ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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.

Compresse 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 (CHB) in adulti e pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni e che pesano almeno 25 kg (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento della CHB.

Posologia

Adulti e pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni e che pesano almeno 25 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 sieroconversione HBe (perdita di HBeAg e perdita di HBV DNA con rilevazione anti-Hbe) o fino a sieroconversione 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 questo medicinale 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 del trattamento, deve assumere un'altra compressa. Se il paziente vomita dopo più di 1 ora dall'assunzione del trattamento, non è necessario che il paziente assuma un'altra compressa.

Popolazioni speciali

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

Compromissione renale
Non è richiesto alcun aggiustamento posologico di questo medicinale 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 questo medicinale 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).

Non ci sono dati disponibili per fornire raccomandazioni sulla posologia nei bambini di età inferiore a 12 anni e peso corporeo inferiore a 35 kg con compromissione renale.

Compromissione epatica
Non è richiesto alcun aggiustamento posologico di questo medicinale 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 6 anni o di peso < 25 kg non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale. Vemlidy compresse rivestite con film deve essere assunto con del cibo (vedere paragrafo 5.2).

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 del virus dell'epatite B (HBV)

I pazienti devono essere informati che questo medicinale 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

I dati sulla sicurezza e sull'efficacia di tenofovir alafenamide in pazienti infetti da HBV con malattia epatica scompensata e punteggio di Child Pugh Turcotte (CPT) > 9 (ossia di classe C) sono limitati. 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 della CHB 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 la CHB, 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 la CHB. 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 la CHB. Se appropriato, può essere giustificato il ripristino della terapia per la CHB.

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 tenofovir alafenamide una volta al giorno in pazienti con CrCl ≥ 15 mL/min e < 30 mL/min si basa su dati a 96 settimane sull'efficacia e la sicurezza del passaggio da un altro regime antivirale a tenofovir alafenamide in uno studio clinico in aperto in pazienti in soppressione virologica con infezione da HBV (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati sulla sicurezza e l'efficacia di tenofovir alafenamide in pazienti infetti da HBV con CrCl < 15 mL/min sottoposti a emodialisi cronica sono molto limitati (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

L'uso di questo medicinale non è raccomandato in pazienti con CrCl < 15 mL/min non sottoposti a emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

Nefrotossicità

Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di compromissione renale, tra cui insufficienza renale acuta e tubulopatia renale prossimale con i medicinali contenenti tenofovir alafenamide. 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).

In tutti i pazienti, si raccomanda la valutazione della funzionalità renale prima o all'inizio della terapia con questo trattamento e il monitoraggio durante la terapia, come clinicamente appropriato. Nei pazienti che manifestano riduzioni significative della funzionalità renale o segni di tubulopatia renale prossimale deve essere considerata l'interruzione del trattamento con questo medicinale.

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

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

Co-infezione con HBV e virus dell'immunodeficienza umana (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 questo medicinale. Nei pazienti con co-infezione da HBV e HIV, Vemlidy deve essere co-somministrato con altri medicinali 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

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

La co-somministrazione di questo trattamento 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 questo trattamento 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.

Popolazione pediatrica

Sono state riportate riduzioni della densità minerale ossea (BMD $\geq$ 4%) a livello della colonna lombare e di tutto il corpo in alcuni pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni e con peso di almeno 25 kg che hanno ricevuto tenofovir alafenamide per 48 settimane (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Gli effetti a lungo termine delle alterazioni della BMD sulla crescita ossea, incluso il rischio di frattura, sono incerti. Si raccomanda un approccio multidisciplinare per stabilire il monitoraggio appropriato durante il trattamento.

Eccipienti con effetto noto

Questo medicinale 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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Questo medicinale non deve essere co-somministrato con medicinali contenenti tenofovir disoproxil, 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 tenofovir alafenamide non è raccomandata.

La co-somministrazione di tenofovir alafenamide 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 tenofovir alafenamide 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 sono riassunte 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."). 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.)	*Tenofovir alafenamide* ↓ C_{max} 0,43 (0,36; 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51) *Tenofovir* ↓ 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. *Effetto atteso:* ↓ Tenofovir alafenamide	La co-somministrazione non è raccomandata.
Fenitoina	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ 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.)	*Midazolam* ↔ 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 endovenosa).
Midazolam[d] (1 mg per via endovenosa, s.d.) Tenofovir alafenamide[c] (25 mg per via orale, q.d.)	*Midazolam* ↔ C_{max} 0,99 (0,89; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04; 1,14)	

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
ANTIDEPRESSIVI		
Sertralina (50 mg per via orale, s.d.) Tenofovir alafenamide[e] (10 mg per via orale, q.d.)	*Tenofovir alafenamide* ↔ C_{max} 1,00 (0,86; 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89; 1,03) *Tenofovir* ↔ 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[e] (10 mg per via orale, q.d.)	*Sertralina* ↔ C_{max} 1,14 (0,94; 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	
ANTIMICOTICI		
Itraconazolo Ketoconazolo	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↑ Tenofovir alafenamide	La co-somministrazione non è raccomandata.
ANTIMICOBATTERICI		
Rifampicina Rifapentina	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Tenofovir alafenamide	La co-somministrazione non è raccomandata.
Rifabutina	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Tenofovir alafenamide	La co-somministrazione non è raccomandata.
AGENTI ANTIRETROVIRALI PER L'HCV		
Sofosbuvir (400 mg per via orale, q.d.)	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↔ 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.)	*Ledipasvir* ↔ C_{max} 1,01 (0,97; 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,06) ↔ C_{min} 1,02 (0,98; 1,07) *Sofosbuvir* ↔ C_{max} 0,96 (0,89; 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) *GS-331007*[g] ↔ C_{max} 1,08 (1,05; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06; 1,10) ↔ C_{min} 1,10 (1,07; 1,12) *Tenofovir alafenamide* ↔ C_{max} 1,03 (0,94; 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40) *Tenofovir* ↑ 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. *Effetto atteso:* ↔ 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
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg[i] per via orale, q.d.) Tenofovir alafenamide[f] (25 mg per via orale, q.d.)	*Sofosbuvir* ↔ C_{max} 0,95 (0,86; 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06) *GS-331007*[g] ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01; 1,06) *Velpatasvir* ↔ C_{max} 1,05 (0,96; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,07) ↔ C_{min} 1,01 (0,95; 1,09) *Voxilaprevir* ↔ C_{max} 0,96 (0,84; 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84; 1,05) ↔ C_{min} 1,02 (0,92; 1,12) *Tenofovir alafenamide* ↑ C_{max} 1,32 (1,17; 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43; 1,61)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Vemlidy o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
AGENTI ANTIRETROVIRALI PER L'HIV – INIBITORI DELLA PROTEASI		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg per via orale, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg per via orale, q.d.)	*Tenofovir alafenamide* ↑ C_{max} 1,80 (1,48; 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98) *Tenofovir* ↑ C_{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29; 3,67) ↑ C_{min} 3,73 (3,54; 3,93) *Atazanavir* ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,11) ↔ C_{min} 1,18 (1,06; 1,31) *Cobicistat* ↔ C_{max} 0,96 (0,92; 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00; 1,09) ↑ C_{min} 1,35 (1,21; 1,51)	La co-somministrazione non è raccomandata.
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg per via orale, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg per via orale, s.d.)	*Tenofovir alafenamide* ↑ C_{max} 1,77 (1,28; 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35) *Tenofovir* ↑ C_{max} 2,12 (1,86; 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20) *Atazanavir* ↔ C_{max} 0,98 (0,89; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96; 1,01) ↔ C_{min} 1,00 (0,96; 1,04)	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
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg per via orale, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (25 mg per via orale, q.d.)	*Tenofovir alafenamide* ↔ C_{max} 0,93 (0,72; 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,19) *Tenofovir* ↑ C_{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02; 3,47) ↑ C_{min} 3,21 (2,90; 3,54) *Darunavir* ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92; 1,07) ↔ C_{min} 0,97 (0,82; 1,15) *Cobicistat* ↔ C_{max} 1,06 (1,00; 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03; 1,15) ↔ C_{min} 1,11 (0,98; 1,25)	La co-somministrazione non è raccomandata.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg per via orale, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg per via orale, s.d.)	*Tenofovir alafenamide* ↑ C_{max} 1,42 (0,96; 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84; 1,35) *Tenofovir* ↑ C_{max} 2,42 (1,98; 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54; 2,72) *Darunavir* ↔ C_{max} 0,99 (0,91; 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C_{min} 1,13 (0,95; 1,34)	La co-somministrazione non è raccomandata.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg per via orale, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg per via orale, s.d.)	*Tenofovir alafenamide* ↑ C_{max} 2,19 (1,72; 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17; 1,85) *Tenofovir* ↑ C_{max} 3,75 (3,19; 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50; 4,96) *Lopinavir* ↔ C_{max} 1,00 (0,95; 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92; 1,09) ↔ C_{min} 0,98 (0,85; 1,12)	La co-somministrazione non è raccomandata.
Tipranavir/ritonavir	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ Tenofovir alafenamide	La co-somministrazione non è raccomandata.
AGENTI ANTIRETROVIRALI PER L'HIV – INIBITORI DELL'INTEGRASI		
Dolutegravir (50 mg per via orale, q.d.) Tenofovir alafenamide[c] (10 mg per via orale, s.d.)	*Tenofovir alafenamide* ↑ C_{max} 1,24 (0,88;1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96; 1,48) *Tenofovir* ↔ C_{max} 1,10 (0,96; 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06; 1,47) *Dolutegravir* ↔ C_{max} 1,15 (1,04; 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08) ↔ C_{min} 1,05 (0,97; 1,13)	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. *Effetto atteso:* ↔ 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.)	*Tenofovir alafenamide* ↓ C_{max} 0,78 (0,58; 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72; 1,02) *Tenofovir* ↓ C_{max} 0,75 (0,67; 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73; 0,87) ↔ C_{min} 0,82 (0,75; 0,89) *Effetto atteso:* ↔ Efavirenz	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Vemlidy o efavirenz.
Nevirapina	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↔ 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.)	*Tenofovir alafenamide* ↔ C_{max} 1,01 (0,84; 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09) *Tenofovir* ↔ C_{max} 1,13 (1,02; 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,14) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,23) *Rilpivirina* ↔ 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. *Effetto atteso:* ↔ Tenofovir alafenamide ↔ Maraviroc	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Vemlidy o maraviroc.
INTEGRATORI FITOTERAPICI		
Erba di San Giovanni *(Hypericum perforatum)*	Interazione non studiata. *Effetto atteso:* ↓ 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.)	*Norelgestromina* ↔ C_{max} 1,17 (1,07; 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07; 1,17) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,24) *Norgestrel* ↔ C_{max} 1,10 (1,02; 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01; 1,18) ↔ C_{min} 1,11 (1,03; 1,20) *Etinil estradiolo* ↔ 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

