

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vemlidy 25 mg filmdragerade tabletter.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller tenofoviralafenamidfumarat motsvarande 25 mg tenofoviralafenamid.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 95 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Gula, runda, filmdragerade tabletter, 8 mm i diameter, präglade med ”GSI” på en sida av tabletten och ”25” på den andra sidan av tabletten.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Vemlidy är avsett för behandling av kronisk hepatit B hos vuxna och ungdomar (från 12 år och äldre med en kroppsvikt på minst 35 kg) (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska inledas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med kronisk hepatit B.

#### Dosering

Vuxna och ungdomar (12 år och äldre med en kroppsvikt på minst 35 kg): en tablett en gång dagligen.

#### *Utsättande av behandling*

Utsättande av behandling kan övervägas enligt följande (se avsnitt 4.4):

- För HBeAg-positiva patienter utan cirros ska behandlingen administreras i minst 6–12 månader efter bekräftad HBe-serokonversion (HBeAg-förlust och HBV DNA-förlust med anti-HBe-detektion) eller tills HBs-serokonversion eller till dess att effekten går förlorad (se avsnitt 4.4). Regelbunden bedömning rekommenderas efter utsättande av behandling för att upptäcka virologiskt recidiv.

- För HBsAg-negativa patienter utan cirros ska behandlingen administreras minst tills HBs-serokonversion eller till dess att effektförlust påvisas. Vid långvarig behandling som pågår längre än två år rekommenderas regelbunden bedömning för att säkerställa att den valda behandlingen är fortsatt lämplig för patienten.

#### *Missad dos*

Om en dos missas och mindre än 18 timmar har passerat från den tidpunkt då den vanligtvis tas ska patienten ta Vemlidy så snart som möjligt och därefter återgå till det normala doseringsschemat. Om mer än 18 timmar har passerat från den tidpunkt då den vanligtvis tas ska patienten inte ta den missade dosen utan bara återgå till det normala doseringsschemat.

Om patienten kräks inom en timme efter att ha tagit Vemlidy ska patienten ta en ny tablett. Om patienten kräks efter mer än en timme efter att ha tagit Vemlidy behöver patienten inte ta ännu en tablett.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre*

Ingen dosjustering av Vemlidy krävs för patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering av Vemlidy krävs för vuxna eller ungdomar (som är minst 12 år gamla och har en kroppsvikt på minst 35 kg) med beräknad kreatininclearance (CrCl) på  $\geq 15$  ml/min eller för patienter med CrCl  $< 15$  ml/min som genomgår hemodialys.

På hemodialysdagar ska Vemlidy administreras efter att hemodialysbehandlingen har avslutats (se avsnitt 5.2).

Inga doseringsrekommendationer kan ges för patienter med CrCl  $< 15$  ml/min som inte genomgår hemodialys (se avsnitt 4.4).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering av Vemlidy krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Vemlidy för barn under 12 år eller som väger  $< 35$  kg har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringsätt

Oral administrering. Vemlidy filmdragerade tablett ska tas tillsammans med föda.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Överföring av HBV

Patienterna ska upplysas om att Vemlidy inte förhindrar risken för överföring av HBV till andra via sexuell kontakt eller blodkontamination. Lämpliga försiktighetsåtgärder måste även fortsatt tillämpas.

## Patienter med dekompenenserad leversjukdom

Data saknas avseende säkerhet och effekt för Vemlidy hos HBV-infekterade patienter med dekompenenserad leversjukdom som har Child Pugh Turcotte-poäng (CPT) > 9 (dvs. klass C). Dessa patienter kan löpa högre risk att drabbas av allvarliga biverkningar i lever eller njurar. Därför ska parametrar för lever och gallvägar samt njurparametrar övervakas noga för denna patientpopulation (se avsnitt 5.2).

## Exacerbationer av hepatit

### *Uppblossning vid behandling*

Spontana exacerbationer vid kronisk hepatit B är relativt vanligt och karaktäriseras av övergående förhöjning av alaninaminotransferas (ALAT) i serum. Då antiviral behandling har inletts kan serum-ALAT öka hos vissa patienter. Hos patienter med dekompenenserad leversjukdom åtföljs dessa serum-ALAT-ökningar vanligtvis inte av en ökning av serumbilirubinkoncentrationerna eller leverdekomensation. Patienter med cirros kan löpa högre risk för leverdekomensation efter en hepatitexacerbation och ska därför övervakas noga under behandlingen.

### *Uppblossning efter utsättande av behandling*

Akut exacerbation av hepatit har rapporterats hos patienter efter utsättande av hepatit B-behandling, vanligtvis i samband med stigande HBV DNA-nivåer i plasma. Majoriteten av fallen är självbegränsande men allvarliga exacerbationer, inklusive sådana med dödlig utgång, kan uppstå efter utsättande av behandling av hepatit B. Leverfunktionen ska övervakas med upprepade intervall med både klinisk och laboratoriemässig uppföljning under minst sex månader efter utsättande av hepatit B-behandling. Om så är lämpligt kan det vara motiverat att återuppta hepatit B-behandling.

Utsättande av behandling rekommenderas inte för patienter med avancerad leversjukdom eller cirros eftersom den hepatitexacerbation som kan uppstå efter behandling kan leda till leverdekomensation. Uppblossning av leversymtom är särskilt allvarliga och ibland dödliga för patienter med dekompenenserad leversjukdom.

## Nedsatt njurfunktion

### *Patienter med kreatininclearance < 30 ml/min*

Användningen av Vemlidy en gång dagligen för patienter med  $\text{CrCl} \geq 15$  ml/min men < 30 ml/min och för patienter med  $\text{CrCl} < 15$  ml/min som genomgår hemodialys baseras på mycket begränsade farmakokinetiska data samt på modellering och simulering. Det saknas säkerhetsdata avseende användningen av Vemlidy för att behandla HBV-infekterade patienter med  $\text{CrCl} < 30$  ml/min.

Användning av Vemlidy rekommenderas inte till patienter med  $\text{CrCl} < 15$  ml/min som inte genomgår hemodialys (se avsnitt 4.2).

## Nefrotoxicitet

En potentiell risk för nefrotoxicitet till följd av kronisk exponering för låga nivåer av tenofovir på grund av dosering med tenofoviralafenamid kan inte uteslutas (se avsnitt 5.3).

## Patienter med samtidig infektion av HBV och hepatit C- eller D-virus

Data saknas avseende säkerhet och effekt för Vemlidy hos patienter med samtidig hepatit C- eller D-virusinfektion. Följ riktlinjerna för samtidig administrering av behandling mot hepatit C (se avsnitt 4.5).

### Samtidig hepatit B- och hiv-infektion

Hiv-antikroppstest ska erbjudas alla HBV-infekterade patienter vars hiv-1-infektionsstatus är okänd, innan behandling med Vemlidy inleds. Hos patienter med samtidig infektion av HBV och hiv ska Vemlidy administreras samtidigt med andra antiretrovirala medel för att säkerställa att patienten får en lämplig behandlingsregim för behandling av hiv (se avsnitt 4.5).

