

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vemlidy 25 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene tenofovir alafenamide fumarato equivalente a 25 mg di tenofovir alafenamide.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 95 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film gialle, rotonde, di 8 mm di diametro, con impresso "GSI" su un lato della compressa e "25" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vemlidy è indicato per il trattamento dell'epatite B cronica in adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo di almeno 35 kg) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'epatite B cronica.

Posologia

Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo di almeno 35 kg): una compressa una volta al giorno.

Interruzione del trattamento

L'interruzione del trattamento può essere presa in considerazione nei seguenti casi (vedere paragrafo 4.4):

- Nei pazienti HBeAg-positivi senza cirrosi, il trattamento deve essere somministrato per almeno 6-12 mesi dopo conferma di sierconversione HBe (perdita di HBeAg e perdita di HBV DNA con rilevazione anti-Hbe) o fino a sierconversione HBs o fino a perdita di efficacia (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda una rivalutazione regolare dopo interruzione del trattamento per rilevare recidive virologiche.

- Nei pazienti HBeAg-negativi senza cirrosi, il trattamento deve essere somministrato almeno fino a sieroconversione HBs o fino a evidenza di perdita di efficacia. Con un trattamento prolungato oltre i 2 anni, si raccomanda una rivalutazione regolare per confermare che il proseguimento della terapia selezionata rimanga appropriato per il paziente.

Dosi dimenticate

Se è stata dimenticata una dose e sono passate meno di 18 ore dal momento in cui doveva essere assunta, il paziente deve prendere Vemlidy non appena possibile, e poi tornare al normale schema posologico. Se sono passate più di 18 ore dal momento in cui doveva essere assunta, il paziente non deve prendere la dose dimenticata e deve semplicemente riprendere il normale schema posologico.

Se il paziente vomita entro 1 ora dall'assunzione di Vemlidy, deve assumere un'altra compressa. Se il paziente vomita dopo più di 1 ora dall'assunzione di Vemlidy, non è necessario che il paziente assuma un'altra compressa.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento posologico di Vemlidy in pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento posologico di Vemlidy negli adulti o adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo di almeno 35 kg) con clearance stimata della creatinina (CrCl) ≥ 15 mL/min o in pazienti con CrCl < 15 mL/min sottoposti a emodialisi.

Nei giorni dell'emodialisi Vemlidy deve essere somministrato dopo completamento del trattamento (vedere paragrafo 5.2).

Non possono essere fornite raccomandazioni sulla posologia per i pazienti con CrCl < 15 mL/min non sottoposti a emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento posologico di Vemlidy in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vemlidy nei bambini di età inferiore a 12 anni o di peso < 35 kg non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Somministrazione orale. Vemlidy compresse rivestite con film deve essere assunto con del cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Trasmissione dell'HBV

I pazienti devono essere informati che Vemlidy non previene il rischio di trasmissione dell'HBV ad altre persone attraverso contatti sessuali o contaminazione con sangue. È necessario continuare ad adottare appropriate precauzioni.

Pazienti con malattia epatica scompensata

Non vi sono dati sulla sicurezza e sull'efficacia di Vemlidy in pazienti infetti da HBV con malattia epatica scompensata e punteggio di Child Pugh Turcotte (CPT) >9 (ossia di classe C). Questi pazienti possono essere a maggior rischio di presentare reazioni avverse epatiche o renali gravi. Pertanto, i parametri epatobiliari e renali devono quindi essere attentamente monitorati in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Esacerbazione dell'epatite

Riacutizzazioni durante il trattamento

Esacerbazioni spontanee dell'epatite B cronica sono relativamente comuni e sono caratterizzate da aumenti transitori dell'alanina aminotransferasi (ALT) sierica. Una volta iniziata la terapia antivirale, in alcuni pazienti l'ALT sierica può aumentare. Nei pazienti con malattia epatica compensata, questi aumenti dell'ALT sierica non sono generalmente accompagnati da un aumento della concentrazione di bilirubina sierica o da scompenso epatico. I pazienti con cirrosi possono essere a maggior rischio di scompenso epatico in seguito a esacerbazione dell'epatite e quindi devono essere monitorati attentamente durante la terapia.

Riacutizzazioni dopo l'interruzione del trattamento

Esacerbazione acuta dell'epatite è stata segnalata in pazienti che hanno interrotto il trattamento per l'epatite B, solitamente in associazione ad aumento dei livelli plasmatici di HBV DNA. La maggior parte dei casi è auto-limitante ma esacerbazioni severe, inclusi esiti fatali, possono verificarsi dopo l'interruzione del trattamento per l'epatite B. La funzionalità epatica deve essere monitorata a intervalli regolari con un follow-up sia clinico sia di laboratorio per almeno 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento per l'epatite B. Se appropriato, può essere giustificato il ripristino della terapia per l'epatite B.

In pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto l'esacerbazione dell'epatite post-trattamento può portare a scompenso epatico. Le riacutizzazioni epatiche sono particolarmente gravi e talvolta fatali in pazienti con malattia epatica scompensata.

Compromissione renale

Pazienti con clearance della creatinina <30 mL/min

L'uso di Vemlidy una volta al giorno in pazienti con $\text{CrCl} \geq 15$ mL/min ma <30 mL/min e in pazienti con $\text{CrCl} < 15$ mL/min sottoposti a emodialisi si basa su dati farmacocinetici molto limitati e su modelli e simulazioni. Non esistono dati di sicurezza sull'uso di Vemlidy nel trattamento di pazienti infetti da HBV con $\text{CrCl} < 30$ mL/min.

L'uso di Vemlidy non è raccomandato in pazienti con $\text{CrCl} < 15$ mL/min non sottoposti a emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

Nefrotossicità

Non può essere escluso un rischio potenziale di nefrotossicità dovuta a esposizione cronica a bassi livelli di tenofovir in seguito a somministrazione di tenofovir alafenamide (vedere paragrafo 5.3).

Pazienti con co-infezione da HBV e virus dell'epatite C o D

Non vi sono dati sulla sicurezza e l'efficacia di Vemlidy in pazienti con co-infezione con virus dell'epatite C o D. È necessario attenersi alle indicazioni di co-somministrazione per il trattamento dell'epatite C (vedere paragrafo 4.5).