Un moderato numero di dati in donne in gravidanza esposte a tenofovir alafenamide (tra 300 e 1 000 gravidanze esposte) non indica 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 tenofovir alafenamide durante la gravidanza può essere considerato, se necessario.

Allattamento

Sulla base dei dati pubblicati, tenofovir alafenamide e tenofovir sono escreti nel latte umano a bassi livelli nelle donne a cui è stato somministrato tenofovir alafenamide. Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di tenofovir su neonati/lattanti.

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

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di tenofovir alafenamide 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 può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati del fatto che durante il trattamento con tenofovir alafenamide sono stati segnalati capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione delle reazioni avverse si basa sui dati di uno studio clinico e sui dati post-marketing. In base ai dati di sicurezza raggruppati derivanti da 2 studi controllati di fase III (GS-US-320-0108 e GS-US-320-0110; rispettivamente "*Studio 108*" e "*Studio 110*"), le reazioni avverse riportate più frequentemente nell'analisi alla settimana 96 sono state cefalea (12%), nausea (6%) e affaticamento (6%). Dopo la settimana 96, i pazienti hanno proseguito il trattamento originale in cieco fino alla settimana 144 oppure hanno ricevuto tenofovir alafenamide in aperto.

Il profilo di sicurezza di tenofovir alafenamide era simile a quello dei pazienti in soppressione virologica che erano passati da tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamide nello *Studio 108*, nello *Studio 110* e in uno studio di fase 3 controllato GS-US-320-4018 *("Studio 4018").* In questi studi sono state osservate variazioni dei parametri lipidici ai test di laboratorio dopo il passaggio da tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 5.1).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

In pazienti con CHB 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 (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10) o non comune (≥1/1 000, <1/100).

Tabella 2: Reazioni avverse identificate con tenofovir alafenamide

Classificazione per sistemi e organi	
Frequenza	**Reazione avversa**
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Comune	Capogiri
Patologie gastrointestinali	
Comune	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale, distensione addominale, flatulenza
Patologie epatobiliari	
Comune	ALT aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Eruzione cutanea, prurito
Non comune	Angioedema[1], orticaria[1]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Artralgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Stanchezza

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

Nello studio in aperto di fase 2 (GS-US-320-4035; "*Studio 4035*"), per valutare l'efficacia e la sicurezza del passaggio da un altro regime antivirale a tenofovir alafenamide in pazienti in soppressione virologica con infezione da HBV, sono stati osservati ridotti aumenti dei livelli mediani di colesterolo totale a digiuno, lipoproteine a bassa densità (*low density lipoprotein*, LDL) dirette, lipoproteine ad alta densità (*high density lipoprotein*, HDL) e trigliceridi dal basale alla settimana 96 nei pazienti con compromissione renale moderata o severa (parte A, coorte 1) e nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (parte B), in linea con le variazioni osservate negli *Studi 108 e 110*. Lievi riduzioni dei livelli mediani di colesterolo totale, LDL e trigliceridi sono state osservate in pazienti con ESRD in emodialisi (parte A, coorte 2), mentre sono stati osservati ridotti aumenti dei livelli mediani di HDL dal basale alla settimana 96. La variazione mediana (Q1, Q3) dal basale alla settimana 96 del rapporto colesterolo totale/HDL è stata di 0,1 (-0,4; 0,4) nel gruppo con compromissione renale moderata o severa, di -0,4 (-0,8; -0,1) nei pazienti con ESRD in emodialisi e di 0,1 (-0,2; 0,4) nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Parametri metabolici
Il peso corporeo e i livelli ematici di lipidi e glucosio possono aumentare durante la terapia.

Popolazioni speciali

Nello *Studio 4035,* non sono state identificate reazioni avverse aggiuntive a tenofovir alafenamide alla settimana 96 in pazienti che sono passati da un altro regime antivirale a tenofovir alafenamide, con soppressione virologica con compromissione renale da moderata a severa (eGFR stimato con equazione di Cockcroft-Gault da 15 a 59 mL/min; parte A, coorte 1, N = 78), malattia renale allo stadio terminale (*end stage renal disease*, ESRD) (eGFR < 15 mL/min) in emodialisi (parte A, coorte 2, N = 15) e/o compromissione epatica moderata o severa (punteggio di Child-Pugh di classe B o C allo screening o nell'anamnesi; parte B, N = 31).

