

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vemlidy 25 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder tenofoviralfenamidfumarat svarende til 25 mg tenofoviralfenamid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 95 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Gule, runde, filmovertrukne tabletter, der måler 8 mm i diameter, præget med „GSI“ på tablettens ene side og „25“ på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vemlidy er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B (CHB) hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover, som vejer mindst 25 kg (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør påbegyndes af en læge med erfaring i behandling af patienter med CHB.

Dosering

Voksne og pædiatriske patienter i alderen mindst 6 år og derover, som vejer mindst 25 kg: én tablet én gang dagligt.

Behandlingsophør

Behandlingsophør bør overvejes i følgende tilfælde (se pkt. 4.4):

- Behandling af HBeAg-positive patienter uden cirrose bør fortsætte i mindst 6-12 måneder efter bekræftelse af HBe-serokonversion (tab af HBeAg og tab af HBV-DNA med påvisning af anti-HBe) eller indtil HBs-serokonversion eller indtil tab af virkning (se pkt. 4.4). Regelmæssig evaluering anbefales efter behandlingsophør med henblik på detektion af virologisk relaps.
- Behandling af HBeAg-negative patienter uden cirrose bør som minimum fortsætte indtil HBs-serokonversion, eller indtil der er evidens for tab af virkning. I længerevarende behandlingsforløb (over 2 år) anbefales regelmæssig evaluering med henblik på at bekræfte, at fortsættelse af den valgte behandling er hensigtsmæssig for patienten.

Glemt dosis

Hvis patienten glemmer at tage en dosis inden for 18 timer efter det tidspunkt, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage dette lægemiddel så snart som muligt og derefter fortsætte med den

normale doseringsplan. Hvis der er gået mere end 18 timer, skal patienten ikke tage den glemte dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget lægemidlet, skal der tages en ny tablet. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget lægemidlet, skal der ikke tages ny tablet.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering af dette lægemiddel er ikke nødvendig hos patienter på 65 år og derover (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af dette lægemiddel er ikke nødvendig hos voksne eller unge (på mindst 12 år og med en legemsvægt på mindst 35 kg) med en estimeret kreatininclearance (CrCl) ≥ 15 ml/min eller hos patienter med $\text{CrCl} < 15$ ml/min, som er i hæmodialyse.

På dage med hæmodialyse skal dette lægemiddel administreres, når hæmodialysen er fuldført (se pkt. 5.2).

Der kan ikke gives dosisanbefalinger for patienter med $\text{CrCl} < 15$ ml/min, som ikke er i hæmodialyse (se pkt. 4.4).

Der foreligger ingen data, der giver dosisanbefalinger for børn, som er yngre end 12 år og har en legemsvægt på mindre end 35 kg med nedsat nyrefunktion

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af dette lægemiddel er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Vemlidys sikkerhed og virkning hos børn under 6 år eller med en legemsvægt < 25 kg er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse. Vemlidy filmovertrukne tabletter skal tages sammen med mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overførsel af Hepatitis B virus (HBV)

Patienten skal rådgives om, at behandling med dette lægemiddel ikke udelukker, at der er en risiko for at overføre HBV til andre gennem seksuel kontakt eller kontaminering med blod. Der skal fortsat træffes passende foranstaltninger.

Patienter med dekomenseret leversygdom

Der foreligger begrænsede data om tenofovirafenamids sikkerhed og virkning hos HBV-inficerede patienter med dekomenseret leversygdom, som har en Child Pugh Turcotte-score (CPT) > 9 (dvs. klasse C). Disse patienter kan have en større risiko for at få alvorlige bivirkninger relateret til lever eller nyrer. Derfor skal hepatobiliære og renale parametre monitoreres nøje hos denne patientpopulation (se pkt. 5.2).

Forværring af hepatitis

Opblussen under behandling

Spontane eksacerbationer af CHB er relativt almindelige og kendetegnes ved forbigående stigning i serum-alaninaminotransferase (ALAT). Efter påbegyndelse af antiviral terapi kan serum-ALAT stige hos visse patienter. Hos patienter med kompenseret leversygdom ledsages disse stigninger i serum-ALAT generelt ikke af en stigning i serumbilirubin eller hepatisk dekomensation. Patienter med cirrose kan have en større risiko for hepatisk dekomensation efter hepatitis-eksacerbation og skal derfor monitoreres nøje under behandlingen.

Opblussen efter behandlingsophør

Akut hepatitis-eksacerbation er rapporteret hos patienter, efter de er ophørt med behandling af CHB, som regel i tilknytning til en stigning i plasma-HBV-DNA. Størstedelen af tilfældene var selvbegrænsende, men alvorlige eksacerbationer, herunder med dødelig udgang, kan forekomme efter ophør af behandling for CHB. Leverfunktionen skal monitoreres med jævne intervaller med såvel klinisk som laboratoriemæssig opfølgning i mindst 6 måneder efter ophør af CHB-behandling. Genoptagelse af CHB-behandling kan være påkrævet.

Hos patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose frarådes behandlingsophør, eftersom forværring af hepatitis efter behandlingsophør kan medføre hepatisk dekomensation. Opblussen af leversygdom er særligt alvorlig og nogle gange dødelig for patienter med dekomenseret leversygdom.

Nedsat nyrefunktion

Patienter med kreatininclearance < 30 ml/min

Anvendelse af tenofoviralfenamid én gang dagligt hos patienter med $\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$, og $< 30 \text{ ml/min}$ er baseret på data fra uge 96 om virkningen og sikkerheden ved at skifte fra et andet antiviralt regimen til tenofoviralfenamid i et ikke-blindet, klinisk studie af virologisk supprimerede HBV-inficerede patienter (se pkt. 4.8 og 5.1). Der foreligger meget begrænsede data om tenofoviralfenamids sikkerhed og virkning hos HBV-inficerede patienter med $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$, som er i kronisk hæmodialyse (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

Det frarådes at anvende dette lægemiddel til patienter med $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$, som ikke er i hæmodialyse (se pkt. 4.2).

Nefrotoksicitet

Tilfælde af nedsat nyrefunktion, herunder akut nyresvigt og proksimal renal tubulopati er blevet rapporteret med produkter indeholdende tenofoviralfenamid efter markedsføring. En mulig risiko for nefrotoksicitet som følge af kronisk eksponering for lave niveauer af tenofovir fra doseringen med tenofoviralfenamid kan ikke udelukkes (se pkt. 5.3).

Det anbefales at evaluere nyrefunktionen hos alle patienter før eller ved påbegyndelse af behandling med dette lægemiddel, samt at monitorere den under behandlingen hos alle patienter, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt. Hos patienter, som udvikler klinisk signifikant nedsættelse af nyrefunktionen eller evidens for proksimal renal tubulopati, bør seponering af dette lægemiddel overvejes.

Patienter, der er inficeret med både HBV og hepatitis C- eller D-virus

Der foreligger ingen data om tenofoviralfenamids sikkerhed og virkning hos patienter, der også er inficeret med hepatitis C (HCV)- eller D (HDV)-virus. Retningslinjerne for samtidig administration ved behandling af HCV skal følges (se pkt. 4.5).

Samtidig infektion med HBV og humant immundefektvirus (hiv)

Før behandling med dette lægemiddel iværksættes, skal alle HBV-inficerede patienter, hvis hiv 1-infektionsstatus er ukendt, tilbydes test for hiv-antistoffer. Hos patienter med samtidig HBV- og hiv-infektion skal Vemlidy administreres sammen med andre antiretrovirale lægemidler for at sikre, at patienten får et velegnet regime til behandling af hiv (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af andre lægemidler

Dette lægemiddel bør ikke administreres sammen med lægemidler, som indeholder tenofoviralfenamid, tenofoviridisoproxil eller adefovirdipivoxil.

Samtidig administration af dette lægemiddel og visse antikonvulsiva (f.eks. carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital og phenytoin), antimykobakterielle lægemidler (f.eks. rifampicin, rifabutin og rifapentin) eller perikon, som alle inducerer P-glykoprotein (P-gp) og kan nedsætte plasmakoncentrationen af tenofoviralfenamid, frarådes.

Samtidig administration af dette lægemiddel og potente P-gp-hæmmere (f.eks. itraconazol og ketoconazol) kan øge plasmakoncentrationen af tenofoviralfenamid. Samtidig administration frarådes.

Pædiatrisk population

Reduktioner i knoglemineraltæthed ($BMD \geq 4\%$) ved lænderyg og i hele kroppen er blevet rapporteret hos nogle pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover, som vejer mindst 25 kg, og som fik tenofoviralfeminamid i 48 uger (se pkt. 4.8 og 5.1). De langvarige virkninger på ændringer i BMD på den voksende knogle, herunder risikoen for fraktur, er ukendt. Der anbefales en multidisciplinær tilgang for at fastlægge passende monitorering under behandling.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder lactosemonohydrat. Det bør ikke anvendes til patienter med sjælden arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

Dette lægemiddel bør ikke administreres sammen med lægemidler, der indeholder tenofoviridisoproxil, tenofoviralfenamid eller adefovirdipivoxil.

Lægemidler, der kan påvirke tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid transporteres af P-gp og brystcancer-resistent protein (BCRP). Lægemidler, der inducerer P-gp (f.eks. rifampicin, rifabutin, carbamazepin, phenobarbital og perikon) forventes at nedsætte plasmakoncentrationen af tenofoviralfenamid, hvilket kan medføre tab af Vemlidys terapeutiske virkning. Samtidig administration af sådanne lægemidler og tenofoviralfenamid frarådes.

Samtidig administration af tenofoviralfenamid og lægemidler, der hæmmer P-gp og BCRP, kan øge plasmakoncentrationen af tenofoviralfenamid. Samtidig administration af potente P-gp-hæmmere og tenofoviralfenamid frarådes.

Tenofoviralfenamid er substrat for OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*. Fordelingen af tenofoviralfenamid i kroppen kan blive påvirket af aktiviteten af OATP1B1 og/eller OATP1B3.

Virkningen af tenofoviralfenamid på andre lægemidler

Tenofoviralfenamid hæmmer ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vitro*. Det hæmmer eller inducerer ikke CYP3A *in vivo*.

Tenofoviralfenamid hæmmer ikke human uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vitro*. Det vides ikke, om tenofoviralfenamid hæmmer andre UGT-enzymmer.

Oplysninger om lægemiddelinteraktion mellem Vemlidy og potentielle samtidige lægemidler ses i tabel 1 nedenfor (stigning er angivet som „↑“, fald som „↓“, ingen ændring som „↔“). De beskrevne lægemiddelinteraktioner er baseret på studier udført med tenofoviralfenamid eller er lægemiddelinteraktioner, der muligvis kan forekomme med Vemlidy.