### Samtidig administrering av andra läkemedel

Vemlidy ska inte administreras samtidigt som läkemedel som innehåller tenofoviralfenamid, tenofoviridisoproxilfumarat eller adefovirdipivoxil.

Samtidig administrering av Vemlidy med vissa antikonvulsiva läkemedel (t.ex. karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital och fenytoin), antimykobakteriella medel (t.ex. rifampicin, rifabutin och rifapentin) eller johannesört, vilka alla är inducerare av P-glykoprotein (P-gp) och kan sänka koncentrationerna av tenofoviralfenamid i plasma, rekommenderas inte.

Samtidig administrering av Vemlidy med starka hämmare av P-gp (t.ex. itraconazol och ketokonazol) kan öka koncentrationerna av tenofoviralfenamid i plasma. Samtidig administrering rekommenderas inte.

### Laktosintolerans

Vemlidy innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Vemlidy ska inte administreras samtidigt som läkemedel som innehåller tenofoviridisoproxilfumarat, tenofoviralfenamid eller adefovirdipivoxil.

### Läkemedel som kan påverka tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid transporteras av P-gp och bröstcancerresistensprotein (BCRP). Läkemedel som är P-gp-inducerare (t.ex. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesört) förväntas minska koncentrationerna av tenofoviralfenamid i plasma, vilket kan leda till minskad terapeutisk effekt för Vemlidy. Samtidig administrering av sådana läkemedel med Vemlidy rekommenderas inte.

Samtidig administrering av Vemlidy med läkemedel som hämmar P-gp och BCRP kan öka koncentrationerna av tenofoviralfenamid i plasma. Samtidig administrering av starka hämmare av P-gp med Vemlidy rekommenderas inte.

Tenofoviralfenamid är ett substrat för OATP1B1 och OATP1B3 *in vitro*. Distributionen av tenofoviralfenamid i kroppen kan påverkas av aktiviteten för OATP1B1 och/eller OATP1B3.

### Effekten av tenofoviralfenamid på andra läkemedel

Tenofoviralfenamid är inte en hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vitro*. Det är inte en hämmare eller inducerare av CYP3A *in vivo*.

Tenofoviralfenamid är inte en hämmare av humant uridindifosfatglukuronosyltransferas (UGT) 1A1 *in vitro*. Det är inte känt om tenofoviralfenamid är en hämmare av andra UGT-enzymmer.

Information om läkemedelsinteraktioner för Vemlidy med andra läkemedel som potentiellt används samtidigt sammanfattas i tabell 1 nedan (ökning anges med "↑", minskning med "↓", ingen förändring med "↔", två gånger dagligen med "b.i.d.", enkeldos med "s.d.", en gång dagligen med "q.d." och intravenöst med "IV"). De läkemedelsinteraktioner som beskrivs baseras på studier utförda med tenofoviralafenamid eller är potentiella läkemedelsinteraktioner som kan uppstå med Vemlidy.

**Tabell 1: Interaktioner mellan Vemlidy och andra läkemedel**

Läkemedel uppdelade efter terapiområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. <sup>a,b</sup> Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Rekommendation avseende samtidig administrering med Vemlidy
<b>ANTIKNVULSIVA LÄKEMEDEL</b>		
Karbamazepin (300 mg oralt, b.i.d.)  Tenofoviralafenamid <sup>c</sup> (25 mg oralt, s.d.)	<i>Tenofoviralafenamid</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,43 (0,36, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51)  <i>Tenofovir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,70 (0,65, 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74, 0,81)	Samtidig administrering rekommenderas inte.
Oxkarbazepin Fenobarbital	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Tenofoviralafenamid	Samtidig administrering rekommenderas inte.
Fenytoin	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Tenofoviralafenamid	Samtidig administrering rekommenderas inte.
Midazolam <sup>d</sup> (2,5 mg oralt, s.d.)  Tenofoviralafenamid <sup>c</sup> (25 mg oralt, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,92, 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04, 1,23)	Ingen dosjustering av midazolam (administrerat oralt eller IV) krävs.
Midazolam <sup>d</sup> (1 mg IV, s.d.)  Tenofoviralafenamid <sup>c</sup> (25 mg oralt, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	
<b>ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL</b>		
Sertralin (50 mg oralt, s.d.)  Tenofoviralafenamid <sup>c</sup> (10 mg oralt, q.d.)	<i>Tenofoviralafenamid</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03)  <i>Tenofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C <sub>min</sub> 1,01 (0,99, 1,03)	Ingen dosjustering av Vemlidy eller sertralin krävs.
Sertralin (50 mg oralt, s.d.)  Tenofoviralafenamid <sup>c</sup> (10 mg oralt, q.d.)	<i>Sertralin</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (0,94, 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77, 1,13)	

Läkemedel uppdelade efter terapiområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. <sup>a,b</sup> Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Rekommendation avseende samtidig administrering med Vemlidy
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Itrakonazol Ketokonazol	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↑ Tenofoviralfenamid	Samtidig administrering rekommenderas inte.
<b>ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL</b>		
Rifampicin Rifapentin	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Samtidig administrering rekommenderas inte.
Rifabutin	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Samtidig administrering rekommenderas inte.
<b>ANTIVIRALA LÄKEMEDEL MOT HCV</b>		
Sofosbuvir (400 mg oralt, q.d.)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Ingen dosjustering av Vemlidy eller sofosbuvir krävs.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg oralt, q.d.)  Tenofoviralfenamid <sup>f</sup> (25 mg oralt, q.d.)	<i>Ledipasvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,02 (0,98, 1,07)  <i>Sofosbuvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09)  <i>GS-331007<sup>g</sup></i> ↔ C <sub>max</sub> 1,08 (1,05, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C <sub>min</sub> 1,10 (1,07, 1,12)  <i>Tenofoviralfenamid</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40)  <i>Tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,62 (1,56, 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69, 1,81) ↑ C <sub>min</sub> 1,85 (1,78, 1,92)	Ingen dosjustering av Vemlidy eller ledipasvir/sofosbuvir krävs.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg oralt, q.d.)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofoviralfenamid	Ingen dosjustering av Vemlidy eller sofosbuvir/velpatasvir krävs.