Popolazione pediatrica

La sicurezza di tenofovir alafenamide è stata valutata in 88 pazienti pediatrici con infezione da HBV *naïve* al trattamento e già trattati in precedenza di età compresa tra 12 e < 18 anni con peso ≥ 35 kg (gruppo tenofovir alafenamide N = 47, gruppo placebo N = 23) e di età compresa tra 6 e < 12 anni con peso ≥ 25 kg (gruppo tenofovir alafenamide N = 12, gruppo placebo N = 6) per 24 settimane nello studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo GS-US-320-1092 *("Studio 1092")*. Dopo la fase in doppio cieco, i pazienti sono passati a tenofovir alafenamide in aperto alla settimana 24. Il profilo di sicurezza di tenofovir alafenamide nei pazienti pediatrici è stato paragonabile a quello osservato negli adulti. Sono state riportate riduzioni della densità minerale ossea (BMD ≥ 4%) a livello della colonna lombare e di tutto il corpo in alcuni pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni con peso di almeno 25 kg che hanno ricevuto tenofovir alafenamide fino a un periodo massimo di 48 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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 tenofovir alafenamide 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'-deossiadenosina 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 l'HBV e per l'HIV (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 EC_{50} (concentrazione efficace al 50%) per tenofovir alafenamide erano compresi tra 34,7 nM e 134,4 nM, con una media globale di EC_{50} pari a 86,6 nM. La CC_{50} (concentrazione citotossica al 50%) nelle cellule HepG2 era > 44.400 nM.

Resistenza

In un'analisi su pazienti in trattamento con tenofovir alafenamide, 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 log_{10} o un aumento maggiore di HBV DNA dal nadir) o pazienti che avevano HBV DNA ≥69 UI/mL alla settimana 48, alla settimana 96 o all'interruzione anticipata alla settimana 24 o dopo la settimana 24.

In un'analisi aggregata su pazienti trattati con tenofovir alafenamide nello *Studio 108* e nello *Studio 110*, alla settimana 48 (n = 20) e della settimana 96 (n = 72) non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir alafenamide in tali isolati (analisi fenotipica e genotipica).

Tra i pazienti in soppressione virologica trattati con tenofovir alafenamide dopo il passaggio dal trattamento con tenofovir disoproxil nello *Studio 4018*, un paziente nel gruppo tenofovir alafenamide-tenofovir alafenamide ha manifestato un incremento sporadico della carica virale (singola visita con HBV DNA ≥ 69 UI/mL) e un paziente nel gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir alafenamide ha manifestato un "breakthrough virologico" (rialzo della carica virale in corso di trattamento) durante le 96 settimane di trattamento con tenofovir alafenamide. Non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi di HBV associate a resistenza a tenofovir alafenamide o a tenofovir disoproxil durante le 96 settimane di trattamento.

Nello *Studio 1092* condotto sulla popolazione pediatrica, 30 pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni e 9 pazienti di età compresa tra 6 e < 12 anni che hanno ricevuto tenofovir alafenamide sono risultati idonei per l'analisi della resistenza alla settimana 24. Non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi di HBV associate a resistenza a tenofovir alafenamide durante le 24 settimane di trattamento. Alla settimana 48, 31 pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni e 12 pazienti di età compresa tra 6 e < 12 anni sono risultati idonei per l'analisi della resistenza (entrambi i gruppi tenofovir alafenamide e placebo erano passati al gruppo tenofovir alafenamide alla settimana 24). Non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi di HBV associate a resistenza a tenofovir alafenamide durante le 48 settimane di trattamento.

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'EC_{50} < 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' EC_{50} di 3,7 volte). La rilevanza clinica di queste sostituzioni non è nota.

Dati clinici

La sicurezza e l'efficacia di tenofovir alafenamide in pazienti con CHB si basano sui dati a 48 e 96 settimane di due studi randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo: *Studio 108* e *Studio 110*.

La sicurezza di tenofovir alafenamide 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 144, e anche dai pazienti nella fase in aperto degli Studi *108* e *110* dalla settimana 96 alla settimana 144 (N = 360 hanno proseguito il trattamento con tenofovir alafenamide; N = 180 sono passati da tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamide 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 tenofovir alafenamide (25 mg; N = 285) una volta al giorno o tenofovir disoproxil (245 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 pazienti) 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 (N = 21) o altro (N = 18)). Al basale, il valore medio plasmatico di HBV DNA era di 5,8 $\log_{10}$ 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 tenofovir alafenamide (25 mg; N = 581) una volta al giorno o tenofovir disoproxil (245 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 pazienti) 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 (N = 70) o altro (N = 17)). Al basale, il valore medio plasmatico di HBV DNA era di 7,6 $\log_{10}$ 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. Tenofovir alafenamide ha soddisfatto i criteri di non inferiorità ottenendo livelli di HBV DNA inferiori a 29 UI/mL quando confrontato con tenofovir disoproxil. 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]

	Studio 108 **(soggetti HBeAg-negativi)**		***Studio 110*** **(soggetti HBeAg-positivi)**	
	TAF (N = 285)	**TDF** (N = 140)	**TAF** (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	96% (221/230)	92% (107/116)	N/A	N/A
≥7 $\log_{10}$ UI/mL	85% (47/55)	96% (23/24)		
HBV DNA al basale				
<8 $\log_{10}$ UI/mL	N/A	N/A	82% (254/309)	82% (123/150)
≥8 $\log_{10}$ UI/mL			43% (117/272)	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)

	Studio 108 (soggetti HBeAg-negativi)		*Studio 110* (soggetti HBeAg-positivi)	
	TAF (N = 285)	**TDF** (N = 140)	**TAF** (N = 581)	**TDF** (N = 292)
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
TAF = tenofovir alafenamide
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 pazienti naïve al trattamento hanno ricevuto un trattamento antivirale per via orale di durata <12 settimane con un analogo nucleosidico o nucleotidico, inclusi tenofovir disoproxil 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)	
	TAF (N = 285)	**TDF** (N = 140)	**TAF** (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
TAF = tenofovir alafenamide
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) del 2016 (> 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)**	
	TAF (N = 285)	**TDF** (N = 140)	**TAF** (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
TAF = tenofovir alafenamide

a Mancante = analisi degli insuccessi

b I pazienti naïve al trattamento hanno ricevuto un trattamento antivirale per via orale di durata <12 settimane con un analogo nucleosidico o nucleotidico, inclusi tenofovir disoproxil 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 del 2016 (>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 nello Studio 108 e nello Studio 110
In entrambi gli studi, tenofovir alafenamide è stato associato a riduzioni percentuali medie inferiori della BMD (misurata mediante assorbimetria a raggi X a doppia energia [DXA] dell'anca e della colonna lombare) rispetto a tenofovir disoproxil 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 144 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 144 nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con tenofovir alafenamide era pari a +0,4% a livello del rachide lombare e a -0,3% a livello dell'anca totale, rispetto a +2,0% a livello del rachide lombare e a +0,9% a livello dell'anca totale nei pazienti che sono passati da tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamide alla settimana 96.

Variazioni della funzionalità renale nello Studio 108 e nello Studio 110
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 Cockroft-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 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 nei valori dei parametri renali di laboratorio in ogni gruppo alla settimana 144 erano simile

a quelle della settimana 96, rispetto al basale. Nella fase in aperto degli *Studi 108* e *110*, la variazione media (DS) nella creatinina sierica dalla settimana 96 alla settimana 144 era pari a +0,002 (0,0924) mg/dL nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con tenofovir alafenamide, rispetto a -0,018 (0,0691) mg/dL in coloro che sono passati da tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamide alla settimana 96. Nella fase in aperto, la variazione mediana nell'eGFR dalla settimana 96 alla settimana 144 era pari a -1,2 mL/min nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con tenofovir alafenamide, rispetto a +4,2 mL/min nei pazienti che sono passati da tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamide alla settimana 96.

Variazioni dei parametri lipidici ai test di laboratorio nello Studio 108 e nello Studio 110
In un'analisi aggregata degli *Studi 108* e *110*, in entrambi i gruppi di trattamento sono state osservate variazioni mediane dei parametri lipidici a digiuno alla settimana 96, rispetto al basale. Per i pazienti che sono passati a tenofovir alafenamide in aperto alla settimana 96, le variazioni di colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi e rapporto colesterolo totale/HDL alla settimana 96 e alla settimana 144, rispetto al basale in doppio cieco, dei pazienti inizialmente randomizzati a tenofovir alafenamide e tenofovir disoproxil sono presentate nella Tabella 6. Alla settimana 96, il termine della fase in doppio cieco, nel gruppo tenofovir alafenamide sono state osservate riduzioni dei livelli mediani di colesterolo totale a digiuno e HDL e aumenti dei livelli mediani di LDL diretto a digiuno e trigliceridi, mentre il gruppo tenofovir disoproxil ha dimostrato riduzioni mediane in tutti i parametri.