Co-infezione con virus dell'epatite B e HIV

A tutti i pazienti infetti da HBV con stato HIV-1 non noto deve essere proposto un test anticorpale per l'HIV prima di iniziare la terapia con Vemlidy. Nei pazienti con co-infezione da HBV e HIV, Vemlidy deve essere co-somministrato con altri agenti antiretrovirali, in modo che il paziente riceva un regime terapeutico appropriato per il trattamento dell'HIV (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con altri medicinali

Vemlidy non deve essere co-somministrato con medicinali contenenti tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarato o adefovir dipivoxil.

La co-somministrazione di Vemlidy con alcuni anticonvulsivanti (ad es. carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoina), antimicobatterici (ad es. rifampicina, rifabutina e rifapentina) o erba di San Giovanni (iperico), che sono tutti induttori della glicoproteina P (P-gp) e possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide, non è raccomandata.

La co-somministrazione di Vemlidy con potenti inibitori della P-gp (ad es. itraconazolo e ketoconazolo) può aumentare le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide. Tale co-somministrazione non è raccomandata.

Intolleranza al lattosio

Vemlidy contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Vemlidy non deve essere co-somministrato con medicinali contenenti tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamide o adefovir dipivoxil.

Medicinali che possono influenzare tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide è trasportato dalla P-gp e dalla proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP). Si prevede che i medicinali induttori della P-gp (ad es. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital o erba di San Giovanni (iperico)) riducano le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide, il che può portare a perdita dell'effetto terapeutico di Vemlidy. La co-somministrazione di tali medicinali con Vemlidy non è raccomandata.

La co-somministrazione di Vemlidy con medicinali che inibiscono la P-gp e la BCRP può aumentare la concentrazione plasmatica di tenofovir alafenamide. La co-somministrazione di potenti inibitori della P-gp con Vemlidy non è raccomandata.

Tenofovir alafenamide è un substrato *in vitro* di OATP1B1 e OATP1B3. La distribuzione di tenofovir alafenamide nell'organismo può essere influenzata dall'attività di OATP1B1 e/o OATP1B3.

Effetto di tenofovir alafenamide su altri medicinali

Tenofovir alafenamide non è un inibitore *in vitro* di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 e non è un inibitore o induttore *in vivo* di CYP3A.

Tenofovir alafenamide non è un inibitore *in vitro* dell'uridina difosfato glucuronosiltransferasi (UGT) umana 1A1. Non è noto se tenofovir alafenamide sia un inibitore di altri enzimi UGT.

Le informazioni sulle interazioni farmacologiche di Vemlidy con potenziali medicinali concomitanti è riassunta nella Tabella 1 seguente (l'aumento è indicato come “↑”, la riduzione come “↓”, nessuna variazione come “↔”; due volte al giorno come “b.i.d.”, dose singola come “s.d.”, una volta al giorno come “q.d.” e per via endovenosa come “e.v.”). Le interazioni farmacologiche descritte si basano su studi condotti con tenofovir alafenamide o sono interazioni farmacologiche potenziali che possono verificarsi con Vemlidy.