Läkemedel uppdelade efter terapiområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. <sup>a,b</sup> Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Rekommendation avseende samtidig administrering med Vemlidy
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg<sup>i</sup> oralt, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamide<sup>f</sup> (25 mg oralt, q.d.)</p>	<p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,86, 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,06)</p> <p><i>GS-331007<sup>g</sup></i> ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01, 1,06)</p> <p><i>Velpatasvir</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,96, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,07) ↔ C<sub>min</sub> 1,01 (0,95, 1,09)</p> <p><i>Voxilaprevir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,84, 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84, 1,05) ↔ C<sub>min</sub> 1,02 (0,92, 1,12)</p> <p><i>Tenofoviralafenamid</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,32 (1,17, 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43, 1,61)</p>	<p>Ingen dosjustering av Vemlidy eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir krävs.</p>
<b>ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL MOT HIV – PROTEASHÄMMARE</b>		
<p>Atazanavir/kobicistat (300 mg/150 mg oralt, q.d.)</p> <p>Tenofoviralafenamid<sup>c</sup> (10 mg oralt, q.d.)</p>	<p><i>Tenofoviralafenamid</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,80 (1,48, 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55, 1,98)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C<sub>max</sub> 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29, 3,67) ↑ C<sub>min</sub> 3,73 (3,54, 3,93)</p> <p><i>Atazanavir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,06, 1,31)</p> <p><i>Kobicistat</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,92, 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00, 1,09) ↑ C<sub>min</sub> 1,35 (1,21, 1,51)</p>	<p>Samtidig administrering rekommenderas inte.</p>
<p>Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg oralt, q.d.)</p> <p>Tenofoviralafenamid<sup>c</sup> (10 mg oralt, s.d.)</p>	<p><i>Tenofoviralafenamid</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,77 (1,28, 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55, 2,35)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C<sub>max</sub> 2,12 (1,86, 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14, 3,20)</p> <p><i>Atazanavir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,89, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96, 1,01) ↔ C<sub>min</sub> 1,00 (0,96, 1,04)</p>	<p>Samtidig administrering rekommenderas inte.</p>



Läkemedel uppdelade efter terapiområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. <sup>a,b</sup> Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Rekommendation avseende samtidig administrering med Vemlidy
Darunavir/kobicistat (800 mg/150 mg oralt, q.d.)  Tenofoviralfenamid <sup>c</sup> (25 mg oralt, q.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,93 (0,72, 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,19)  <i>Tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C <sub>min</sub> 3,21 (2,90, 3,54)  <i>Darunavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,96, 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C <sub>min</sub> 0,97 (0,82, 1,15)  <i>Kobicistat</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (1,00, 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03, 1,15) ↔ C <sub>min</sub> 1,11 (0,98, 1,25)	Samtidig administrering rekommenderas inte.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg oralt, q.d.)  Tenofoviralfenamid <sup>c</sup> (10 mg oralt, s.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,42 (0,96, 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84, 1,35)  <i>Tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,42 (1,98, 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54, 2,72)  <i>Darunavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,91, 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,13 (0,95, 1,34)	Samtidig administrering rekommenderas inte.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg oralt, q.d.)  Tenofoviralfenamid <sup>c</sup> (10 mg oralt, s.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,19 (1,72, 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17, 1,85)  <i>Tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 3,75 (3,19, 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50, 4,96)  <i>Lopinavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,95, 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92, 1,09) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,85, 1,12)	Samtidig administrering rekommenderas inte.
Tipranavir/ritonavir	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Samtidig administrering rekommenderas inte.
<b>ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL MOT HIV – INTEGRASHÄMMARE</b>		
Dolutegravir (50 mg oralt, q.d.)  Tenofoviralfenamid <sup>c</sup> (10 mg oralt, s.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,24 (0,88, 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48)  <i>Tenofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (0,96, 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47)  <i>Dolutegravir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (1,04, 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08) ↔ C <sub>min</sub> 1,05 (0,97, 1,13)	Ingen dosjustering av Vemlidy eller dolutegravir krävs.

Läkemedel uppdelade efter terapiområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. <sup>a,b</sup> Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Rekommendation avseende samtidig administrering med Vemlidy
Raltegravir	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Tenofoviralfenamid ↔ Raltegravir	Ingen dosjustering av Vemlidy eller raltegravir krävs.
<b>ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL MOT HIV – ICKE-NUKLEOSID OMOVÄNT TRANSKRIPTASHÄMMARE</b>		
Efavirenz (600 mg oralt, q.d.)  Tenofoviralfenamid <sup>h</sup> (40 mg oralt, q.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,78 (0,58, 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1,02)  <i>Tenofovir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,75 (0,67, 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C <sub>min</sub> 0,82 (0,75, 0,89)  <i>Förväntat:</i> ↔ Efavirenz	Ingen dosjustering av Vemlidy eller efavirenz krävs.
Nevirapin	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Tenofoviralfenamid ↔ Nevirapin	Ingen dosjustering av Vemlidy eller nevirapin krävs.
Rilpivirin (25 mg oralt, q.d.)  Tenofoviralfenamid (25 mg oralt, q.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,84, 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,09)  <i>Tenofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,02, 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C <sub>min</sub> 1,18 (1,13, 1,23)  <i>Rilpivirin</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,13 (1,04, 1,23)	Ingen dosjustering av Vemlidy eller rilpivirin krävs.
<b>ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL MOT HIV – CCR5-RECEPTORANTAGONISTER</b>		
Maravirok	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Tenofoviralfenamid ↔ Maravirok	Ingen dosjustering av Vemlidy eller maravirok krävs.
<b>VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL</b>		
Johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Samtidig administrering rekommenderas inte.

Läkemedel uppdelade efter terapiområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. <sup>a,b</sup> Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Rekommendation avseende samtidig administrering med Vemlidy
<b>ORALA PREVENTIVMEDEL</b>		
Norgestimät (0,180 mg/0,215 mg/ 0,250 mg oralt, q.d.)  Etinylestradiol (0,025 mg oralt, q.d.)  Tenofoviralafenamid <sup>c</sup> (25 mg oralt, q.d.)	<i>Norelgestromin</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,17 (1,07, 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 1,16 (1,08, 1,24)  <i>Norgestrel</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,02, 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01, 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,11 (1,03, 1,20)  <i>Etinylestradiol</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C <sub>min</sub> 1,02 (0,93, 1,12)	Ingen dosjustering av Vemlidy eller norgestimät/etinylestradiol krävs.

a Alla interaktionsstudier utförs på friska frivilliga.

b Alla nolleffektsgränser ligger mellan 70 % och 143 %.

c Studie utförd på emtricitabin/tenofoviralafenamid som fast doskombinationstablett.

d Ett känsligt CYP3A4-substrat.

e Studie utförd på elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamid som fast doskombinationstablett.

f Studie utförd på emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid som fast doskombinationstablett.

g Den dominerande cirkulerande nukleosida metaboliten av sofosbuvir.

h Studie utförd på tenofoviralafenamid 40 mg och emtricitabin 200 mg.

i Studie utförd med extra voxilaprevir 100 mg för att uppnå voxilaprevirexponering som förväntas hos HCV-infekterade patienter.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av tenofoviralafenamid i gravida kvinnor. En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditeter) tyder dock inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på foster/neonatal toxicitet associerad med användningen av tenofovirdisoproxilfumarat.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3).

Användning av Vemlidy kan övervägas under graviditet om det är nödvändigt.

### Amning

Det är okänt om tenofoviralafenamid utsöndras i bröstmjolk. I djurstudier har det dock visat sig att tenofovir utsöndras i mjölk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av tenofovir på nyfödda/spädbarn.