Tabel 1: Interaktion mellem Vemlidy og andre lægemidler

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. ^{a,b} Middelratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedrørende administration sammen med Vemlidy
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin (300 mg oralt, to gange dagligt) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oralt, enkeltdosis)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↓ C _{max} 0,43 (0,36; 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,70 (0,65; 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74; 0,81)	Samtidig administration frarådes.
Oxcarbazepin Phenobarbital	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Samtidig administration frarådes.
Phenytoin	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Samtidig administration frarådes.
Midazolam ^d (2,5 mg oralt, enkeltdosis) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oralt, en gang dagligt)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04; 1,23)	Dosisjustering af midazolam (administreret oralt eller intravenøst) er ikke nødvendig.
Midazolam ^d (1 mg intravenøst, enkeltdosis) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oralt, en gang dagligt)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,89; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04; 1,14)	
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg oralt, enkeltdosis) Tenofoviralfenamid ^c (10 mg oralt, en gang dagligt)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,86; 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89; 1,03) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,00; 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00; 1,04) ↔ C _{min} 1,01 (0,99; 1,03)	Dosisjustering af Vemlidy eller sertralin er ikke nødvendig.
Sertralin (50 mg oralt, enkeltdosis) Tenofoviralfenamid ^c (10 mg oralt, en gang dagligt)	<i>Sertralin</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,94; 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. ^{a,b} Middelratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedrørende administration sammen med Vemlidy
ANTIMYKOTIKA		
Itraconazol Ketoconazol	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↑ Tenofoviralfenamid	Samtidig administration frarådes.
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin Rifapentin	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Samtidig administration frarådes.
Rifabutin	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Samtidig administration frarådes.
ANTIVIRALE MIDLER MOD HCV		
Sofosbuvir (400 mg oralt, en gang dagligt)	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Dosisjustering af Vemlidy eller sofosbuvir er ikke nødvendig.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg ⁱ oralt, en gang dagligt) Tenofoviralfenamid ^f (25 mg oralt, en gang dagligt)	<i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,86; 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06) <i>GS-331007^g</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01; 1,06) <i>Velpatasvir</i> ↔ C _{max} 1,05 (0,96; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,07) ↔ C _{min} 1,01 (0,95; 1,09) <i>Voxilaprevir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,84; 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84; 1,05) ↔ C _{min} 1,02 (0,92; 1,12) <i>Tenofoviralfenamid</i> ↑ C _{max} 1,32 (1,17; 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43; 1,61)	Dosisjustering af Vemlidy eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir er ikke nødvendig.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. ^{a,b} Middelratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedrørende administration sammen med Vemlidy
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg oralt, en gang dagligt) Tenofovirafenenamid ^f (25 mg oralt, en gang dagligt)	<i>Ledipasvir</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,97; 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,06) ↔ C _{min} 1,02 (0,98; 1,07) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,89; 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) <i>GS-331007^g</i> ↔ C _{max} 1,08 (1,05; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06; 1,10) ↔ C _{min} 1,10 (1,07; 1,12) <i>Tenofovirafenenamid</i> ↔ C _{max} 1,03 (0,94; 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 1,62 (1,56; 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69; 1,81) ↑ C _{min} 1,85 (1,78; 1,92)	Dosisjustering af Vemlidy eller ledipasvir/sofosbuvir er ikke nødvendig.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg oralt, en gang dagligt)	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovirafenenamid	Dosisjustering af Vemlidy eller sofosbuvir/velpatasvir er ikke nødvendig.
ANTIRETROVIRALE MIDLER MOD HIV – PROTEASEHÆMMERE		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg oralt, en gang dagligt) Tenofovirafenenamid ^c (10 mg oralt, en gang dagligt)	<i>Tenofovirafenenamid</i> ↑ C _{max} 1,80 (1,48; 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29; 3,67) ↑ C _{min} 3,73 (3,54; 3,93) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,11) ↔ C _{min} 1,18 (1,06; 1,31) <i>Cobicistat</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,92; 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00; 1,09) ↑ C _{min} 1,35 (1,21; 1,51)	Samtidig administration frarådes.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. ^{a,b} Middelratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedrørende administration sammen med Vemlidy
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg oralt, en gang dagligt) Tenofovirafenenamid ^c (10 mg oralt, enkeltdosis)	<i>Tenofovirafenenamid</i> ↑ C _{max} 1,77 (1,28; 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 2,12 (1,86; 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{max} 0,98 (0,89; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96; 1,01) ↔ C _{min} 1,00 (0,96; 1,04)	Samtidig administration frarådes.
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg oralt, en gang dagligt) Tenofovirafenenamid ^c (25 mg oralt, en gang dagligt)	<i>Tenofovirafenenamid</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,72; 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,19) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02; 3,47) ↑ C _{min} 3,21 (2,90; 3,54) <i>Darunavir</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,96; 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92; 1,07) ↔ C _{min} 0,97 (0,82; 1,15) <i>Cobicistat</i> ↔ C _{max} 1,06 (1,00; 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03; 1,15) ↔ C _{min} 1,11 (0,98; 1,25)	Samtidig administration frarådes.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg oralt, en gang dagligt) Tenofovirafenenamid ^c (10 mg oralt, enkeltdosis)	<i>Tenofovirafenenamid</i> ↑ C _{max} 1,42 (0,96; 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84; 1,35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 2,42 (1,98; 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54; 2,72) <i>Darunavir</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,91; 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (0,95; 1,34)	Samtidig administration frarådes.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg oralt, en gang dagligt) Tenofovirafenenamid ^c (10 mg oralt, enkeltdosis)	<i>Tenofovirafenenamid</i> ↑ C _{max} 2,19 (1,72; 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17; 1,85) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,75 (3,19; 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50; 4,96) <i>Lopinavir</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,95; 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92; 1,09) ↔ C _{min} 0,98 (0,85; 1,12)	Samtidig administration frarådes.
Tipranavir/ritonavir	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Tenofovirafenenamid	Samtidig administration frarådes.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. ^{a,b} Middelratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedrørende administration sammen med Vemlidy
ANTIRETROVIRALE MIDLER MOD HIV - INTEGRASEHÆMMERE		
Dolutegravir (50 mg oralt, en gang dagligt) Tenofovirafenenamid ^c (10 mg oralt, enkeltdosis)	<i>Tenofovirafenenamid</i> ↑ C _{max} 1,24 (0,88; 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96; 1,48) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (0,96; 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06; 1,47) <i>Dolutegravir</i> ↔ C _{max} 1,15 (1,04; 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08) ↔ C _{min} 1,05 (0,97; 1,13)	Dosisjustering af Vemlidy eller dolutegravir er ikke nødvendig.
Raltegravir	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Tenofovirafenenamid ↔ Raltegravir	Dosisjustering af Vemlidy eller raltegravir er ikke nødvendig.
ANTIRETROVIRALE MIDLER MOD HIV - NON-NUKLEOSID REVERS TRANSKRIPTASEHÆMMERE		
Efavirenz (600 mg oralt, en gang dagligt) Tenofovirafenenamid ^h (40 mg oralt, en gang dagligt)	<i>Tenofovirafenenamid</i> ↓ C _{max} 0,78 (0,58; 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72; 1,02) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,75 (0,67; 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73; 0,87) ↔ C _{min} 0,82 (0,75; 0,89) <i>Forventet:</i> ↔ Efavirenz	Dosisjustering af Vemlidy eller efavirenz er ikke nødvendig.
Nevirapin	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Tenofovirafenenamid ↔ Nevirapin	Dosisjustering af Vemlidy eller nevirapin er ikke nødvendig.
Rilpivirin (25 mg oralt, en gang dagligt) Tenofovirafenenamid (25 mg oralt, en gang dagligt)	<i>Tenofovirafenenamid</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,84; 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,13 (1,02; 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,14) ↔ C _{min} 1,18 (1,13; 1,23) <i>Rilpivirin</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,87; 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (1,04; 1,23)	Dosisjustering af Vemlidy eller rilpivirin er ikke nødvendig.
ANTIRETROVIRALE MIDLER MOD HIV – CCR5-RECEPTORANTAGONIST		
Maraviroc	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Tenofovirafenenamid ↔ Maraviroc	Dosisjustering af Vemlidy eller maraviroc er ikke nødvendig.
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>hypericum perforatum</i>)	Interaktion ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Tenofovirafenenamid	Samtidig administration frarådes.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. ^{a,b} Middelratio (90 % konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedrørende administration sammen med Vemlidy
ORALE KONTRACEPTIVA		
Norgestimat (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg oralt, en gang dagligt)	<i>Norelgestromin</i> ↔ C _{max} 1,17 (1,07; 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07; 1,17) ↔ C _{min} 1,16 (1,08; 1,24)	Dosisjustering af Vemlidy eller norgestimat/ethinylestradiol er ikke nødvendig.
Ethinylestradiol (0,025 mg oralt, en gang dagligt)	<i>Norgestrel</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,02; 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01; 1,18) ↔ C _{min} 1,11 (1,03; 1,20)	
Tenofovirafenamid ^c (25 mg oralt, en gang dagligt)	<i>Ethinylestradiol</i> ↔ C _{max} 1,22 (1,15; 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,16) ↔ C _{min} 1,02 (0,93; 1,12)	

a Alle interaktionsstudier er udført med raske frivillige.

b Alle nuleffekt-grænser er 70 % - 143 %.

c Studie udført med emtricitabin/tenofovirafenamid som fastdosis-kombinationstablet.

d Et sensitivt CYP3A4-substrat.

e Studie udført med elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid som fastdosis-kombinationstablet.

f Studie udført med emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid som fastdosis-kombinationstablet.

g Sofosbuvirs dominerende cirkulerende nukleosid-metabolit.

h Studie udført med tenofovirafenamid 40 mg og emtricitabin 200 mg.

i Studie udført med yderligere 100 mg voxilaprevir for at opnå de voxilaprevir-eksponeringer, der forventes hos HCV-inficerede patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

En moderat mængde af data om gravide kvinder eksponeret for tenofovirafenamid (mellem 300 og 1 000 graviditeter) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Hvis det er indiceret, kan anvendelse af tenofovirafenamid overvejes under graviditet.

Amning

Baseret på offentliggjorte data udskilles tenofovirafenamid og tenofovir i human mælk i lave niveauer hos kvinder, der modtog tenofovirafenamid. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af tenofovir på det ammede barn.

En risiko for de ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes, og tenofovirafenamid må derfor ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om tenofovirafenamids indvirkning på fertiliteten. Dyrestudier indikerer ingen skadelige virkninger af tenofovirafenamid på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vemlidy påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienten skal informeres om, at der er rapporteret svimmelhed under behandling med tenofovirafenamid.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Vurderingen af bivirkninger er baseret på data fra kliniske studier og data efter markedsføring. I samlede sikkerhedsdata fra 2 kontrollerede fase 3-studier (GS-US-320-0108 og GS-US-320-0110; henholdsvis “*Studie 108*” og “*Studie 110*”), var de hyppigst rapporterede bivirkninger ved uge 96 analyse hovedpine (12 %), kvalme (6 %) og træthed (6 %). Efter uge 96 forblev patienter enten på deres oprindelige blindede behandling op til uge 144 eller fik ikke-blindet tenofovirafenamid.

Tenofovirafenamids sikkerhedsprofil var tilsvarende hos virologisk suppresserede patienter, der skiftede fra tenofoviridisoproxil til tenofovirafenamid i *Studie 108*, *Studie 110* og et kontrolleret fase 3-studie GS-US-320-4018 (“*Studie 4018*”). Ændringer i laboratorieprøver for lipider blev set i disse studier efter et skift fra tenofoviridisoproxil (se pkt. 5.1).

Resumé af bivirkninger i tabelform

Nedenstående bivirkninger er blevet identificeret med tenofovirafenamid hos patienter med CHB (tabel 2). Bivirkningerne er anført efter systemorganklasse og hyppighed baseret på analysen i uge 96. Hyppigheden er defineret på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$).

Tabel 2: Bivirkninger identificeret med tenofovirafenamid

<i>Systemorganklasse</i>	
Hyppighed	Bivirkning
<i>Nervesystemet</i>	
Meget almindelig	Hovedpine
Almindelig	Svimmelhed
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Almindelig	Diarré, opkastning, kvalme, abdominalsmerter, abdominal udspiling, flatulens
<i>Lever og galdeveje</i>	
Almindelig	Forhøjet ALAT
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Almindelig	Udslæt, pruritus
Ikke almindelig	Angioødem ¹ , urticaria ¹
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
Almindelig	Artralgi
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Almindelig	Træthed

¹ Bivirkning identificeret under sikkerhedsovervågning efter markedsføring for lægemidler indeholdende tenofovirafenamid.