Tabella 1: Interazioni tra Vemlidy e altri medicinali

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli di farmaco. ^{a,b} Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con Vemlidy
ANTICONVULSIVANTI		
Carbamazepina (300 mg per via orale, b.i.d.) Tenofovir alafenamide ^c (25 mg per via orale, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↓ C _{max} 0,43 (0,36; 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,70 (0,65; 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74; 0,81)	La co-somministrazione non è raccomandata.
Oxcarbazepina Fenobarbital	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Tenofovir alafenamide	La co-somministrazione non è raccomandata.
Fenitoina	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Tenofovir alafenamide	La co-somministrazione non è raccomandata.
Midazolam ^d (2,5 mg per via orale, s.d.) Tenofovir alafenamide ^c (25 mg per via orale, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04; 1,23)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di midazolam (somministrato per via orale o e.v.).
Midazolam ^d (1 mg e.v., s.d.) Tenofovir alafenamide ^c (25 mg per via orale, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,89; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04; 1,14)	
ANTIDEPRESSIVI		
Sertralina (50 mg per via orale, s.d.) Tenofovir alafenamide ^c (10 mg per via orale, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,86; 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89; 1,03) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,00; 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00; 1,04) ↔ C _{min} 1,01 (0,99; 1,03)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Vemlidy o sertralina.
Sertralina (50 mg per via orale, s.d.) Tenofovir alafenamide ^c (10 mg per via orale, q.d.)	<i>Sertralina</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,94; 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	
ANTIMICOTICI		
Itraconazolo Ketoconazolo	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Tenofovir alafenamide	La co-somministrazione non è raccomandata.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli di farmaco. ^{a,b} Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con Vemlidy
ANTIMICOBATTERICI		
Rifampicina Rifapentina	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Tenofovir alafenamide	La co-somministrazione non è raccomandata.
Rifabutina	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Tenofovir alafenamide	La co-somministrazione non è raccomandata.
AGENTI ANTIRETROVIRALI PER L'HCV		
Sofosbuvir (400 mg per via orale, q.d.)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Vemlidy o sofosbuvir.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg per via orale, q.d.) Tenofovir alafenamide ^f (25 mg per via orale, q.d.)	<i>Ledipasvir</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,97; 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,06) ↔ C _{min} 1,02 (0,98; 1,07) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,89; 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) <i>GS-331007^g</i> ↔ C _{max} 1,08 (1,05; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06; 1,10) ↔ C _{min} 1,10 (1,07; 1,12) <i>Tenofovir alafenamide</i> ↔ C _{max} 1,03 (0,94; 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 1,62 (1,56; 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69; 1,81) ↑ C _{min} 1,85 (1,78; 1,92)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Vemlidy o ledipasvir/sofosbuvir.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg per via orale, q.d.)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamide	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Vemlidy o sofosbuvir/velpatasvir.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli di farmaco. ^{a,b} Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con Vemlidy
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mgⁱ per via orale, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamide^f (25 mg per via orale, q.d.)</p>	<p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,86; 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06)</p> <p><i>GS-331007^g</i> ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01; 1,06)</p> <p><i>Velpatasvir</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,96; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,07) ↔ C_{min} 1,01 (0,95; 1,09)</p> <p><i>Voxilaprevir</i> ↔ C_{max} 0,96 (0,84; 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84; 1,05) ↔ C_{min} 1,02 (0,92; 1,12)</p> <p><i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C_{max} 1,32 (1,17; 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43; 1,61)</p>	<p>Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Vemlidy o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.</p>
AGENTI ANTIRETROVIRALI PER L'HIV – INIBITORI DELLA PROTEASI		
<p>Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg per via orale, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamide^c (10 mg per via orale, q.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C_{max} 1,80 (1,48; 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29; 3,67) ↑ C_{min} 3,73 (3,54; 3,93)</p> <p><i>Atazanavir</i> ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,11) ↔ C_{min} 1,18 (1,06; 1,31)</p> <p><i>Cobicistat</i> ↔ C_{max} 0,96 (0,92; 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00; 1,09) ↑ C_{min} 1,35 (1,21; 1,51)</p>	<p>La co-somministrazione non è raccomandata.</p>
<p>Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg per via orale, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamide^c (10 mg per via orale, s.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C_{max} 1,77 (1,28; 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 2,12 (1,86; 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20)</p> <p><i>Atazanavir</i> ↔ C_{max} 0,98 (0,89; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96; 1,01) ↔ C_{min} 1,00 (0,96; 1,04)</p>	<p>La co-somministrazione non è raccomandata.</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli di farmaco. ^{a,b} Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con Vemlidy
<p>Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg per via orale, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamide^c (25 mg per via orale, q.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamide</i> ↔ C_{max} 0,93 (0,72; 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,19)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02; 3,47) ↑ C_{min} 3,21 (2,90; 3,54)</p> <p><i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92; 1,07) ↔ C_{min} 0,97 (0,82; 1,15)</p> <p><i>Cobicistat</i> ↔ C_{max} 1,06 (1,00; 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03; 1,15) ↔ C_{min} 1,11 (0,98; 1,25)</p>	La co-somministrazione non è raccomandata.
<p>Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg per via orale, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamide^c (10 mg per via orale, s.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C_{max} 1,42 (0,96; 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84; 1,35)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 2,42 (1,98; 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54; 2,72)</p> <p><i>Darunavir</i> ↔ C_{max} 0,99 (0,91; 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C_{min} 1,13 (0,95; 1,34)</p>	La co-somministrazione non è raccomandata.
<p>Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg per via orale, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamide^c (10 mg per via orale, s.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C_{max} 2,19 (1,72; 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17; 1,85)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 3,75 (3,19; 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50; 4,96)</p> <p><i>Lopinavir</i> ↔ C_{max} 1,00 (0,95; 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92; 1,09) ↔ C_{min} 0,98 (0,85; 1,12)</p>	La co-somministrazione non è raccomandata.
Tipranavir/ritonavir	<p>Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Tenofovir alafenamide</p>	La co-somministrazione non è raccomandata.
AGENTI ANTIRETROVIRALI PER L'HIV – INIBITORI DELL'INTEGRASI		
<p>Dolutegravir (50 mg per via orale, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamide^c (10 mg per via orale, s.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamide</i> ↑ C_{max} 1,24 (0,88; 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96; 1,48)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↔ C_{max} 1,10 (0,96; 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06; 1,47)</p> <p><i>Dolutegravir</i> ↔ C_{max} 1,15 (1,04; 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08) ↔ C_{min} 1,05 (0,97; 1,13)</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Vemlidy o dolutegravir.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli di farmaco. ^{a,b} Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione con Vemlidy
Raltegravir	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Raltegravir	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Vemlidy o raltegravir.
AGENTI ANTIRETROVIRALI PER L'HIV – INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRITTASI INVERSA		
Efavirenz (600 mg per via orale, q.d.) Tenofovir alafenamide ^h (40 mg per via orale, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↓ C _{max} 0,78 (0,58; 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72; 1,02) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,75 (0,67; 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73; 0,87) ↔ C _{min} 0,82 (0,75; 0,89) <i>Effetto atteso:</i> ↔ Efavirenz	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Vemlidy o efavirenz.
Nevirapina	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Nevirapina	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Vemlidy o nevirapina.
Rilpivirina (25 mg per via orale, q.d.) Tenofovir alafenamide (25 mg per via orale, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamide</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,84; 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,13 (1,02; 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,14) ↔ C _{min} 1,18 (1,13; 1,23) <i>Rilpivirina</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,87; 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (1,04; 1,23)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Vemlidy o rilpivirina.
AGENTI ANTIRETROVIRALI PER L'HIV – ANTAGONISTI DEL RECETTORE CCR5		
Maraviroc	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Maraviroc	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Vemlidy o maraviroc.
INTEGRATORI FITOTERAPICI		
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Tenofovir alafenamide	La co-somministrazione non è raccomandata.
CONTRACCETTIVI ORALI		
Norgestimato (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg per via orale, q.d.) Etinil estradiolo (0,025 mg per via orale, q.d.) Tenofovir alafenamide ^c (25 mg per via orale, q.d.)	<i>Norelgestromina</i> ↔ C _{max} 1,17 (1,07; 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07; 1,17) ↔ C _{min} 1,16 (1,08; 1,24) <i>Norgestrel</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,02; 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01; 1,18) ↔ C _{min} 1,11 (1,03; 1,20) <i>Etinil estradiolo</i> ↔ C _{max} 1,22 (1,15; 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,16) ↔ C _{min} 1,02 (0,93; 1,12)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Vemlidy o norgestimato/etinil estradiolo.

- a Tutti gli studi di interazione sono stati condotti in volontari sani.
- b Tutti i Limiti di Assenza di Effetto sono compresi tra il 70% e il 143%.
- c Studio condotto con compressa di associazione a dose fissa con emtricitabina/tenofovir alafenamide.
- d Substrato sensibile del CYP3A4.
- e Studio condotto con compressa di associazione a dose fissa di elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide.
- f Studio condotto con compressa di associazione a dose fissa di emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamide.
- g Il metabolita nucleosidico circolante predominante di sofosbuvir.
- h Studio condotto con tenofovir alafenamide 40 mg ed emtricitabina 200 mg.
- i Studio condotto con 100 mg supplementari di voxilaprevir per ottenere l'esposizione a voxilaprevir prevista nei pazienti infetti da HCV.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tenofovir alafenamide in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Tuttavia, un ampio numero di dati in donne in gravidanza (più di 1.000 gravidanze esposte) indica che tenofovir disoproxil fumarato non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di Vemlidy durante la gravidanza può essere considerato, se necessario.