En risk för de ammade nyfödda barnen/spädbarnen kan inte uteslutas. Därför ska inte Vemlidy användas under amning.

### Fertilitet

Inga data om effekten av Vemlidy på fertilitet hos människa är tillgängliga. Djurstudier tyder inte på att tenofoviralafenamid har några skadliga effekter på fertilitet.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vemlidy har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska informeras om att yrsel har rapporterats vid behandling med Vemlidy.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Bedömningen av biverkningar baseras på sammanslagna säkerhetsuppgifter från två kontrollerade fas 3-studier i vilka 866 HBV-infekterade patienter fick tenofoviralfenamid 25 mg en gång dagligen dubbelblint till och med vecka 96 (medianduration på 104 veckor för exponering för blindat studieläkemedel) samt från erfarenhet efter godkännande för försäljning. De vanligaste förekommande biverkningarna var huvudvärk (12 %), illamående (6 %) och trötthet (6 %). Efter vecka 96 stod patienterna antingen kvar på sin ursprungliga blindade behandling eller fick öppen behandling med Vemlidy. Inga ytterligare biverkningar av Vemlidy identifierades från vecka 96 till och med vecka 120 i den dubbelblinda fasen och i den grupp patienter som fick öppen Vemlidy-behandling (se avsnitt 5.1).

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande läkemedelsbiverkningar har identifierats för tenofoviralfenamid hos patienter med kronisk hepatit B (tabell 2). Biverkningarna redovisas nedan efter organsystem och frekvens, baserat på analys vecka 96. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) eller mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tabell 2: Biverkningar identifierade för tenofoviralfenamid**

<b>Organsystem</b>	
<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Yrsel
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärtor, utspänd buk, flatulens
<i>Lever och gallvägar</i>	
Vanliga	Ökat ALAT
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanliga	Hudutslag, klåda
Mindre vanliga	Angioödem <sup>1</sup> , urtikaria <sup>1</sup>
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Vanliga	Artralgi
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Vanliga	Trötthet

<sup>1</sup> Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för produkter innehållande tenofoviralfenamid.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

## 4.9 Överdoser

Om överdosering sker måste patienten övervakas för tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8).

Behandling av överdosering med Vemlidy består av allmänna understödande åtgärder, däribland övervakning av vitala tecken liksom observation av patientens kliniska status.

Tenofovir elimineras effektivt via hemodialys med en extraktionskoefficient på cirka 54 %. Det är inte känt om tenofovir kan elimineras med peritonealdialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, nukleosid- och nukleotidanaloger; ATC-kod: J05AF13.

#### Verkningsmekanism

Tenofoviralafenamid är en fosfonamidat-prodrug till tenofovir (2'-deoxiadenosinmonofosfat analog). Tenofoviralafenamid tar sig in i primära hepatocyter genom passiv diffusion och via transportörerna för hepatiskt upptag, OATP1B1 och OATP1B3. Tenofoviralafenamid hydrolyseras primärt för att bilda tenofovir via karboxylesteras 1 i primära hepatocyter. Intracellulärt tenofovir fosforyleras följaktligen till den farmakologiskt aktiva metaboliten tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat hämmar HBV-replikation via infogande i virus-DNA av omvänt transkriptas för HBV vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott.

Tenofovir uppvisar aktivitet specifik för hepatit B-virus och humant immunbristvirus (hiv-1 och hiv-2). Tenofovirdifosfat är en svag hämmare av däggdjurs-DNA-polymeras som inkluderar mitokondriellt DNA-polymeras  $\gamma$  och inga bevis föreligger för mitokondriell toxicitet *in vitro* baserat på flera analyser, inklusive mitokondriella DNA-analyser.

#### Antiviral aktivitet

Tenofoviralafenamids antivirala aktivitet utvärderades i HepG2-celler mot en panel av kliniska HBV-isolat som representerar genotyperna A–H. EC<sub>50</sub>-värdena (50 % effektiv koncentration) för tenofoviralafenamid sträckte sig från 34,7 till 134,4 nM med ett totalt medelvärde för EC<sub>50</sub> på 86,6 nM. CC<sub>50</sub> (50 % cytotoxicitetskoncentration) i HepG2-celler var > 44 400 nM.

#### Resistens

I en poolad analys av patienter som fick Vemlidy, utfördes sekvensanalys på parade HBV-isolat vid baslinjen och under behandling för patienter som antingen upplevde ett virologiskt genombrott (två på varandra följande besök med HBV DNA  $\geq$  69 IE/ml efter att ha varit < 69 IE/ml eller 1,0 log<sub>10</sub> eller större ökning av HBV DNA från lägsta värdet) eller patienter med HBV DNA  $\geq$  69 IE/ml vid vecka 96 eller vid tidigt avbrott i eller efter vecka 24. I analyser vid vecka 48 (N = 20) och vecka 96 (N = 72) identifierades inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot Vemlidy i dessa isolat (genotypiska och fenotypiska analyser).

#### *Korsresistens*

Den antivirala aktiviteten för tenofoviralafenamid utvärderades mot en panel av isolat som innehöll mutationer av nukleosida/nukleotida omvänt transkriptashämmare i HepG2-celler. HBV-isolat som uttrycker rtV173L-, rtL180M- och rtM204V/I-substitutioner associerade med resistens mot lamivudin var fortsatt känsliga mot tenofoviralafenamid (< 2-faldig förändring av EC<sub>50</sub>). HBV-isolat som uttrycker rtL180M-, rtM204V- plus rtT184G-, rtS202G- eller rtM250V-substitutioner associerade med resistens mot entecavir var fortsatt känsliga mot tenofoviralafenamid. HBV-isolat som uttrycker enstaka rtA181T-, rtA181V- eller rtN236T-substitutioner associerade med resistens mot adefovir var fortsatt känsliga mot tenofoviralafenamid. Dock uppvisade HBV-isolatet som uttrycker rtA181V plus rtN236T minskad känslighet mot tenofoviralafenamid (3,7-faldig förändring av EC<sub>50</sub>). Den kliniska relevansen för dessa substitutioner är inte känd.

## Kliniska data

Effekt och säkerhet av Vemlidy hos patienter med kronisk hepatit B baseras på 48- och 96-veckors data från två randomiserade dubbelblinda aktivt kontrollerade studier, GS-US-320-0108 ("Studie 108") och GS-US-320-0110 ("Studie 110"). Säkerheten av Vemlidy stöds också av poolade data från patienter i *studierna 108* och *110*, som stod kvar på blindad behandling från vecka 96 till och med vecka 120 och dessutom från patienter i den öppna fasen av *studierna 108* och *110* från vecka 96 till och med vecka 120 (N = 361 stod kvar på Vemlidy; N = 180 bytte från tenofoviridisoproxilfumarat till Vemlidy vid vecka 96).

