni, pentru a vă verifica statusul hepatitei B.

- **Spuneți medicului dumneavoastră** înainte de a înceta să luați acest medicament din orice motiv, în special dacă vă confrunțați cu orice reacții adverse sau aveți altă boală.
- **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** despre simptome noi sau neobișnuite după ce încetați să luați tratamentul, în special simptomele pe care le asociați cu infecția cu virusul hepatitic B.
- **Spuneți medicul dumneavoastră** înainte de a începe să luați din nou comprimatele de Vemlidy.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente

(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Durere de cap

Frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Diaree
- Vărsături (*stare de rău*)
- Greață (*senzație de rău*)
- Amețeală
- Dureri de stomac
- Dureri la nivelul articulațiilor (*artralgie*)
- Urticarie
- Mâncărime
- Senzație de balonare
- Eliminare de gaze în exces (*flatulență*)
- Senzație de oboseală

Mai puțin frecvente

(pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- Umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului (*angioedem*)

- Erupecie pe piele însoțită de mâncărime (*urticarie*)

De asemenea, analizele pot indica:

- Valori crescute ale enzimei hepatice (ALT) în sânge

→ Dacă oricare dintre aceste reacții adverse se agravează, spuneți medicului dumneavoastră.

În timpul tratamentului pentru VHB s-ar putea înregistra o creștere a greutatei corporale, precum și a valorilor lipidelor și/sau glucozei în sânge, măsurate în repaus alimentar. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste pentru a urmări astfel de modificări.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vemlidy

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după {EXP}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vemlidy

Substanța activă este tenofovir alafenamidă. Fiecare comprimat filmat de Vemlidy conține fumarat de tenofovir alafenamidă, echivalent cu tenofovir alafenamidă 25 mg.

Celelalte componente sunt

Nucleul comprimatului:

Lactoză monohidrat, celuloză microcristalină (E460(i)), croscarmeloză sodică (E468), stearat de magneziu (E470b).

Filmul:

Alcool polivinilic (E1203), dioxid de titan (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), oxid galben de fer (E172).

Cum arată Vemlidy și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Vemlidy sunt de culoare galbenă, rotunde, imprimate (sau marcate) cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „25” pe cealaltă față a comprimatului. Este furnizat în flacoane cu 30 de comprimate (cu desicant din gel de siliciu, care trebuie păstrat în flacon pentru protecția comprimatelor). Desicantul din gel de siliciu este inclus într-un plic sau recipient separat și nu trebuie înghițit.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: cutii cu 1 flacon a 30 de comprimate filmate și cutii cu 90 (3 flacoane a câte 30) de comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

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

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.