I det ikke-blindede fase 2-studie (GS-US-320-4035, “*Studie 4035*”), som havde til formål at vurdere virkningen og sikkerheden ved at skifte fra et andet antiviralt regimen til tenofovirafenamid hos virologisk suppresserede HBV-inficerede patienter, blev der observeret mindre medianstigninger i fastende total kolesterol, direkte lavdensitet lipoprotein (LDL), højdensitet lipoprotein (HDL) og triglycerider fra *baseline* til uge 96 hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (del A kohorte 1) og patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (del B) i overensstemmelse med ændringer observeret i *Studie 108* og *110*. Der blev observeret mindre medianreduktioner i total kolesterol, LDL og triglycerider hos patienter med ESRD i hæmodialyse i del A kohorte 2, mens der blev observeret mindre medianstigninger i HDL fra *baseline* til uge 96. Median (Q1, Q3) ændring fra *baseline* i uge 96 i total kolesterol til HDL-ratio var 0,1 (-0,4; 0,4) i gruppen med moderat eller svært nedsat nyrefunktion, og -0,4 (-0,8; -0,1) hos patienter med ESRD i hæmodialyse og 0,1 (-0,2; 0,4) hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Stofskifteparametre

Legemsvægt og niveauer af blodlipider og glucose kan stige under behandling.

Særlige populationer

I *Studie 4035* hos virologisk suppresserede patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (eGFR efter Cockcroft-Gault-metoden 15 til 59 ml/min; del A, kohorte 1, N = 78), nedsat nyrefunktion i slutstadiet (ESRD) (eGFR < 15 ml/min) i hæmodialyse (del A, kohorte 2, N = 15), og/eller moderat til svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B eller C ved screening eller efter anamnese; del B, N = 31), som skiftede fra et andet antiviralt regimen til tenofovirafenamid, blev der ikke identificeret yderligere bivirkninger for tenofovirafenamid til og med uge 96.

Pædiatrisk population

Tenofovirafenamids sikkerhed blev vurderet hos 88 HBV-inficerede, behandlingsnaive og behandlingserfarne pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år, som vejede ≥ 35 kg (tenofovirafenamid-gruppe N=47, placebo-gruppe N=23) og 6 til < 12 år, som vejede ≥ 25 kg (tenofovirafenamid-gruppe N=12, placebo-gruppe N=6) til og med uge 24 i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie GS-US-320-1092 ("*Studie 1092*"). Efter den dobbeltblindede fase skiftede patienterne til åbent tenofovirafenamid ved uge 24.

Tenofovirafenamids sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter var sammenlignelig med den hos voksne. Reduktioner i knoglemineraltæthed (BMD ≥ 4 %) ved lænderyg og i hele kroppen er blevet rapporteret hos nogle pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover, som vejer mindst 25 kg, der fik tenofovirafenamid i op til 48 uger (se pkt. 4.4 og 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Hvis overdosering forekommer, skal patienten overvåges for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8).

Behandling af overdosering af tenofovirafenamid består af generel understøttende behandling, herunder monitorering af vitale tegn og observation af patientens kliniske status.

Tenofovir fjernes effektivt ved hæmodialyse med en ekstraktionskoefficient på ca. 54 %. Det er ukendt, om tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiviralt middel til systemisk brug, nukleosid og nukleotid revers transkriptasehæmmere, ATC-kode: J05AF13.

Virkningsmekanisme

Tenofovirafenamid er et fosfonamidat-prodrug af tenofovir (2'-deoxyadenosinmonophosphat-analog). Tenofovirafenamid trænger ind i primære hepatocytter ved passiv diffusion og via de hepatiske optagelsestransportører OATP1B1 og OATP1B3. Tenofovirafenamid hydrolyseres primært til tenofovir via carboxylesterase-1 i primære hepatocytter. Intracellulært tenofovir fosforyleres efterfølgende til den farmakologisk aktive metabolit tenofoviridiphosphat.

Tenofovirdiphosphat hæmmer HBV-replikation ved at blive inkorporeret i viralt DNA ved hjælp af HBV-revers transkriptase, hvilket resulterer i DNA-kædeterminering.

Tenofovir har aktivitet, som er specifik for HBV og hiv (hiv 1 og hiv 2). Tenofovirdiphosphat er en svag hæmmer af DNA-polymerase hos pattedyr, herunder mitokondriel DNA-polymerase γ , og der er ingen evidens for mitokondriel toksicitet *in vitro* på baggrund af adskillige assays, herunder analyse af mitokondrielt DNA.

Antiviral aktivitet

Den antivirale aktivitet af tenofoviralafenamid blev vurderet i HepG2-celler mod et panel af kliniske isolater af HBV, som repræsenterede genotyperne A-H. EC₅₀ (50 % effektiv koncentration) for tenofoviralafenamid lå i intervallet 34,7 til 134,4 nM med en samlet middel-EC₅₀ på 86,6 nM. CC₅₀ (50 % cytotoxisk koncentration) i HepG2-celler var > 44.400 nM.

Resistens

Hos patienter, som fik tenofoviralafenamid, blev der udført sekvensanalyse med parrede isolater af HBV ved *baseline* og efter behandling hos patienter, der enten oplevede virologisk gennembrud (2 konsekutive besøg med HBV-DNA ≥ 69 IE/ml efter at have været < 69 IE/ml, eller 1,0 log₁₀ eller højere stigning i HBV-DNA fra nadir) eller patienter med HBV-DNA ≥ 69 IE/ml i uge 48 eller uge 96 eller ved tidlig seponering ved eller efter uge 24.

I en samlet analyse af patienter, der fik tenofoviralafenamid i *Studie 108* og *Studie 110* i uge 48 (N = 20) og uge 96 (N = 72), blev der ikke identificeret nogen aminosyresubstitutioner associeret med resistens over for tenofoviralafenamid i disse isolater (genotype- og fænotypeanalyser).

Hos virologisk supprimerede patienter, der fik tenofoviralafenamid efter at have skiftet fra behandling med tenofovirdisoproxil i *Studie 4018*, oplevede en patient i tenofoviralafenamid-tenofovirdisoproxil-gruppen et virologisk blip (ét besøg med HBV DNA ≥ 69 IE/ml) og en patient i tenofovirdisoproxil-tenofoviralafenamid-gruppen oplevede et virologisk gennembrud, i løbet af 96 ugers behandling med tenofoviralafenamid. Der blev ikke identificeret nogen HBV aminosyresubstitutioner associeret med resistens over for tenofoviralafenamid eller tenofovirdisoproxil i løbet af 96 ugers behandling.

I det pædiatriske *Studie 1092* kvalificerede 30 patienter i alderen 12 til < 18 år og 9 patienter i alderen 6 til < 12 år, som fik tenofoviralafenamid, sig til resistensanalyse ved uge 24. Ingen HBV-aminosyresubstitutioner associeret med resistens over for tenofoviralafenamid blev påvist i løbet af 24 behandlingsuger. Ved uge 48 kvalificerede 31 patienter i alderen 12 til < 18 år og 12 patienter i alderen 6 til < 12 år sig til resistensanalyse (både tenofoviralafenamid-gruppen og placebogruppen, som skiftede til tenofoviralafenamid-gruppen ved uge 24). Ingen HBV-aminosyresubstitutioner associeret med resistens over for tenofoviralafenamid blev påvist i løbet af 48 behandlingsuger.

Krydsresistens

Tenofoviralafenamids antivirale aktivitet blev evalueret mod et panel med isolater indeholdende nukleosid/nukleotid revers transkriptasehæmmer-mutationer i HepG2-celler. Isolater af HBV, der udtrykte rtV173L-, rtL180M- og rtM204V/I-substitutioner associeret med resistens over for lamivudin, forblev følsomme for tenofoviralafenamid (< 2 gange ændring i EC₅₀). Isolater af HBV, der udtrykte rtL180M-, rtM204V- plus rtT184G-, rtS202G- eller rtM250V-substitutioner associeret med resistens over for entecavir, forblev følsomme for tenofoviralafenamid. Isolater af HBV, der udtrykte enkeltsubstitutionerne rtA181T, rtA181V eller rtN236T associeret med resistens over for adefovir, forblev følsomme for tenofoviralafenamid, men det HBV-isolat, der udtrykte rtA181V plus rtN236T, viste nedsat følsomhed for tenofoviralafenamid (3,7 gange ændring i EC₅₀). Den kliniske relevans af disse substitutioner kendes ikke.

Kliniske data

Tenofoviralfenamids sikkerhed og virkning hos patienter med CHB er baseret på 48 og 96 ugers data fra to randomiserede, dobbeltblindede, aktivt kontrollerede studier, *Studie 108* og *Studie 110*.

Tenofoviralfenamids sikkerhed er også understøttet af samlede data fra patienter i studie *108* og *110*, som forblev på blindet behandling fra uge 96 til og med uge 144 og endvidere fra patienter i den ikke-blindede fase af studie *108* og *110* fra uge 96 til og med uge 144 (N = 360 forblev på tenofoviralfenamid, N = 180 skiftede fra tenofoviridisoproxil til tenofoviralfenamid i uge 96).

I *Studie 108* blev HBeAg-negative behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter med kompenseret leverfunktion randomiseret i forholdet 2:1 til at få tenofoviralfenamid (25 mg; N = 285) en gang dagligt eller tenofoviridisoproxil (245 mg; N = 140) en gang dagligt. Gennemsnitsalderen var 46 år, 61 % var mænd, 72 % var asiater, 25 % var hvide, og 2 % (8 patienter) var sorte. Henholdsvis 24 %, 38 % og 31 % havde HBV-genotype B, C og D. 21 % var behandlingserfarne (tidligere behandling med orale antivirale midler, herunder entecavir (N = 41), lamivudin (N = 42), tenofoviridisoproxil (N = 21) eller andet (N = 18)). Ved *baseline* var middelværdien for plasma-HBV-DNA 5,8 log₁₀ IE/ml, middelværdien for serum-ALAT var 94 E/l, og 9 % af patienterne havde cirrose i anamnesen.

I *Studie 110* blev HBeAg-positive behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter med kompenseret leverfunktion randomiseret i forholdet 2:1 til at få tenofoviralfenamid (25 mg; N = 581) en gang dagligt eller tenofoviridisoproxil (245 mg; N = 292) en gang dagligt. Gennemsnitsalderen var 38 år, 64 % var mænd, 82 % var asiater, 17 % var hvide, og < 1 % (5 patienter) var sorte. Henholdsvis 17 %, 52 % og 23 % havde HBV-genotype B, C og D. 26 % var behandlingserfarne (tidligere behandling med orale antivirale midler, herunder adefovir (N = 42), entecavir (N = 117), lamivudin (N = 84), telbivudin (N = 25), tenofoviridisoproxil (N = 70) eller andet (N = 17)). Ved *baseline* var middelværdien for plasma-HBV-DNA 7,6 log₁₀ IE/ml, middelværdien for serum-ALAT var 120 E/l, og 7 % af patienterne havde cirrose i anamnesen.

Det primære effektmål i begge studier var andelen af patienter med plasma-HBV-DNA under 29 IE/ml i uge 48. Ved sammenligning med tenofoviridisoproxil opfyldte tenofoviralfenamid kriteriet for noninferioritet i at opnå HBV-DNA under 29 IE/ml. Behandlingsresultater for *Studie 108* og *Studie 110* til og med uge 48 er vist i tabel 3 og tabel 4.