Nella fase in aperto degli *Studi 108* e *110*, dove i pazienti sono passati a tenofovir alafenamide in aperto alla settimana 96, i parametri lipidici alla settimana 144 nei pazienti che hanno proseguito con tenofovir alafenamide erano simili a quelli della settimana 96, mentre nei pazienti che sono passati da tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamide alla settimana 96 sono stati osservati incrementi mediani di colesterolo totale a digiuno, LDL diretto, HDL e trigliceridi. Nella fase in aperto, la variazione mediana (Q1, Q3) alla settimana 144, rispetto alla settimana 96, del rapporto colesterolo totale/HDL è stata di 0,0 (-0,2; 0,4) nei pazienti che hanno proseguito con tenofovir alafenamide e di 0,2 (-0,2; 0,6) nei pazienti che sono passati da tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamide alla settimana 96.

Tabella 6: Variazioni mediane dei parametri lipidici ai test di laboratorio alla settimana 96 e alla settimana 144, rispetto al basale in doppio cieco, dei pazienti che sono passati a tenofovir alafenamide in aperto alla settimana 96

	TAF-TAF (N = 360)		
	Basale in doppio cieco	**Settimana 96**	**Settimana 144**
	Mediana (Q1; Q3) (mg/dL)	Variazione mediana (Q1; Q3) (mg/dL)	Variazione mediana (Q1; Q3) (mg/dL)
Colesterolo totale (a digiuno)	185 (166; 210)	0 (-18; 17)	0 (-16; 18)
Colesterolo HDL (a digiuno)	59 (49; 72)	-5 (-12; 1)[a]	-5 (-12; 2)[b]
Colesterolo LDL (a digiuno)	113 (95; 137)	6 (-8; 21)[a]	8 (-6; 24)[b]
Trigliceridi (a digiuno)	87 (67; 122)	8 (-12; 28)[a]	11 (-11; 40)[b]
Rapporto colesterolo totale/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)		
	Basale in doppio cieco	**Settimana 96**	**Settimana 144**
	Mediana (Q1; Q3) (mg/dL)	Variazione mediana (Q1; Q3) (mg/dL)	Variazione mediana (Q1; Q3) (mg/dL)
Colesterolo totale (a digiuno)	189 (163; 215)	-23 (-40; -1)[a]	1 (-17; 20)
Colesterolo HDL (a digiuno)	61 (49; 72)	-12 (-19; -3)[a]	-8 (-15; -1)[b]
Colesterolo LDL (a digiuno)	120 (95; 140)	-7 (-25; 8)[a]	9 (-5; 26)[b]
Trigliceridi (a digiuno)	89 (69; 114)	-11 (-31; 11)[a]	14 (-10; 43)[b]
Rapporto colesterolo totale/HDL	3,1 (2,5; 3,7)	0,2 (-0,1; 0,7)[a]	0,4 (0,0; 1,0)[b]

TAF = tenofovir alafenamide
TDF = tenofovir disoproxil

a Il valore p è stato calcolato per la variazione alla settimana 96, rispetto al basale in doppio cieco, mediante test dei ranghi con segno di Wilcoxon ed è risultato statisticamente significativo (p <0,001).
b Il valore p è stato calcolato per la variazione alla settimana 144, rispetto al basale in doppio cieco, mediante test dei ranghi con segno di Wilcoxon ed è risultato statisticamente significativo (p <0,001).

Pazienti adulti in soppressione virologica nello Studio 4018
L'efficacia e la sicurezza di tenofovir alafenamide in adulti con epatite B cronica e soppressione virologica si basano sui dati di 48 settimane di uno studio randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, lo *Studio 4018* (N = 243 nel gruppo tenofovir alafenamide; N=245 nel gruppo tenofovir disoproxil), inclusi i dati dei pazienti che hanno partecipato alla fase in aperto dello *Studio 4018* dalla settimana 48 alla settimana 96 (N = 235 hanno proseguito con tenofovir alafenamide [TAF-TAF]; N = 237 sono passati da tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamide alla settimana 48 [TDF-TAF]).

Nello *Studio 4018* sono stati arruolati adulti con epatite B cronica e soppressione virologica (N = 488) che avevano precedentemente seguito un regime di mantenimento con 245 mg di tenofovir disoproxil una volta al giorno per almeno 12 mesi, con un HBV DNA minore del limite inferiore di quantificazione secondo la valutazione del laboratorio locale da almeno 12 settimane prima dello screening e un HBV DNA < 20 UI/mL allo screening. I pazienti sono stati stratificati in base allo stato HBeAg (HBeAg-positivi o HBeAg-negativi) e all'età (≥ 50 o < 50 anni) e randomizzati in un rapporto di 1:1 a passare a tenofovir alafenamide 25 mg (N = 243) o a proseguire la terapia con 245 mg di tenofovir disoproxil una volta al giorno (N = 245). L'età media era di 51 anni (il 22% aveva ≥60 anni), il 71% erano maschi, l'82% asiatici, il 14% caucasici e il 68% era HBeAg-negativo. Al basale, la durata mediana del precedente trattamento con tenofovir disoproxil era di 220 e 224 settimane nel gruppo tenofovir alafenamide e nel gruppo tenofovir disoproxil, rispettivamente. Il precedente trattamento con antivirali aveva incluso anche interferone (N = 63), lamivudina (N = 191), adefovir dipivoxil (N = 185), entecavir (N = 99), telbivudina (N = 48) o altro (N = 23). Al basale, il valore medio dell'ALT serica era 27 U/L, l'eGFR mediano stimato con equazione di Cockcroft-Gault era di 90,5 mL/min; il 16% dei pazienti aveva una storia di cirrosi.

L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di pazienti con livelli plasmatici di HBV DNA ≥ 20 UI/mL alla settimana 48 (definiti in base all'algoritmo Snapshot modificato della FDA statunitense). Altri endpoint di efficacia comprendevano la percentuale di pazienti con livelli di HBV DNA < 20 UI/mL, ALT normale e normalizzazione dell'ALT, perdita e sieroconversione di HBsAg e perdita e sieroconversione di HBeAg. Tenofovir alafenamide è risultato non inferiore in termini di percentuale di pazienti con HBV DNA ≥ 20 UI/mL alla settimana 48 rispetto a tenofovir disoproxil, secondo la valutazione effettuata con l'algoritmo Snapshot modificato della FDA statunitense. Gli esiti del trattamento (HBV DNA < 20 UI/mL, mancante = analisi degli insuccessi) alla settimana 48 tra i gruppi di trattamento erano simili tra i sottogruppi basati su età, sesso, razza, stato basale di HBeAg e ALT.

La Tabella 7 e la Tabella 8 presentano gli esiti del trattamento dello *Studio 4018* alla settimana 48 e alla settimana 96.