Allattamento

Non è noto se tenofovir alafenamide sia escreto nel latte umano. Tuttavia, studi su animali hanno dimostrato che tenofovir è escreto nel latte. Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di tenofovir su neonati/lattanti.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso; Vemlidy, quindi, non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di Vemlidy sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di tenofovir alafenamide sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vemlidy non compromette la capacità di guidare o utilizzare macchinari o la influenza in modo trascurabile. I pazienti devono essere informati del fatto che durante il trattamento con Vemlidy sono stati segnalati capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione delle reazioni avverse si basa sui dati di sicurezza raggruppati derivanti da 2 studi controllati di fase III in cui 866 pazienti infetti da HBV hanno ricevuto tenofovir alafenamide 25 mg una volta al giorno in doppio cieco fino alla settimana 96 (durata mediana dell'esposizione al farmaco in studio nella fase in cieco pari a 104 settimane) e sulla sorveglianza successiva all'immersione in commercio. Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state cefalea (12%), nausea (6%) e affaticamento (6%). Dopo la settimana 96, i pazienti hanno proseguito il trattamento originale in cieco oppure hanno ricevuto Vemlidy in aperto. Non sono state identificate reazioni avverse aggiuntive a Vemlidy dalla settimana 96 alla settimana 120 nella fase in doppio cieco e nel sottogruppo di soggetti riceventi il trattamento con Vemlidy in aperto (vedere paragrafo 5.1).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

In pazienti con epatite B cronica sono state identificate le seguenti reazioni avverse a tenofovir alafenamide (Tabella 2). Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza in base all'analisi della settimana 96. Le frequenze sono definite nel modo seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabella 2: Reazioni avverse al farmaco identificate con tenofovir alafenamide

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	
Frequenza	Reazione avversa
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Molto comune	Cefalea
Comune	Capogiri
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comune	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale, distensione addominale, flatulenza
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Comune	Aumento dell'ALT
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comune	Rash, prurito
Non comune	Angioedema ¹ , orticaria ¹
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Comune	Artralgia
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune	Affaticamento

¹ Reazione avversa identificata tramite sorveglianza post-marketing per i medicinali contenenti tenofovir alafenamide.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per rilevare segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8).

Il trattamento del sovradosaggio di Vemlidy consiste in misure generali di supporto, incluso il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente.

Tenofovir viene rimosso con successo tramite emodialisi, con un coefficiente di estrazione di circa 54%. Non è noto se tenofovir possa essere rimosso tramite dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirale per uso sistemico, inibitori nucleosidici e nucleotidici della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AF13.

Meccanismo d'azione

Tenofovir alafenamide è un profarmaco fosfonamidato di tenofovir (analogo della 2'-deossadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamide entra negli epatociti primari tramite diffusione passiva e tramite

i trasportatori di captazione epatica OATP1B1 e OATP1B3. Tenofovir alafenamide è principalmente idrolizzato a tenofovir dalla carbossilesterasi 1 negli epatociti primari. Il tenofovir intracellulare viene successivamente fosforilato al metabolita farmacologicamente attivo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inibisce la replicazione dell'HBV attraverso l'incorporazione nel DNA virale da parte della trascrittasi inversa HBV, con conseguente interruzione della catena di DNA.

Tenofovir ha un'attività specifica per il virus dell'epatite B e per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1 e HIV-2). Tenofovir difosfato è un debole inibitore delle DNA polimerasi dei mammiferi, che includono la DNA polimerasi γ , e non vi sono evidenze di tossicità mitocondriale *in vitro* in base a diversi saggi tra cui analisi del DNA mitocondriale.

Attività antivirale

L'attività antivirale di tenofovir alafenamide è stata valutata su cellule HepG2 nei confronti di un pannello di isolati clinici di HBV che rappresentano i genotipi A-H. I valori di EC₅₀ (concentrazione efficace al 50%) per tenofovir alafenamide erano compresi tra 34,7 nM e 134,4 nM, con una media globale di EC₅₀ pari a 86,6 nM. La CC₅₀ (concentrazione citotossica al 50%) nelle cellule HepG2 era >44.400 nM.

Resistenza

In un'analisi aggregata su pazienti in trattamento con Vemlidy, l'analisi della sequenza è stata effettuata su isolati accoppiati di HBV al basale e durante il trattamento per pazienti che avevano presentato una riacutizzazione virologica (2 visite consecutive con HBV DNA ≥ 69 UI/mL dopo essere stato <69 UI/mL o 1,0 log₁₀ o un aumento maggiore di HBV DNA dal nadir) o pazienti che avevano HBV DNA ≥ 69 UI/mL alla settimana 96 o all'interruzione anticipata alla settimana 24 o dopo la settimana 24. Nelle analisi della settimana 48 (n=20) e della settimana 96 (n=72), non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a Vemlidy in tali isolati (analisi fenotipica e genotipica).

Resistenza crociata

L'attività antivirale di tenofovir alafenamide è stata valutata nei confronti di un pannello di isolati contenenti mutazioni dell'inibitore nucleos(t)idico della trascrittasi inversa in cellule HepG2. Gli isolati di HBV che esprimevano le sostituzioni rtV173L, rtL180M e rtM204V/I associate a resistenza a lamivudina sono rimasti suscettibili a tenofovir alafenamide (variazione dell'EC₅₀ <2 volte). Gli isolati di HBV che esprimevano le sostituzioni rtL180M, rtM204V più rtT184G, rtS202G o rtM250V associate alla resistenza a entecavir sono rimasti suscettibili a tenofovir alafenamide. Gli isolati di HBV che esprimevano le sostituzioni singole rtA181T, rtA181V o rtN236T associate a resistenza ad adefovir sono rimasti suscettibili a tenofovir alafenamide; tuttavia, l'isolato di HBV che esprimeva rtA181V più rtN236T ha mostrato una suscettibilità ridotta a tenofovir alafenamide (variazione dell'EC₅₀ di 3,7 volte). La rilevanza clinica di queste sostituzioni non è nota.

Dati clinici

La sicurezza e l'efficacia di Vemlidy in pazienti con epatite B cronica si basano sui dati a 48 e 96 settimane di due studi randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo: GS-US-320-0108 ("Studio 108") e GS-US-320-0110 ("Studio 110"). La sicurezza di Vemlidy è inoltre supportata da dati raggruppati provenienti dai pazienti negli Studi 108 e 110, i quali hanno proseguito il trattamento in cieco dalla settimana 96 alla settimana 120, e anche dai pazienti nella fase in aperto degli Studi 108 e 110 dalla settimana 96 alla settimana 120 (N = 361 hanno proseguito il trattamento con Vemlidy; N = 180 sono passati da tenofovir disoproxil fumarato a Vemlidy alla settimana 96).

