

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Vemlidy 25 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur tenófóvír alafenamíð fúmarat sem samsvarar 25 mg af tenófóvír alafenamíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 95 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Gular, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur, 8 mm í þvermál með ígreypu „GSI“ á annarri hlið töflunnar og „25“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vemlidy er ætlað til meðferðar á langvinnri lifrabólgu B hjá fullorðnum einstaklingum og unglíngum (12 ára og eldri með líkamsþyngd að lágmarki 35 kg) (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni sem hefur reynslu af meðhöndlun langvinnrar lifrabólgu B.

Skammtar

Fullorðnir og unglíngar (12 ára og eldri með líkamsþyngd a.m.k. 35 kg): ein tafla einu sinni á dag.

Meðferð hætt

Íhuga má að hætta meðferð við eftirfarandi aðstæður (sjá kafla 4.4):

- Hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum sem ekki eru með skorpulífur skal veita meðferð í a.m.k. 6-12 mánuði eftir staðfestingu á HBe mótefnavendingu (hvarf HBeAg og hvarf HBV DNA ásamt staðfestum mótetnum gegn HBe) eða fram að HBs mótetnavendingu eða þar til verkun hverfur (sjá kafla 4.4). Mælt er með reglulegu endurmati að lokinni meðferð svo greina megi veirufræðilegt bakslag.
- Hjá HBeAg-neikvæðum sjúklingum sem ekki eru með skorpulífur skal veita meðferð a.m.k. fram að HBs mótetnavendingu eða þar til verkun hverfur greinilega. Ef langtímameðferð stendur lengur en 2 ár er mælt með reglulegu endurmati til staðfestingar á því hvort viðeigandi sé fyrir sjúklinginn að halda meðferð áfram.

Skammti sleppt

Ef skammti er sleppt og innan við 18 klst. hafa liðið frá þeim tíma þegar hann er venjulega tekinn, skal sjúklingurinn taka lyfið eins fljótt og auðið er og halda áfram samkvæmt eðlilegri skammtaáætlun. Ef

meira en 18 klst. hafa liðið síðan sjúklingur átti að taka skammtinn skal sjúklingurinn ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram samkvæmt venjulegri skammtaáætlun.

Ef sjúklingurinn kastar upp innan 1 klst. eftir töku lyfsins skal hann taka aðra töflu. Ef sjúklingurinn kastar upp meira en 1 klst. eftir töku lyfsins þarf hann ekki að taka aðra töflu.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta af lyfinu fyrir sjúklinga sem eru 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta af lyfinu fyrir fullorðna eða unglunga (sem eru a.m.k. 12 ára og með líkamsþyngd sem nemur a.m.k. 35 kg) með áætlaða kreatínínúthreinsun (CrCl) \geq 15 ml/mín. eða hjá sjúklingum með CrCl $<$ 15 ml/mín. sem fá blóðskilun.

Þá daga sem blóðskilun fer fram skal gefa lyfið eftir að blóðskilun er lokið (sjá kafla 5.2).

Ekki er hægt að veita ráðleggingar um skammta sjúklinga með CrCl $<$ 15 ml/mín. sem ekki fá blóðskilun (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarástarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta af lyfinu fyrir sjúklinga með skerta lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Vemlidy hjá börnum sem eru yngri en 12 ára og vega $<$ 35 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku. Vemlidy filmuhúðaðar töflur skal taka með mat (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lifrabólgu B-veirusmit (HBV-smit)

Benda verður sjúklingum á að lyfið kemur ekki í veg fyrir hættuna á að lifrabólgu B-veirusmit (HBV-smit) berist til annarra við kynmök eða með blóði. Áfram verður að grípa til viðeigandi, fyrirbyggjandi ráðstafana.

Sjúklingar með ómeðhöndlaðan lifrarsjúkdóm

Takmörkuð gögn eru til um öryggi og verkun tenófóvír alafenamíðs hjá HBV-sýktum sjúklingum með ómeðhöndlaðan lifrarsjúkdóm og $>$ 9 stig (þ.e. flokk C) samkvæmt Child Pugh Turcotte (CPT) – skalanum. Þessir sjúklingar kunna að eiga meiri hættu á að fá alvarlegar aukaverkanir í lifur og nýru. Því skal hafa náið eftirlit með lifrar-/galls- og nýrnagildum prófa hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.2).

Versnun lifrabólgu

Versnun í meðferð

Sjálfsprottin versnun langvinnrar lifrabólgu B er tiltölulega algeng og einkennist af tímabundnum hækkunum á alanín amínótranferasa (ALAT) í sermi. Eftir að meðferð með veirusýkingarlyfi er hafin

getur ALAT í sermi hækkað hjá sumum sjúklingum. Hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm í jafnvægi fylgir þessum hækkunum á ALAT í sermi almennt ekki hækkun á gildum bilírúbíns í sermi eða lifrabílu. Sjúklingar með skorpulífur kunna að vera í meiri hættu á lifrabílu í kjölfar versunar lifrabólgu og skal því fylgjast vel með þeim meðan á meðferð stendur.

Versnun eftir að meðferð er hætt

Tilkynnt hefur verið um bráða versnun lifrabólgu hjá sjúklingum sem hætt hafa meðferð við lifrabólgu B, yfirleitt í tengslum við hækkun gilda HBV DNA í plasma. Flest tilfelli ganga til baka af sjálfu sér, en alvarleg versnun, þ.m.t. dauðsföll, getur komið fram eftir að meðferð við lifrabólgu B er hætt. Fylgjast skal með lifrarstarfsemi með reglulegu millibili, bæði með klínísku eftirliti og rannsóknum, í minnst 6 mánuði eftir að meðferð við lifrabólgu B er hætt. Ef við á má hefja meðferð við lifrabólgu B á ný.

Hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulífur er ekki mælt með að meðferð sé hætt þar sem versnun lifrabólgu eftir að meðferð lýkur gæti leitt til lifrabílu. Versnun lifrarástands er einkar alvarleg og getur jafnvel valdið dauða hjá sjúklingum með lifrabílu.

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.

Notkun tenófóvir alafenamíðs einu sinni á dag hjá sjúklingum með $\text{CrCl} \geq 15$ ml/mín. og < 30 ml/mín. byggir á gögnum í viku 96 um verkun og öryggi þess að skipta úr meðferð með öðru veirulyfi yfir í tenófóvir alafenamíð í opinni klínískri rannsókn hjá veirufræðilega bældum sjúklingum með langvinna HBV-sýkingu (sjá kafla 4.8 og 5.1). Mjög takmörkuð gögn liggja fyrir um öryggi og verkun tenófóvir alafenamíðs hjá HBV-sýktum sjúklingum með $\text{CrCl} < 15$ ml/mín. sem fá langvarandi blóðskilun (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2).

Ekki er mælt með notkun lyfsins hjá sjúklingum með $\text{CrCl} < 15$ ml/mín. sem ekki fá blóðskilun (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á nýru

Tilkynnt hefur verið um tilvik skertrar nýrnastarfsemi eftir markaðssetningu lyfja sem innihalda tenófóvir alafenamíð, meðal annars bráða nýrnabilun og aðlægan píplukvilla. Ekki er hægt að útiloka mögulega hættu á eiturverkunum á nýru vegna langvarandi útsetningar fyrir tenófóvíri í litlum skömmtum við gjöf tenófóvir alafenamíðs (sjá kafla 5.3).

Mælt er með mati á nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum fyrir eða við upphaf meðferðar með lyfinu og eftirliti með henni meðan á meðferð stendur hjá öllum sjúklingum eins og við á klínískt. Íhuga skal að hætta meðferð með lyfinu hjá sjúklingum sem fá klínískt marktæka skerðingu á nýrnastarfsemi eða vísbendingar um aðlægan píplukvilla.

Sjúklingar með HBV sem einnig eru sýktir af lifrabólgu C eða D veiru

Engin gögn liggja fyrir um öryggi og verkun tenófóvir alafenamíðs hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu C eða D veiru. Fylgja skal leiðbeiningum um samhliða lyfjagjöf við meðferð við lifrabólgu C (sjá kafla 4.5).

Samtímis sýking lifrabólgu B og eyðniveiru (HIV)

Bjóða skal öllum sjúklingum með HBV-sýkingu HIV mótefnaþælingu áður en meðferð með lyfinu hefst, ef ekki er vitað hvort þeir eru HIV-1 sýktir. Sjúklingar sem samtímis eru sýktir af HBV og HIV skulu fá Vemlidy ásamt öðrum andretróveirulyfjum til að tryggja að sjúklingur fái viðeigandi meðferðaráætlun fyrir meðhöndlun á HIV (sjá kafla 4.5).

Samhliðagjöf með öðrum lyfjum

Lyfið skal ekki gefið samhliða lyfjum sem innihalda tenófóvír alafenamíð, tenófóvír tvísóproxíl eða adefóvír tvípívoxíl.

Ekki er mælt með notkun lyfsins samhliða tilteknum krampalyfjum (t.d. karbamazepíni, oxkarbazepíni, fenóbarbítal og fenýtóíni), lyfjum gegn mýkóbakteríum (t.d. rifampisíni, rifabútíni og rifapentíni) eða jóhannesarjurt, sem öll eru virkjar P-glýkópróteins (P-gp) og kunna að draga úr plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs.

Notkun lyfsins samhliða öflugum hemlum P-gp (t.d. itrakónazóli og ketókónazóli) kann að auka plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs. Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur laktósa einhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Lyfið skal ekki gefið samhliða lyfjum sem innihalda tenófóvír tvísóproxíl, tenófóvír alafenamíð eða adefóvír tvípívoxíl.

Lyf sem kunna að hafa áhrif á tenófóvír alafenamíð

Tenófóvír alafenamíð er flutt af P-gp og viðnámspróteini brjóstakrabbameins (BCRP). Búast má við að lyf sem eru P-gp virkjar (t.d. rifampisín, rifabútín, karbamazepín, fenóbarbítal eða jóhannesarjurt) lækki plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs, sem getur leitt til minnkaðrar verkunar Vemlidy. Ekki er mælt með samhliða notkun slíkra lyfja og tenófóvír alafenamíðs.

Samhliða notkun tenófóvír alafenamíðs og lyfja sem hamla P-gp og BCRP getur aukið plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs. Ekki er mælt með samhliða notkun öflugra hemla P-gp með tenófóvír alafenamíði.

Tenófóvír alafenamíð er hvarfefni OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*. Virkni OATP1B1 og/eða OATP1B3 getur haft áhrif á dreifingu tenófóvír alafenamíðs í líkamanum.

Áhrif tenófóvír alafenamíðs á önnur lyf

Tenófóvír alafenamíð er ekki hemill CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, eða CYP2D6 *in vitro*. Það er ekki hemill eða virkir CYP3A *in vivo*.

Tenófóvír alafenamíð er ekki hemill úridíndífosfat glúkúrónósýltransferasa (UGT) 1A1 hjá mönnum *in vitro*. Ekki er vitað hvort tenófóvír alafenamíð er hemill annarra UGT-ensíma.

Milliverkanir á milli Vemlidy og annarra lyfja sem mögulega eru gefin samhliða eru taldar upp í töflu 1 hér á eftir (aukning er gefin upp sem „↑“, lækkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“; tvísvar á dag sem „b.i.d.“; stakur skammtur „s.d.“; einu sinni á dag sem „q.d.“). Milliverkanirnar sem lýst er byggja á rannsóknum á tenófóvír alafenamíði eða eru mögulegar milliverkanir sem geta komið fram við notkun Vemlidy.