Tabella 7: Parametri di efficacia relativi all'HBV DNA alla settimana 48[a,b] e alla settimana 96[b,c]

	TAF (N = 243)	**TDF (N = 245)**	**TAF-TAF (N=243)**	**TDF-TAF (N=245)**
	Settimana 48		**Settimana 96**	
HBV DNA ≥ 20 UI/mL[b,d]	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Differenza di trattamento[e]	0,0% (IC 95%: da -1,9% a 2,0%)		0,0% (IC 95%: da -1,9% a 1,9%)	
HBV DNA < 20 UI/mL	234 (96,3%)	236 (96,3%)	230 (94,7%)	230 (93,9%)
Differenza di trattamento[e]	0,0% (IC 95%: -3,7%, 3,7%)		0,9% (IC 95%: da -3,5% a 5,2%)	

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N=243)	TDF-TAF (N=245)
	Settimana 48		Settimana 96	
Nessun dato virologico	8 (3,3%)	8 (3,3%)	12 (4,9%)	14 (5,7%)
Farmaco in studio interrotto a causa di EA o morte e ultimo valore disponibile dell'HBV DNA <20 UI/mL	2 (0,8%)	0	3 (1,2%)	1 (0,4%)
Farmaco in studio interrotto per altri motivi[f] e ultimo valore disponibile dell'HBV DNA <20 UI/mL	6 (2,5%)	8 (3,3%)	7 (2,9%)	11 (4,5%)
Dati mancanti nella finestra di osservazione ma con assunzione del farmaco in studio	0	0	2 (0,8%)	2 (0,8%)

TDF = tenofovir disoproxil
TAF = tenofovir alafenamide
a Finestra di osservazione della settimana 48 tra il giorno 295 e il giorno 378 (incluso).
b Stabilito in base all'algoritmo Snapshot modificato della FDA statunitense.
c Fase in aperto, finestra di osservazione della settimana 96, tra il giorno 589 e il giorno 840 (incluso).
d Nessun paziente ha interrotto il trattamento per mancanza di efficacia.
e Aggiustato in base alle categorie basali di età (< 50, ≥ 50 anni) e degli strati dello stato HBeAg.
f Include i pazienti che hanno interrotto per motivi diversi da eventi avversi (EA), morte o assenza di efficacia, ad es. ritiro del consenso, perdita al follow-up, ecc.

Tabella 8: Parametri aggiuntivi di efficacia alla settimana 48 e alla settimana 96[a]

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N=243)	TDF-TAF (N=245)
	Settimana 48		Settimana 96	
ALT				
ALT normale (laboratorio centrale)	89%	85%	88%	91%
ALT normale (AASLD)	79%	75%	81%	87%
ALT normalizzata (laboratorio centrale)[b,c,d]	50%	37%	56%	79%
ALT normalizzata (AASLD)[e,f,g]	50%	26%	56%	74%
Sierologia				
Perdita/sieroconversione di HBeAg[h]	8% / 3%	6% / 0	18% / 5%	9% / 3%
Perdita/sieroconversione di HBeAg	0 / 0	2% / 0	2% / 1%	2% / <1%

TD = tenofovir disoproxil
TAF = tenofovir alafenamide
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 (> 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 ≥ 69 anni).
c Percentuale di pazienti alla settimana 48: TAF, 16/32; TDF, 7/19.
d Percentuale di pazienti alla settimana 96: TAF, 18/32; TDF, 15/19.
e La popolazione usata per l'analisi della normalizzazione dell'ALT ha incluso solo pazienti con ALT al di sopra dell'ULN dei criteri del 2018 dell'American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) (35 U/L uomini e 25 U/L donne) al basale.
f Percentuale di pazienti alla settimana 48: TAF, 26/52; TDF, 14/53.
g Percentuale di pazienti alla settimana 96: TAF, 29/52; TDF, 39/53
h 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 nello Studio 4018
La variazione percentuale media della BMD alla settimana 48, rispetto al basale, misurata mediante DXA è stata di +1,7% con tenofovir alafenamide e di -0,1% con tenofovir disoproxil a livello della colonna lombare e di +0,7% e -0,5% a livello dell'anca totale. Riduzioni della BMD superiori al 3% a

livello della colonna lombare sono state osservate nel 4% dei pazienti trattati con tenofovir alafenamide e nel 17% dei pazienti trattati con tenofovir disoproxil alla settimana 48. Riduzioni della BMD superiori al 3% a livello dell'anca totale sono state osservate nel 2% dei pazienti trattati con tenofovir alafenamide e nel 12% dei pazienti trattati con tenofovir disoproxil alla settimana 48.

Nella fase in aperto, la variazione percentuale media della BMD alla settimana 96, rispetto al basale, è stata di +2,3% a livello della colonna lombare e di +1,2% a livello dell'anca totale nei pazienti che hanno proseguito con tenofovir alafenamide, rispetto al +1,7% a livello della colonna lombare e al +0,2% a livello dell'anca totale di coloro che erano passati da tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamide alla settimana 48.

Variazioni dei parametri della funzionalità renale ai test di laboratorio nello Studio 4018
La variazione mediana alla settimana 48, rispetto al basale, dell'eGFR stimata con equazione di Cockcroft-Gault è stata di +2,2 mL al minuto nel gruppo tenofovir alafenamide e di -1,7 mL al minuto nei pazienti trattati con tenofovir disoproxil. Alla settimana 48 è stato rilevato un incremento mediano della creatinina sierica rispetto al basale tra i pazienti randomizzati a proseguire il trattamento con tenofovir disoproxil (0,01 mg/dL) rispetto a una riduzione mediana dal basale tra i pazienti passati al trattamento con tenofovir alafenamide (−0,01 mg/dL).

Nella fase in aperto, la variazione mediana alla settimana 96, rispetto al basale, dell'eGFR è stata di 1,6 mL/min nei pazienti che hanno proseguito con tenofovir alafenamide e di +0,5 mL/min nei pazienti che sono passati da tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamide alla settimana 48. La variazione mediana della creatinina sierica alla settimana 96, rispetto al basale, è stata di −0,02 mg/dL nei pazienti che hanno proseguito con tenofovir alafenamide e di −0,01 mg/dL in coloro che sono passati da tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamide alla settimana 48.

Variazioni dei parametri lipidici ai test di laboratorio nello Studio 4018
Le variazioni alla settimana 48 e alla settimana 96, rispetto al basale in doppio cieco, di colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi e rapporto colesterolo totale/HDL sono presentate nella Tabella 9.

Tabella 9: Variazioni mediane dei parametri lipidici ai test di laboratorio alla settimana 48 e alla settimana 96

	TAF (N=236)	**TAF (N = 226)**	**TAF-TAF (N=220)**	**TDF (N=230)**	**TDF (N = 222)**	**TDF-TAF (N=219)**
	Basale	**Settimana 48**	**Settimana 96**	**Basale**	**Settimana 48**	**Settimana 96**
	(Q1; Q3) (mg/dL)	Variazione mediana[a] (Q1; Q3) (mg/dL)	Variazione mediana (Q1; Q3) (mg/dL)	(Q1; Q3) (mg/dL)	Variazione mediana[a] (Q1; Q3) (mg/dL)	Variazione mediana (Q1; Q3) (mg/dL)
Colesterolo totale (a digiuno)	166 (147; 189)	19 (6; 33)	16 (3, 30)	169 (147; 188)	-4 (-16; 8)	15 (1, 28)
Colesterolo HDL (a digiuno)	48 (41; 56)	3 (-1; 8)	4 (-1, 10)	48 (40; 57)	-1 (-5; 2)	4 (0, 9)
Colesterolo LDL (a digiuno)	102 (87; 123)	16 (5; 27)	17 (6, 28)	103 (87; 120)	1 (-8; 12)	14 (3, 27)
Trigliceridi (a digiuno)[b]	90 (66; 128)	16 (-3; 44)	9 (-8, 28)	89 (68; 126)	-2 (-22; 18)	8 (-8, 38)
Rapporto colesterolo totale/HDL	3,4 (2,9; 4,2)	0,2 (-0,1; 0,5)	0,0 (-0,3, 0,3)	3,4 (2,9; 4,2)	0,0 (-0,3; 0;3)	0,0 (-0,3, 0,3)

TDF = tenofovir disoproxil
TAF = tenofovir alafenamide
a Il valore p è stato calcolato per la differenza tra i gruppi TAF e TDF mediante test dei ranghi con segno di Wilcoxon alla settimana 48 ed è risultato statisticamente significativo (p <0,001) per le variazioni mediane (Q1; Q3) di colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi e rapporto colesterolo totale/HDL, rispetto al basale.
b Il numero di pazienti per i trigliceridi (a digiuno) nel gruppo TAF era N = 235 al basale, N = 225 alla settimana 48 e N = 218 nel gruppo TAF-TAF alla settimana 96.