Tabel 3: Parametre for virkning på HBV-DNA i uge 48^a

	<i>Studie 108</i> (HBeAg-negativ)		<i>Studie 110</i> (HBeAg-positiv)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV-DNA < 29 IE/ml	94 %	93 %	64 %	67 %
Behandlingsforskel ^b	1,8 % (95 % CI = -3,6 % til 7,2 %)		-3,6 % (95 % CI = -9,8 % til 2,6 %)	
HBV-DNA ≥ 29 IE/ml	2 %	3 %	31 %	30 %
HBV-DNA ved baseline				
< 7 log ₁₀ IE/ml	96 % (221/230)	92 % (107/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ IE/ml	85 % (47/55)	96 % (23/24)		
HBV-DNA ved baseline				
< 8 log ₁₀ IE/ml	N/A	N/A	82 % (254/309)	82 % (123/150)
≥ 8 log ₁₀ IE/ml			43 % (117/272)	51 % (72/142)
Nukleosid-naiv ^c	94 % (212/225)	93 % (102/110)	68 % (302/444)	70 % (156/223)
Nukleosid-erfaren	93 % (56/60)	93 % (28/30)	50 % (69/137)	57 % (39/69)
Ingen virologiske data i uge 48	4 %	4 %	5 %	3 %
Seponerede studielægemidlet på grund af manglende virkning	0	0	< 1 %	0
Seponerede studielægemidlet på grund af bivirkninger eller død	1 %	1 %	1 %	1 %
Seponerede studielægemidlet af andre årsager ^d	2 %	3 %	3 %	2 %
Manglende data i vinduet, men får studielægemidlet	< 1 %	1 %	< 1 %	0

N/A = Ikke relevant

TDF = tenofoviridisoproxil

TAF = tenofovirafenamid

a Manglende = fejlanalyse.

b Justeret for plasma-HBV-DNA-kategorier ved *baseline* samt strata af status for oral antiviral behandling.

c Behandlingsnaive patienter fik < 12 ugers oral antiviral behandling med en hvilken som helst nukleosid- eller nukleotidanalogue, herunder tenofoviridisoproxil eller tenofovirafenamid.

d Omfatter patienter, som seponerede lægemidlet af andre årsager end bivirkninger (AE), død eller manglende eller tab af virkning, dvs. patienter, som trak deres samtykke tilbage, patienter, der ikke kunne følges op på osv.

Tabel 4: Yderligere effektparametre i uge 48^a

	Studie 108 (HBeAg-negativ)		Studie 110 (HBeAg-positiv)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
ALAT				
Normaliseret ALAT (centrallab.) ^b	83 %	75 %	72 %	67 %
Normaliseret ALAT (AASLD) ^c	50 %	32 %	45 %	36 %
Serologi				
HBeAg-tab/serokonversion ^d	N/A	N/A	14 %/10 %	12 %/8 %
HBsAg-tab/serokonversion	0/0	0/0	1 %/1 %	< 1 %/0

N/A = ikke relevant

TDF = tenofoviridisoproxil

TAF = tenofovirafenamid

a Manglende = fejlanalyse.

b Den anvendte population til analyse af normalisering af ALAT omfattede kun patienter med *baseline*-ALAT over den øvre normalgrænse (ULN) for centrallaboratoriets interval. Centrallaboratoriets ULN for ALAT er følgende: ≤ 43 E/l for mænd i alderen 18 til < 69 år og ≤ 35 E/l for mænd ≥ 69 år; ≤ 43 E/l for kvinder i alderen 18 til < 69 år og ≤ 32 E/l for kvinder ≥ 69 år.

c Den anvendte population til analyse af normalisering af ALAT omfattede kun patienter med *baseline*-ALAT over ULN i henhold til kriterierne fra AASLD (*American Association of the Study of Liver Diseases*) fra 2016 (> 30 E/l for mænd og > 19 E/l for kvinder).

d Den anvendte population til serologisk analyse omfattede kun patienter, som var antigen (HBeAg)-positive og enten antistof (HBeAb)-negative eller med manglende resultat for antistofbestemmelse ved *baseline*.

Erfaringer efter 48 uger i Studie 108 og Studie 110

I uge 96 blev virologisk suppression samt biokemisk og serologisk respons opretholdt ved fortsat behandling med tenofovirafenamid (se tabel 5).

Tabel 5: HBV-DNA og yderligere effektparametre i uge 96^a

	Studie 108 (HBeAg-negativ)		Studie 110 (HBeAg-positiv)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA < 29 IE/ml	90 %	91 %	73 %	75 %
HBV DNA ved <i>baseline</i>				
< 7 log ₁₀ IE/ml	90 % (207/230)	91 % (105/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ IE/ml	91 % (50/55)	92 % (22/24)		
HBV DNA ved <i>baseline</i>				
< 8 log ₁₀ IE/ml	N/A	N/A	84 % (260/309)	81 % (121/150)
≥ 8 log ₁₀ IE/ml			60 % (163/272)	68 % (97/142)
Nukleosid-naiv ^b	90 % (203/225)	92 % (101/110)	75 % (331/444)	75 % (168/223)
Nukleosid-erfaren	90 % (54/60)	87 % (26/30)	67 % (92/137)	72 % (50/69)
ALAT				
Normaliseret ALAT (centrallaboratorium) ^c	81 %	71 %	75 %	68 %
Normaliseret ALAT (AASLD) ^d	50 %	40 %	52 %	42 %
Serologi				
HBeAg-tab/serokonversion	N/A	N/A	22 %/18 %	18 %/12 %
HBsAg-tab/serokonversion	< 1 %/< 1 %	0/0	1 %/1 %	1 %/0

N/A = ikke relevant

TDF = tenofoviridisoproxil

TAF = tenofovirafenamid

a Manglende = fejlanalyse.

- b Behandlingsnaive patienter fik < 12 ugers oral antiviral behandling med en hvilken som helst nukleosid- eller nukleotidanalogue, herunder tenofoviridisoproxil eller tenofovirafenamid.
- c Den anvendte population til analyse af normalisering af ALAT omfattede kun patienter med *baseline*-ALAT over ULN for centrallaboratoriets interval. Centrallaboratoriets ULN for ALAT er følgende: ≤ 43 E/l for mænd i alderen 18 til < 69 år og ≤ 35 E/l for mænd ≥ 69 år; ≤ 34 E/l for kvinder i alderen 18 til < 69 år og ≤ 32 E/l for kvinder ≥ 69 år.
- d Den anvendte population til analyse af normalisering af ALAT omfattede kun patienter med *baseline*-ALAT over ULN for kriterierne fra AASLD 2016 (> 30 E/l for mænd og > 19 E/l for kvinder).
- e Populationen anvendt til serologianalyse omfattede kun patienter med antigen (HBeAg)-positiv og antistof (HBeAb)-negativ eller manglende ved *baseline*.

Ændringer i målinger af knoglemineraltæthed i Studie 108 og Studie 110

I begge studier var tenofovirafenamid efter 96 ugers behandling forbundet med mindre gennemsnitlige procentvise reduktioner i BMD (målt ved DXA-scanning af hofte og lænderyg), sammenlignet med tenofoviridisoproxil.

Hos patienter, som forblev på blindet behandling efter uge 96, var den gennemsnitlige procentvise ændring i BMD i hver gruppe i uge 144 lig med den i uge 96. I den ikke-blindede fase i begge studier var den gennemsnitlige procentvise ændring i BMD fra uge 96 til uge 144 hos patienter, som forblev på tenofovirafenamid, +0,4 % ved lænderyg og -0,3 % ved hofte, sammenlignet med +2,0 % ved lænderyg og +0,9 % ved hofte hos dem, som skiftede fra tenofoviridisoproxil til tenofovirafenamid i uge 96.

Ændringer i målinger af nyrefunktionen i Studie 108 og Studie 110

I begge studier var tenofovirafenamid efter 96 ugers behandling forbundet med mindre ændringer i renale sikkerhedsparametre (mindre medianreduktioner i estimeret CrCl via Cockcroft Gault-metoden og mindre mediane, procentvise stigninger i forholdet mellem retinolbindende protein og kreatinin i urinen og forholdet mellem beta 2-mikroglobulin og kreatinin i urinen) sammenlignet med tenofoviridisoproxil (se også pkt. 4.4).

Hos patienter, som forblev på blindet behandling efter uge 96 i studie 108 og 110, var ændringen fra *baseline* i renale laboratorieparameterværdier hos hver gruppe i uge 144 lig med dem i uge 96. I den ikke-blindede fase i studie 108 og 110 var den gennemsnitlige (SD) ændring i serumkreatinin fra uge 96 til uge 144 +0,002 (0,0924) mg/dl hos dem, som forblev på tenofovirafenamid, sammenlignet med -0,018 (0,0691) mg/dl hos dem, som skiftede fra tenofoviridisoproxil til tenofovirafenamid i uge 96. I den ikke-blindede fase var medianændringen i eGFR fra uge 96 til uge 144 -1,2 ml/min hos patienter, som forblev på tenofovirafenamid, sammenlignet med +4,2 ml/min hos patienter, som skiftede fra tenofoviridisoproxil til tenofovirafenamid i uge 96.

Ændringer i laboratorieprøver for lipider i Studie 108 og Studie 110

I en samlet analyse af Studie 108 og 110 blev der observeret medianændringer i fastende lipidparametre fra *baseline* til uge 96 i begge behandlingsgrupper. For patienter, som skiftede til ikke-blindet tenofovirafenamid i uge 96, vises ændringer fra dobbeltblindet *baseline* for patienter indledningsvis randomiseret til tenofovirafenamid og tenofoviridisoproxil i uge 96 og uge 144 i total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider, og i forholdet mellem total kolesterol og HDL i tabel 6. Ved uge 96, i slutningen af den dobbeltblindede fase, blev der i tenofovirafenamid-gruppen observeret reduktioner i median fastende total kolesterol og HDL samt stigninger i median fastende direkte LDL og triglycerider, mens tenofoviridisoproxil-gruppen viste medianreduktioner for alle parametre.

I den ikke-blindede fase i Studie 108 og 110, hvor patienter skiftede til ikke-blindet tenofovirafenamid i uge 96, var lipidparametre i uge 144 hos patienter, der forblev på tenofovirafenamid, lig med dem i uge 96, mens der blev observeret medianstigninger i fastende total kolesterol, direkte LDL, HDL og triglycerider hos patienter, der skiftede fra tenofoviridisoproxil til tenofovirafenamid i uge 96. I den ikke-blindede fase var medianændringen (Q1, Q3) fra uge 96 til uge 144 i forholdet mellem total kolesterol og HDL 0,0 (-0,2; 0,4) hos patienter, der forblev på tenofovirafenamid, og 0,2 (-0,2; 0,6) hos patienter, der skiftede fra tenofoviridisoproxil til tenofovirafenamid i uge 96.

Tabel 6: Medianændringer fra dobbeltblindet *baseline* i laboratorieprøver for lipider i uge 96 og 144 for patienter, som skiftede til ikke-blindet tenofoviralfenamid i uge 96

	TAF-TAF (N = 360)		
	Dobbeltblindet <i>baseline</i>	Uge 96	Uge 144
	Median (Q1, Q3) (mg/dl)	Medianændring (Q1, Q3) (mg/dl)	Medianændring (Q1, Q3) (mg/dl)
Total kolesterol (fastende)	185 (166, 210)	0 (-18, 17)	0 (-16, 18)
HDL-kolesterol (fastende)	59 (49, 72)	-5 (-12, 1) ^a	-5 (-12, 2) ^b
LDL-kolesterol (fastende)	113 (95, 137)	6 (-8, 21) ^a	8 (-6, 24) ^b
Triglycerider (fastende)	87 (67, 122)	8 (-12, 28) ^a	11 (-11, 40) ^b
Forholdet mellem total kolesterol og 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)		
	Dobbeltblindet <i>baseline</i>	Uge 96	Uge 144
	Median (Q1, Q3) (mg/dl)	Medianændring (Q1, Q3) (mg/dl)	Medianændring (Q1, Q3) (mg/dl)
Total kolesterol (fastende)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1) ^a	1 (-17, 20)
HDL-kolesterol (fastende)	61 (49, 72)	-12 (-19, -3) ^a	-8 (-15, -1) ^b
LDL-kolesterol (fastende)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8) ^a	9 (-5, 26) ^b
Triglycerider (fastende)	89 (69, 114)	-11 (-31, 11) ^a	14 (-10, 43) ^b
Forholdet mellem total kolesterol og HDL	3,1 (2,5, 3,7)	0,2 (-0,1, 0,7) ^a	0,4 (0,0, 1,0) ^b

TAF = tenofoviralfenamid

TDF = tenofovirdisoproxil

a P-værdi var beregnet for ændring fra dobbeltblindet *baseline* i uge 96 ved brug af en Wilcoxon-test og var statistisk signifikant ($p < 0,001$).

b P-værdi var beregnet for ændring fra dobbeltblindet *baseline* i uge 144 ved brug af en Wilcoxon-test og var statistisk signifikant ($p < 0,001$).