I *Studie 108* randomiserades HBeAg-negativa behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter med kompenserad leverfunktion i förhållandet 2:1 för att få Vemlidy (25 mg; N = 285) en gång dagligen eller tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg; N = 140) en gång dagligen. Genomsnittsåldern var 46 år, 61 % var män, 72 % var asiater, 25 % var vita och 2 % (8 försökspersoner) var svarta. 24 % respektive 38 % och 31 % hade HBV-genotyp B respektive C och D. 21 % var behandlingserfarna (tidigare behandling med orala antivirala medel, inklusive entecavir (N = 41), lamivudin (N = 42), tenofoviridisoproxilfumarat (N = 21) eller annat (N = 18)). Vid baslinjen var genomsnittlig HBV DNA i plasma 5,8 log<sub>10</sub> IE/ml, genomsnittligt ALAT i serum 94 U/l och 9 % av patienterna hade en anamnes med cirros.

I *Studie 110* randomiserades HBeAg-positiva behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter med kompenserad leverfunktion i förhållandet 2:1 för att få Vemlidy (25 mg; N = 581) en gång dagligen eller tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg; N = 292) en gång dagligen. Genomsnittsåldern var 38 år, 64 % var män, 82 % var asiater, 17 % var vita och < 1 % (5 försökspersoner) var svarta. 17 % respektive 52 % och 23 % hade HBV-genotyp B respektive C och D. 26 % var behandlingserfarna (tidigare behandling med orala antivirala medel, inklusive adefovir (N = 42), entecavir (N = 117), lamivudin (N = 84), telbivudin (N = 25), tenofoviridisoproxilfumarat (N = 70) eller annat (N = 17)). Vid baslinjen var genomsnittlig HBV DNA i plasma 7,6 log<sub>10</sub> IE/ml, genomsnittligt ALAT i serum 120 U/l och 7 % av patienterna hade en anamnes med cirros.

Det primära effektmåttet i båda studierna var andelen patienter med HBV DNA-nivåer i plasma som understeg 29 IE/ml vid vecka 48. Vemlidy uppfyllde kriterierna för "non-inferiority" då HBV DNA på under 29 IE/ml uppnåddes vid jämförelse med tenofoviridisoproxilfumarat. Behandlingsresultaten från *Studie 108* och *Studie 110* till och med vecka 48 presenteras i tabell 3 och tabell 4.

**Tabell 3: Effektparametrar för HBV DNA vecka 48<sup>a</sup>**

	<i>Studie 108</i> (HBeAg-negativa)		<i>Studie 110</i> (HBeAg-positiva)	
	Vemlidy (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy (N = 581)	TDF (N = 292)
<b>HBV DNA &lt; 29 IE/ml</b>	94 %	93 %	64 %	67 %
Behandlingsskillnad <sup>b</sup>	1,8 % (95 % KI = -3,6 % till 7,2 %)		-3,6 % (95 % KI = -9,8 % till 2,6 %)	
<b>HBV DNA ≥ 29 IE/ml</b>	2 %	3 %	31 %	30 %
<b>HBV DNA vid baslinjen</b> < 7 log <sub>10</sub> IU/mL ≥ 7 log <sub>10</sub> IU/mL	96 % (221/230) 85 % (47/55)	92 % (107/116) 96 % (23/24)	Ej rel.	Ej rel.
<b>HBV DNA vid baslinjen</b> < 8 log <sub>10</sub> IU/mL ≥ 8 log <sub>10</sub> IU/mL	Ej rel.	Ej rel.	82 % (254/309) 43 % (117/272)	82 % (123/150) 51 % (72/142)
Nukleosidnaiva <sup>c</sup> Nukleosiderfarna	94 % (212/225) 93 % (56/60)	93 % (102/110) 93 % (28/30)	68 % (302/444) 50 % (69/137)	70 % (156/223) 57 % (39/69)
<b>Inga virologiska data vecka 48</b>	4 %	4 %	5 %	3 %
Avbruten behandling med studieläkemedel till följd av bristande effekt	0	0	< 1 %	0
Avbruten behandling med studieläkemedel till följd av	1 %	1 %	1 %	1 %

	<b>Studie 108 (HBeAg-negativa)</b>		<b>Studie 110 (HBeAg-positiva)</b>	
	<b>Vemlidy</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>Vemlidy</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
biverkningar eller dödsfall				
Avbruten behandling med studieläkemedel till följd av andra orsaker <sup>d</sup>	2 %	3 %	3 %	2 %
Saknade data under fönster men på studieläkemedel	< 1 %	1 %	< 1 %	0

Ej rel. = Ej relevant

TDF = tenofovirdisoproxilfumarat

a Saknas = felanalys.

b Justerat efter HBV DNA-kategorier i plasma vid baslinje och statusstrata för oral antiviral behandling.

c Behandlingsnaiva försökspersoner fick < 12 veckor med oral antiviral behandling med någon nukleosid eller nukleotidanalog inklusive tenofovirdisoproxilfumarat eller tenofoviralafenamid.

d Inkluderar patienter som avbröt behandlingen av andra orsaker än biverkningar, dödsfall eller bristande effekt, t.ex. drog tillbaka sitt medgivande, fullföljde inte studien osv.

**Tabell 4: Ytterligare effektparametrar vecka 48<sup>a</sup>**

	<b>Studie 108 (HBeAg-negativa)</b>		<b>Studie 110 (HBeAg-positiva)</b>	
	<b>Vemlidy</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>Vemlidy</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>ALAT</b>				
Normaliserat ALAT (centrallaboratorium) <sup>b</sup>	83 %	75 %	72 %	67 %
Normaliserat ALAT (AASLD) <sup>c</sup>	50 %	32 %	45 %	36 %
<b>Serologi</b>				
HBeAg-förlust/serokonversion <sup>d</sup>	Ej rel.	Ej rel.	14 %/10 %	12 %/8 %
HBsAg-förlust/serokonversion	0/0	0/0	1 %/1 %	< 1 %/0

Ej rel. = Ej relevant

TDF = tenofovirdisoproxilfumarat

a Saknas = felanalys.

b Den population som användes för analys av ALAT-normalisering inkluderade bara patienter med ALAT över den övre normalgränsen (ULN) för centrallaboratorieintervallet vid baslinjen. Centrallaboratorie-ULN för ALAT är ≤ 43 U/L för män i åldern 18 till < 69 år och ≤ 35 U/L för män ≥ 69 år, respektive ≤ 34 U/L för kvinnor 18 till < 69 år och ≤ 32 U/L för kvinnor ≥ 69 år.

c Den population som användes för analys av ALAT-normalisering inkluderade bara patienter med ALAT över den övre normalgränsen (ULN) för American Association of the Studie of Liver Diseases (AASLD) kriterier (> 30 U/L för män och > 19 U/L för kvinnor) vid baslinjen.

d Den population som användes för serologianalys inkluderade bara patienter med statusen antigen- (HBeAg-) positiv och antikropps- (HBeAb-) negativ eller saknas vid baslinjen.

#### *Erfarenhet efter 48 veckor i Studie 108 och Studie 110*

I vecka 96 kvarstod såväl viral suppression som biokemiska och serologiska responser vid fortsatt behandling med tenofoviralafenamid (se tabell 5).