Nello Studio 108, pazienti HBeAg-negativi naïve al trattamento e già trattati in precedenza con funzione epatica compensata sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere Vemlidy (25 mg; N = 285) una volta al giorno o tenofovir disoproxil fumarato (300 mg; N = 140) una volta al giorno. L'età media era di 46 anni, il 61% erano maschi, il 72% asiatici, il 25% bianchi e il 2% (8 soggetti) erano neri. Il 24%, 38% e 31%, rispettivamente, presentava HBV di genotipo B, C e D. Il 21% era già

stato trattato in precedenza (con antivirali orali, tra cui entecavir (N = 41), lamivudina (N = 42), tenofovir disoproxil fumarato (N = 21) o altro (N = 18)). Al basale, il valore medio plasmatico di HBV DNA era di 5,8 log₁₀ UI/mL, il valore sierico medio di ALT era 94 U/L e il 9% dei pazienti aveva una storia di cirrosi.

Nello *Studio 110*, pazienti HBeAg-positivi naïve al trattamento e già trattati in precedenza con funzione epatica compensata sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere Vemlidy (25 mg; N = 581) una volta al giorno o tenofovir disoproxil fumarato (300 mg; N = 292) una volta al giorno. L'età media era di 38 anni, il 64% erano maschi, l'82% asiatici, il 17% bianchi e <1% (5 soggetti) erano neri. Il 17%, 52% e 23%, rispettivamente, presentava HBV di genotipo B, C e D. Il 26% era già stato trattato in precedenza (con antivirali orali, tra cui adefovir (N = 42), entecavir (N = 117), lamivudina (N = 84), telbivudina (N = 25), tenofovir disoproxil fumarato (N = 70) o altro (N = 17)). Al basale, il valore medio plasmatico di HBV DNA era di 7,6 log₁₀ UI/mL, il valore sierico medio di ALT era 120 U/L e il 7% dei pazienti aveva una storia di cirrosi.

L'endpoint di efficacia primaria in entrambi gli studi era la percentuale di pazienti con livelli plasmatici di HBV DNA inferiori a 29 UI/mL alla settimana 48. Vemlidy ha soddisfatto i criteri di non inferiorità ottenendo livelli di HBV DNA inferiori a 29 UI/mL quando confrontato con tenofovir disoproxil fumarato. Gli esiti del trattamento nello *Studio 108* e nello *Studio 110* alla settimana 48 sono presentati nella Tabella 3 e nella Tabella 4.

Tabella 3: Parametri di efficacia in termini di HBV DNA alla settimana 48^a

	<i>Studio 108</i> (soggetti HBeAg-negativi)		<i>Studio 110</i> (soggetti HBeAg-positivi)	
	Vemlidy (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA <29 UI/mL	94%	93%	64%	67%
Differenza tra i trattamenti ^b	1,8% (IC 95% = -3,6%; 7,2%)		-3,6% (IC 95% = -9,8%; 2,6%)	
HBV DNA ≥29 UI/mL	2%	3%	31%	30%
HBV DNA al basale <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
HBV DNA al basale <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)
Naïve ai nucleosidi ^c	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	70% (156/223)
Già trattati con nucleosidi	93% (56/60)	93% (28/30)	50% (69/137)	57% (39/69)
Nessun dato virologico alla settimana 48	4%	4%	5%	3%
Farmaco in studio interrotto per mancanza di efficacia	0	0	<1%	0
Farmaco in studio interrotto a causa di EA o morte	1%	1%	1%	1%
Farmaco in studio interrotto per altri motivi ^d	2%	3%	3%	2%
Dati mancanti nella finestra di osservazione ma con assunzione del farmaco in studio	<1%	1%	<1%	0

N/A = non applicabile

TDF = tenofovir disoproxil fumarato

a Mancante = analisi degli insuccessi.

b Aggiustato in base alle categorie basali di HBV DNA plasmatico e allo stato di trattamento con antivirali orali.

c I soggetti naïve al trattamento hanno ricevuto un trattamento antivirale per via orale di durata <12 settimane con un analogo nucleosidico o nucleotidico, inclusi tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamide.

d Include pazienti che hanno interrotto il trattamento per motivi diversi da eventi avversi (EA), morte o assenza o perdita di efficacia, ad es. ritiro del consenso, perdita al follow-up, ecc.

Tabella 4: Parametri aggiuntivi di efficacia alla settimana 48^a

	Studio 108 (soggetti HBeAg-negativi)		Studio 110 (soggetti HBeAg-positivi)	
	Vemlidy (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy (N = 581)	TDF (N = 292)
ALT				
ALT normalizzata (laboratorio centrale) ^b	83%	75%	72%	67%
ALT normalizzata (AASLD) ^c	50%	32%	45%	36%
Sierologia				
Perdita/sieroconversione di HBeAg ^d	N/A	N/A	14% / 10%	12% / 8%
Perdita/sieroconversione di HBsAg	0 / 0	0 / 0	1% / 1%	<1% / 0

N/A = non applicabile

TDF = tenofovir disoproxil fumarato

a Mancante = analisi degli insuccessi.

b La popolazione usata per l'analisi della normalizzazione dell'ALT ha incluso solo pazienti con ALT al di sopra del limite superiore della norma (ULN) dell'intervallo del laboratorio centrale al basale. L'ULN del laboratorio centrale per l'ALT era il seguente: ≤43 U/L per gli uomini di età compresa tra 18 e <69 anni e ≤35 U/L per gli uomini di età ≥69 anni; ≤34 U/L per le donne di età compresa tra 18 e <69 anni e ≤32 U/L per le donne di età ≥69 anni.

c La popolazione usata per l'analisi della normalizzazione dell'ALT ha incluso solo pazienti con ALT al di sopra dell'ULN dei criteri dell'American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) (>30 U/L uomini e >19 U/L donne) al basale.

d La popolazione usata per l'analisi sierologica ha incluso solo pazienti con antigeni positivi (HBeAg) e anticorpi negativi (HBeAb) o mancanti al basale.

Esperienza oltre le 48 settimane nello Studio 108 e nello Studio 110

Alla settimana 96, la soppressione virale e le risposte biochimiche e sierologiche sono state mantenute in caso di trattamento continuato con tenofovir alafenamide (vedere Tabella 5).