Virologisk supprimerede voksne patienter i Studie 4018

Tenofoviralfenamids sikkerhed og virkning hos virologisk supprimerede voksne patienter med kronisk hepatitis B er baseret på 48 ugers data fra et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret studie, *Studie 4018* (N=243 på tenofoviralfenamid, N=245 på tenofovirdisoproxil), herunder data fra patienter, som deltog i den ikke-blindede fase af *Studie 4018* fra uge 48 til uge 96, (N=235 forblev på tenofoviralfenamid [TAF-TAF], N=237 skiftede fra tenofovirdisoproxil til tenofoviralfenamid i uge 48 [TDF-TAF]).

I *Studie 4018* blev der indrulleret virologisk supprimerede voksne patienter med kronisk hepatitis B (N = 488), som tidligere havde modtaget vedligeholdelsesbehandling med 245 mg tenofovirdisoproxil en gang dagligt i mindst 12 måneder, med HBV DNA < nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ) ifølge en lokal laboratoriemæssig vurdering i mindst 12 uger før screening, og HBV DNA < 20 IE/ml ved screening. Patienterne blev stratificeret efter HBeAg-status (HBeAg-positiv eller HBeAg-negativ) og alder (≥ 50 eller < 50 år) og randomiseret i forholdet 1:1 til at skifte til 25 mg tenofoviralfenamid (N = 243) eller forblive på 245 mg tenofovirdisoproxil en gang dagligt (N = 245). Gennemsnitsalderen var 51 år (22 % var ≥ 60 år), 71 % var mænd, 82 % var asiater, 14 % var hvide, og 68 % var HBeAg-negative. Ved *baseline* var den mediane varighed af tidligere behandling med tenofovirdisoproxil henholdsvis 220 og 224 uger i tenofoviralfenamid- og tenofovirdisoproxil-grupperne. Tidligere behandling med antivirale midler inkluderede også interferon (N = 63), lamivudin (N = 191), adefovir-dipivoxil (N = 185), entecavir (N = 99), telbivudin (N = 48) eller andet (N = 23). Ved *baseline* var middelværdien for serum-ALAT 27 E/l, medianværdien for eGFR via Cockcroft-Gault var 90,5 ml/min; 16 % af patienterne havde cirrose i anamnesen.

Det primære effektmål var andelen af patienter med plasma-HBV-DNA ≥ 20 IE/ml i uge 48 (bestemt ved den amerikanske lægemiddelstyrelses (FDA's) modificerede snapshotalgoritme). Yderligere effektmål inkluderede andelen af patienter med HBV DNA < 20 IE/ml, normal ALAT og normalisering af ALAT, HBsAg-tab og serokonversion samt HBeAg-tab og serokonversion. Ved sammenligning med tenofovirdisoproxil var tenofoviralfenamid non-inferiørt hos andelen af patienter

med HBV DNA ≥ 20 IE/ml i uge 48, målt ved FDA's modificerede snapshotalgoritme. Behandlingsresultater (HBV DNA < 20 IE/ml, manglende = fejl) i uge 48 for behandlingsgrupperne var ens på tværs af undergrupper opdelt efter alder, køn, race, HBeAg-status ved *baseline* og ALAT.

Behandlingsresultater for *Studie 4018* i uge 48 og uge 96 er vist i tabel 7 og tabel 8.

Tabel 7: Parametre for virkning på HBV-DNA i uge 48^{a,b} og uge 96^{b,c}

	TAF (N=243)	TDF (N=245)	TAF-TAF (N=243)	TDF-TAF (N=245)
	Uge 48		Uge 96	
HBV-DNA ≥ 20 IE/ml^{b,d}	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Behandlingsforskel ^e	0,0 % (95 % CI = -1,9 % til 2,0 %)		0,0 % (95 % CI = -1,9 % til 1,9 %)	
HBV-DNA < 20 IE/ml	234 (96,3 %)	236 (96,3 %)	230 (94,7 %)	230 (93,9 %)
Behandlingsforskel ^e	0,0 % (95 % CI = -3,7 % til 3,7 %)		0,9 % (95 % CI = -3,5 % til 5,2 %)	
Ingen virologiske data	8 (3,3 %)	8 (3,3 %)	12 (4,9 %)	14 (5,7 %)
Seponerede studielægemidlet på grund af bivirkninger eller død, og sidste tilgængelige HBV-DNA < 20 IE/ml	2 (0,8 %)	0	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)
Seponerede studielægemidlet af andre årsager ^f , og sidste tilgængelige HBV-DNA < 20 IE/ml	6 (2,5 %)	8 (3,3 %)	7 (2,9 %)	11 (4,5 %)
Manglende data i vinduet, men får studielægemidlet	0	0	2 (0,8 %)	2 (0,8 %)

TDF = tenofovirdisoproxil

TAF = tenofoviralafenamid

a Uge 48-vinduet var mellem dag 295 og 378 (inklusive).

b Målt ved den modificerede snapshotalgoritme, der er defineret af den amerikanske lægemiddelstyrelse (FDA).

c Ikke-blindet fase, uge 96-vindue er mellem dag 589 og 840 (inklusive).

d Ingen patient seponerede behandling på grund af manglende virkning.

e Justeret for aldersgrupper ved *baseline* (< 50 , ≥ 50 år) samt strata af HBeAg-status ved *baseline*.

f Inkluderer patienter, som seponerede lægemidlet af andre årsager end bivirkninger (AE), død eller manglende virkning, dvs. patienter, som trak deres samtykke tilbage, patienter, der ikke kunne følges op på osv.

Tabel 8: Yderligere effektparametre i uge 48 og uge 96^a

	TAF (N=243)	TDF (N=245)	TAF-TAF (N=243)	TDF-TAF (N=245)
	Uge 48		Uge 96	
ALAT				
Normal ALAT (centrallab.)	89 %	85 %	88 %	91 %
Normal ALAT (AASLD)	79 %	75 %	81 %	87 %
Normaliseret ALAT (centrallab.) ^{b,c,d}	50 %	37 %	56 %	79 %
Normaliseret ALAT (AASLD) ^{e,f,g}	50 %	26 %	56 %	74 %
Serologi				
HBeAg-tab/serokonversion ^h	8 %/3 %	6 %/0	18 %/5 %	9 %/3 %
HBsAg-tab/serokonversion	0/0	2 %/0	2 %/1 %	2 %/< 1 %

TDF = tenofovirdisoproxil

TAF = tenofoviralafenamid

a Manglende = fejlanalyse

b Den anvendte population til analyse af normalisering af ALAT omfattede kun patienter med *baseline*-ALAT over den øvre normalgrænse (ULN) for centrallaboratoriets interval. (> 43 E/l for mænd 18 til < 69 år og > 35 E/l for mænd ≥ 69 år; > 34 E/l for kvinder 18 til < 69 år og > 32 E/l for kvinder ≥ 69 år).

c Andel af patienter i uge 48: TAF, 16/32; TDF, 7/19.

d Andel af patienter i uge 96: TAF, 18/32; TDF, 15/19

- e Den anvendte population til analyse af normalisering af ALAT omfattede kun patienter med *baseline*-ALAT over ULN i henhold til kriterierne fra AASLD (*American Association of the Study of Liver Diseases*) fra 2018 (35 E/l for mænd og 25 E/l for kvinder).
- f Andel af patienter i uge 48: TAF, 26/52; TDF, 14/53.
- g Andel af patienter i uge 96: TAF, 29/52; TDF, 39/53
- h Den anvendte population til serologisk analyse omfattede kun patienter, som var antigen (HBeAg)-positive og enten antistof (HBeAb)-negative eller med manglende resultat for antistofbestemmelse ved *baseline*.

Ændringer i knoglemineraltæthed i Studie 4018

De gennemsnitlige procentvise ændringer i BMD fra *baseline* til uge 48, målt ved DXA, var +1,7 % med tenofoviralafenamid sammenlignet med -0,1 % med tenofovirdisoproxil ved lænderyg, og +0,7 % sammenlignet med -0,5 % ved hofte. 4 % af tenofoviralafenamid-patienterne og 17 % af tenofovirdisoproxil-patienterne oplevede BMD-reduktioner på mere end 3 % ved lænderyg i uge 48. 2 % af tenofoviralafenamid-patienterne og 12 % af tenofovirdisoproxil-patienterne oplevede BMD-reduktioner på mere end 3 % ved hofte i uge 48.

I den ikke-blindede fase var de gennemsnitlige procentvise ændringer i BMD fra *baseline* til uge 96 hos patienter, som forblev på tenofoviralafenamid, +2,3 % ved lænderygsøjlen og +1,2 % ved hoften sammenlignet med +1,7 % ved lænderygsøjlen og +0,2 % ved hoften hos dem, der skiftede fra tenofovirdisoproxil til tenofoviralafenamid i uge 48.

Ændringer i renale laboratorieprøver i Studie 4018

Median ændringen i eGFR fra *baseline* til uge 48 ved Cockcroft-Gault-metoden var +2,2 ml pr. minut i tenofoviralafenamid-gruppen og -1,7 ml pr. minut hos dem, der fik tenofovirdisoproxil. I uge 48 var der en median stigning fra *baseline* i serumkreatinin hos patienter, der var randomiseret til at fortsætte behandling med tenofovirdisoproxil (0,01 mg/dl) sammenlignet med et median fald fra *baseline* hos dem, der skiftede til tenofoviralafenamid (-0,01 mg/dl).

I den ikke-blindede fase var medianændringen i eGFR fra *baseline* til uge 96 1,6 ml/min hos patienter, som forblev på tenofoviralafenamid sammenlignet med +0,5 ml/min hos patienter, som skiftede fra tenofovirdisoproxil til tenofoviralafenamid i uge 48. Medianændringen i serumkreatinin fra *baseline* til uge 96 var -0,02 mg/dl hos dem, der forblev på tenofoviralafenamid sammenlignet med -0,01 mg/dl hos dem, der skiftede fra tenofovirdisoproxil til tenofoviralafenamid i uge 48.

Ændringer i laboratorieprøver for lipider i Studie 4018

Ændringer fra dobbeltblindet *baseline* til uge 48 og uge 96 i total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider, og forholdet mellem total kolesterol og HDL er vist i tabel 9.