Tafla 1: Milliverkanir Vemlidy og annarra lyfja

Lyf eftir meðferðarsvæðum	Áhrif á lyfjapéttni. ^{a,b} Meðaltalshlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Vemlidy
KRAMPALYF		
Karbamazepín (300 mg til inntöku, b.i.d.) Tenófóvír alafenamíð ^c (25 mg til inntöku, s.d.)	<i>Tenófóvír alafenamíð</i> ↓ C _{max} 0,43 (0,36, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51) <i>Tenófóvír</i> ↓ C _{max} 0,70 (0,65, 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74, 0,81)	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.
Oxkarbazepín Fenóbarbítal	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Tenófóvír alafenamíð	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.
Fenýtóín	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Tenófóvír alafenamíð	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.
Mídazólám ^d (2,5 mg til inntöku, s.d.) Tenófóvír alafenamíð ^c (25 mg til inntöku, q.d.)	<i>Midazólám</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,92, 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04, 1,23)	Engin þörf er á aðlögun skammta mídazóláms (til inntöku eða í bláæð).
Mídazólám ^d (1 mg í bláæð, s.d.) Tenófóvír alafenamíð ^c (25 mg til inntöku, q.d.)	<i>Midazólám</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	
GEDDEYFDARLYF		
Sertralín (50 mg til inntöku, s.d.) Tenófóvír alafenamíð ^c (10 mg til inntöku, q.d.)	<i>Tenófóvír alafenamíð</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03) <i>Tenófóvír</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C _{min} 1,01 (0,99, 1,03)	Engin þörf er á aðlögun skammta Vemlidy eða sertralíns.
Sertralín (50 mg til inntöku, s.d.) Tenófóvír alafenamíð ^c (10 mg til inntöku, q.d.)	<i>Sertralín</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,94, 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77, 1,13)	
SVEPPALYF		
Ítrakónazól Ketókónazól	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↑ Tenófóvír alafenamíð	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.
LYF GEGN MÝKÓBAKTERÍUM		
Rifampisín Rifapentín	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Tenófóvír alafenamíð	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.
Rifabútín	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Tenófóvír alafenamíð	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.
HCV-VEIRUSÝKINGALYF		
Sófosbúvír (400 mg til inntöku, q.d.)	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007	Engin þörf er á aðlögun skammta Vemlidy eða sófosbúvírs.

Lyf eftir meðferðarsvæðum	Áhrif á lyfjapéttni. ^{a,b} Meðaltalshlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Vemlidy
<p>Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg til inntöku, q.d.)</p> <p>Tenófóvír alafenamíð^f (25 mg til inntöku, q.d.)</p>	<p><i>Ledipasvír</i> ↔ C_{max} 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C_{min} 1,02 (0,98, 1,07)</p> <p><i>Sófosbúvír</i> ↔ C_{max} 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09)</p> <p><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)</p> <p><i>Tenófóvír alafenamíð</i> ↔ C_{max} 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40)</p> <p><i>Tenófóvír</i> ↑ C_{max} 1,62 (1,56, 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69, 1,81) ↑ C_{min} 1,85 (1,78, 1,92)</p>	<p>Engin þörf er á aðlögun skammta Vemlidy eða ledipasvírs/sófosbúvírs.</p>
<p>Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg til inntöku, q.d.)</p>	<p>Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↔ Sófosbúvír ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvír ↑ Tenófóvír alafenamíð</p>	<p>Engin þörf er á aðlögun skammta Vemlidy eða sófosbúvírs/velpatasvírs.</p>
<p>Sófosbúvír/velpatasvír/ voxílaprevír (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mgⁱ til inntöku, q.d.)</p> <p>Tenófóvír alafenamíð^f 25 mg til inntöku, q.d.)</p>	<p><i>Sófosbúvír</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,86, 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,06)</p> <p><i>GS-331007^g</i> ↔ C_{max} 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01, 1,06)</p> <p><i>Velpatasvír</i> ↔ C_{max} 1,05 (0,96, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,07) ↔ C_{min} 1,01 (0,95, 1,09)</p> <p><i>Voxílaprevír</i> ↔ C_{max} 0,96 (0,84, 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84, 1,05) ↔ C_{min} 1,02 (0,92, 1,12)</p> <p><i>Tenófóvír alafenamíð</i> ↔ C_{max} 1,32 (1,17, 1,48) ↔ AUC 1,52 (1,43, 1,61)</p>	<p>Engin þörf er á aðlögun skammta Vemlidy eða sófosbúvírs/velpatasvírs/voxílaprevírs.</p>

Lyf eftir meðferðarsvæðum	Áhrif á lyfjapéttni. ^{a,b} Meðaltalshlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Vemlidy
HIV-ANDRETRÓVEIRULYF – PRÓTEASAHEMLAR		
<p>Atazanavír/kóbísistat (300 mg/150 mg til inntöku, q.d.)</p> <p>Tenófóvír alafenamíð^c (10 mg til inntöku, q.d.)</p>	<p><i>Tenófóvír alafenamíð</i> ↑ C_{max} 1,80 (1,48, 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55, 1,98)</p> <p><i>Tenófóvír</i> ↑ C_{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29, 3,67) ↑ C_{min} 3,73 (3,54, 3,93)</p> <p><i>Atazanavír</i> ↔ C_{max} 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C_{min} 1,18 (1,06, 1,31)</p> <p><i>Kóbísistat</i> ↔ C_{max} 0,96 (0,92, 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00, 1,09) ↑ C_{min} 1,35 (1,21, 1,51)</p>	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.
<p>Atazanavír/rítónavír (300 mg/100 mg til inntöku, q.d.)</p> <p>Tenófóvír alafenamíð^c (10 mg til inntöku, s.d.)</p>	<p><i>Tenófóvír alafenamíð</i> ↑ C_{max} 1,77 (1,28, 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55, 2,35)</p> <p><i>Tenófóvír</i> ↑ C_{max} 2,12 (1,86, 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14, 3,20)</p> <p><i>Atazanavír</i> ↔ C_{max} 0,98 (0,89, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96, 1,01) ↔ C_{min} 1,00 (0,96, 1,04)</p>	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.
<p>Darunavír/kóbísistat (800 mg/150 mg til inntöku, q.d.)</p> <p>Tenófóvír alafenamíð^c (25 mg til inntöku, q.d.)</p>	<p><i>Tenófóvír alafenamíð</i> ↔ C_{max} 0,93 (0,72, 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,19)</p> <p><i>Tenófóvír</i> ↑ C_{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C_{min} 3,21 (2,90, 3,54)</p> <p><i>Darunavír</i> ↔ C_{max} 1,02 (0,96, 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C_{min} 0,97 (0,82, 1,15)</p> <p><i>Kóbísistat</i> ↔ C_{max} 1,06 (1,00, 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03, 1,15) ↔ C_{min} 1,11 (0,98, 1,25)</p>	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.

Lyf eftir meðferðarsvæðum	Áhrif á lyfjapéttni.^{a,b} Meðaltalshlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C_{max}, C_{min}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Vemlidy
Darunavír/ritónavír (800 mg/100 mg til inntöku, q.d.) Tenófóvír alafenamíð ^c (10 mg til inntöku, s.d.)	<i>Tenófóvír alafenamíð</i> ↑ C _{max} 1,42 (0,96, 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84, 1,35) <i>Tenófóvír</i> ↑ C _{max} 2,42 (1,98, 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54, 2,72) <i>Darunavír</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,91, 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (0,95, 1,34)	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.
Lópínavír/ritónavír: (800 mg/200 mg til inntöku, q.d.) Tenófóvír alafenamíð ^c (10 mg til inntöku, s.d.)	<i>Tenófóvír alafenamíð</i> ↑ C _{max} 2,19 (1,72, 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17, 1,85) <i>Tenófóvír</i> ↑ C _{max} 3,75 (3,19, 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50, 4,96) <i>Lópínavír</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,95, 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92, 1,09) ↔ C _{min} 0,98 (0,85, 1,12)	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.
Tipranavír/ritónavír	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↓ Tenófóvír alafenamíð	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.
HIV-ANDRETRÓVEIRULYF – INTEGRASAHEMLAR		
Dolutegravír (50 mg til inntöku, q.d.) Tenófóvír alafenamíð ^c (10 mg til inntöku, s.d.)	<i>Tenófóvír alafenamíð</i> ↑ C _{max} 1,24 (0,88, 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48) <i>Tenófóvír</i> ↔ C _{max} 1,10 (0,96, 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47) <i>Dolutegravír</i> ↔ C _{max} 1,15 (1,04, 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08) ↔ C _{min} 1,05 (0,97, 1,13)	Engin þörf er á aðlögun skammta Vemlidy eða dolutegravírs.
Raltegravír	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>Áætluð:</i> ↔ Tenófóvír alafenamíð ↔ Raltegravír	Engin þörf er á aðlögun skammta Vemlidy eða raltegravírs.
HIV-ANDRETRÓVEIRULYF – BAKRITAHEMLAR SEM EKKI ERU NÚKLEÓSÍÐ		
Efavírenz (600 mg til inntöku, q.d.) Tenófóvír alafenamíð ^h (40 mg til inntöku, q.d.)	<i>Tenófóvír alafenamíð</i> ↓ C _{max} 0,78 (0,58, 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1,02) <i>Tenófóvír</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>Áætluð:</i> ↔ Efavírenz	Engin þörf er á aðlögun skammta Vemlidy eða efavírenz.

Lyf eftir meðferðarsvæðum	Áhrif á lyfjapéttni. ^{a,b} Meðaltalshlutfall (90% öryggismörk) fyrir AUC, C _{max} , C _{min}	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Vemlidy
Nevírapín	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↔ Tenófóvír alafenamíð ↔ Nevírapín	Engin þörf er á aðlögun skammta Vemlidy eða nevírapíns.
Rilpivírín (25 mg til inntöku, q.d.) Tenófóvír alafenamíð (25 mg til inntöku, q.d.)	<i>Tenófóvír alafenamíð</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,84, 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,09) <i>Tenófóvír</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>Rilpivírín</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (1,04, 1,23)	Engin þörf er á aðlögun skammta Vemlidy eða rilpivíríns.
HIV-ANDRETRÓVEIRULYF – CCR5-VIÐTAKAHEMILL		
Maraviroc	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↔ Tenófóvír alafenamíð ↔ Maraviroc	Engin þörf er á aðlögun skammta Vemlidy eða maravirocs.
JURTALYF		
Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Milliverkun ekki rannsökuð. Áætluð: ↓ Tenófóvír alafenamíð	Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf.
GETNAÐARVARNIR TIL INNTÖKU		
Norgestimát (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg til inntöku, q.d.) Etinýlestradíól (0,025 mg til inntöku, q.d.) Tenófóvír alafenamíð ^c (25 mg til inntöku, q.d.)	<i>Norelgestrómin</i> ↔ C _{max} 1,17 (1,07, 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C _{min} 1,16 (1,08, 1,24) <i>Norgestrel</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,02, 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01, 1,18) ↔ C _{min} 1,11 (1,03, 1,20) <i>Etinýlestradíól</i> ↔ C _{max} 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C _{min} 1,02 (0,93, 1,12)	Engin þörf er á aðlögun skammta Vemlidy eða norgestimats/etinýl estradíóls.