Compromissione renale e/o epatica Studio 4035
Lo *Studio 4035* era uno studio clinico in aperto volto a valutare l'efficacia e la sicurezza del passaggio da un altro regime antivirale a tenofovir alafenamide in pazienti in soppressione virologica con infezione da HBV. La parte A dello studio ha incluso pazienti con compromissione renale da moderata a severa (eGFR stimato con equazione di Cockcroft-Gault da 15 a 59 mL/min; coorte 1, N = 78) o ESRD (eGFR stimato con equazione di Cockcroft-Gault < 15 mL/min) in emodialisi (coorte 2, N = 15). La parte B dello studio ha incluso pazienti (N = 31) con compromissione epatica moderata o severa (punteggio di Child-Pugh di classe B o C allo screening o una storia di punteggio CPT ≥ 7 con un punteggio CPT ≤ 12 allo screening).

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con HBV DNA < 20 UI/mL alla settimana 24. Gli endpoint di efficacia secondari alle settimane 24 e 96 includevano la percentuale di pazienti con HBV DNA < 20 UI/mL e target rilevato/non rilevato (ossia, < LLOD), la percentuale di pazienti con risposta biochimica (ALT normale e ALT normalizzata), la percentuale di pazienti con risposta sierologica (perdita di HBsAg e sieroconversione ad anti-HBs e perdita di HBeAG e sieroconversione ad anti-HBe in pazienti HBeAg-positivi) e la variazione dei punteggi CPT e Modello per la valutazione della malattia epatica allo stadio terminale (MELD) rispetto al basale per i pazienti con compromissione epatica nella parte B.

Pazienti adulti con compromissione renale nello Studio 4035, parte A
Al basale, il 98% (91/93) dei pazienti nella parte A aveva un HBV DNA < 20 UI/mL e il 66% (61/93) un livello di HBV DNA non rilevabile. L'età mediana era 65 anni, il 74% erano uomini, il 77% asiatici, il 16% bianchi e l'83% HBeAg-negativi. Gli antivirali orali per l'HBV più comunemente utilizzati hanno incluso tenofovir disoproxil (N = 58), lamivudina (N = 46), adefovir dipivoxil (N = 46) ed entecavir (N = 43). Al basale, il 97% e il 95% dei pazienti aveva, rispettivamente, ALT ≤ ULN in base ai criteri del laboratorio centrale e ai criteri dell'AASLD del 2018, l'eGFR mediana stimata con equazione di Cockcroft-Gault è stata di 43,7 mL/min (45,7 mL/min nella coorte 1 e 7,32 mL/min nella coorte 2) e il 34% dei pazienti aveva una storia di cirrosi.

Gli esiti del trattamento nella parte A dello *Studio 4035* alle settimane 24 e 96 sono presentati nella Tabella 10.

Tabella 10: Parametri di efficacia per i pazienti con compromissione renale alle settimane 24 e 96

	Coorte 1[a] (N=78)		**Coorte 2[b] (N=15)**		**Totale (N=93)**	
	Settimana 24	Settimana 96	Settimana 24	Settimana 96	Settimana 24	Settimana 96[d]
HBV DNA[c]						
HBV DNA < 20 UI/mL	76/78 (97,4%)	65/78 (83,3%)	15/15 (100,0%)	13/15 (86,7%)	91/93 (97,8%)	78/93 (83,9%)
ALT[c]						
ALT normale (laboratorio centrale)	72/78 (92,3%)	64/78 (82,1%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	86/93 (92,5%)	77/93 (82,8%)
ALT normale (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. La coorte 1 della parte A ha incluso pazienti con compromissione renale moderata o severa
b. La coorte 2 della parte A ha incluso pazienti con ESRD in emodialisi
c. Mancante = analisi degli insuccessi
d. Il denominatore include 12 pazienti (11 per la coorte 1 e 1 per la coorte 2) che hanno interrotto anticipatamente il farmaco in studio.
e. Criteri dell'American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) del 2018

Pazienti adulti con compromissione epatica nello Studio 4035, parte B
Al basale, il 100% (31/31) dei pazienti nella parte B aveva livelli di HBV DNA < 20 UI/mL e il 65% (20/31) un livello di HBV DNA non rilevabile. L'età mediana era 57 anni (19% ≥ 65 anni), il 68% erano uomini, l'81% asiatici, il 13% bianchi e il 90% HBeAg-negativi. Gli antivirali orali per l'HBV più comunemente utilizzati hanno incluso tenofovir disoproxil (N = 21), lamivudina (N = 14),

entecavir (N = 14) e adefovir dipivoxil (N = 10). Al basale, l'87% e il 68% dei pazienti aveva, rispettivamente, ALT ≤ ULN in base ai criteri del laboratorio centrale e ai criteri dell'AASLD del 2018, l'eGFR mediana stimata con equazione di Cockcroft-Gault è stata di 98,5 mL/min, il 97% dei pazienti aveva una storia di cirrosi, il punteggio CPT mediano (intervallo) è stato di 6 (5−10) e il punteggio MELD mediano (intervallo) di 10 (6−17).

Gli esiti del trattamento della parte B dello *Studio 4035* alle settimane 24 e 96 sono presentati nella Tabella 11.

Tabella 11: Parametri di efficacia per i pazienti con compromissione epatica alle settimane 24 e 96

	Parte B (N=31)	
	Settimana 24	Settimana 96[b]
HBV DNA[a]		
HBV DNA < 20 UI/mL	31/31 (100,0%)	24/31 (77,4%)
ALT[a]		
ALT normale (laboratorio centrale)	26/31 (83,9%)	22/31 (71,0%)
ALT normale (AASLD)[c]	25/31 (80,6%)	18/31 (58,1%)
Punteggio CPT e MELD		
Variazione media del punteggio CPT dal basale (DS)	0 (1,1)	0 (1,2)
Variazione media del punteggio MELD dal basale (DS)	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;
MELD = Modello per la valutazione della malattia epatica allo stadio terminale
a. Mancante = analisi degli insuccessi
b. Il denominatore include 6 pazienti che hanno interrotto anticipatamente il farmaco in studio
c. Criteri dell'American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) del 2018

Variazioni dei lipidi nei test di laboratorio nello Studio 4035
Ridotti incrementi dal basale alla settimana 24 e alla settimana 96 dei livelli mediani di colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi e rapporto colesterolo totale/HDL nei pazienti con compromissione renale o epatica sono coerenti se confrontati con i risultati osservati negli altri studi nei quali è stato effettuato il passaggio a tenofovir alafenamide (vedere paragrafo 5.1 per gli *Studi 108, 110 e 4018*), mentre riduzioni di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi e rapporto colesterolo totale/HDL rispetto al basale sono state osservate in pazienti con ESRD in emodialisi alla settimane 24 e 96.

Popolazione pediatrica

Nello *Studio 1092*, l'efficacia e la sicurezza di tenofovir alafenamide sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su pazienti con infezione da HBV *naïve* al trattamento e già trattati in precedenza, di età compresa tra 12 e < 18 anni con peso ≥ 35 kg (coorte 1; tenofovir alafenamide N = 47, placebo N = 23) e di età compresa tra 6 e < 12 anni con peso ≥ 25 kg (coorte 2 gruppo 1; tenofovir alafenamide N = 12, placebo N = 6). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere tenofovir alafenamide o il placebo una volta al giorno. Le caratteristiche demografiche e le caratteristiche della malattia da HBV dei due bracci di trattamento al basale erano comparabili; i pazienti erano per il 58% maschi, per il 66% asiatici e per il 25% bianchi; il 7%, 23%, 24% e 44% presentava, rispettivamente, HBV di genotipo A, B, C e D. Complessivamente, il 99% era HBeAg-positivo. Al basale, il valore mediano di HBV DNA era di 8,1 $\log_{10}$ UI/mL, l'ALT media era 107 U/L e il valore mediano di HBsAg era di 4,5 $\log_{10}$ UI/mL. Il precedente trattamento aveva incluso antivirali orali (23%), tra cui entecavir (N = 10), lamivudina (N = 12) e tenofovir disoproxil (N = 3), e/o interferoni (15%). Dopo aver ricevuto il trattamento in doppio cieco per 24 settimane (tenofovir alafenamide o placebo), i pazienti sono passati, senza interruzione del trattamento, a tenofovir alafenamide in aperto.