**Tabell 5: HBV DNA och ytterligare effektparametrar vecka 96<sup>a</sup>**

	<b>Studie 108 (HBeAg-negativa)</b>		<b>Studie 110 (HBeAg-positiva)</b>	
	<b>Vemlidy</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>Vemlidy</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>HBV DNA &lt; 29 IU/ml</b>	90 %	91 %	73 %	75 %
<b>HBV DNA vid baslinjen</b>				
< 7 log <sub>10</sub> IU/mL	90 % (207/230)	91 % (105/116)	Ej rel.	Ej rel.
≥ 7 log <sub>10</sub> IU/mL	91 % (50/55)	92 % (22/24)		
<b>HBV DNA vid baslinjen</b>				
< 8 log <sub>10</sub> IU/mL	Ej rel.	Ej rel.	84 % (260/309)	81 % (121/150)
≥ 8 log <sub>10</sub> IU/mL			60 % (163/272)	68 % (97/142)
Nukleosidnaiva <sup>b</sup>	90 % (203/225)	92 % (101/110)	75 % (331/444)	75 % (168/223)
Nukleosiderfarna	90 % (54/60)	87 % (26/30)	67 % (92/137)	72 % (50/69)
<b>ALAT</b>				
Normaliserat ALAT	81 %	71 %	75 %	68 %

	<b>Studie 108 (HBeAg-negativa)</b>		<b>Studie 110 (HBeAg-positiva)</b>	
	<b>Vemlidy</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>Vemlidy</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
(centrallab.) <sup>c</sup> Normaliserat ALAT (AASLD) <sup>d</sup>	50 %	40 %	52 %	42 %
<b>Serologi</b> HBeAg- förlust/serokonversion <sup>e</sup>	Ej rel.	Ej rel.	22 %/18 %	18 %/12 %
HBsAg-förlust/serokonversion	<1 %/ <1 %	0/0	1 %/1 %	1 %/0

Ej rel. = Ej relevant

TDF = tenofoviridisoproxilfumarat

a Saknas = felanalys.

b Behandlingsnaiva försökspersoner fick < 12 veckor med oral antiviral behandling med någon nukleosid eller nukleotidanalog inklusive tenofoviridisoproxilfumarat eller tenofoviralfenamid.

c Den population som användes för analys av ALAT-normalisering inkluderade bara patienter med ALAT över ULN för centrallaboratorieintervallet vid baslinjen. Centrallaboratorie-ULN för ALAT är ≤ 43 U/L för män i åldern 18 till < 69 år och ≤ 35 U/L för män ≥ 69 år, respektive ≤ 34 U/L för kvinnor 18 till < 69 år och ≤ 32 U/L för kvinnor ≥ 69 år.

d Den population som användes för analys av ALAT-normalisering inkluderade bara patienter med ALAT över ULN för AASLD-kriterier (> 30 U/l för män och > 19 U/l för kvinnor) vid baslinjen.

e Den population som användes för serologianalys inkluderade bara patienter med statusen antigen- (HBeAg-) positiv och antikropp- (HBeAb-) negativ eller saknas vid baslinjen.

#### *Förändringar i mätningar av bentäthet*

I båda studierna associerades tenofoviralfenamid med mindre genomsnittliga procentuella minskningar av bentätheten (BMD; enligt mätningar med dubbelenergi-röntgenabsorptiometri [DXA] av höft och ländrygg) jämfört med tenofoviridisoproxilfumarat efter 96 veckors behandling.

Hos patienter som stod kvar på blindad behandling efter vecka 96 var den procentuella förändringen i BMD i varje grupp vid vecka 120 likartad den procentuella förändringen vid vecka 96. I den öppna fasen i båda studierna var den genomsnittliga, procentuella förändringen i BMD från vecka 96 till vecka 120 hos patienter som stod kvar på Vemlidy +0,6 % i ländryggen och 0 % i total höft, jämfört med +1,7 % i ländryggen och +0,6 % i total höft för de patienter som bytte från tenofoviridisoproxilfumarat till Vemlidy vid vecka 96.

#### *Förändringar i mätningar av njurfunktion*

I båda studierna associerades tenofoviralfenamid med mindre förändringar av njursäkerhetsparametrarna (mindre minskningar i median av uppskattat CrCl enligt Cockcroft-Gault och mindre procentuella ökningarna i median av förhållandet mellan retinolbindande protein i urin och kreatinin och mellan beta-2-mikroglobulin i urin och kreatinin) jämfört med tenofoviridisoproxilfumarat efter 96 veckors behandling (se även avsnitt 4.4).

Hos patienter som stod kvar på blindad behandling efter vecka 96 i *studierna 108* och *110*, var förändringarna från baslinjen av renala laboratorieparametervärden i varje grupp vid vecka 120 likartade den procentuella förändringen vid vecka 96. I den öppna fasen av *studierna 108* och *110* var den genomsnittliga (± SD) förändringen i serumkreatinin -0,002 (0,10) mg/dl från vecka 96 till vecka 120 hos de patienter som stod kvar på Vemlidy, jämfört med -0,008 (0,09) mg/dl hos de patienter som bytte från tenofoviridisoproxilfumarat till Vemlidy vid vecka 96. I den öppna fasen var den genomsnittliga förändringen i eGFR -0,6 ml/min från vecka 96 till vecka 120 hos patienter som stod kvar på Vemlidy, jämfört med +1,8 ml/min hos patienter som bytte från tenofoviridisoproxilfumarat till Vemlidy vid vecka 96.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Vemlidy för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av kronisk hepatit B (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2 och 5.2).



## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter oral administrering av Vemlidy under fastande tillstånd till vuxna patienter med kronisk hepatit B observerades maximal plasmakoncentration av tenofoviralafenamid cirka 0,48 timmar efter dosering. Baserat på en populationsfarmakokinetisk fas 3-analys av försökspersoner med kronisk hepatit B var det genomsnittliga medelvärdet för AUC<sub>0-24</sub> vid steady state för tenofoviralafenamid (N = 698) och tenofovir (N = 856) 0,22 µg•tim/ml respektive 0,32 µg•tim/ml. C<sub>max</sub> vid steady state för tenofoviralafenamid och tenofovir var 0,18 respektive 0,02 µg/ml. I förhållande till fastande tillstånd ledde administrering av en enkeldos av Vemlidy med en måltid med hög fetthalt till en ökning på 65 % av tenofoviralafenamidexponeringen.

### Distribution

Bindningen av tenofoviralafenamid till humana plasmaproteiner i prover insamlade under kliniska studier var cirka 80 %. Bindningen av tenofovir till humana plasmaproteiner understiger 0,7 % och är oberoende av koncentration i intervallet 0,01–25 µg/ml.