Tabel 9: Medianændringer i laboratorieprøver for lipider i uge 48 og uge 96

	TAF (N=236)	TAF (N=226)	TAF-TAF (N=220)	TDF (N=230)	TDF (N=222)	TDF-TAF N=219)
	Baseline	Uge 48	Uge 96	Baseline	Uge 48	Uge 96
	(Q1, Q3) (mg/dl)	Medianændrin g ^a (Q1, Q3) (mg/dl)	Medianændrin g (Q1, Q3) (mg/dl)	(Q1, Q3) (mg/dl)	Medianændrin g ^a (Q1, Q3) (mg/dl)	Medianændrin g (Q1, Q3) (mg/dl)
Total kolesterol (fastende)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
HDL-kolesterol (fastende)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
LDL-kolesterol (fastende)	102 (87, 123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Triglycerider (fastende) ^b	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Forholdet mellem total kolesterol og 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 = tenofovirdisoproxil

TAF = tenofoviralafenamid

a P-værdi blev beregnet for forskellen mellem TAF- og TDF-grupperne i uge 48 ved brug af Wilcoxon-testen og var statistisk signifikant ($p < 0,001$) for medianændringer (Q1, Q3) fra *baseline* i total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider og i forholdet mellem total kolesterol og HDL.

b Antal af patienter for triglycerider (fastende) for TAF-gruppen var N=235 ved *baseline*, N=225 i uge 48 og N=218 for TAF-TAF-gruppen i uge 96.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion Studie 4035

Studie 4035 var et ikke-blindet, klinisk studie til at vurdere virkningen og sikkerheden ved at skifte fra et andet antiviralt regimen til tenofoviralafenamid hos virologisk supprimerede HBV-inficerede patienter. Studiets del A omfattede patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (eGFR efter Cockcroft-Gault-metoden mellem 15 og 59 ml/min; kohorte 1, N = 78) eller ESRD (eGFR efter Cockcroft-Gault-metoden < 15 ml/min) i hæmodialyse (kohorte 2, N = 15). Studiets del B omfattede patienter (N = 31) med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B eller C ved screening eller en anamnese med CPT-score ≥ 7 med enhver CPT-score ≤ 12 ved screening).

Det primære effektmål var andelen af patienter med HBV DNA < 20 IE/ml i uge 24. Sekundære effektmål i uge 24 og 96 omfattede andelen af patienter med HBV DNA < 20 IE/ml og mål registreret/ikke registreret (dvs. $< \text{LLOD}$), andelen af patienter med biokemisk respons (normal ALAT og normaliseret ALAT), andelen af patienter med serologisk respons (tab af HBsAg og serokonversion til anti-HBs og tab af HBeAg og serokonversion til anti-HBe hos HBeAg-positive patienter) samt ændring i scorer fra *baseline* i CPT og model for leversygdom i slutstadiet (MELD) hos patienter med nedsat leverfunktion i del B.

Voksne patienter med nedsat nyrefunktion i Studie 4035, del A

Ved *baseline* havde 98 % (91/93) af patienterne i del A HBV DNA < 20 IE/ml og 66 % (61/93) havde et ikke-registrerbart HBV DNA-niveau. Medianalderen var 65 år, 74 % var mænd, 77 % var asiater, 16 % var hvide og 83 % var HBeAg-negative. De mest almindeligt anvendte HBV orale antivirale lægemidler omfattede tenofovirdisoproxil (N = 58), lamivudin (N = 46), adefovirdipivoxil (N = 46) og entecavir (N = 43). Ved *baseline* havde henholdsvis 97 % og 95 % af patienterne ALAT $\leq \text{ULN}$, baseret på centrallaboratoriekriterier og 2018 AASLD-kriterier, median eGFR efter Cockcroft-Gault var 43,7 ml/min (45,7 ml/min i kohorte 1 og 7,32 ml/min i kohorte 2), og 34 % af patienterne havde en anamnese med cirrose.

Behandlingsresultater for *Studie 4035* del A i uge 24 og 96 er angivet i tabel 10.

Tabel 10: Effektparametre for patienter med nedsat nyrefunktion i uge 24 og 96

	Kohorte 1^a (N=78)		Kohorte 2^b (N= 15)		I alt (N=93)	
	Uge 24	Uge 96	Uge 24	Uge 96	Uge 24	Uge 96 ^d
HBV DNA^c						
HBV DNA < 20 IE/ml	76/78 (97,4 %)	65/78 (83,3 %)	15/15 (100,0 %)	13/15 (86,7 %)	91/93 (97,8 %)	78/93 (83,9 %)
ALAT^c						
Normal ALAT (centrallab.)	72/78 (92,3 %)	64/78 (82,1 %)	14/15 (93,3 %)	13/15 (86,7 %)	86/93 (92,5 %)	77/93 (82,8 %)
Normal ALAT (AASLD) ^c	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. Del A kohorte 1 omfatter patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion

b. Del A kohorte 2 omfatter patienter med ESRD i hæmodialyse

c. Mangler = fejlanalyse

d. Nævneren omfatter 12 patienter (11 i kohorte 1 og 1 i kohorte 2), som seponerede forsøgslægemidlet før tid.

e. 2018 *American Association of the Study of Liver Diseases* (AASLD)-kriterier

Voksne patienter med nedsat leverfunktion i Studie 4035, del B

Ved *baseline* havde 100 % (31/31) af patienterne i del B *baseline* HBV DNA < 20 IE/ml og 65 % (20/31) havde et ikke-registrerbart HBV DNA-niveau. Medianalderen var 57 år (19 % ≥ 65 år), 68 % var mænd, 81 % var asiater, 13 % var hvide og 90 % var HBeAg-negative. De mest almindelige HBV orale antivirale lægemidler omfattede tenofovirdisoproxil (N = 21), lamivudin (N = 14), entecavir (N = 14), adefovirdipivoxil (N = 10). Ved *baseline* havde henholdsvis 87 % og 68 % af patienterne ALAT ≤ ULN, baseret på centrallaboratoriekriterier og 2018 AASLD-kriterier, median eGFR efter Cockcroft-Gault var 98,5 ml/min, 97 % af patienterne havde en anamnese med cirrose, median (interval) CPT-score var 6 (5-10) og median (interval) MELD-score var 10 (6-17).

Behandlingsresultater for *Studie 4035* del B i uge 24 og 96 er angivet i tabel 11.

Tabel 11: Effektparametre for patienter med nedsat leverfunktion i uge 24 og 96

	Del B (N=31)	
	Uge 24	Uge 96 ^b
HBV DNA^a		
HBV DNA < 20 IE/ml	31/31 (100,0 %)	24/31 (77,4 %)
ALAT^a		
Normal ALAT (centrallab.)	26/31 (83,9 %)	22/31 (71,0 %)
Normal ALT (AASLD) ^c	25/31 (80,6 %)	18/31 (58,1 %)
CPT- og MELD-score		
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i CPT-score (SD)	0 (1,1)	0 (1,2)
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i MELD-score (SD)	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;

MELD = Model for leversygdom i slutstadiet

a. Mangler = Fejlanalyse

b. Nævneren omfatter 6 patienter, som seponerede forsøgslægemidlet før tid

c. 2018 *American Association of the Study of Liver Diseases* (AASLD)-kriterier

Ændringer i laboratorieprøver for lipider i Studie 4035

Små medianestigninger fra *baseline* til uge 24 og uge 96 i total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider, og total kolesterol til HDL-ratio blandt patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er i overensstemmelse, når sammenlignet med resultaterne observeret fra andre studier, der involverer skift til tenofoviralfenamid (se pkt. 5.1 vedrørende *studierne 108, 110 og 4018*), hvorimod fald fra *baseline* i total kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider og total kolesterol til HDL-ratio blev observeret hos patienter med ESRD i hæmodialyse i uge 24 og uge 96.

Pædiatrisk population

I *Studie 1092* blev tenofoviralfenamids virkning og sikkerhed vurderet i et randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie af behandlingsnaive og behandlingserfarne HBV-inficerede patienter i alderen 12 til < 18 år, som vejede ≥ 35 kg (kohorte 1; N=47 tenofoviralfenamid, N=23 placebo), og 6 til < 12 år, som vejede ≥ 25 kg (kohorte 2 gruppe 1; N=12 tenofoviralfenamid, N=6 placebo). Patienterne blev randomiseret til at få tenofoviralfenamid eller tilsvarende placebo en gang dagligt. Demografi og HBV-sygdomskaraktistika ved *baseline* var sammenlignelig mellem de to behandlingsgrupper; 58 % var mænd, 66 % var asiater og 25 % var hvide; 7 %, 23 %, 24 % og 44 % havde henholdsvis HBV-genotype A, B, C og D. I alt var 99 % HBeAg-positive. Ved *baseline* var median HBV-DNA 8,1 log₁₀ IE/ml, gennemsnitlig ALAT var 107 E/l, median HBsAg var 4,5 log₁₀ IE/ml. Tidligere behandling omfattede orale, antivirale lægemidler (23 %), herunder entecavir (N=10), lamivudin (N=12) og tenofovirdisoproxil (N=3) og/eller interferoner (15 %). Efter at have fået dobbeltblindet behandling i 24 uger (enten tenofoviralfenamid eller placebo) skiftede patienterne, uden behandlingsafbrydelse, til åbent tenofoviralfenamid.

Det primære effektendepunkt var andelen af patienter med plasma-HBV-DNA < 20 IE/ml ved uge 24. Yderligere effektendepunkter omfattede ændring i HBV-DNA og ALAT, normaliseret ALAT, HBeAg-tab og serokonversion samt HBsAg-tab og serokonversion i forhold til *baseline*.

Behandlingsresultaterne for *Studie 1092* ved uge 24 og 48 er vist i tabel 12 og 13.

Tabel 12: Effektparametre for pædiatriske patienter ved uge 24

	TAF			Placebo		
	Kohorte 1 (N=47)	Kohorte 2 gruppe 1 (N=12)	I alt (N=59)	Kohorte 1 (N=23)	Kohorte 2 gruppe 1 (N=6)	I alt (N=29)
HBV-DNA						
HBV-DNA < 20 IE/ml ^a	10/47 (21 %)	1/12 (8 %)	11/59 (19 %)	0/23 (0 %)	0/6 (0 %)	0/29 (0 %)
Gennemsnitlig (SD) ændring i HBV-DNA (log ₁₀ IE/ml) fra <i>baseline</i>	-5,04 (1,544)	-4,76 (1,466)	-4,98 (1,520)	-0,13 (0,689)	0,00 (0,346)	-0,10 (0,636)
ALAT						
Medianændring (Q1, Q3) i ALAT (E/l) fra <i>baseline</i>	-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)
Normaliseret ALAT (centrallaboratorie) ^{a,b}	28/42 (67 %)	7/10 (70 %)	35/52 (67 %)	1/21 (5 %)	0/6	1/27 (4 %)
Normaliseret ALAT (AASLD) ^{a,c,d}	20/46 (44 %)	5/10 (50 %)	25/56 (45 %)	0/22	0/6	0/28 (0 %)
Serology ^e						
HBeAg-tab og serokonversion ^{a,f}	3/46 (7 %)	1/12 (8 %)	4/58 (7 %)	1/23 (4 %)	0/6 (0 %)	1/29 (3 %)

TAF = tenofoviralfenamid

a. Manglende = fejlanalyse

b. Den anvendte population til analyse af normalisering af ALAT omfattede kun patienter med *baseline*-ALAT over ULN for centrallaboratoriets interval. Centrallaboratoriets ULN for ALAT er følgende: 34 E/l for piger/kvinder i alderen 2 eller derover eller drenge i alderen 1-9 år og 43 E/l for drenge/mænd over 9 år.

- c. Den anvendte population til analyse af normalisering af ALAT omfattede kun patienter med *baseline*-ALAT over ULN i henhold til kriterierne fra AASLD (30 E/l for drenge og piger baseret på intervallet for pædiatriske deltagere) ved *baseline*.
- d. Kriterierne fra American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD).
- e. Ingen patient i nogen af grupperne havde HBsAg-tab eller serokonversion ved uge 24.
- f. Den anvendte population til serologisk analyse omfattede kun patienter, som var antigen (HBeAg)-positive og enten antistof (HBeAb)-negative eller med manglende resultat for antistofbestemmelse ved *baseline*.