- a Allar rannsóknir á milliverkunum eru gerðar á heilbrigðum sjálfbodaliðum.
b Öll mörk um engin áhrif eru 70%-143%.
c Rannsókn gerð með samsettu lyfi (fixed-dose combination), töflu með emtrícítabíni/tenófóvír alafenamíði í skammtasamsetningu.
d Næmt CYP3A4 hvarfefni.
e Rannsókn gerð með samsettu lyfi, töflu með elvitegravír/kóbísistati/emtrícítabíni/tenófóvír alafenamíði í skammtasamsetningu.
f Rannsókn gerð með samsettu lyfi, töflu með emtrícítabíni/rilpivíríni/tenófóvír alafenamíði í skammtasamsetningu.
g Núkleósíð sem er aðalumbrotsefni sófosbúvírs í blóðrásinni.
h Rannsókn framkvæmd með tenófóvír alafenamíði 40 mg og emtrícítabíni 200 mg.
i Rannsókn framkvæmd með voxilaprevíri 100 mg til viðbótar til að ná fram þeirri útsetningu fyrir voxilaprevíri sem gert er ráð fyrir hjá sjúklingum með HCV-sýkingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun tenófóvír alafenamíðs á meðgöngu. Hins vegar liggja fyrir umtalsverðar upplýsingar um notkun tenófóvír

tvísóproxíls á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) og þær benda til þess að lyfið valdi hvorki vansköpun né eiturvekunum á fóstur/nýbura.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Íhuga má notkun tenófóvír alafenamíðs á meðgöngu ef nauðsyn krefur.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort tenófóvír alafenamíð skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa hins vegar sýnt að tenófóvír skilst út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um áhrif tenófóvírs á nýbura/ungbörn.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn sem eru á brjósti og því mega konur sem hafa barn á brjósti ekki nota tenófóvír alafenamíð.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif tenófóvír alafenamíð á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa tenófóvír alafenamíðs á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vemlidy getur haft minniháttar áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Láta skal sjúklinga vita að tilkynnt hefur verið um sundl meðan á meðferð með tenófóvír alafenamíði stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Mat á aukaverkunum er byggt á klínískum rannsóknargögnum og gögnum eftir markaðssetningu. Í samsettum öryggisögnum úr tveimur 3. stigs samanburðarrannsóknum (GS-US-320-0108 og GS-US-320-0110; „*rannsókn 108*“ og „*rannsókn 110*“, í sömu röð) voru algengustu aukaverkanirnar sem fram komu í greiningu eftir 96 vikur höfuðverkur (12%), ógleði (6%) og þreyta (6%). Eftir viku 96 héldu sjúklingarnir annaðhvort áfram á upphaflegu blinduðu meðferðinni allt til viku 144 eða fengu opna meðferð með tenófóvír alafenamíði.

Öryggisupplýsingar fyrir tenófóvír alafenamíð voru svipaðar hjá veirufraðilega bældum eintaklingum sem skiptu úr tenófóvír tvísóproxíli yfir í tenófóvír alafenamíð í *rannsókn 108*, *rannsókn 110* og 3. stigs samanburðarrannsókn GS-US-320-4018 (*rannsókn 4018*). Breytingar á rannsóknarstofuþrófunum fyrir lípíð komu fram í þessum rannsóknum eftir að skipt var úr tenófóvír tvísóproxíli (sjá kafla 5.1).

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við notkun tenófóvír alafenamíðs hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B (tafla 2). Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni samkvæmt greiningu í viku 96. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eða sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tafla 2: Aukaverkanir sem komu fram við notkun tenófóvír alafenamíðs

<i>Flokkun eftir líffærum</i>	
Tíðni	Aukaverkun
<i>Taugakerfi</i>	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Algengar	Sundl

Flokkun eftir líffærum	
Tíðni	Aukaverkun
<i>Meltingarfæri</i>	
Algengar	Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkir, þaninn kviður, vindgangur
<i>Lifur og gall</i>	
Algengar	Hækkuð gildi ALAT
<i>Húð og undirhúð</i>	
Algengar	Útbrot, kláði
Sjaldgæfar	Ofnæmisbjúgur ¹ , ofsakláði ¹
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	
Algengar	Liðverkir
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
Algengar	Þreyta

¹ Aukaverkun sem kom fram við eftirlit eftir markaðssetningu lyfja sem innihalda tenófóvír alafenamíð.

Í opinni 2. stigs rannsókn (GS-US-320-4035; „*rannsókn 4035*“) til að meta öryggi og verkun þess að skipta úr meðferð með öðru veirulyfi yfir í tenófóvír alafenamíð hjá veirufræðilega bældum sjúklingum með langvinna HBV-sýkingu, sást lítil hækkun á miðgildi fastandi heildarkólesteróls, LDL, HDL og þríglýseríða frá grunnildi til viku 96 hjá einstaklingum með miðlungs til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (A-hluti, rannsóknarþýði 1) og einstaklingum með miðlungs til alvarlega skerta lifrarástarfsemi (B-hluti), sem var í samræmi við breytingar sem komu fram í *rannsóknnum 108 og 110*. Lítil lækkun á miðgildi heildarkólesteróls, LDL og þríglýseríða sást hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) sem voru í blóðskilun í A-hluta, rannsóknarþýði 2, á meðan lítil hækkun sást á miðgildi HDL frá grunnildi til viku 96. Miðgildisbreyting (Q1, Q3) frá grunnildi í viku 96 á hlutfalli heildarkólesteróls og HDL var 0,1 (-0,4; 0,4) hjá hópnum með miðlungs til alvarlega skerta nýrnastarfsemi og -0,4 (-0,8; 0,1) hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í blóðskilun og 0,1 (-0,2; 0,4) hjá einstaklingum með miðlungs til alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og magn blóðfitu og glúkósa getur aukist meðan á meðferð stendur.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Í *rannsókn 4035* hjá veirufræðilega bældum sjúklingum með miðlungs til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR samkvæmt Cockcroft-Gault aðferð 15 til 59 ml/mín.; A-hluti, rannsóknarþýði 1, N = 78), nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) (eGFR < 15 ml/mín.) sem fá blóðskilun (A-hluti, rannsóknarþýði 2, N = 15) og/eða með miðlungs til alvarlega skerta lifrarástarfsemi (Child-Pugh flokkur B eða C við skimun eða samkvæmt sögu; B-hluti, N = 31) sem skiptu úr meðferð með öðru veirulyfi yfir í tenófóvír alafenamíð, komu engar viðbótaraukaverkanir fram við notkun tenófóvír alafenamíðs í viku 96.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Ef ofskömmun verður þarf að fylgjast með hvort fram koma merki um eiturvekanir hjá sjúklingi (sjá kafla 4.8).

Meðferð vegna ofskömmunar tenófóvír alafenamíðs felst í almennum stuðningsaðgerðum eins og eftirliti með lífsmörkum, sem og klínísku ástandi sjúklingsins.

Tenófóvír er fjarlægt á árangursríkan hátt með blóðskilun og hefur útdráttarstuðul sem nemur u.þ.b. 54%. Ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja tenófóvír með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, nukleósíða- og nukleótíðabakritahemlar; ATC-flokkur: J05AF13.

Verkunarháttur

Tenófóvír alafenamíð er fosfónóamídat forlyf tenófóvírs (2'-deoxýadenósín monófosfat hliðstæða). Tenófóvír alafenamíð fer inn í lifrarfrumur (primary hepatocytes) með óvirku flæði og fyrir tilstilli flutningspróteinanna OATP1B1 og OATP1B3. Tenófóvír alafenamíð er einkum vatnsrofið í tenófóvír af karboxýlesterasa 1 í lifrarfrumum. Tenófóvír innan frumna er síðan fosfórýlerað yfir í lyfjafræðilega virka umbrotsefnið tenófóvír tvífosfat. Tenófóvír tvífosfat hamlar eftirmyndun HBV með innlimun í veiru DNA fyrir tilstilli HBV-bakrita og stöðvar þannig lengingu DNA-keðjunnar.

Tenófóvír er virkt gegn lifrabólguveiru B og eyðniveirunni (HIV-1 og HIV-2). Tenófóvír tvífosfat er veikur hemill á DNA pólýmerasa í spendýrum, þ. á m. hvatbera DNA pólýmerasa γ og engin merki eru um eiturverkun á hvatbera *in vitro* samkvæmt niðurstöðum nokkurra prófana, þ.m.t. greiningu á hvatbera DNA.

Virgni gegn veirum

Áhrif tenófóvír alafenamíðs gegn veirum voru metin í HepG2-frumum gegn safni klínískra HBV-stofna með arfgerðir A-H. EC₅₀ (50% hrifstyrks) gildi fyrir tenófóvír alafenamíð voru á bilinu 34,7 til 134,4 nM, með heildarmeðaltal EC₅₀ sem nam 86,6 nM. Gildi CC₅₀ (50% styrkur frumueiturhrifa) í HepG2-frumum var > 44.400 nM.

Ónæmi

Hjá sjúklingum sem fengu tenófóvír alafenamíð var gerð raðgreining á þöruðum HBV-stofnum sem einangraðir voru fyrir meðferð og meðan á meðferð stóð frá sjúklingum sem annaðhvort sýndu veirufraðilegan meðferðarrest (2 heimsóknir í röð með HBV DNA \geq 69 a.e./ml eftir að hafa verið < 69 a.e./ml, eða 1,0 log₁₀ eða meiri aukning á HBV DNA frá lágsta gildi) eða sjúklingum með HBV DNA \geq 69 a.e./ml í viku 48 eða í viku 96 eða við snemmbúin meðferðarlok í eða eftir viku 24.

Í safngreiningu hjá sjúklingum sem fengu tenófóvír alafenamíð í *rannsókn 108* og *rannsókn 110* í viku 48 (N = 20) og viku 96 (N = 72) fundust engin amínósýruskipti sem tengdust ónæmi gegn tenófóvír alafenamíði í þessum stofnum (arfgerðar- og svipgerðargreiningar).

Hjá veirufraðilega bældum sjúklingum sem fengu tenófóvír alafenamíð eftir að hafa skipt úr meðferð með tenófóvír tvísóproxíli í *rannsókn 4018*, fékk einn sjúklingur í TAF-TAF hópnum á 96 vikna meðferðartíma með tenófóvír alafenamíð veirufraðilega hækkun (virologic blip) (ein heimsókn með HBV DNA \geq 69 a.e./ml) og einn sjúklingur í TDF-TAF hópnum veirufraðilegt gegnumbrot. Engin HBV amínósýruskipti sem tengdust ónæmi gegn TAF eða TDF fundust á 96 vikna meðferðartímanum.

Krossónæmi

Veiruhemjandi virkni tenófóvír alafenamíðs var metin gegn safni stofna sem innihéldu stökkbreytingar gegn nukleósíð-/nukleótíðabakritahemlum í HepG2-frumum. HBV-stofnar með rtV173L, rtL180M og rtM204V/I skiptihvörf sem tengjast ónæmi fyrir lamívúdíni voru áfram næmir fyrir tenófóvír alafenamíði (< 2-föld breyting í EC₅₀). HBV-stofnar með rtL180M, rtM204V plús rtT184G, rtS202G eða rtM250V skiptihvörf sem tengjast ónæmi fyrir entecavíri voru áfram næmir fyrir tenófóvír alafenamíði. HBV-stofnar með rtA181T, rtA181V eða rtN236T stök skiptihvörf sem tengjast ónæmi

fyrir adefóvíri voru áfram næmir fyrir tenófóvír alafenamíði; hins vegar var HBV-stofninn með rtA181V plús rtN236T með minnkað næmi fyrir tenófóvír alafenamíði (3,7-föld breyting í EC₅₀). Klínískt vægi þessara skiptihvarfa er ekki þekkt.

Klínískar upplýsingar

Öryggi og verkun tenófóvír alafenamíðs hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu B byggir á 48 og 96 vikna gögnum úr tveimur slembiröðuðum, tvíblindum rannsóknum með virkum samanburði, „*rannsókn 108*“ og „*rannsókn 110*“. Öryggi tenófóvír alafenamíðs er einnig stutt af samsettum gögnum frá sjúklingum í *rannsóknum 108* og *110* sem héldu áfram á blindaðri meðferð frá viku 96 til viku 144 og auk þess frá sjúklingum í opna fasanum í *rannsóknum 108* og *110* frá viku 96 til viku 144 (N = 360 voru áfram á tenófóvír alafenamíði; N = 180 skiptu úr tenófóvír tvísóproxíli yfir í tenófóvír alafenamíð í viku 96).