### Metabolism

Metabolism är en väsentlig elimineringsväg för tenofoviralafenamid hos människa och står för > 80 % av en oral dos. *In vitro*-studier har visat att tenofoviralafenamid metaboliseras till tenofovir (huvudsaklig metabolit) av karboxylesteras-1 i hepatocyter och av cathepsin A i perifera mononukleära blodkroppar (PBMC) och makrofager. Tenofoviralafenamid hydrolyseras *in vivo* i celler för att bilda tenofovir (huvudsaklig metabolit) som fosforyleras till den aktiva metaboliten tenofovirdifosfat.

Tenofoviralafenamid metaboliseras inte *in vitro* av CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralafenamid metaboliseras minimalt av CYP3A4.

### Eliminering

Utsöndring via njurarna av intakt tenofoviralafenamid är en mindre väg då < 1 % av dosen elimineras i urinen. Tenofoviralafenamid elimineras främst vid metabolism till tenofovir. Medianvärdet för halveringstiden i plasma för tenofoviralafenamid och tenofovir är 0,51 respektive 32,37 timmar. Tenofovir elimineras från kroppen via njurarna, både via glomerulär filtrering och via aktiv tubulär sekretion.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Tenofoviralafenamidexponeringar är dosproportionella i dosintervallet 8 till 125 mg.

### Farmakokinetik hos särskilda populationer

#### *Ålder, kön och etnicitet*

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken till följd av ålder eller etnicitet har identifierats. Skillnader i farmakokinetiken till följd av kön betraktades inte som kliniskt relevanta.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion är de totala koncentrationerna av tenofoviralafenamid och tenofovir i plasma lägre än vad som kan observeras hos försökspersoner med normal leverfunktion. Vid korrigering för proteinbindning liknar de obundna (fria) koncentrationerna av tenofoviralafenamid i plasma varandra hos försökspersoner med gravt nedsatt leverfunktion och försökspersoner med normal leverfunktion.

### *Nedsatt njurfunktion*

Inga kliniska relevanta skillnader i farmakokinetiken för tenofoviralfenamid och tenofovir observerades mellan friska försökspersoner och försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion (uppskattat CrCl > 15, men < 30 ml/min) i studier på tenofoviralfenamid.

### *Pediatrik population*

Farmakokinetiken för tenofoviralfenamid och tenofovir utvärderas hos hiv-1-infekterade, behandlingsnaiva ungdomar som fick tenofoviralfenamid (10 mg) med elvitegravir, kobicistat och emtricitabin som en fast doskombinationstablett (E/C/F/TAF; Genvoya). Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för tenofoviralfenamid eller tenofovir mellan unga och vuxna hiv-1-infekterade försökspersoner observerades.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska studier på råttor och hundar har visat att skelett och njurar är de primära målorganen för toxicitet. Toxisk påverkan på skelettet observerades som minskad bentäthet hos råttor och hundar vid exponering för tenofovir som var minst fyra gånger större än vad som förväntas efter administrering av tenofoviralfenamid. En minimal infiltration av histiocyter återfanns i ögat på hundar vid exponering för tenofoviralfenamid och tenofovir som var cirka 4 respektive 17 gånger större än vad som förväntas efter administrering av tenofoviralfenamid.

Tenofoviralfenamid var varken mutagent eller klastogent i konventionella gentoxiska analyser.

Då det föreligger en lägre exponering för tenofovir hos råttor och möss efter administration av tenofoviralfenamid jämfört med tenofovirdisoproxilfumarat utfördes karcinogenicitetsstudier och en peri-postnatal studie på råttor bara på tenofovirdisoproxilfumarat. Inga särskilda risker för människor framkom under de konventionella studierna rörande den karcinogena potentialen för tenofovirdisoproxil (som fumarat) och toxicitet för reproduktion och utveckling för tenofovirdisoproxil (som fumarat) eller tenofoviralfenamid. Studier på reproduktionstoxikologiska effekter hos råttor och kaniner visade inga effekter på parametrar rörande parning, fertilitet, graviditet eller foster. Tenofovirdisoproxilfumarat minskade dock viabilitet och vikt hos avkomman i peri-postnatala toxicitetsstudier vid doser som var toxiska för moderdjuret. En långtidsstudie på oral karcinogenicitet hos möss visade en låg förekomst av duodenala tumörer, vilka ansågs sannolikt vara relaterade till höga lokala koncentrationer i magtarmkanalen vid en hög dos på 600 mg/kg/dag. Mekanismen bakom tumörbildning hos möss och den potentiella relevansen för människor är okända.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa (E460(i))  
Kroskarmellosnatrium (E468)  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol (E1521)  
Talk (E553b)  
Gul järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

4 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vemlidy-tabletter tillhandahålls i burkar av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande lock av polypropen och aluminiumfolieförsegling. Alla burkar innehåller polyestervadd och torkmedel i form av kiselgel.

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga: ytterkartonger innehållande 1 burk med 30 filmdragerade tabletter och ytterkartonger innehållande 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 09 januari 2017

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**MÄRKNING PÅ BURK OCH KARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Vemlidy 25 mg filmdragerade tabletter  
tenofoviralfenamid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 filmdragerad tablett innehåller tenofoviralfenamidfumarat (motsvarande 25 mg  
tenofoviralfenamid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter.

90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

Svälj inte torkmedlet.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1154/001 30 filmdragerade tabletter  
EU/1/16/1154/002 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Vemlidy [endast yttre förpackning]

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

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

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### Vemlidy 25 mg filmdragerade tabletter tenofoviralfenamid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Vemlidy är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Vemlidy
3. Hur du tar Vemlidy
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vemlidy ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Vemlidy är och vad det används för

Vemlidy innehåller den aktiva substansen *tenofoviralfenamid*. Detta är ett läkemedel mot virusinfektion (*antiviralt läkemedel*) som även kallas *omvänt transkriptashämmare av nukleotidtyp (NtRTI)*.

Vemlidy används för att **behandla kronisk (långvarig) hepatit B** hos vuxna och ungdomar från 12 år som väger minst 35 kg. Hepatit B är en infektion som påverkar levern och orsakas av hepatit B-viruset. Hos patienter med hepatit B kontrollerar Vemlidy infektionen genom att förhindra viruset från att föröka sig.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar Vemlidy

##### Ta inte Vemlidy

- **om du är allergisk** mot tenofoviralfenamid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

→ Om detta gäller dig, **ta inte Vemlidy och tala om det för läkare omedelbart.**

##### Varningar och försiktighet

- **Var noga med att inte sprida din hepatit B till andra.** Medan du tar detta läkemedel kan du fortfarande smitta andra personer. Vemlidy minskar inte risken för att överföra hepatit B till andra via sexuell kontakt eller blodsmitta. Du måste fortsätta vidta försiktighetsåtgärder för att undvika detta. Diskutera med läkare vilka försiktighetsåtgärder som krävs för att undvika att smitta andra.