Tabella 5: HBV DNA e parametri aggiuntivi di efficacia alla settimana 96

	Studio 108 (soggetti HBeAg-negativi)		Studio 110 (soggetti HBeAg-positivi)	
	Vemlidy (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA <29 UI/mL	90%	91%	73%	75%
HBV DNA al basale				
<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)		
HBV DNA al basale				
<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)
Naïve ai nucleosidi ^b	90% (203/225)	92% (101/110)	75% (331/444)	75% (168/223)
Già trattati con nucleosidi	90% (54/60)	87% (26/30)	67% (92/137)	72% (50/69)
ALT				
ALT normalizzata (laboratorio centrale) ^c	81%	71%	75%	68%
ALT normalizzata (AASLD) ^d	50%	40%	52%	42%
Sierologia				
Perdita/sieroconversione di HBeAg ^e	N/A	N/A	22% / 18%	18% / 12%
Perdita/sieroconversione di HBsAg	<1% / <1%	0 / 0	1% / 1%	1% / 0

N/A = non applicabile

TDF = tenofovir disoproxil fumarato

a Mancante = analisi degli insuccessi

b I soggetti naïve al trattamento hanno ricevuto un trattamento antivirale per via orale di durata <12 settimane con un analogo nucleosidico o nucleotidico, inclusi tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamide.

c La popolazione usata per l'analisi della normalizzazione dell'ALT ha incluso solo pazienti con ALT al di sopra dell'ULN dell'intervallo del laboratorio centrale al basale. L'ULN del laboratorio centrale per l'ALT era il seguente: ≤43 U/L per gli uomini di età compresa tra 18 e <69 anni e ≤35 U/L per gli uomini di età ≥69 anni; ≤34 U/L per le donne di età compresa tra 18 e <69 anni e ≤32 U/L per le donne di età ≥69 anni.

d La popolazione usata per l'analisi della normalizzazione dell'ALT ha incluso solo pazienti con ALT al di sopra dell'ULN dei criteri dell'AASLD (>30 U/L per gli uomini e >19 U/L per le donne) al basale.

e La popolazione usata per l'analisi sierologica ha incluso solo pazienti con antigeni positivi (HBeAg) e anticorpi negativi (HBeAb) o mancanti al basale.

Variazioni della densità minerale ossea

In entrambi gli studi, tenofovir alafenamide è stato associato a riduzioni percentuali medie inferiori della densità minerale ossea (BMD, misurata mediante assorbimetria a raggi X a doppia energia [DXA] dell'anca e della colonna lombare) rispetto a tenofovir disoproxil fumarato dopo 96 settimane di trattamento.

Nei pazienti che hanno proseguito il trattamento in cieco oltre la Settimana 96, la variazione percentuale media nella BMD in ogni gruppo alla settimana 120 era simile a quella della settimana 96. Nella fase in aperto di entrambi gli studi, la variazione percentuale media nella BMD dalla settimana 96 alla settimana 120 nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con Vemlidy era pari a +0,6% a livello del rachide lombare e a 0% a livello dell'anca totale, rispetto a +1,7% a livello del rachide lombare e a +0,6% a livello dell'anca totale nei pazienti che sono passati da tenofovir disoproxil fumarato a Vemlidy alla settimana 96.

Variazioni della funzionalità renale

In entrambi gli studi, tenofovir alafenamide è stato associato a variazioni inferiori dei parametri di sicurezza renale (riduzioni mediane inferiori della CrCl stimata da equazione di Cockcroft-Gault e aumenti percentuali mediani inferiori del rapporto proteina legante il retinolo/creatinina nelle urine e beta-2-microglobulina/creatinina nelle urine) rispetto a tenofovir disoproxil fumarato dopo 96 settimane di trattamento (vedere anche paragrafo 4.4).

Nei pazienti che hanno proseguito il trattamento in cieco oltre la settimana 96 negli *Studi 108 e 110*, le variazioni dal basale nei valori dei parametri renali di laboratorio in ogni gruppo alla settimana 120 erano simili a quelle della settimana 96. Nella fase in aperto degli *Studi 108 e 110*, la variazione media (\pm DS) nella creatinina sierica dalla settimana 96 alla settimana 120 era pari a -0,002 (0,10) mg/dL nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con Vemlidy, rispetto a -0,008 (0,09) mg/dL in coloro che sono passati da tenofovir disoproxil fumarato a Vemlidy alla settimana 96. Nella fase in aperto, la variazione mediana nell'eGFR dalla settimana 96 alla settimana 120 era pari a -0,6 mL/min nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con Vemlidy, rispetto a +1,8 mL/min nei pazienti che sono passati da tenofovir disoproxil fumarato a Vemlidy alla settimana 96.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vemlidy in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'epatite B cronica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale di Vemlidy a digiuno in pazienti adulti con epatite B cronica, il picco di concentrazione plasmatica di tenofovir alafenamide è stato osservato all'incirca 0,48 ore dopo la somministrazione. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione di fase 3 in pazienti con epatite B cronica, la media dell' AUC_{0-24} allo stato stazionario di tenofovir alafenamide (N = 698) e tenofovir (N = 856) è stata, rispettivamente, di 0,22 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ e 0,32 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. La C_{max} allo stato stazionario di tenofovir alafenamide e tenofovir è stata, rispettivamente, di 0,18 e 0,02 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Rispetto all'assunzione a digiuno, la somministrazione di una dose singola di Vemlidy con un pasto a elevato contenuto di grassi ha causato un aumento del 65% dell'esposizione a tenofovir alafenamide.

Distribuzione

Il legame di tenofovir alafenamide alle proteine plasmatiche umane nei campioni raccolti durante gli studi clinici era all'incirca dell'80%. Il legame di tenofovir alle proteine plasmatiche umane è inferiore allo 0,7% ed è indipendente dalla concentrazione nell'intervallo 0,01-25 µg/mL.

Biotrasformazione

Il metabolismo è la principale via di eliminazione di tenofovir alafenamide nell'uomo, e ammonta a >80% di una dose orale. Studi *in vitro* hanno dimostrato che tenofovir alafenamide è metabolizzato a tenofovir (principale metabolita) dalla carbossilesterasi-1 negli epatociti e dalla catepsina A nei macrofagi e nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC). Tenofovir alafenamide *in vivo* viene idrolizzato all'interno delle cellule a formare tenofovir (metabolita principale), che viene fosforilato al metabolita attivo, tenofovir difosfato.

Tenofovir alafenamide *in vitro* non è metabolizzato da CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 ed è scarsamente metabolizzato da CYP3A4.

Eliminazione

L'escrezione renale di tenofovir alafenamide intatto è una via minore, con <1% della dose eliminata nelle urine. Tenofovir alafenamide è principalmente eliminato in seguito a metabolizzazione a tenofovir. Tenofovir alafenamide e tenofovir hanno un'emivita plasmatica mediana rispettivamente di 0,51 e 32,37 ore. Tenofovir è eliminato per via renale dal corpo sia mediante filtrazione glomerulare sia mediante secrezione tubulare attiva.