Í *rannsókn 108* var HBe Ag neikvæðum sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð og sjúklingum sem fengið höfðu meðferð og voru með lifrarsjúkdóm í jafnvægi slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá tenófóvír alafenamíð (25 mg; N = 285) einu sinni á dag eða tenófóvír tvísóproxíl (245 mg; N = 140) einu sinni á dag. Meðalaldur var 46 ár, 61% voru karlar, 72% voru af asískum uppruna, 25% voru hvítir og 2% (8 einstaklingar) voru svartir. 24%, 38% og 31% höfðu HBV af arfgerð B, C og D, í sömu röð. 21% höfðu áður fengið meðferð (fyrrri meðferð með veirulyfjum til inntöku, þ.m.t. entecavír (N = 41), lamivúdín (N = 42), tenófóvír tvísóproxíl (N = 21) eða annað (N = 18)). Við upphaf meðferðar var meðalgildi HBV DNA í plasma 5,8 log₁₀ a.e./ml, meðalgildi ALAT í sermi var 94 U/L, og 9% sjúklinga höfðu sögu um skorpulífur.

Í *rannsókn 110* var HBe Ag jákvæðum sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð og sjúklingum sem fengið höfðu meðferð og voru með lifrarsjúkdóm í jafnvægi slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá tenófóvír alafenamíð (25 mg; N = 581) einu sinni á dag eða tenófóvír tvísóproxíl (245 mg; N = 292) einu sinni á dag. Meðalaldur var 38 ár, 64% voru karlar, 82% voru af asískum uppruna, 17% voru hvítir og < 1% (5 einstaklingar) voru svartir. 17%, 52% og 23% höfðu HBV af arfgerð B, C og D, í sömu röð. 26% höfðu áður fengið meðferð (fyrrri meðferð með veirulyfjum til inntöku, þ.m.t. adefóvír (N = 42), entecavír (N = 117), lamivúdín (N = 84), telbivúdín (N = 25), tenófóvíl tvísóproxíl (N = 70) eða annað (N = 17)). Við upphaf meðferðar var meðalgildi HBV DNA í plasma 7,6 log₁₀ a.e./ml, meðalgildi ALAT í sermi var 120 U/l og 7% sjúklinga höfðu sögu um skorpulífur.

Aðalendapunktur verkunar í báðum rannsóknum var hlutfall sjúklinga með HBV DNA magn í plasma innan við 29 a.e./ml í viku 48. Tenófóvír alafenamíð uppfyllti skilyrði rannsóknar til að sýna að verkun sé ekki lakari með því að ná HBV DNA gildum niður fyrir 29 a.e./ml í samanburði við tenófóvír tvísóproxíl. Niðurstöður meðferðar í *rannsókn 108* og *rannsókn 110* til og með viku 48 koma fram í töflu 3 og töflu 4.

Tafla 3: Verkunarbreytur HBV DNA í viku 48^a

	Rannsókn 108 (HBeAg neikvæðir)		Rannsókn 110 (HBeAg jákvæðir)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA < 29 a.e./ml	94%	93%	64%	67%
Meðferðarmunur ^b	1,8% (95% CI = -3,6% til 7,2%)		-3,6% (95% CI = -9,8% til 2,6%)	
HBV DNA ≥ 29 a.e./ml	2%	3%	31%	30%
Grunngildi HBV DNA				
< 7 log ₁₀ a.e./ml	96% (221/230)	92% (107/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ a.e./ml	85% (47/55)	96% (23/24)		
Grunngildi HBV DNA				
< 8 log ₁₀ a.e./ml	N/A	N/A	82% (254/309)	82% (123/150)
≥ 8 log ₁₀ a.e./ml			43% (117/272)	51% (72/142)
Hafa ekki fengið nukleósíð áður ^c	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	70% (156/223)
Hafa fengið nukleósíð áður	93% (56/60)	93% (28/30)	50% (69/137)	57% (39/69)
Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48	4%	4%	5%	3%
Hætt að nota rannsóknarlyf vegna skorts á verkun	0	0	< 1%	0
Hætt að nota rannsóknarlyf vegna aukaverkunar eða dauða	1%	1%	1%	1%
Hætt að nota rannsóknarlyf af öðrum ástæðum ^d	2%	3%	3%	2%
Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en rannsóknarlyfið notað	< 1%	1%	< 1%	0

N/A = á ekki við

TDF = tenófóvír tvísóproxíl

TAF = tenófóvír alafenamíð

a Vantar = greining tókst ekki.

b Leiðrétt með tilliti til lagskiptingar eftir plasma HBV DNA flokkum við upphaf meðferðar og meðferðar með veirulyfjum til inntöku.

c Einstaklingar sem höfðu ekki áður fengið meðferð fengu < 12 vikna veiruhemjandi meðferð með nukleósíða- eða nukleótíðahlíðstæðu, þ. á m. tenófóvír tvísóproxíl eða tenófóvír alafenamíð.

d Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða engrar verkunar, t.d. drógu til baka samþykki, mættu ekki í eftirfylgni o.s.frv.

Tafla 4: Viðbótar verkunarbreytur í viku 48^a

	Rannsókn 108 (HBeAg neikvæðir)		Rannsókn 110 (HBeAg jákvæðir)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
ALAT				
Eðlilegt ALAT (miðlæg rannsóknarstofa) ^b	83%	75%	72%	67%
Eðlilegt ALAT (AASLD) ^c	50%	32%	45%	36%
Sermifræði				
HBeAg tap/mótefnavending ^d	N/A	N/A	14%/10%	12%/8%
HBSAg tap/mótefnavending	0/0	0/0	1%/1%	< 1%/0

N/A = á ekki við

TDF = tenófóvír tvísóproxíl

TAF = tenófóvír alafenamíð

a Vantar = greining tókst ekki.

b Þýðið sem notað var til greiningar á afturhvarfi ALAT til eðlilegra gilda innihélt aðeins sjúklinga með ALAT yfir efri mörkum eðlilegra gilda (ULN) í upphafi meðferðar samkvæmt miðlægri rannsóknarstofu. ULN (eðlileg efri mörk) miðlæggar rannsóknarstofu eru eftirfarandi: ≤ 43 U/l fyrir karla á aldrinum 18 til < 69 ára og ≤ 35 U/l fyrir karla ≥ 69 ára; ≤ 34 U/l fyrir konur á aldrinum 18 til < 69 ára og ≤ 32 U/l fyrir konur ≥ 69 ára.

c Þýðið sem notað var til greiningar á afturhvarfi ALAT til eðlilegra gilda innihélt aðeins sjúklinga með ALAT yfir ULN viðmiðum frá 2016 hjá American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) (> 30 U/l karlar og > 19 U/l konur) við upphaf meðferðar.

d Þýðið sem notað var til greiningar á sermisvörun innihélt aðeins sjúklinga sem voru mótefnavaka (HBeAg) jákvæðir og mótefna (HBeAb) neikvæðir eða mótefnamælingu skorti við upphaf meðferðar.

Reynsla eftir 48 vikur í rannsókn 108 og rannsókn 110

Við viku 96 var veirubælingu, sem og lífefnafræðilegri og blóðfræðilegri svörun viðhaldið með áframhaldandi meðferð með tenófóvír alafenamíði (sjá töflu 5).

Tafla 5: HBV DNA og viðbótar verkunarbreytur í viku 96^a

	Rannsókn 108 (HBeAg neikvæðir)		Rannsókn 110 (HBeAg jákvæðir)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA < 29 a.e./ml	90%	91%	73%	75%
Grunngildi HBV DNA				
< 7 log ₁₀ a.e./ml	90% (207/230)	91% (105/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ a.e./ml	91% (50/55)	92% (22/24)		
Grunngildi HBV DNA				
< 8 log ₁₀ a.e./ml	N/A	N/A	84% (260/309)	81% (121/150)
≥ 8 log ₁₀ a.e./ml			60% (163/272)	68% (97/142)
Hafa ekki fengið nukleósíð áður ^b	90% (203/225)	92% (101/110)	75% (331/444)	75% (168/223)
Hafa fengið nukleósíð áður	90% (54/60)	87% (26/30)	67% (92/137)	72% (50/69)
ALAT				
Eðlilegt ALAT (miðlæg rannsóknarstofa) ^c	81%	71%	75%	68%
Eðlilegt ALAT (AASLD) ^d	50%	40%	52%	42%
Sermifráði				
HBeAg tap/mótefnavending ^e	N/A	N/A	22% / 18%	18% / 12%
HBsAg tap/mótefnavending	<1% / <1%	0 / 0	1% / 1%	1% / 0

N/A = á ekki við

TDF = tenófóvír tvisóproxíl

TAF = tenófóvír alafenamíð

a Vantar = greining tókst ekki.

b Einstaklingar sem höfðu ekki áður fengið meðferð fengu < 12 vikna veiruhemjandi meðferð með nukleósíða- eða nukleótíðahlíðstæðu, þ. á m. tenófóvír tvisóproxíl eða tenófóvír alafenamíð.

c Þýðið sem notað var til greiningar á afturhvarfi ALAT til eðlilegra gilda innihélt aðeins sjúklinga með ALAT yfir efri mörkum eðlilegra gilda (ULN) í upphafi meðferðar samkvæmt miðlægri rannsóknastofu. ULN (eðlileg efri mörk) miðlægrar rannsóknarstofu eru eftirfarandi: ≤ 43 U/l fyrir karla á aldrinum 18 til < 69 ára og ≤ 35 U/l fyrir karla ≥ 69 ára; ≤ 34 U/l fyrir konur á aldrinum 18 til < 69 ára og ≤ 32 U/l fyrir konur ≥ 69 ára.

d Þýðið sem notað var til greiningar á afturhvarfi ALAT til eðlilegra gilda innihélt aðeins sjúklinga með ALAT yfir ULN viðmiðum 2016 hjá AASLD (> 30 U/l karlar og > 19 U/l konur) við upphaf meðferðar.

e Þýðið sem notað var til greiningar á sermisvörun innihélt aðeins sjúklinga sem voru mótefnavaka (HBeAg) jákvæðir og mótefna (HBeAb) neikvæðir eða mótefnamælingu skorti við upphaf meðferðar.

Breytingar á mælingum á beinþéttni í rannsókn 108 og rannsókn 110

Í báðum rannsóknum tengdist tenófóvír alafenamíð minni meðaltals prósentulækkun í beinþéttni (BMD; mælt með tvíorku röntgengeislageypnimælingu [DXA] á mjöðm og lendahrygg) samanborið við tenófóvír tvisóproxíl eftir 96 vikna meðferð.

Hjá sjúklingum sem héldu áfram á blindaðri meðferð fram yfir viku 96 var meðaltals prósentubreyting á beinþéttni í hverjum hópi í viku 144 svipaður og í viku 96. Í opna fasa beggja rannsóknanna var meðaltals prósentubreyting á beinþéttni frá viku 96 til viku 144 hjá sjúklingum sem voru á tenófóvír alafenamíði +0,4% í lendahrygg og -0,3% í mjöðm, samanborið við +2,0% í lendahrygg og +0,9% í mjöðm hjá þeim sem skiptu úr tenófóvír tvisóproxíli yfir í tenófóvír alafenamíð í viku 96.