L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di pazienti con livelli plasmatici di HBV DNA < 20 UI/mL alla settimana 24. Altri endpoint di efficacia comprendevano la variazione dal basale di HBV DNA e ALT, la normalizzazione dell'ALT, la perdita e sieroconversione di HBeAg e la perdita e sieroconversione di HBsAg.

La Tabella 12 e la Tabella 13 presentano gli esiti del trattamento dello *Studio 1092* alla settimana 24 e alla settimana 48.

Tabella 12: Parametri di efficacia per i pazienti pediatrici alla settimana 24

	TAF			**Placebo**		
	Coorte 1 (N = 47)	**Coorte 2 gruppo 1 (N = 12)**	**Totale (N = 59)**	**Coorte 1 (N = 23)**	**Coorte 2 gruppo 1 (N = 6)**	**Totale (N = 29)**
HBV DNA						
HBV DNA < 20 UI/mL[a]	10/47 (21%)	1/12 (8%)	11/59 (19%)	0/23 (0%)	0/6 (0%)	0/29 (0%)
Variazione media (DS) dell'HBV DNA (log_{10} UI/mL) dal basale	-5,04 (1,544)	-4,76 (1,466)	-4,98 (1,520)	-0,13 (0,689)	0,00 (0,346)	-0,10 (0,636)
ALT						
Variazione mediana (Q1, Q3) dell'ALT (U/L) dal basale	-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)
ALT normalizzata (laboratorio centrale)[a,b]	28/42 (67%)	7/10 (70%)	35/52 (67%)	1/21 (5%)	0/6	1/27 (4%)
ALT normalizzata (AASLD)[a,c,d]	20/46 (44%)	5/10 (50%)	25/56 (45%)	0/22	0/6	0/28 (0%)
Sierologia[e]						
Perdita e sieroconversione di HBeAg[a,f]	3/46 (7%)	1/12 (8%)	4/58 (7%)	1/23 (4%)	0/6 (0%)	1/29 (3%)

TAF = tenofovir alafenamide

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 dell'ULN dell'intervallo del laboratorio centrale al basale. L'ULN del laboratorio centrale per l'ALT era il seguente: 34 U/L per le femmine di età pari o superiore a 2 anni o i maschi di età compresa tra 1 e 9 anni e 43 U/L per i maschi di età superiore a 9 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'AASLD (30 U/L per maschi e femmine, in base all'intervallo per i partecipanti pediatrici) al basale.
d. Criteri dell'*American Association of the Study of Liver Diseases* (AASLD).
e. Nessun paziente in nessuno dei due gruppi presentava perdita o sieroconversione di HBsAg alla settimana 24.
f. La popolazione usata per l'analisi sierologica ha incluso solo pazienti con antigeni positivi (HBeAg) e anticorpi negativi (HBeAb) o mancanti al basale.

Tabella 13: Parametri di efficacia per i pazienti pediatrici alla settimana 48

	TAF			**Passaggio dal placebo a TAF**		
	Coorte 1 (N = 47)	**Coorte 2 gruppo 1 (N = 12)**	**Totale (N = 59)**	**Coorte 1 (N = 23)**	**Coorte 2 gruppo 1 (N = 6)**	**Totale (N = 29)**
HBV DNA						
HBV DNA < 20 UI/mL[a]	19/47 (40%)	3/12 (25%)	22/59 (37%)	5/23 (22%)	1/6 (17%)	6/29 (21%)
Variazione media (DS) dell'HBV DNA (log_{10} UI/mL) dal basale	-5,65 (1,779)	-5,88 (0,861)	-5,70 (1,626)	-5,06 (1,703)	-4,16 (2,445)	-4,88 (1,867)

	TAF			Passaggio dal placebo a TAF		
	Coorte 1 (N = 47)	**Coorte 2 gruppo 1 (N = 12)**	**Totale (N = 59)**	**Coorte 1 (N = 23)**	**Coorte 2 gruppo 1 (N = 6)**	**Totale (N = 29)**
ALT						
Variazione mediana (Q1, Q3) dell'ALT (U/L) dal basale	-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)
ALT normalizzata (laboratorio centrale)[a,b]	33/42 (79%)	7/10 (70%)	40/52 (77%)	13/21 (62%)	4/6 (67%)	17/27 (63%)
ALT normalizzata (AASLD)[a,c,d]	25/46 (54%)	5/10 (50%)	30/56 (54%)	9/22 (41%)	2/6 (33%)	11/28 (39%)
Sierologia[e]						
Perdita e sieroconversione di HBeAg[a,f]	7/46 (15%)	3/12 (25%)	10/58 (17%)	2/23 (9%)	0/6 (0%)	2/29 (7%)

TAF = tenofovir alafenamide

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 dell'ULN dell'intervallo del laboratorio centrale al basale. L'ULN del laboratorio centrale per l'ALT era il seguente: 34 U/L per le femmine di età pari o superiore a 2 anni o i maschi di età compresa tra 1 e 9 anni e 43 U/L per i maschi di età superiore a 9 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'AASLD (30 U/L per maschi e femmine, in base all'intervallo per i partecipanti pediatrici) al basale.
d. Criteri *dell'American Association of the Study of Liver Diseases* (AASLD).
e. Nessun paziente in nessuno dei due gruppi presentava perdita o sieroconversione di HBsAg alla settimana 48.
f. 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 nello Studio 1092

Tra i pazienti trattati con tenofovir alafenamide e placebo, l'aumento percentuale medio della BMD rispetto al basale alla settimana 24 è stato, rispettivamente, di +1,6% (N = 48) e +1,9% (N = 23) a livello della colonna lombare e di +1,9% (N = 50) e +2,0% (N = 23) a livello di tutto il corpo. Alla settimana 24, le variazioni medie dei punteggi Z della BMD rispetto al basale sono state, rispettivamente, di +0,01 e -0,07 a livello della colonna lombare e di -0,04 e -0,04 a livello di tutto il corpo per i gruppi tenofovir alafenamide e placebo.

Nella fase in aperto, l'aumento percentuale medio della BMD rispetto al basale alla settimana 48 a livello della colonna lombare e di tutto il corpo è stato, rispettivamente, di +3,8% (N = 52) e +3,0% (N = 54) nei pazienti che hanno proseguito con tenofovir alafenamide, rispetto a +2,8% (N = 27) e +3,7% (N = 27) in coloro che sono passati dal placebo a tenofovir alafenamide alla settimana 24. Alla settimana 48, le variazioni medie dei punteggi Z della BMD rispetto al basale a livello della colonna lombare e di tutto il corpo sono state, rispettivamente, di -0,05 e -0,15 per i pazienti che hanno proseguito il trattamento con tenofovir alafenamide rispetto a -0,12 e -0,07 per coloro che sono passati a tenofovir alafenamide.

La Tabella 14 presenta le riduzioni della BMD pari o superiori al 4% a livello della colonna lombare e di tutto il corpo alla settimana 24 e alla settimana 48.