Tabel 13: Effektparametre for pædiatriske patienter ved uge 48

	TAF			Placebo skiftet til TAF		
	Kohorte 1 (N=47)	Kohorte 2 gruppe 1 (N=12)	I alt (N=59)	Kohorte 1 (N=23)	Kohorte 2 gruppe 1 (N=6)	I alt (N=29)
HBV-DNA						
HBV-DNA < 20 IE/ml ^a	19/47 (40 %)	3/12 (25 %)	22/59 (37 %)	5/23 (22 %)	1/6 (17 %)	6/29 (21 %)
Gennemsnitlig (SD) ændring i HBV- DNA (log ₁₀ IE/ml) fra <i>baseline</i>	-5,65 (1,779)	-5,88 (0,861)	-5,70 (1,626)	-5,06 (1,703)	-4,16 (2,445)	-4,88 (1,867)
ALAT						
Medianændring (Q1, Q3) i ALAT (E/l) fra <i>baseline</i>	-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)
Normaliseret ALAT (centrallaboratorie) ^{a,b}	33/42 (79 %)	7/10 (70 %)	40/52 (77 %)	13/21 (62 %)	4/6 (67 %)	17/27 (63 %)
Normaliseret ALAT (AASLD) ^{a,c,d}	25/46 (54 %)	5/10 (50 %)	30/56 (54 %)	9/22 (41 %)	2/6 (33 %)	11/28 (39 %)
Serology^e						
HBeAg-tab og serokonversion ^{a,f}	7/46 (15 %)	3/12 (25 %)	10/58 (17 %)	2/23 (9 %)	0/6 (0 %)	2/29 (7 %)

TAF = tenofoviralfenamid

- a. Manglende = Fejlanalyse
- b. Den anvendte population til analyse af normalisering af ALAT omfattede kun patienter med *baseline*-ALAT over den øvre normalgrænse (ULN) for centrallaboratoriets interval. Centrallaboratoriets ULN for ALAT er følgende: 34 E/l for piger/kvinder i alderen 2 år eller derover eller drenge i alderen 1-9 år og 43 E/l for drenge/mænd over 9 år.
- c. Den anvendte population til analyse af normalisering af ALAT omfattede kun patienter med *baseline*-ALAT over ULN i henhold til kriterierne fra AASLD (30 E/l for drenge og piger baseret på intervallet for pædiatriske deltagere) ved *baseline*.
- d. Kriterierne fra American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD).
- e. Ingen patient i nogen gruppe havde HBsAg-tab eller serokonversion ved uge 48.
- f. Den anvendte population til serologisk analyse omfattede kun patienter, som var antigen (HBeAg)-positive og enten antistof (HBeAb)-negative eller med manglende resultat for antistofbestemmelse ved *baseline*.

Ændring i knoglemineraltæthed i Studie 1092

Blandt patienterne behandlet med tenofoviralfenamid og placebo var den gennemsnitlige procentvise stigning i BMD fra *baseline* til uge 24 henholdsvis +1,6 % (N=48) og +1,9 % (N=23) for lænderyggen og +1,9 % (N=50) og +2,0 % (N=23) for hele kroppen. Ved uge 24 var de gennemsnitlige ændringer i BMD Z-scorer henholdsvis +0,01 og -0,07 for lænderyggen og -0,04 og 0,04 for hele kroppen for tenofoviralfenamid og placebo-grupperne fra *baseline*.

I den åbne fase var den gennemsnitlige procentvise stigning i BMD fra *baseline* til uge 48 for lænderyggen og hele kroppen henholdsvis +3,8 % (N=52) og +3,0 % (N=54) hos patienter, som forblev på tenofoviralfenamid sammenlignet med +2,8 % (N=27) og +3,7 % (N=27) hos dem, der skiftede fra placebo til tenofoviralfenamid ved uge 24. Ved uge 48 var de gennemsnitlige ændringer i BMD Z-scorer for lænderyggen og hele kroppen henholdsvis -0,05 og -0,15 for patienter, der forblev på tenofoviralfenamid sammenlignet med -0,12 og -0,07 for dem, der skiftede til tenofoviralfenamid.

Fald i BMD på 4 % eller mere ved lænderyggen og hele kroppen ved uge 24 og 48 er angivet i tabel 14.

Tabel 14: Fald i knoglemineraltæthed på 4 % eller mere for pædiatriske patienter ved uge 24 og 48 (DXA-analysesæt for hele kroppen/lænderyggen)

	TAF			Placebo skiftet til TAF ved uge 24		
	Kohorte 1 (N=44 ^a)	Kohorte 2 gruppe 1 (N=12)	I alt (N=56)	Kohorte 1 (N=21)	Kohorte 2 gruppe 1 (N=6)	I alt (N=27)
Uge 24						
Hele kroppen mindst 4 % fald ^b	0/39	1/11 (9,1 %)	1/50 (2,0 %)	0/18	0/5	0/23
Lænderyggen mindst 4 % fald ^c	0/37	3/11 (27,3 %)	3/48 (6,3 %)	0/18	0/5	0/23
Uge 48						
Hele kroppen mindst 4 % fald ^b	1/42 (2,4 %)	0/12	1/54 (1,9 %)	1/21 (4,8 %)	0/6	1/27 (3,7 %)
Lænderyggen mindst 4 % fald ^c	0/40	2/12 (16,7 %)	2/52 (3,8 %)	0/21	1/6 (16,7 %)	1/27 (3,7 %)

TAF = tenofoviralfenamid

Nævneren er antallet af patienter med ikke manglende værdier efter *baseline*.

a. N=42 for DXA-analysesættet for lænderyggen i kohorte 1 TAF

b. Kun patienter med ikke manglende helkropsknoglemineraltæthed ved *baseline* blev medtaget i DXA-analysesættet for hele kroppen.

c. Kun patienter med ikke manglende lænderygknoglemineraltæthed ved *baseline* blev medtaget i DXA-analysesættet for lænderyggen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af tenofoviralfenamid til voksne fastende patienter med kronisk hepatitis B blev de højeste plasmakoncentrationer af tenofoviralfenamid observeret cirka 0,48 timer efter dosering. Baseret på en fase 3-populationsfarmakokinetisk analyse hos patienter med kronisk hepatitis B var det gennemsnitlige *steady state*-AUC₀₋₂₄ for tenofoviralfenamid (N = 698) og tenofovir (N = 856) henholdsvis 0,22 µg•time/ml og 0,32 µg•time/ml. *Steady state*-C_{max} for tenofoviralfenamid og tenofovir var henholdsvis 0,18 og 0,02 µg/ml. I forhold til fastende tilstand resulterede administration af en enkelt dosis tenofoviralfenamid sammen med et meget fedtholdigt måltid i en stigning på 65 % i eksponeringen for tenofoviralfenamid.

Fordeling

I prøver indsamlet under kliniske studier var bindingen af tenofoviralfenamid til humane plasmaproteiner ca. 80 %. Bindingen af tenofovir til humane plasmaproteiner er mindre end 0,7 % og er koncentrationsuafhængig i intervallet 0,01-25 µg/ml.

Biotransformation

Metabolisme er en vigtig eliminationsvej for tenofoviralfenamid hos mennesker. Således metaboliseres > 80 % af en oral dosis. *In vitro*-studier har vist, at tenofoviralfenamid metaboliseres til tenofovir (primær metabolit) af carboxylesterase-1 i hepatocytter og af cathepsin A i mononukleære celler fra perifert blod (PBMC'er) og i makrofager. *In vivo* hydrolyseres tenofoviralfenamid i cellerne til at danne tenofovir (primær metabolit), som fosforyles til den aktive metabolit tenofovirdiphosphat.

In vitro metaboliseres tenofoviralfenamid ikke af CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralfenamid metaboliseres kun minimalt af CYP3A4.

Elimination

Renal udskillelse af uomdannet tenofovirafenamid er en mindre betydningsfuld metaboliseringsvej med < 1 % af dosen elimineret i urinen. Tenofovirafenamid elimineres primært efter metabolisme til tenofovir. Tenofovirafenamid og tenofovir har en median plasma-halveringstid på henholdsvis 0,51 og 32,37 timer. Tenofovir elimineres renalt, både ved glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion.

Linearitet/non-linearitet

Tenofovirafenamid-eksponeringen er proportional med dosis i dosisintervallet 8 til 125 mg.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Alder, køn og etnisk baggrund

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle i henhold til alder eller etnisk baggrund. Farmakokinetiske forskelle i henhold til køn blev ikke anset for at være klinisk relevante.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion er de totale plasmakoncentrationer af tenofovirafenamid og tenofovir lavere end dem, der ses hos patienter med normal leverfunktion. Efter korrektion for proteinbinding er ubundne (frie) plasmakoncentrationer af tenofovirafenamid sammenlignelige ved svært nedsat leverfunktion og normal leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

I studier af tenofovirafenamid blev der ikke observeret klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for tenofovirafenamid eller tenofovir mellem raske personer og patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl > 15 men < 30 ml/min) (Tabel 15).

Eksponering for tenofovir hos patienter med ESRD (estimeret kreatininclearance < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse, der fik tenofovirafenamid (N = 5) var væsentligt højere end hos patienter med normal nyrefunktion (Tabel 15). Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i tenofovirafenamids farmakokinetik hos patienter med ESRD i kronisk hæmodialyse sammenlignet med dem med normal nyrefunktion.

Tabel 15: Tenofovirafenamids farmakokinetik og dens metabolit tenofovir hos patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion

	AUC (mcg•time pr. ml) Gennemsnit (CV %)		
	Normal nyrefunktion ≥ 90 ml pr. minut (N = 13) ^b	Svært nedsat nyrefunktion 15–29 ml pr. minut (N = 14) ^b	ESRD i hæmodialyse < 15 ml pr. minut (N = 5) ^c
Estimeret kreatininclearance ^a			
Tenofovirafenamid	0,27 (49,2) ^d	0,51 (47,3) ^d	0,30 (26,7) ^c
Tenofovir	0,34 (27,2) ^d	2,07 (47,1) ^d	18,8 (30,4) ^f

CV = variationskoefficient

a Efter Cockcroft-Gault-metoden.

b PK vurderet ved en enkelt dosis tenofovirafenamid 25 mg hos patienter med normal nyrefunktion og hos patienter med svært nedsat nyrefunktion i Studie GS-US-120-0108.

c PK vurderet inden hæmodialyse efter administration af flere doser tenofovirafenamid 25 mg hos 5 HBV-inficerede patienter i Studie GS-US-320-4035. Disse patienter havde en median eGFR ved *baseline* efter Cockcroft-Gault på 7,2 ml/min (interval 4,8 til 12,0).

d AUC_{inf}.

e AUC_{last}.

f AUC_{tau}.

Pædiatrisk population

Tenofoviralafenamids steady-state farmakokinetik og dens metabolit tenofovir blev vurderet hos HBV-inficerede pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år, som vejede ≥ 35 kg, og 6 til < 12 år, som vejede ≥ 25 kg (tabel 16).

Tabel 16: Tenofoviralafenamids farmakokinetik og dens metabolit tenofovir hos pædiatriske patienter i alderen 6 til < 18 år og voksne

Parameter Gennemsnit (CV %)	6 til < 12 år, som vejede ≥ 25 kg ^a		12 til < 18 år, som vejede ≥ 35 kg ^a		Voksne ^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•t/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)	IR	0,010 (29,5)	IR	0,009 (25,6)	IR	0,011 (33,0)

CV = variationskoefficient; TAF= tenofoviralafenamid; IR = ikke relevant

a. Populations-PK udledte parametre fra *Studie 1092* (6 til < 12 år, som vejede ≥ 25 kg, N=12; 12 til < 18 år, som vejede ≥ 35 kg, N=47).

b. Populations-PK udledte parametre fra *Studier 108 og 110* (TAF: N=698, Tenofovir: N=856).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske studier hos rotter og hunde viste, at knogler og nyrer er de primære målorganer for toksicitet. Der blev observeret knogletoksicitet i form af reduceret BMD hos rotter og hunde ved tenofovir-eksponeringer, der var mindst fire gange højere end dem, der forventes efter administration af tenofoviralafenamid. En minimal infiltration af histiocytter i øjet blev observeret hos hunde ved eksponeringer for tenofoviralafenamid og tenofovir, der var henholdsvis ca. 4 og 17 gange højere, end hvad der forventes efter administration af tenofoviralafenamid.