Breytingar á mælingum á nýrnastarfsemi í rannsókn 108 og rannsókn 110

Í báðum rannsóknum tengdist tenófóvír alafenamíð minni breytingum á öryggismörkum fyrir nýru (minni miðgildislækkun í áætluðu CrCl samkvæmt Cockcroft-Gault og minni miðgildis prósentuaukning í hlutfalli retínólbindandi próteins og kreatínins í þvagi og hlutfalli beta-2-míkróglóbúlíns og kreatínins í þvagi) samanborið við tenófóvír tvisóproxíl eftir 96 vikna meðferð (sjá einnig kafla 4.4).

Hjá sjúklingum sem héldu áfram á blinduðu meðferðinni fram yfir viku 96 í rannsóknum 108 og 110 voru breytingar á gildum rannsóknastofubreyta fyrir nýrnastarfsemi frá upphaf meðferðar í hverjum

hópi í viku 144 svipaðar og í viku 96. Í opna fasanum í *rannsóknnum 108* og *110* var meðaltals (SD) breytingin á kreatíníni í sermi frá viku 96 til viku 144 +0,002 (0,0924) mg/dl hjá þeim sem héldu áfram á tenófóvír alafenamíði samanborið við -0,018 (0,0691) mg/dl hjá þeim sem skiptu úr tenófóvír tvísóproxíli yfir í tenófóvír alafenamíð í viku 96. Í opna fasanum var miðgildisbreytingin á áætluðum gauksúlunarhraða (eGFR) frá viku 96 til viku 144 -1,2 ml/mín. hjá sjúklingum sem héldu áfram á tenófóvír alafenamíði samanborið við +4,2 ml/mín. hjá sjúklingum sem skiptu úr tenófóvír tvísóproxíli yfir í tenófóvír alafenamíð í viku 96.

Breytingar á rannsóknarstofufrófunum fyrir lípíð í rannsókn 108 og rannsókn 110

Í safngreiningu á *rannsóknnum 108* og *110* komu fram breytingar á miðgildi fastandi lípíðbreyta frá upphafi meðferðar til viku 96 í báðum meðferðarhópunum. Breytingar á heildarkólesteróli, HDL-kólesteróli, LDL-kólesteróli, þríglýseríðum og hlutfalli heildarkólesteróls og HDL frá upphafi tvíblindrar meðferðar hjá sjúklingum sem upphaflega var slembraðað til að fá tenófóvír alafenamíð og tenófóvír tvísóproxíl í viku 96 og viku 144 og skiptu yfir í opna meðferð með tenófóvír alafenamíði í viku 96 eru sýndar í töflu 6. Í viku 96, við lok tvíblindra fasans, kom fram lækkun á miðgildi fastandi heildarkólesteróls og HDL og hækkun á miðgildi fastandi LDL og þríglýseríða, en hópurinn sem fékk tenófóvír tvísóproxíl sýndi lækkun miðgildis fyrir allar breytur.

Í opnum fasa *rannsókna 108* og *110*, þar sem sjúklingar skiptu yfir í opna meðferð með tenófóvír alafenamíði í viku 96, voru lípíðbreytur í viku 144 hjá sjúklingum sem héldu áfram meðferð með tenófóvír alafenamíði svipaðar og í viku 96, en miðgildishækkunar á fastandi heildarkólesteróli, LDL, HDL og þríglýseríðum komu fram hjá sjúklingum sem skiptu úr tenófóvír tvísóproxíli yfir í tenófóvír alafenamíð í viku 96. Í opna fasanum var miðgildisbreyting (Q1, Q3) frá viku 96 til viku 144 á hlutfalli heildarkólesteróls og HDL 0,0 (-0,2; 0,4) hjá sjúklingum sem héldu áfram á tenófóvír alafenamíði og 0,2 (-0,2; 0,6) hjá sjúklingum sem skiptu úr tenófóvír tvísóproxíli yfir í tenófóvír alafenamíð í viku 96.

Tafla 6: Miðgildisbreytingar frá upphafi tvíblindrar meðferðar á rannsóknarstofufrófunum fyrir lípíð í viku 96 og 144 hjá sjúklingum sem skiptu yfir í opna meðferð með tenófóvír alafenamíði í viku 96

	TAF-TAF (N = 360)		
	Upphaf tvíblindrar meðferðar	Vika 96	Vika 144
	Miðgildi (Q1, Q3) (mg/dl)	Miðgildisbreyting (Q1, Q3) (mg/dl)	Miðgildisbreyting (Q1, Q3) (mg/dl)
Heildarkólesteról (fastandi)	185 (166, 210)	0 (-18, 17)	0 (-16, 18)
HDL-kólesteról (fastandi)	59 (49, 72)	-5 (-12, 1) ^a	-5 (-12, 2) ^b
LDL-kólesteról (fastandi)	113 (95, 137)	6 (-8, 21) ^a	8 (-6, 24) ^b
Þríglýseríð (fastandi)	87 (67, 122)	8 (-12, 28) ^a	11 (-11, 40) ^b
Hlutfall heildarkólesteróls 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)		
	Upphaf tvíblindrar meðferðar	Vika 96	Vika 144
	Miðgildi (Q1, Q3) (mg/dl)	Miðgildisbreyting (Q1, Q3) (mg/dl)	Miðgildisbreyting (Q1, Q3) (mg/dl)
Heildarkólesteról (fastandi)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1) ^a	1 (-17, 20)
HDL-kólesteról (fastandi)	61 (49, 72)	-12 (-19, -3) ^a	-8 (-15, -1) ^b
LDL-kólesteról (fastandi)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8) ^a	9 (-5, 26) ^b
Þríglýseríð (fastandi)	89 (69, 114)	-11 (-31, 11) ^a	14 (-10, 43) ^b
Hlutfall heildarkólesteróls og HDL	3,1 (2,5; 3,7)	0,2 (-0,1; 0,7) ^a	0,4 (0,0; 1,0) ^b

TAF = tenófóvír alafenamíð
TDF = tenófóvír tvísóproxíl

- a P-gildi var reiknað fyrir breytingu frá upphafi tvíblindrar meðferðar í viku 96 út frá Wilcoxon Signed Rank prófinu og var tölfræðilega marktækt ($p < 0,001$).
- b P-gildi var reiknað fyrir breytingu frá upphafi tvíblindrar meðferðar í viku 144 út frá Wilcoxon Signed Rank prófinu og var tölfræðilega marktækt ($p < 0,001$).

Veirufræðilega bældir fullorðnir sjúklingar í rannsókn 4018

Verkun og öryggi tenófóvír alafenamíðs hjá veirufræðilega bældum fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu B eru byggð á 48 vikna gögnum úr slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með virkum samanburði, *rannsókn 4018* (N=243 fengu tenófóvír alafenamíð; N=245 fengu tenófóvír tvísóproxíl), að meðtöldum upplýsingum frá sjúklingum sem tóku þátt í opnum áfanga *rannsóknar 4018* frá viku 48 til og með viku 96 (N=235 voru áfram á tenófóvír alafenamíði [TAF-TAF]; N=237 skiptu úr tenófóvír tvísóproxíli yfir í tenófóvír alafenamíð í viku 48 [TDF-TAF]).

Í *rannsókn 4018* voru veirufræðilega bældir fullorðnir sjúklingar með langvinna lifrabólgu B (N = 488) skráðir sem áður höfðu verið á 245 mg af tenófóvír tvísóproxíli einu sinni á dag í að minnsta kosti 12 mánuði, með HBV DNA < lægri magngreiningarmörk (LLOQ) samkvæmt mati staðbundinnar rannsóknarstofu í að minnsta kosti 12 vikur fyrir skimun og HBV DNA < 20 a.e./ml við skimun. Sjúklingum var lagskipt eftir HBeAg stöðu (HBeAg jákvæðir eða HBeAg neikvæðir) og aldri (≥ 50 eða < 50 ár) og slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að skipta yfir í tenófóvír alafenamíð 25 mg (N = 243) eða vera áfram á 245 mg tenófóvír tvísóproxíli einu sinni á dag (N = 245). Meðalaldur var 51 ár (22% voru ≥ 60 ára), 71% voru karlar, 82% voru asískir, 14% voru hvítir og 68% voru HBeAg neikvæðir. Við upphaf meðferðar var miðgildi tímalengdar fyrri meðferðar með tenófóvír tvísóproxíli 220 og 224 vikur hjá tenófóvír alafenamíð og tenófóvír tvísóproxíl hópunum, í sömu röð. Fyrri meðferð með veirulyfjum innihélt einnig interferón (N = 63), lamivúdín (N = 191), adefóvír tvípívoxíl (N = 185), entecavír (N = 99), telbivúdín (N = 48) eða annað lyf (N = 23). Við upphaf meðferðar var meðalþéttni ALAT í sermi 27 U/l, miðgildi gaukulsúnarhraða samkvæmt Cockcroft-Gault var 90,5 ml/mín., 16% sjúklinga voru með sögu um skorpulífur.

Aðalendapunktur verkunar var hlutfall sjúklinga með HBV DNA magn í plasma ≥ 20 a.e./ml í viku 48 (ákvarðað með breytta US FDA Snapshot algóritmanum). Aðrir endapunktur verkunar voru hlutfall einstaklinga með HBV DNA magn < 20 a.e./ml, eðlilegt ALAT og afturhvarf ALAT, tap og mótefnavendingu HBsAg og tap og mótefnavendingu HBeAg. Verkun tenófóvír alafenamíðs var ekki lakari (non-inferior) samkvæmt hlutfalli sjúklinga með HBV DNA ≥ 20 a.e./ml í viku 48 samanborið við tenófóvír tvísóproxíl samkvæmt mati með breytta US FDA Snapshot algóritmanum. Niðurstöður meðferðar (HBV DNA < 20 a.e./ml samkvæmt vantar = greining tókst ekki) í viku 48 milli meðferðarhópa voru svipaðar hjá undirhópum eftir aldri, kyni, kynþætti, HBeAg stöðu og ALAT.

Meðferðarniðurstöður *rannsóknar 4018* í viku 48 og viku 96 eru sýndar í töflu 7 og töflu 8.

Tafla 7: HBV DNA verkunarbreytur í viku 48^{a,b} og viku 96^{b,c}

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N=243)	TDF-TAF (N=245)
	Vika 48		Vika 96	
HBV DNA ≥ 20 a.e./ml^{b,d}	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Meðferðarmunur ^e	0,0% (95% CI = -1,9% til 2,0%)		0,0% (95% CI = -1,9% til 1,9%)	
HBV DNA < 20 a.e./ml	234 (96,3%)	236 (96,3%)	230 (94,7%)	230 (93,9%)
Meðferðarmunur ^e	0,0% (95% CI = -3,7% til 3,7%)		0,9% (95% CI = -3,5% til 5,2%)	
Engar veirufræðilegar upplýsingar	8 (3,3%)	8 (3,3%)	12 (4,9%)	14 (5,7%)
Hætt að nota rannsóknarlyf vegna aukaverkunar eða dauða og síðasta tiltæka HBV DNA < 20 a.e./ml	2 (0,8%)	0	3 (1,2%)	1 (0,4%)
Hætt að nota rannsóknarlyf af öðrum ástæðum ^f og síðasta tiltæka HBV DNA < 20 a.e./ml	6 (2,5%)	8 (3,3%)	7 (2,9%)	11 (4,5%)
Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en rannsóknarlyfið notað	0	0	2 (0,8%)	2 (0,8%)

TDF = tenófóvir tvisóproxíl

TAF = tenófóvir alafenamíð

a Tímabilið í viku 48 var frá degi 295 til 378 (að báðum meðtöldum).

b Ákvarðað með breytta US FDA Snapshot algóritmanum.

c Opinn áfangi, gluggi í viku 96 var frá degi 589 til 840 (að báðum meðtöldum).

d Enginn sjúklingur hætti meðferð vegna lítillar verkunar.

e Leiðrétt með tilliti til aldurshópa við upphaf meðferðar (< 50, ≥ 50 ár) og HBeAg stöðu við upphaf meðferðar.

f Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar verkunar, t.d. drógu til baka samþykki, mættu ekki í eftirfylgni o.s.frv.