Tabella 14: Riduzioni della densità minerale ossea pari o superiori al 4% per i pazienti pediatrici alle settimane 24 e 48 (set di analisi DXA di tutto il corpo/colonna lombare)

	TAF			Passaggio dal placebo a TAF alla settimana 24		
	Coorte 1 (N = 44[a])	Coorte 2 gruppo 1 (N = 12)	Totale (N = 56)	Coorte 1 (N = 21)	Coorte 2 gruppo 1 (N = 6)	Totale (N = 27)
Settimana 24						
Riduzione di almeno il 4% a livello di tutto il corpo[b]	0/39	1/11 (9,1%)	1/50 (2,0%)	0/18	0/5	0/23
Riduzione di almeno il 4% a livello della colonna lombare[c]	0/37	3/11 (27,3%)	3/48 (6,3%)	0/18	0/5	0/23
Settimana 48						
Riduzione di almeno il 4% a livello di tutto il corpo[b]	1/42 (2,4%)	0/12	1/54 (1,9%)	1/21 (4,8%)	0/6	1/27 (3,7%)
Riduzione di almeno il 4% a livello della colonna lombare[c]	0/40	2/12 (16,7%)	2/52 (3,8%)	0/21	1/6 (16,7%)	1/27 (3,7%)

TAF = tenofovir alafenamide
Il denominatore indica il numero di pazienti con valori post-basali non mancanti.
a. N = 42 per il set di analisi DXA della colonna lombare per il gruppo TAF della coorte 1.
b. Nel set di analisi DXA di tutto il corpo sono stati inclusi solo i pazienti con valori della densità minerale ossea a livello di tutto il corpo al basale non mancanti.
c. Nel set di analisi DXA della colonna lombare sono stati inclusi solo i pazienti con valori della densità minerale ossea a livello della colonna lombare al basale non mancanti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale di tenofovir alafenamide 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 µg•h/mL e 0,32 µg•h/mL. La C_{max} allo stato stazionario di tenofovir alafenamide e tenofovir è stata, rispettivamente, di 0,18 e 0,02 µg/mL. Rispetto all'assunzione a digiuno, la somministrazione di una dose singola di tenofovir alafenamide 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 pazienti 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 pazienti sani e pazienti con compromissione renale severa (CrCl stimata > 15 mL/min ma < 30 mL/min) in studi su tenofovir alafenamide (Tabella 15).

L'esposizione a tenofovir nei pazienti con ESRD (clearance stimata della creatinina < 15 mL/min) in emodialisi cronica che hanno ricevuto tenofovir alafenamide (N = 5) era notevolmente superiore rispetto ai pazienti con funzione renale normale (Tabella 15). Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di tenofovir alafenamide tra i pazienti con ESRD in emodialisi cronica e i soggetti con funzione renale normale.

Tabella 15: Farmacocinetica di tenofovir alafenamide e del suo metabolita tenofovir in pazienti con compromissione renale rispetto a pazienti con funzione renale normale

	AUC (mcg•ora per mL) Media (CV%)		
Clearance stimata della creatinina[a]	**Funzione renale normale ≥ 90 mL al minuto (N = 13)[b]**	**Compromissione renale severa 15–29 mL al minuto (N = 14)[b]**	**ESRD in emodialisi < 15 mL al minuto (N = 5)[c]**
Tenofovir alafenamide	0,27 (49,2)[d]	0,51 (47,3)[d]	0,30 (26,7)[e]
Tenofovir	0,34 (27,2)[d]	2,07 (47,1)[d]	18,8 (30,4)[f]

CV = coefficiente di variazione
a Calcolata in base all'equazione di Cockcroft-Gault.
b La farmacocinetica è stata valutata su una singola dose di tenofovir alafenamide 25 mg in pazienti con funzione renale normale e in pazienti con compromissione renale severa nello Studio GS-US-120-0108.
c La farmacocinetica è stata valutata prima dell'emodialisi dopo la somministrazione di più dosi di tenofovir alafenamide 25 mg in 5 pazienti infetti da HBV nello Studio GS-US-320-4035. Questi pazienti avevano un eGFR mediano al basale stimato con equazione di Cockcroft-Gault di 7,2 mL/min (intervallo 4,8-12,0).

d AUC_{inf}.
e AUC_{last}.
f AUC_{tau}.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica allo stato stazionario di tenofovir alafenamide e del suo metabolita tenofovir è stata valutata in pazienti pediatrici con infezione da HBV di età compresa tra 12 e < 18 anni che pesavano ≥ 35 kg e di età compresa tra 6 e < 12 anni che pesavano ≥ 25 kg (Tabella 16).

Tabella 16: Farmacocinetica di tenofovir alafenamide e del suo metabolita tenofovir nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e < 18 anni e negli adulti

Media parametri (CV %)	**Età compresa tra 6 e < 12 anni con peso ≥ 25 kg[a]**		**Età compresa tra 12 e < 18 anni con peso ≥ 35 kg[a]**		**Adulti[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)
AUC_{tau} (µg•h/mL)	0,206 (61,3)	0,298 (23,1)	0,215 (91,3)	0,251 (23,6)	0,216 (66,6)	0,322 (31,5)
C_{trough} (µg/mL)	N/A	0,010 (29,5)	N/A	0,009 (25,6)	N/A	0,011 (33,0)

CV = coefficiente di variazione; TAF = tenofovir alafenamide; N/A = non applicabile
a. Parametri della farmacocinetica di popolazione ricavati dallo *Studio 1092* (età compresa tra 6 < 12 anni con peso ≥ 25 kg, N = 12; età compresa tra 12 e < 18 anni con peso ≥ 35 kg, N = 47).
b. Parametri della farmacocinetica di popolazione ricavati dagli *Studi 108 e 110* (TAF: N = 698, tenofovir: N = 856).

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, sono stati condotti studi di cancerogenicità e uno studio peri-postnatale sul ratto solo con tenofovir disoproxil. 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 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

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
Data del rinnovo più recente: 16 dicembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i 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 per i medicinali.

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 per i 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

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

Se Vemlidy è stato prescritto per suo/a figlio/a, tenga presente che tutte le informazioni di questo foglio sono destinate a suo/a figlio/a (in questo caso legga "suo/a figlio/a" anziché "lei").

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 bambini di età pari o superiore a 6 anni e peso di almeno 25 kg. L'epatite B è un'infezione che colpisce il fegato, causata dal virus dell'epatite B. Nei pazienti con epatite B, questo medicinale 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. Questo medicinale 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 o durante il trattamento.** Prima di iniziare il trattamento e durante il trattamento con Vemlidy, il medico può prescriverle esami del sangue o delle urine per monitorare il funzionamento dei suoi reni.

- **Si rivolga al medico se ha anche l'epatite C o D.** Questo medicinale 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 questo medicinale per l'epatite B.

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

È possibile che si verifichino problemi renali durante l'assunzione di Vemlidy per un lungo periodo di tempo (vedere *Avvertenze e precauzioni*).

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 6 anni o che pesano meno di 25 kg. Non è stato testato in bambini di età inferiore a 6 anni o di peso inferiore a 25 kg.

Problemi alle ossa. In alcuni bambini che hanno ricevuto Vemlidy è stata riportata perdita di massa ossea. Gli effetti a lungo termine sulla salute ossea e sul rischio di fratture in futuro nei bambini sono incerti. Il medico monitorerà questo possibile rischio. Si rivolga al medico se si manifestano dolore osseo o fratture.

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 deve prendere questo medicinale insieme ad altri medicinali contenenti:
- **tenofovir alafenamide**
- **tenofovir disoproxil**
- **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 chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

- 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.

Vemlidy contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

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.** È meglio prendere Vemlidy con del cibo per assumere i giusti livelli di principio attivo. 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. 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 questo medicinale, 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 questo medicinale 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.

Molto comuni
(possono interessare più di 1 persona su 10)
- Mal di testa

Comuni
(possono interessare fino a 1 persona su 10)
- Diarrea
- Malessere (*vomito*)
- Sensazione di malessere (*nausea*)
- Capogiri
- Dolore di stomaco
- Dolore articolare *(artralgia)*
- Eruzione cutanea
- Prurito
- Sensazione di gonfiore
- Gas intestinali *(flatulenza)*
- Sensazione di stanchezza

Non comuni
(possono interessare fino a 1 persona su 100)
- Gonfiore 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.**

Durante la terapia per l'HBV può verificarsi un aumento del peso corporeo e dei livelli di lipidi (grassi) nel sangue e/o di glucosio nel sangue (glicemia), a digiuno. Il medico le prescriverà degli esami per rilevare tali cambiamenti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. 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. Chieda 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) "GSI" su un lato della compressa e "25" sull'altro lato della compressa. 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 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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