Tenofoviralafenamid var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitets-assays.

Da der er en lavere eksponering for tenofovir hos rotter og mus efter administration af tenofoviralafenamid sammenlignet med tenofovirdisoproxil, blev der kun udført karcinogenicitetsstudier og et peri-postnalt studie med rotter med tenofovirdisoproxil. Der blev ikke vist nogen særlig risiko for mennesker i konventionelle studier af karcinogent potentiale med tenofovirdisoproxil (som fumarat) og toksicitet for reproduktion og udvikling med tenofovirdisoproxil (som fumarat) eller tenofoviralafenamid. Studier af reproduktionstoksicitet hos rotter og kaniner viste ingen negative virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofovirdisoproxil reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i et peri-postnalt toksicitetsstudie ved doser, der var toksiske for moderen. Et langvarigt oralt karcinogenicitetsstudie hos mus viste en lav forekomst af duodenale tumorer, hvor det antages, at det sandsynligvis skyldes de høje lokale koncentrationer i mave-tarm-kanalen ved den høje dosis på 600 mg/kg/dag. Mekanismen bag udvikling af tumorer hos mus og den mulige relevans for mennesker er uvis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose (E460(i))
Croscarmellosenatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Talcum (E553b)
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. Beholderen skal holdes tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Beholdere af højdensitetspolyethylen (HDPE) lukket med børnesikret skrueåbning af polypropylen med kontinuerligt gevind, foret med induktionsaktiveret aluminiumsfolie. Hver beholder indeholder kiselgel-tørremiddel og en polyesterspiral.

Følgende pakningsstørrelser fås: kartonæske med 1 beholder med 30 filmovertrukne tabletter og kartonæske med 3 beholdere med 30 (90) filmovertrukne tabletter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1154/001

EU/1/16/1154/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 09 januar 2017

Dato for seneste fornyelse: 16 december 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ BEHOLDER OG KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vemlidy 25 mg filmovertrukne tabletter
tenofoviralfenamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder tenofoviralfenamidfumarat svarende til 25 mg tenofoviralfenamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter.

90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Tørremidlet må ikke sluges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. Beholderen skal holdes tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1154/001 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1154/002 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Vemlidy [Kun ydre emballage]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Vemlidy 25 mg filmovertrukne tabletter tenofovirafenamid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vemlidy
3. Sådan skal du tage Vemlidy
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Hvis Vemlidy er ordineret til dit barn, skal du være opmærksom på, at alle oplysningerne i indlægssedlen henvender sig til dit barn (i dette tilfælde skal du læse “dit barn” i stedet for “du”).

1. Virkning og anvendelse

Vemlidy indeholder det aktive stof *tenofovir-afafenamid*. Det er et *lægemiddel mod virus* (et antiviralt lægemiddel) og kaldes en *nukleotid revers transkriptasehæmmer* (NtRTI).

Vemlidy bruges til **behandling af kronisk (langvarig) hepatitis B** hos voksne og børn over 6 år, som vejer mindst 25 kg. Hepatitis B er en infektion, som påvirker leveren. Den skyldes hepatitis B-virus. Hos patienter med hepatitis B kontrollerer dette lægemiddel infektionen ved at hindre, at virus formerer sig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vemlidy

Tag ikke Vemlidy:

- **hvis du er allergisk** over for tenofovir-afafenamid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

→ Hvis dette gælder for dig, **må du ikke tage Vemlidy, og du skal straks fortælle det til lægen.**

Advarsler og forsigtighedsregler

- **Vær forsigtig, så du ikke smitter andre med hepatitis B.** Du kan stadig smitte andre, selv om du tager dette lægemiddel. Dette lægemiddel nedsætter ikke din risiko for at smitte andre med hepatitis B gennem seksuel kontakt eller blod. Du skal fortsat træffe foranstaltninger for at undgå dette. Tal med lægen om, hvad du skal gøre for at undgå at smitte andre.

- **Fortæl det til lægen, hvis du nogensinde har haft en leversygdom.** Patienter med leversygdom, som behandles for hepatitis B med antivirale lægemidler, har større risiko for alvorlige og muligvis dødelige komplikationer fra leveren. Det kan være, at din læge vil tage blodprøver for at holde øje med din leverfunktion.
- **Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du har haft en nyresygdom, eller hvis prøver har vist, at du har problemer med nyrerne, før eller under behandling.** Det kan være, at din læge vil tage blod- eller urinprøver for at holde øje med, hvordan dine nyrer virker. Det kan både være før og under behandlingen med Vemlidy.
- **Tal med lægen, hvis du også har hepatitis C eller D.** Dette lægemiddel er ikke blevet undersøgt hos patienter, som har hepatitis C eller D udover hepatitis B.
- **Tal med lægen, hvis du også har hiv.** Hvis du ikke er sikker på, om du har hiv, bør din læge tilbyde dig en hiv-test, før du begynder at tage dette lægemiddel mod hepatitis B.

→ Hvis noget af dette gælder for dig, **skal du tale med lægen, før du tager Vemlidy.**

Der er en mulighed for, at du kan opleve nyreproblemer, når du tager Vemlidy over længere tid (se *Advarsler og forsigtighedsregler*).

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn, som er under 6 år eller vejer under 25 kg. Lægemidlet er ikke blevet undersøgt hos børn under 6 år, som vejer under 25 kg.

Knogleproblemer. Tab af knoglemasse er blevet rapporteret hos nogle børn, som fik Vemlidy. Virkningen på langsigtet knoglesundhed og fremtidig risiko for brud hos børn er ukendt. Lægen vil overvåge denne mulige risiko. Fortæl lægen, hvis der forekommer knoglesmerter eller -brud.

Brug af andre lægemidler sammen med Vemlidy

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler eller har gjort det for nylig. Vemlidy kan påvirke andre lægemidler. Det kan betyde en ændring i mængden af Vemlidy eller andre lægemidler i dit blod. Det kan forhindre, at lægemidlerne virker korrekt, eller det kan gøre eventuelle bivirkninger værre.

Lægemidler, der bruges til behandling af hepatitis B-infektion

Tag ikke dette lægemiddel sammen med andre lægemidler, der indeholder:

- **tenofovir-alafenamid**
- **tenofovir-disoproxil**
- **adefovir-dipivoxil.**

Andre typer af lægemidler

Tal med din læge, hvis du tager:

- **antibiotika**, der anvendes til behandling af bakterieinfektioner, herunder tuberkulose, og som indeholder:
 - rifabutin, rifampicin eller rifapentin
- **antivirale lægemidler, der anvendes til behandling af hiv**, såsom:
 - ritonavir- eller cobicistat-boosted darunavir, lopinavir eller atazanavir
- **krampestillende midler**, der anvendes til behandling af epilepsi, såsom:
 - carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital eller phenytoin
- **naturlægemidler**, der anvendes til behandling af depression og angst, og som indeholder:
 - perikon (*hypericum perforatum*)
- **antimykotika**, der anvendes til behandling af svampeinfektioner, og som indeholder:
 - ketoconazol eller itraconazol.

→ Fortæl det til lægen, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler, eller hvis du tager andre lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid.
- **Du må ikke amme, mens du er i behandling med Vemlidy.** Amning frarådes, så dit barn ikke får tenofoviralafenamid eller tenofovir gennem mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Vemlidy kan give svimmelhed. Hvis du føler dig svimmel, mens du tager Vemlidy, må du ikke føre motorkøretøj eller bruge værktøj eller maskiner.

Vemlidy indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Vemlidy indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Vemlidy

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er **én tablet én gang dagligt sammen med mad**. Det er bedst at tage Vemlidy med mad for at få det rette niveau af aktivt stof i kroppen. Lægen afgør, hvor længe behandlingen skal fortsætte. Det er som regel mindst 6 til 12 måneder og kan være i mange år.

Hvis du har taget for mange Vemlidy

Hvis du ved et uheld har taget mere end den anbefalede dosis af Vemlidy, kan du have større risiko for at få bivirkninger af dette lægemiddel (se afsnit 4, *Bivirkninger*).

Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue for at få rådgivning. Tag tabletbeholderen med, så du let kan beskrive, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage Vemlidy

Det er vigtigt ikke at glemme en dosis. Hvis du glemmer en dosis, skal du regne ud, hvor lang tid der er gået, siden du skulle have taget den.

- **Hvis der er gået mindre end 18 timer** siden det tidspunkt, hvor du normalt tager Vemlidy, skal du tage lægemidlet snarest muligt og derefter tage den næste dosis til sædvanlig tid.

- **Hvis der er gået mere end 18 timer** siden det tidspunkt, hvor du normalt tager Vemlidy, skal du ikke tage den glemte dosis. Vent, og tag den næste dosis til sædvanlig tid. **Du må ikke tage en dobbeltdosis** som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du kaster op mindre end 1 time efter, at du har taget Vemlidy, skal du tage en ny tablet. Du skal ikke tage en ny tablet, hvis du kaster op mere end 1 time efter, at du har taget Vemlidy.

Hvis du holder op med at tage Vemlidy

Du må ikke holde op med at tage Vemlidy uden først at drøfte det med lægen. Hvis du holder op med at tage Vemlidy, kan din hepatitis B blive værre. Hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller skrumpelever (cirrose) kan det være livstruende. Hvis du holder op med at tage dette lægemiddel, skal du regelmæssigt have foretaget helbredsundersøgelser og have taget blodprøver i flere måneder som kontrol af din hepatitis B-infektion.

- **Tal med lægen**, inden du holder op med at tage dette lægemiddel uanset årsag, især hvis du har oplevet bivirkninger, eller hvis du har en anden sygdom.
- **Fortæl straks lægen** om nye eller usædvanlige symptomer, efter du er holdt op med behandlingen, især symptomer, som du forbinder med hepatitis B-infektion.
- **Tal med lægen**, før du begynder at tage Vemlidy-tabletter igen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige

(kan berøre flere end 1 ud af 10 personer)

- Hovedpine

Almindelige

(kan berøre op til 1 ud af 10 personer)

- Diarré
- Opkastning
- Kvalme
- Svimmelhed
- Mavesmerter
- Ledsmerter (*artralg*)
- Udslæt
- Kløe
- Oppustethed
- Luft i mave og tarme
- Træthed

Ikke almindelige

(kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

- Hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals (*angioødem*)
- Nældefeber (*urticaria*)

Prøver kan også vise:

- Forhøjet indhold af et leverenzym (ALAT) i blodet

→ Fortæl det til lægen, hvis nogen af disse bivirkninger bliver alvorlige.

Under HBV-behandling kan der være en stigning i vægt, fastende niveauer af blodlipider og/eller blodsukker. Lægen vil måle, om der er sådanne ændringer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen og pakningen efter {EXP}. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. Beholderen skal holdes tæt tillukket.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vemlidy indeholder:

Aktivt stof: *tenofoviralaftenamid*. Hver Vemlidy filmovertrukket tablet indeholder tenofoviralaftenamid-fumarat svarende til 25 mg tenofoviralaftenamid.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne:

Lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose (E460(i)), croscarmelloseatrium (E468), magnesiumstearat (E470b).

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), macrogol (E1521), talcum (E553b), gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Vemlidy er gule, runde, filmovertrukne tabletter, som har „GSI“ trykt (eller præget) på den ene side af tabletten og „25“ på den anden side. De findes i beholdere med 30 tabletter (med kiselgel som tørremiddel; dette skal opbevares i beholderen for at beskytte tabletterne). Kiselgelen ligger i en pose eller beholder og må ikke sluges.

Følgende pakningsstørrelser fås: kartonæske med 1 beholder med 30 filmovertrukne tabletter og kartonæske med 3 beholdere med 30 (90) filmovertrukne tabletter. Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.