Linearità/Non linearità

Le esposizioni a tenofovir alafenamide sono proporzionali alla dose nell'intervallo 8-125 mg.

Proprietà farmacocinetiche in popolazioni particolari

Età, sesso ed etnia

Non sono state identificate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica in base all'età o all'etnia. Le differenze nella farmacocinetica in base al sesso non sono state ritenute clinicamente rilevanti.

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica severa, le concentrazioni plasmatiche totali di tenofovir alafenamide e di tenofovir sono inferiori a quelle osservate in soggetti con funzione epatica normale. Quando corrette per il legame proteico, le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide non legato (libero) nella compromissione epatica severa e nella funzione epatica normale sono simili.

Compromissione renale

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di tenofovir alafenamide o di tenofovir tra soggetti sani e pazienti con compromissione renale severa (CrCl stimata >15 mL/min ma <30 mL/min) in studi su tenofovir alafenamide.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di tenofovir alafenamide e tenofovir è stata valutata in adolescenti infetti da HIV-1 naïve al trattamento che sono stati trattati con tenofovir alafenamide (10 mg) somministrato con elvitegravir, cobicistat ed emtricitabina sotto forma di compressa di associazione a dose fissa (E/C/F/TAF; Genvoya). Non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica di tenofovir alafenamide o tenofovir tra i pazienti adolescenti e adulti infetti da HIV-1.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi preclinici su ratti e cani hanno identificato le ossa e i reni come organi bersaglio principali della tossicità. Tossicità ossea è stata osservata sotto forma di riduzione della BMD in ratti e cani a esposizioni a tenofovir almeno quattro volte superiori a quelle previste dopo somministrazione di tenofovir alafenamide. Un'infiltrazione minima degli istiociti era presente nell'occhio dei cani a esposizioni a tenofovir alafenamide e tenofovir circa 4-17 volte superiori, rispettivamente, di quelle previste dopo somministrazione di tenofovir alafenamide.

Tenofovir alafenamide non è risultato mutageno o clastogeno in saggi convenzionali di genotossicità.

Poiché l'esposizione a tenofovir è inferiore nei ratti e nei topi dopo somministrazione di tenofovir alafenamide rispetto a tenofovir disoproxil fumarato, sono stati condotti studi di cancerogenicità e uno studio peri-postnatale sul ratto solo con tenofovir disoproxil fumarato. In studi convenzionali sul potenziale cancerogeno con tenofovir disoproxil (come fumarato) e di tossicità su riproduzione e sviluppo con tenofovir disoproxil (come fumarato) o tenofovir alafenamide, non sono stati evidenziati pericoli particolari per l'uomo. Gli studi di tossicità riproduttiva su ratti e conigli non hanno mostrato effetti su accoppiamento, fertilità, gravidanza o parametri fetali. Tenofovir disoproxil fumarato ha, però, ridotto l'indice di vitalità e il peso dei cuccioli in uno studio di tossicità peri e post natale a dosi tossiche per la madre. Uno studio di cancerogenicità orale a lungo termine sul topo ha dimostrato una bassa incidenza di tumori duodenali, considerati probabilmente correlati alle elevate concentrazioni locali nel tratto gastrointestinale alla dose elevata di 600 mg/kg/die. Il meccanismo di formazione dei tumori nel topo e la potenziale rilevanza per l'uomo sono incerti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460(i))
Croscarmellosa sodica (E468)
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento

Polivinil alcol (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Mantenere ben chiuso il flacone.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vemlidy compresse è confezionato in flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) chiusi con un tappo in polipropilene con filettatura continua, a prova di bambino, rivestito con un foglio di alluminio attivato per induzione. Ogni flacone contiene un essiccante in gel di silice e una spirale in poliestere.

Sono disponibili le seguenti confezioni: scatole esterne contenenti 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e scatole esterne contenenti 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 gennaio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTATURA DEL FLACONE E DELLA SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vemlidy 25 mg compresse rivestite con film
tenofovir alafenamide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene tenofovir alafenamide fumarato (equivalente a 25 mg di tenofovir alafenamide).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. **Vedere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.**

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film.

90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Non ingerire l'essiccante.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Mantenere ben chiuso il flacone.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1154/001 30 compresse rivestite con film
EU/1/16/1154/002 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vemlidy [Solo confezionamento secondario]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vemlidy 25 mg compresse rivestite con film Tenofovir alafenamide

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vemlidy e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Vemlidy
3. Come prendere Vemlidy
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vemlidy
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vemlidy e a cosa serve

Vemlidy contiene il principio attivo *tenofovir alafenamide*. È un *medicinale antivirale*, noto come *inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa (NtRTI)*.

Vemlidy viene usato per **trattare l'epatite B cronica (a lungo termine)** in adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso di almeno 35 kg. L'epatite B è un'infezione che colpisce il fegato, causata dal virus dell'epatite B. Nei pazienti con epatite B, Vemlidy controlla l'infezione impedendo al virus di moltiplicarsi.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Vemlidy

Non prenda Vemlidy

- **se è allergico** a tenofovir alafenamide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

→ Se ciò la riguarda, **non prenda Vemlidy e informi immediatamente il medico.**

Avvertenze e precauzioni

- **Presti attenzione a non trasmettere l'epatite B ad altre persone.** Mentre prende questo medicinale, lei può ancora infettare altre persone. Vemlidy non riduce il rischio di trasmettere l'epatite B ad altre persone attraverso contatti sessuali o contaminazione del sangue. Per evitarlo, deve continuare a prendere precauzioni. Discuta con il medico le precauzioni necessarie per evitare di infettare altre persone.

- **Informi il medico se ha una storia di malattie epatiche.** I pazienti con malattie epatiche, trattati per l'epatite B con medicinali antivirali, hanno un maggior rischio di complicanze epatiche gravi e potenzialmente fatali. Il medico potrebbe doverle far svolgere esami del sangue per monitorare la sua funzione epatica.
- **Si rivolga al medico o al farmacista se ha avuto malattie renali o se gli esami hanno mostrato problemi ai suoi reni.** Prima di iniziare il trattamento e durante il trattamento, il medico può prescrivere esami del sangue per monitorare il funzionamento dei suoi reni.
- **Si rivolga al medico se ha anche l'epatite C o D.** Vemlidy non è stato testato su pazienti che hanno l'epatite C o D oltre all'epatite B.
- **Si rivolga al medico se ha anche l'HIV.** Se non è sicuro di avere l'HIV, il medico le deve proporre un test dell'HIV prima che inizi a prendere Vemlidy per l'epatite B.