- **Tala om för läkare om du har en leversjukdom.** Patienter med leversjukdom som behandlas för hepatit B med läkemedel mot virussjukdom (antivirala läkemedel) löper högre risk för svåra och potentiellt livshotande leverkomplikationer. Din läkare kan behöva genomföra blodprover för att kontrollera leverfunktionen.
- **Tala med läkare eller apotekspersonal om du har en njursjukdom eller om tester har påvisat att du har problem med njurarna.** Före behandlingsstart och under behandlingen kan läkare beställa blodprover för att kontrollera hur dina njurar fungerar.
- **Tala med läkare om du även har hepatit C eller D.** Vemlidy har inte testats på patienter som har både hepatit C eller D och hepatit B.
- **Tala med läkare om du även har hiv.** Om du är osäker på om du har hiv ska läkare erbjuda dig ett hiv-test innan du börjar ta Vemlidy mot hepatit B.

→ Om något av detta passar in på dig, **tala med läkare innan du tar Vemlidy.**

### Barn och ungdomar

**Ge inte detta läkemedel till barn under 12 år eller barn som väger mindre än 35 kg.** Vemlidy har inte testats på barn yngre än 12 år eller barn som väger mindre än 35 kg.

### Andra läkemedel och Vemlidy

**Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.** Vemlidy kan påverka och påverkas av andra läkemedel. Det kan resultera i att mängderna av Vemlidy eller andra läkemedel i blodet förändras. Detta kan göra att dina läkemedel inte fungerar på rätt sätt eller att eventuella biverkningar förvärras.

### Läkemedel som används för behandling av hepatit B-infektion

Ta inte Vemlidy med andra läkemedel som innehåller:

- **tenofoviralfenamid**
- **tenofovirdisoproxilfumarat**
- **adefovirdipivoxil**

### Andra typer av läkemedel

Tala med läkare om du tar:

- **antibiotika** som används för att behandla bakterieinfektioner, inklusive tuberkulos, som innehåller:
  - rifabutin, rifampicin eller rifapentin
- **läkemedel mot virusinfektion som används för att behandla hiv**, som:
  - ritonavir eller kobicistatbostrat darunavir, lopinavir eller atazanavir
- **kramplösande läkemedel** som används för att behandla epilepsi, som:
  - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital eller fenytoin
- **växtbaserade läkemedel** som används vid lätt nedstämdhet och lindrig oro, som innehåller:
  - johannesört (*Hypericum perforatum*)
- **läkemedel mot svamp** som används för att behandla svampinfektioner, som innehåller:
  - ketokonazol eller itrakonazol

→ **Tala om för läkare om du tar dessa eller några andra läkemedel.**

## Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

- **Vidta åtgärder för att undvika att bli gravid** under behandling med Vemlidy. Du måste använda ett effektivt preventivmedel. Tala omedelbart om för läkare om du blir gravid.
- **Amma inte under behandling med Vemlidy.** Rekommendationen är att inte amma för att undvika att överföra tenofoviralfenamid eller tenofovir till barnet via bröstmjölken.

## Körförmåga och användning av maskiner

Vemlidy kan orsaka yrsel. Om du känner dig yr när du tar Vemlidy ska du inte köra och inte använda verktyg eller maskiner.

## Vemlidy innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

## 3. Hur du tar Vemlidy

**Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar.** Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är **en tablett en gång dagligen tillsammans med mat.** Behandlingen ska fortsätta så länge som läkaren talar om för dig. Vanligtvis är detta minst 6–12 månader och kan vara flera år.

### Om du har tagit för stor mängd av Vemlidy

Om du av misstag tar mer än rekommenderad dos av Vemlidy kan du löpa ökad risk för eventuella biverkningar av läkemedlet (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*).

Kontakta omedelbart läkare eller närmaste akutmottagning för att få råd. Ta med dig burken med tablettorna så att du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

### Om du har glömt att ta Vemlidy

Det är viktigt att du inte missar en dos av Vemlidy. Om du missar en dos, räkna ut hur lång tid det var sedan du tog en dos senast.

- **Om det har gått mindre än 18 timmar** sedan tidpunkten då du vanligtvis tar Vemlidy, ta dosen så snart som möjligt och ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- **Om det har gått mer än 18 timmar** sedan tidpunkten då du vanligtvis tar Vemlidy, ska du inte ta den missade dosen. Vänta och ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten. **Ta inte dubbel dos** för att kompensera för glömd tablett.

**Om du kräks inom mindre än 1 timme efter att du har tagit Vemlidy,** ta en ny tablett. Du behöver inte ta en ny tablett om du kräks efter mer än 1 timme efter att du har tagit Vemlidy.

## Om du slutar att ta Vemlidy

**Sluta inte att ta Vemlidy utan att rådfråga läkare.** Om du upphör med behandlingen med Vemlidy kan din hepatit B förvärras. Hos vissa patienter med långt framskriden leversjukdom eller skrumplever (cirros) kan detta vara livshotande. Om du slutar ta Vemlidy måste du genomgå regelbundna hälsokontroller och blodprover under flera månader för att kontrollera hepatit B-infektionen.

- **Tala med läkare** innan du slutar ta Vemlidy, oavsett orsak, särskilt om du upplever biverkningar eller har en annan sjukdom.
- **Tala omedelbart om för läkare** om nya eller ovanliga symtom uppkommer när du upphör med behandlingen, särskilt symtom som du associerar med hepatit B-infektion.
- **Tala med läkare** innan du på nytt börjar ta Vemlidy-tabletter.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### Mycket vanliga

*(kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)*

- Huvudvärk

### Vanliga

*(kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)*

- Diarré
- Kräkningar
- Illamående
- Yrsel
- Magsmärta
- Ledsmärta (*artralgi*)
- Utslag
- Klåda
- Känsla av uppsvälldhet
- Gaser (*flatulens*)
- Trötthetskänsla

### Mindre vanliga

*(kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)*

- Svullnad i ansiktet, läpparna, tungan eller halsen (*angioödem*)
- Nässelfeber (*urtikaria*)

*Blodprover kan också visa:*

- Förhöjd nivå av ett leverenzym (ALAT) i blodet

➔ **Tala om för läkare om någon av dessa biverkningar blir allvarlig.**

## Rapportering av biverkningar

**Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal.** Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det**

nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Vemlidy ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är *tenofoviralfenamid*. Varje filmdragerad Vemlidy-tablett innehåller tenofoviralfenamidfumarat som motsvarar 25 mg tenofoviralfenamid.

### Övriga innehållsämnen är

*Tablettkärna:*

Laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa (E460(i)), kroskarmellosnatrium (E468), magnesiumstearat (E470b).

*Filmdragering:*

Polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), makrogol (E1521), talk (E553b), gul järnoxid (E172).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Vemlidy filmdragerade tablett är gula, runda, tryckta (eller märkta) med "GSI" på en sida av tablett och "25" på den andra sidan av tablett. Vemlidy levereras i burkar om 30 tablett (med torkmedel av kiselgel som måste vara kvar i burken för att skydda tablett). Torkmedlet av kiselgel förvaras i en separat påse eller behållare och får inte sväljas.

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga: ytterkartonger innehållande 1 burk med 30 filmdragerade tablett och ytterkartonger innehållande 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tablett. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

### Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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



**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.