Tafla 8: Viðbótar verkunarbreytur í viku 48 og viku 96^a

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N=243)	TDF-TAF (N=245)
	Vika 48		Vika 96	
ALAT				
Eðlilegt ALAT (miðlæg rannsóknarstofa)	89%	85%	88%	91%
Eðlilegt ALAT (AASLD)	79%	75%	81%	87%
ALAT með afturhvarfi (miðlæg rannsóknarstofa) ^{b,c,d}	50%	37%	56%	79%
ALAT með afturhvarfi (AASLD) ^{e,f,g}	50%	26%	56%	74%
Sermifraði				
HBeAg tap/mótefnavending ^h	8% / 3%	6% / 0	18% / 5%	9% / 3%
HBsAg tap/mótefnavending	0 / 0	2% / 0	2% / 1%	2% / < 1%

TDF = tenófóvir tvisóproxíl

TAF = tenófóvir alafenamíð

a Vantar = greining tókst ekki

b Þýðið sem notað var til greiningar á afturhvarfi ALAT til eðlilegra gilda innihélt aðeins sjúklinga með ALAT yfir efri mörkum eðlilegra gilda (ULN) í upphafi meðferðar samkvæmt miðlægri rannsóknarstofu (> 43 U/l fyrir karla á aldrinum 18 til < 69 ára og > 35 U/l fyrir karla ≥ 69 ára; > 34 U/l fyrir konur á aldrinum 18 til < 69 ára og > 32 U/l fyrir konur ≥ 69 ára.

c Hlutfall sjúklinga í viku 48: TAF, 16/32; TDF, 7/19.

d Hlutfall sjúklinga í viku 96: TAF, 18/32; TDF, 15/19.

e Þýðið sem notað var til greiningar á afturhvarfi ALAT til eðlilegra gilda innihélt aðeins sjúklinga með ALAT yfir ULN viðmiðum frá 2018 hjá American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) (35 U/l karlar og 25 U/l konur) við upphaf meðferðar.

f Hlutfall sjúklinga í viku 48: TAF, 26/52; TDF, 14/53.

g Hlutfall sjúklinga í viku 96: TAF, 29/52; TDF, 39/53.

h Þýðið sem notað var til greiningar á sermisvörun innihélt aðeins sjúklinga sem voru mótefnavaka (HBeAg) jákvæðir og mótefna (HBeAb) neikvæðir eða mótefnamælingu skorti við upphaf meðferðar.

Breytingar á beinþéttni í rannsókn 4018

Hlutfallsleg meðalbreyting á beinþéttni frá upphafi meðferðar til viku 48, mælt með DXA mælingu, var +1,7% hjá sjúklingum sem voru á tenófóvír alafenamíði samanborið við -0,1% hjá sjúklingum sem voru á tenófóvír tvísóproxíli fyrir lendarhrygg og +0,7% samanborið við -0,5% fyrir mjöðm. Lækkun á beinþéttni sem var meiri en 3% mældist hjá 4% sjúklinga sem voru á tenófóvír alafenamíði og 17% sjúklinga sem voru á tenófóvír tvísóproxíli fyrir lendarhrygg í viku 48. Lækkun á beinþéttni sem var meiri en 3% mældist hjá 2% sjúklinga sem voru á tenófóvír alafenamíði og 12% sjúklinga sem voru á tenófóvír tvísóproxíli fyrir mjöðm í viku 48.

Í opnum áfanga rannsóknarinnar var meðalbreyting á beinþéttni frá upphafi til viku 96 hjá sjúklingum sem voru áfram á tenófóvír alafenamíði +2,3% fyrir lendarhrygg og +1,2% fyrir mjöðm, samanborið við +1,7% fyrir lendarhrygg og +0,2% fyrir mjöðm hjá þeim sem skiptu úr tenófóvír tvísóproxíli yfir í tenófóvír alafenamíð í viku 48.

Breytingar á rannsóknarstofufrófum fyrir nýru í rannsókn 4018

Miðgildi breytinga á gaukulsíunarhraða frá upphafi meðferðar að viku 48 samkvæmt Cockcroft-Gault aðferð var +2,2 ml á mínútu hjá hópnum sem fékk tenófóvír alafenamíð og -1,7 ml á mínútu hjá þeim sem fengu tenófóvír tvísóproxíli. Í viku 48 var miðgildishækkun frá grunnildi kreatínins í sermi hjá sjúklingum sem slembiraðað var til að halda áfram meðferð með tenófóvír tvísóproxíli (0,01 mg/dl) samanborið við miðgildislækkun frá upphafi meðferðar hjá þeim sem skiptu yfir í tenófóvír alafenamíð (0,01 mg/dl).

Í opnum áfanga rannsóknarinnar var miðgildi breytinga á gaukulsíunarhraða frá upphafi meðferðar að viku 96 1,6 ml á mínútu hjá sjúklingum sem voru áfram á tenófóvír alafenamíði samanborið við +0,5 ml á mínútu hjá sjúklingum sem skiptu úr tenófóvír tvísóproxíli yfir í tenófóvír alafenamíð í viku 48. Miðgildi breytinga frá grunnildi kreatínins í sermi fram að viku 96 var -0,02 mg/dl hjá þeim sem voru áfram á tenófóvír alafenamíði samanborið við -0,01 mg/dl hjá þeim sem skiptu úr tenófóvír tvísóproxíli yfir í tenófóvír alafenamíð í viku 48.

Breytingar á rannsóknarstofufrófunum fyrir lípið í rannsókn 4018

Breytingar á heildarkólesteróli, HDL-kólesteróli, LDL-kólesteróli, þríglýseríðum og hlutfalli heildarkólesteróls og HDL frá tvíblindu upphafi meðferðar að viku 48 og viku 96 eru sýndar í töflu 9.

Tafla 9: Miðgildisbreyting á rannsóknarstofufrófunum fyrir lípið í viku 48 og viku 96

	TAF (N = 236)	TAF (N = 226)	TAF-TAF (N=220)	TDF (N = 230)	TDF (N = 222)	TDF-TAF N=219)
	Upphafsgildi	Vika 48	Vika 96	Upphafsgildi	Vika 48	Vika 96
	(Q1, Q3) (mg/dl)	Miðgildis- breyting ^a (Q1, Q3) (mg/dl)	Miðgildis- breyting (Q1, Q3) (mg/dl)	(Q1, Q3) (mg/dl)	Miðgildis- breyting ^a (Q1, Q3) (mg/dl)	Miðgildis- breyting (Q1, Q3) (mg/dl)
Heildarkólesteról (fastandi)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
HDL-kólesteról (fastandi)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
LDL-kólesteról (fastandi)	102 (87, 123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Þríglýseríð (fastandi) ^b	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Hlutfall heildarkolest eróls 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 = tenófóvír tvísóproxíli

TAF = tenófóvír alafenamíð

- a P-gildi var reiknað fyrir mismuninn á milli TAF og TDF hópanna í viku 48 með Wilcoxon Rank Sum prófinu og var tölfraðilega marktækt ($p < 0,001$) fyrir miðgildisbreytingar (Q1, Q3) frá upphafi meðferðar fyrir heildarkólesteról, HDL-kólesteról, LDL-kólesteról, þríglyseríð og hlutfall heildarkólesteróls og HDL.
- b Fjöldi sjúklinga fyrir þríglyseríð (fastandi) í TAF hópnum var $N = 235$ við upphaf, $N = 225$ í viku 48 og $N = 218$ í TAF-TAF hópnum í viku 96.

Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi, rannsókn 4035

Rannsókn 4035 var opin klínísk rannsókn til að meta verkun og öryggi þess að skipta úr meðferð með öðru veirulyfi yfir í tenófovír alafenamíð hjá veirufraðilega bældum sjúklingum með langvinna HBV-sýkingu. A-hluti rannsóknarinnar tók til sjúklinga með miðlungs til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR samkvæmt Cockcroft-Gault aðferð á milli 15 og 59 ml/mín.; meðferðarþýði 1, $N = 78$) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (eGFR samkvæmt Cockcroft-Gault aðferð < 15 ml/mín.) sem fá blóðskilun (meðferðarþýði 2, $N = 15$). B-hluti rannsóknarinnar tók til sjúklinga ($N = 31$) með miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B eða C við skimun eða sögu um CPT stig ≥ 7 með hvaða CPT stig sem er ≤ 12 við skimun).

Aðalendapunktur var hlutfall einstaklinga með HBV DNA < 20 a.e./ml í viku 24. Aukaendapunktur verkunar í viku 24 og viku 96 voru meðal annars hlutfall sjúklinga með HBV DNA < 20 a.e./ml og mark fannst/fannst ekki (þ.e. $< \text{LLOD}$), hlutfall einstaklinga með lífefnafræðilega svörun (eðlilegt ALAT og afturhvarf ALAT til eðlilegra gilda), hlutfall einstaklinga með blóðfræðilega svörun (HBsAg tap og mótefnavendingu í mótefni gegn HB og tap HBeAg og mótefnavending í mótefni gegn HBe hjá HBeAg-jákvæðum einstaklingum) og breyting frá grunngildi á CPT og stig samkvæmt líkani fyrir lifrarsjúkdóm á lokastigi (MELD) hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi í B-hluta.

Fullorðnir sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi í rannsókn 4035, A-hluti

Við upphaf meðferðar voru 98% (91/93) sjúklinga í A-hluta með HBV DNA < 20 a.e./ml og 66% (61/93) voru með ógreinanlegt HBV DNA magn. Miðgildi aldurs var 65 ár, 74% voru karlar, 77% vorur asískir, 16% voru hvítir og 83% voru HBeAg-neikvæðir. Algengustu veirulyfin til inntöku sem voru notuð gegn HBV voru meðal annars TDF ($N = 58$), lamivúdín ($N = 46$), adefóvír tvíþívóxl ($N = 46$) og entecavír ($N = 43$). Við upphaf meðferðar voru 97% og 95% sjúklinga með ALAT $\leq \text{ULN}$ samkvæmt viðmiðum miðlægrar rannsóknarstofu og 2018 AASLD viðmiði, í sömu röð; miðgildi eGFR samkvæmt Cockcroft-Gault var 43,7 ml/mín. (45,7 ml/mín. hjá rannsóknarþýði 1 og 7,32 ml/mín. hjá rannsóknarþýði 2); og 34% sjúklinga voru með sögu um skorpulifur.

Meðferðarniðurstöður rannsókna 4035, A-hluta, í viku 24 og viku 96 eru sýndar í töflu 10.