→ Se ciò la riguarda, **si rivolga al medico prima di prendere Vemlidy.**

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 12 anni o di peso inferiore a 35 kg. Vemlidy non è stato testato in bambini di età inferiore a 12 anni o di peso inferiore a 35 kg.

Altri medicinali e Vemlidy

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Vemlidy può interagire con altri medicinali. Di conseguenza, la quantità di Vemlidy o di altri medicinali nel sangue può cambiare, impedendo ai medicinali di funzionare correttamente o peggiorando i loro effetti indesiderati.

Medicinali usati per il trattamento dell'epatite B

Non prenda Vemlidy insieme ad altri medicinali contenenti:

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

Altri tipi di medicinali

Si rivolga al medico se sta prendendo:

- **antibiotici** usati per trattare infezioni batteriche tra cui la tubercolosi, contenenti:
 - rifabutina, rifampicina o rifapentina
- **medicinali antivirali usati per trattare l'HIV**, tra cui:
 - darunavir, lopinavir o atazanavir potenziato con ritonavir o cobicistat
- **anticonvulsivanti** usati per trattare l'epilessia, tra cui:
 - carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoina
- **rimedi erboristici** usati per trattare la depressione e l'ansia, contenenti
 - erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)
- **medicinali antifungini** usati per trattare le infezioni fungine, contenenti:
 - ketoconazolo o itraconazolo

→ **Informi il medico se sta prendendo questi o altri medicinali.**

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

- **Faccia in modo di non restare incinta** durante il trattamento con Vemlidy. Deve usare un metodo contraccettivo efficace. Informi immediatamente il medico se resta incinta.
- **Non allatti con latte materno durante il trattamento con Vemlidy.** Si raccomanda di non allattare con latte materno per evitare di passare tenofovir alafenamide o tenofovir al bambino attraverso il latte.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Vemlidy può causare capogiri. Se riscontra una sensazione di capogiro mentre prende Vemlidy, non guidi e non utilizzi strumenti o macchinari.

Vemlidy contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Vemlidy

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è **una compressa una volta al giorno con del cibo.** Il trattamento deve continuare finché lo dice il medico. Solitamente, l'assunzione dura almeno 6-12 mesi e può durare per molti anni.

Se prende più Vemlidy di quanto deve

Se prende accidentalmente una dose di Vemlidy superiore a quella raccomandata, potrebbe essere a maggior rischio di manifestare possibili effetti indesiderati associati a questo medicinale (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*).

Si rivolga immediatamente al medico o al più vicino pronto soccorso per farsi consigliare. Porti con sé il flacone contenente le compresse, in modo da poter spiegare facilmente cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Vemlidy

È importante non dimenticare alcuna dose di Vemlidy. Se dimentica una dose, pensi a quanto tempo è passato da quando l'avrebbe dovuta prendere.

- **Se sono passate meno di 18 ore** da quando avrebbe dovuto prendere Vemlidy, lo prenda appena possibile e quindi prenda la dose successiva all'ora abituale.
- **Se sono passate più di 18 ore** da quando avrebbe dovuto prendere Vemlidy, non prenda la dose dimenticata. Aspetti e prenda quindi la dose successiva all'ora abituale. **Non prenda una dose doppia** per compensare la dimenticanza della compressa.

Se vomita meno di 1 ora dopo aver preso Vemlidy, prenda un'altra compressa. Non è necessario prendere un'altra compressa se vomita più di 1 ora dopo aver preso Vemlidy.

Se interrompe il trattamento con Vemlidy

Non interrompa il trattamento con Vemlidy senza aver chiesto consiglio al medico. L'interruzione del trattamento con Vemlidy può causare un peggioramento dell'epatite B. In alcuni pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, questo peggioramento può essere potenzialmente fatale. Se

interrompe il trattamento con Vemlidy, dovrà sottoporsi a controlli regolari e ad esami del sangue per controllare la sua epatite B.

- **Si rivolga al medico** prima di interrompere il trattamento con Vemlidy per qualsiasi motivo, specialmente se manifesta effetti indesiderati o se ha un'altra malattia.
- **Informi immediatamente il medico** se compaiono sintomi nuovi o insoliti dopo aver interrotto il trattamento, specialmente sintomi che associa all'infezione da epatite B.
- **Si rivolga al medico** prima di ricominciare a prendere le compresse di Vemlidy.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni

(possono interessare più di 1 persona su 10)

- Cefalea

Effetti indesiderati comuni

(possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Diarrea
- Vomito
- Nausea
- Capogiri
- Dolore di stomaco
- Dolore articolare (*artralgia*)
- Rash cutaneo
- Prurito
- Sensazione di gonfiore
- Gas intestinali (*flatulenza*)
- Sensazione di stanchezza

Effetti indesiderati non comuni

(possono interessare più di 1 persona su 100)

- Tumefazione di viso, labbra, lingua o gola (*angioedema*)
- Orticaria

Le analisi possono evidenziare anche:

- Aumento dei livelli di un enzima epatico (ALT) nel sangue

➔ **Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si aggrava, informi il medico.**

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vemlidy

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall’umidità. Mantenere ben chiuso il flacone.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vemlidy

Il principio attivo è tenofovir alafenamide. Ogni compressa rivestita con film di Vemlidy contiene tenofovir alafenamide fumarato, equivalente a 25 mg di tenofovir alafenamide.

Gli altri componenti sono

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina (E460(i)), croscarmellosa sodica (E468), magnesio stearato (E470b).

Film di rivestimento:

Polivinil alcol (E1203), titanio diossido (E171), macrogol (E1521), talco (E553b), ferro ossido giallo (E172).

Descrizione dell’aspetto di Vemlidy e contenuto della confezione

Vemlidy compresse rivestite con film sono compresse gialle, rotonde, con stampato (o marchiato) “GSP” su un lato della compressa e “25” sull’altro lato della compressa. Vemlidy è commercializzato in flaconi da 30 compresse (con un essiccante in gel di silice che deve essere conservato nel flacone per aiutare a proteggere le compresse). L’essiccante in gel di silice è contenuto in una bustina o un barattolo distinti e non deve essere ingerito.

Sono disponibili le seguenti confezioni: scatole esterne contenenti 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e scatole esterne contenenti 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Irlanda

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.