Tafla 10: Verkunarbreytur fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi í viku 24 og viku 96

	Rannsóknarþýði 1 ^a (N=78)		Rannsóknarþýði 2 ^b (N=15)		Alls (N=93)	
	Vika 24	Vika 96	Vika 24	Vika 96	Vika 24	Vika 96 ^d
HBV DNA^c						
HBV DNA < 20 a.e./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						
Eðlilegt ALAT (miðlæg rannsóknarstofa)	72/78 (92,3%)	64/78 (82,1%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	86/93 (92,5%)	77/93 (82,8%)
Eðlilegt ALAT (AASLD) ^e	68/78 (87,2%)	58/78 (74,4%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	82/93 (88,2%)	71/93 (76,3%)

- a. A-hluti rannsóknarþýði 1 nær til sjúklinga með miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi
- b. A-hluti rannsóknarþýði 2 nær til sjúklinga með nýrnasjúksóm á lokastigi (ESRD) sem eru í blóðskilun
- c. Vantar = greining tókst ekki
- d. Nefnarinn felur í sér 12 einstaklinga (11 í rannsóknarþýði 1 og 1 í rannsóknarþýði 2) sem hættu notkun rannsóknarlyfsins áður en rannsókn var lokið
- e. Viðmið frá 2018 hjá American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD)

Fullorðnir sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi í rannsókn 4035, B-hluti

Við upphaf meðferðar voru 100% (31/31) sjúklinga í B-hluta með HBV DNA < 20 a.e./ml og 65% (20/31) voru með ógreinanlegt HBV DNA magn. Miðgildi aldurs var 57 ár (19% ≥ 65 ára years), 68%

voru karlar, 81% voru asískir, 13% voru hvítir og 90% voru HBeAg-neikvæðir. Algengustu veirulyfin til inntöku sem voru notuð gegn HBV voru meðal annars TDF (N = 21), lamivúdín (N = 14), entecavír (N = 14) og adefóvír tvíþívóxil (N = 10). Við upphaf meðferðar voru 87% og 68% sjúklinga með ALAT ≤ ULN samkvæmt viðmiðum miðlægrar rannsóknarstofu og 2018 AASLD viðmiði, í sömu röð; miðgildi eGFR samkvæmt Cockcroft-Gault var 98,5 ml/mín.; 97% sjúklinga voru með sögu um skorpulifur, miðgildi (bil) CPT stigs var 6 (5–10) og miðgildi (bil) MELD stigs var 10 (6–17).

Meðferðarniðurstöður *rannsóknar 4035*, B-hluta, í viku 24 og viku 96 eru sýndar í töflu 11.

Tafla 11: Verkunarbreitur fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi í viku 24 og viku 96

	B-hluti (N=31)	
	Vika 24	Vika 96 ^b
HBV DNA^a		
HBV DNA < 20 a.e./ml	31/31 (100,0%)	24/31 (77,4%)
ALAT^a		
Eðlilegt ALAT (miðlægr rannsóknarstofa)	26/31 (83,9%)	22/31 (71,0%)
Eðlilegt ALAT (AASLD) ^c	25/31 (80,6%)	18/31 (58,1%)
CPT og MELD stig		
Meðalbreyting frá grunngildi á CPT stigi (SD)	0 (1,1)	0 (1,2)
Meðalbreyting frá grunngildi á MELD stigi (SD)	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;

MELD = Model for End-stage Liver Disease

a. Vantar = greining tókst ekki

b. Nefnarinn felur í sér 6 einstaklinga sem hættu notkun rannsóknarlyfsins áður en rannsókn var lokið

c. Viðmið frá 2018 hjá American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD)

Breytingar á rannsóknarstofuþrófunum fyrir lípíð í rannsókn 4035

Lítill aukning á miðgildi heildarkólesteróls, HDL-kólesteróls, LDL-kólesteróls, þríglýseríða og hlutfalli heildarkólesteróls og HDL hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi frá upphafi meðferðar til viku 24 og viku 96 er í samræmi við niðurstöður sem hafa komið fram í öðrum rannsóknum, þar sem skipt var yfir í TAF (sjá kafla 5.1 fyrir *rannsóknir 0108, 0110 og 4018*). Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) sem voru í blóðskilun í viku 24 og viku 96 sást aftur á móti lækkun frá upphafi meðferðar á heildarkólesteróli, LDL-kólesteróli, þríglýseríðum og hlutfalli heildarkólesteróls og HDL.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Vemlidy hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð langvinnrar lifrabólgu B (sjá upplýsingar í kafla 4.2 og 5.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Í kjölfar inntöku tenófóvír alafenamíðs á fastandi maga hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu B kom hámarks plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs fram u.þ.b. 0,48 klst. eftir skömmtun. Samkvæmt 3. stigs þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá einstaklingum með langvinna lifrabólgu B voru meðalgildi AUC₀₋₂₄ við jafnvægi fyrir tenófóvír alafenamíð (N = 698) og tenófóvír (N = 856) 0,22 µg•klst./ml og 0,32 µg•klst./ml, í sömu röð. C_{max} við jafnvægi fyrir tenófóvír alafenamíð og tenófóvír voru 0,18 og 0,02 µg/ml, í sömu röð. Þegar stakur skammtur af tenófóvír alafenamíði var tekinn með mjög fituríkri máltíð jók það útsetningu fyrir tenófóvír alafenamíði um 65% samanborið við á fastandi maga.

Dreifing

Binding tenófóvír alafenamíðs við plasmaprótein manna í sýnum sem tekin voru í klínískum rannsóknum var u.þ.b. 80%. Binding tenófóvírs við plasmaprótein manna er innan við 0,7% og óháð styrk á bilinu 0,01–25 µg/ml.

Umbrot

Umbrot er meginleið brotthvarfs tenófóvír alafenamíðs hjá mönnum og nemur > 80% af skammti til inntöku. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að tenófóvír alafenamíð umbrotnar í tenófóvír (megin umbrotsefni) fyrir tilstilli carboxýlesterasa-1 í lifrarfrumum og catepsíns A í útlægum einkjarna blóðfrumum (PBMC) og átfrumum. *In vivo* er tenófóvír alafenamíð vatnsrofið innan frumna til þess að mynda tenófóvír (megin umbrotsefni) sem er fosfórýlerað í virka umbrotsefnið tenófóvír tvífosfat.

In vitro umbrotnar tenófóvír alafenamíð ekki fyrir tilstilli CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6. Tenófóvír alafenamíð umbrotnar af afar litlu leyti fyrir tilstilli CYP3A4.

Brotthvarf

Útskilnaður óbreytts tenófóvír alafenamíðs um nýru er aukaleið og hverfur < 1% af skammtinum burt með þvagi. Tenófóvír alafenamíð hverfur að mestu leyti brott í kjölfar umbrots yfir í tenófóvír. Tenófóvír alafenamíð og tenófóvír hafa miðgildi helmingunartíma í plasma sem nemur 0,51 og 32,37 klst., í sömu röð. Tenófóvír hverfur brott úr líkamanum um nýru, bæði með gaukulsíun og virkri pípluseytingu.

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir tenófóvír alafenamíði er í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 8 mg til 125 mg.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldur, kyn og kynþáttur

Ekki hefur komið í ljós klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum sem rekja má til aldurs eða kynþátta. Breytingar á lyfjahvörfum vegna kyns voru ekki taldar vera klínískt mikilvægar.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi var heildar plasmáþétti tenófóvír alafenamíðs og tenófóvírs lægri en hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Þegar leiðrétt er fyrir próteinbindingu er þétti óbundins (frís) tenófóvír alafenamíðs í plasma sambærilegt hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og eðlilega lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki varð vart við neinn klínískt marktækan munur á lyfjahvörfum tenófóvír alafenamíðs eða tenófóvírs hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlað CrCl > 15 en < 30 ml/mín.) í rannsóknum á tenófóvír alafenamíði (tafla 12).

Útsetning fyrir tenófóvíri hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.) í langvarandi blóðskilun sem fengu tenófóvír alafenamíð (N = 5) var mun hærri en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (tafla 12). Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahvörfum tenófóvír alafenamíðs hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi í langvarandi blóðskilun samanborið við þá sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi.

Tafla 12: Lyfjahlvörf tenófóvír alafenamíðs og umbrotsefnisins tenófóvírs hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi

Áætluð kreatínínúthreinsun ^a	AUC (míkróg•klst./ml) Meðalgildi (CV%)		
	Eðlileg nýrnastarfsemi ≥ 90 ml á mínútu (N = 13) ^b	Alvarlega skert nýrnastarfsemi 15–29 ml á mínútu (N = 14) ^b	ESRD í blóðskilun < 15 ml á mínútu (N = 5) ^c
Tenófóvír alafenamíð	0,27 (49,2) ^d	0,51 (47,3) ^d	0,30 (26,7) ^e
Tenófóvír	0,34 (27,2) ^d	2,07 (47,1) ^d	18,8 (30,4) ^f

CV = frávikshlutfall.

a Samkvæmt Cockcroft-Gault aðferð.

b Lyfjahlvörf metin eftir stakan skammt af TAF 25 mg hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi í rannsókn GS-US-120-0108.

c Lyfjahlvörf metin fyrir blóðskilun eftir endurtekna skammta af TAF 25 mg hjá 5 HBV-smituðum einstaklingum í rannsókn GS-US-320-4035. Hjá þessum einstaklingum var miðgildi eGFR í upphafi rannsóknarinnar samkvæmt Cockcroft-Gault 7,2 ml/mín. (á bilinu 4,8 til 12,0).

d AUC_{inf.}

e AUC_{last.}

f AUC_{tau.}

Börn

Lyfjahlvörf tenófóvír alafenamíðs og tenófóvírs voru metin hjá HIV-1 sýktum unglingum, sem ekki höfðu fengið meðferð áður, sem fengu tenófóvír alafenamíð (10 mg) með elvítegravír, kóbísístat og emtrícítabín sem samsett lyf, töflu með föstum skammti (E/C/F/TAF; Genvoya). Ekki varð vart við neinn klínískt marktækan mun á lyfjahlvörfum tenófóvír alafenamíðs eða tenófóvírs hjá unglingum og fullorðnum HIV-1 sýktum einstaklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar rannsóknir á rottum og hundum sýndu að bein og nýru eru megin marklíffæri hvað varðar eiturverkanir. Eiturverkun á bein kom fram sem minnkun beinþéttni hjá rottum og hundum við útsetningu fyrir tenófóvíri sem var a.m.k. fjórum sinnum meiri en búast má við eftir lyfjagjöf tenófóvír alafenamíðs. Örlítill íferð vefjakorna kom fram í augum hjá hundum við útsetningu fyrir tenófóvír alafenamíði og tenófóvíri sem nam u.þ.b. 4 og 17 sinnum meira, í sömu röð, en búist var við eftir lyfjagjöf með tenófóvír alafenamíði.

Tenófóvír alafenamíð reyndist ekki valda stökkbreytingum eða litningabrenslun í hefðbundnum prófum á eiturverkunum á erfðæfni.

Þar sem útsetning fyrir tenófóvíri er minni hjá rottum og músunum eftir lyfjagjöf með tenófóvír alafenamíði samanborið við tenófóvír tvísóproxíl voru rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum og rannsókn hjá rottum við og eftir fæðingu aðeins framkvæmdar með tenófóvír tvísóproxíli. Engin sérstök hættu fyrir menn kom fram í hefðbundnum rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum með tenófóvír tvísóproxíl (sem fúmarati) og eiturverkunum á æxlun og þroska með tenófóvír tvísóproxíl (sem fúmarati) eða tenófóvír alafenamíði. Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kanínum sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi, þungun eða föstur. Í eiturefnarannsóknum á tenófóvír tvísóproxíli minnkuðu hins vegar lífslíkur og þyngd unga við og eftir fæðingu við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður. Langtímarannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í músunum við inntöku sýndi lága tíðni æxla í skeifugörn, sem talið er að tengist líklega háum staðbundnum styrk í meltingarvegi við hámarksstyrk sem nam 600 mg/kg/dag. Óvíst er hvert eðli æxlismyndana í músunum er og hvaða mögulega þýðingu hún hefur hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósa einhýdrat
Örkristallaður sellulósi (E460(i))
Natríum kroskarmellósi (E468)
Magnesíum sterat (E470b)

Filmuhúð

Pólývínýl alkóhól (E1203)
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól (E1521)
Talkúm (E553b)
Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Lyfjaglös úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með skrúfuðu barnaöryggisloki úr pólýprópýleni, sem er fýðrað með álþynnu (induction activated). Hvert lyfjaglas inniheldur rakadrægt kísilgel og pólýestervafning.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fáanlegar: ytri öskjur sem innihalda 1 lyfjaglas með 30 filmuhúðuðum töflum og ytri öskjur sem innihalda 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1154/001

EU/1/16/1154/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 09. janúar 2017.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. desember 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ÁLETRUN GLASS OG ÖSKJU

1. HEITI LYFS

Vemlidy 25 mg filmuhúðaðar töflur
tenófóvír alafenamíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur tenófóvír alafenamíð fúmarat sem samsvarar 25 mg af tenófóvír alafenamíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa einhýdrat. Lesið fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur.

90 (3 lyfjaglós með 30) filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Gleypið ekki rakavörnina.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1154/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1154/002 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Vemlidy [Aðeins ytri umbúðir]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Vemlidy 25 mg filmuhúðaðar töflur tenófóvír alafenamíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Vemlidy og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vemlidy
3. Hvernig nota á Vemlidy
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vemlidy
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vemlidy og við hverju það er notað

Vemlidy inniheldur virka efnið *tenófóvír alafenamíð*. Þetta er *lyf við veirusýkingum* sem kallast *núkleótíða bakritahemill* (NtRTI).

Vemlidy er notað til að **meðhöndla langvinna lifrabólgu B** hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 35 kg. Lifrabólga B er sýking af völdum lifrabólguveiru B sem hefur áhrif á lifrina. Hjá sjúklingum með lifrabólgu B hefur lyfið stjórn á sýkingunni með því að koma í veg fyrir að veiran fjölgi sér.

2. Áður en byrjað er að nota Vemlidy

Ekki má nota Vemlidy

- **Ef um er að ræða ofnæmi** fyrir tenófóvír alafenamíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 í fylgiseðlinum).

→ Ef þetta á við um þig **skaltu ekki taka Vemlidy og láta lækninn vita tafarlaust.**

Varnaðarorð og varúðarreglur

- **Gætið þess að smita ekki annað fólk af lifrabólgu B.** Þú getur enn smitað aðra þrátt fyrir að þú notir þetta lyf. Lyfið dregur ekki úr hættu á að smita aðra af lifrabólgu B við kynmök eða blóðsmit. Þú verður að grípa til viðeigandi ráðstafana til að koma í veg fyrir það. Ræddu við lækninn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.
- **Láttu lækninn vita ef þú hefur sögu um lifrarsjúkdóm.** Sjúklingar með lifrarsjúkdóm, sem meðhöndlaðir eru með veirusýkingalyfi við lifrabólgu B, eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega banvænar aukaverkanir á lifur. Læknirinn gæti þurft að gera blóðrannsóknir til að fylgjast með lifrarstarfsemi þinni.

- **Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert með nýrnasjúkdóm eða ef rannsóknir hafa sýnt fram á vandamál í tengslum við nýru, áður eða meðan á meðferð stendur.** Áður en meðferð með Vemlidy hefst og meðan á henni stendur kann læknirinn að láta gera blóð- eða þvagrannsóknir til að fylgjast með starfsemi nýrnanna.
 - **Leitaðu ráða hjá læknum ef þú ert einnig með lifrabólgu C eða D.** Lyfið hefur ekki verið prófað á sjúklingum sem hafa lifrabólgu C eða D auk lifrabólgu B.
 - **Ræddu við læknum ef þú ert líka með HIV sýkingu.** Ef þú ert ekki viss um hvort þú ert með HIV á læknum að bjóða þér HIV-próf áður en þú byrjar að nota lyfið við lifrabólgu B.
- Ef eitthvað af þessu á við þig skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú byrjar að nota Vemlidy.

Hugsanlegt er að þú fái nýrnvandamál ef þú notar Vemlidy í langan tíma (sjá *Varnaðarorð og varúðarreglur*).

Börn og unglingar

Ekki gefa þetta lyf börnum yngri en 12 ára og sem vega minna en 35 kg. Það hefur ekki verið prófað hjá börnum yngri en 12 ára og sem vega minna en 35 kg.

Notkun annarra lyfja samhliða Vemlidy

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Vemlidy kann að valda milliverkunum við önnur lyf. Magn Vemlidy eða annarra lyfja í blóði kann að verða fyrir áhrifum af þessu. Þetta getur hindrað rétta virkni lyfjanna eða gert aukaverkanir verri.

Lyf til meðferðar gegn sýkingu af völdum lifrabólgu B

Þú skalt ekki nota þetta lyf með öðrum lyfjum sem innihalda:

- tenófóvír alafenamíð
- tenófóvír tvísóproxil
- adefóvír tvípívoxil

Önnur lyf

Ræddu við læknum ef þú tekur:

- **sýklalyf** notuð til að meðhöndla bakteríusýkingar, svo sem berkla, sem innihalda:
 - rifabútín, rifampísín eða rifapentín
- **veirusýkingalyf sem notuð eru til að meðhöndla HIV**, svo sem:
 - rítónavír eða kóbísístat örvað darunavír, lópínavír eða atazanavír
- **krampalyf** notuð til að meðhöndla flogaveiki, svo sem:
 - karbamazepín, oxkarbazepín, fenóbarbítal eða fenýtóín
- **jurtalyf** notuð til að meðhöndla þunglyndi og kvíða, sem innihalda:
 - Jóhannesarjurt (*hypericum perforatum*)
- **sveppalyf** notuð til að meðhöndla sveppasýkingar, sem innihalda:
 - ketókónazól eða ítrakónazól

→ Láttu læknum vita ef þú notar þessi lyf eða einhver önnur lyf.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Láttu læknum tafarlaust vita ef þú verður þunguð.

- **Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Vemlidy stendur.** Mælt er með að barn sé ekki haft á brjósti til að koma í veg fyrir að tenófóvír alafenamíð eða tenófóvír berist í barnið með brjóstamjólkinni.

Akstur og notkun véla

Vemlidy getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli meðan á meðferð með Vemlidy stendur,aktu þá ekki og stjórnaðu hvorki tækjum né vélum.

Vemlidy inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Vemlidy inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Vemlidy

Notið lyfið alltaf eins og lækirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er **ein tafla einu sinni á dag með mat**. Best er að taka Vemlidy með mat til að fá rétt magn af virka innihaldsefninu í líkamann. Halda skal meðferð áfram svo lengi sem lækirinn mælir fyrir um það. Venjulega stendur hún í a.m.k. 6 til 12 mánuði og stundum í mörg ár.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er í ógáti meiri en ráðlagður skammtur af Vemlidy er kannt þú að vera í aukinni hættu á að finna fyrir aukaverkunum af völdum lyfsins (sjá kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*).

Tafarlaust skal hafa samband við lækinn eða næstu bráðamóttöku til að fá ráðleggingar. Hafðu töfluglasið með þér svo auðvelt sé að lýsa því hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Vemlidy

Mikilvægt er að gleyma ekki skammti. Ef þú gleymir skammti skaltu reikna út hversu langt er síðan þú áttir að taka hann.

- **Ef skemmra en 18 klst.** eru síðan þú áttir að taka Vemlidy skaltu taka lyfið eins fljótt og mögulegt er og taka svo næsta skammt á venjulegum tíma.
- **Ef lengra en 18 klst.** eru síðan þú áttir að taka Vemlidy skaltu ekki taka skammtinn sem gleymdist. Bíddu og taktu næsta skammt á venjulegum tíma. **Ekki á að tvöfalda skammt** til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef þú kastar upp innan við 1 klst. eftir töku Vemlidy skaltu taka aðra töflu. Ekki þarf að taka aðra töflu ef þú kastar upp meira en 1 klst. eftir töku Vemlidy.

Ef hætt er að nota Vemlidy

Ekki hætta að taka Vemlidy nema lækirinn ráðleggi þér að gera það. Ef hætt er að taka Vemlidy getur það valdið versnun lifrabólgu B hjá þér. Hjá sumum sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulífur getur það verið lífshættulegt. Ef þú hættir að nota lyfið þarf að fylgjast

reglulega með heilsu þinni og taka blóðprufur í nokkra mánuði til að kanna ástand lifrabólgu B hjá þér.

- **Ræddu við lækinn** áður en notkun lyfsins er hætt af hvaða ástæðu sem er, einkum ef þú finnur fyrir einhverjum aukaverkunum eða vegna annarra veikinda.
- **Segðu læknum tafarlaust** frá öllum nýjum eða óvenjulegum einkennum að meðferð lokinni, sérstaklega einkennum sem þú tengir við lifrabólgu B sýkingu.
- **Láttu lækinn vita** áður en þú byrjar aftur að taka Vemlidy töflur.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar

(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Höfuðverkur

Algengar

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Niðurgangur
- Uppköst
- Ógleði
- Sundl
- Kviðverkir
- Liðverkir
- Útbrot
- Kláði
- Uppþembutilfinning
- Vindgangur (*uppþemba*)
- Þreyta

Sjaldgæfar

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Þroti í andliti, vörum, tungu eða hálsi (*ofnæmisbjúgur*)
- Ofsakláði

Rannsóknir geta einnig sýnt:

- Hækkun á gildum lifararensíma (ALAT) í blóði

→ **Látið lækinn vita ef einhverjar þessara aukaverkana verða alvarlegar.**

Meðan á meðferð við lifrabólgu B stendur getur orðið aukning á þyngd, magni fastandi blóðfitu og/eða glúkósa. Læknirinn mun láta gera prófanir til að mæla þessar breytingar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vemlidy

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir {EXP}. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vemlidy inniheldur

Virka innihaldsefnið er tenófóvír alafenamíð. Hver filmuhúðuð tafla Vemlidy inniheldur tenófóvír alafenamíð fúmarat, sem samsvarar 25 mg af tenófóvír alafenamíði.

Önnur innihaldsefni

Töflukjarni:

Laktósa einhýdrat, örkristallaður sellulósi (E460(i)), natríum kroskarmellósi (E468), magnesíum sterat (E470b).

Filmuhúð:

Pólývínýl alkóhól (E1203), títantvíoxíð (E171), makrógól (E1521), talkúm (E553b), gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Vemlidy og pakkningastærðir

Vemlidy filmuhúðaðar töflur eru gular, kringlóttar, með „GSI“ prentað (eða merkt) á annarri hlið töflunnar og „25“ á hinn hliðinni. Það kemur í lyfjaglösum með 30 töflum (með rakadrægu kísilgeli sem verður að hafa í glasinu til að verja töflurnar). Rakadræga kísilgelið er í sérstökum poka eða hylki og á ekki að gleypa.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fáanlegar: ytri öskjur sem innihalda 1 lyfjaglas með 30 filmuhúðuðum töflum og ytri öskjur sem innihalda 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI IV

**VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM
MARKAÐSLEYFISINS**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir tenófóvír alafenamíð eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Núgildandi lyfjaupplýsingar lyfja sem innihalda tenófóvír alafenamíð endurspegla nauðsyn þess að fylgst sé með nýrnastarfsemi meðan á meðferð með tenófóvíri stendur. Samkvæmt upplýsingum úr heildarskoðun er samt sem áður talið við hæfi að uppfæra varnaðarorð sem fyrir eru varðandi eiturverkanir á nýru til þess að upplýsa lækna sem ávísa lyfinu um tilvik bráðrar nýrnabilunar og aðlægs píplukvilla sem hafa komið fram eftir markaðssetningu.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir tenófóvír alafenamíð telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur tenófóvír alafenamíð, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.