

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vemlidy 25 mg filmdrasjerte tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 25 mg tenofoviralfenamid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 95 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Gule, runde, filmdrasjerte tabletter, 8 mm i diameter, merket "GSI" på én side av tablett og "25" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Vemlidy er indisert til behandling av kronisk hepatitt B (KHB) hos voksne og pediatriske pasienter fra 6 år som veier minst 25 kg (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres av en lege med erfaring i behandling av KHB.

Dosering

Voksne og pediatriske pasienter fra 6 år som veier minst 25 kg: én tablett én gang daglig.

Behandlingsseponering

Seponering av behandlingen kan vurderes som følger (se pkt. 4.4):

- Hos HBeAg-positive pasienter uten cirrhose skal behandling administreres i minst 6–12 måneder etter at HBe-serokonversjon (HBeAg-tap og HBV-DNA-tap med anti-HBe-deteksjon) er bekreftet, eller frem til HBs-serokonversjon eller tap av effekt (se pkt. 4.4). Regelmessig reevaluering er anbefalt etter behandlingsseponering for å påvise virologisk tilbakefall.
- Hos HBeAg-negative pasienter uten cirrhose skal behandlingen administreres minst frem til HBs-serokonversjon eller holdepunkter for tap av effekt. Ved langsiktig behandling i over to år, er regelmessig reevaluering anbefalt for å bekrefte at det fremdeles er gunstig for pasienten å fortsette med den valgte behandlingen.

Utelatt dose

Hvis en dose utelates, og det er under 18 timer siden den normalt skulle bli tatt, skal pasienten ta dette legemidlet så snart som mulig, og deretter gjenoppta doseringsregimet som normalt. Hvis det er over

18 timer siden dosen normalt skulle bli tatt, skal pasienten ikke ta den utelatte dosen, men gjenoppta doseringsregimet som normalt.

Hvis pasienten kaster opp innen én time etter behandlingen, skal pasienten ta en ny tablett. Hvis pasienten kaster opp over én time etter behandlingen, trenger pasienten ikke å ta en ny tablett.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering av dette legemidlet er nødvendig hos pasienter fra 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av dette legemidlet er nødvendig hos voksne eller ungdom (minst 12 år gamle med kroppsvekt på minst 35 kg) med estimert kreatininclearance (CrCl) ≥ 15 ml/minutt eller hos pasienter med CrCl < 15 ml/minutt som får hemodialyse.

På dager med hemodialyse skal dette legemidlet administreres etter fullført hemodialysebehandling (se pkt. 5.2).

Ingen doseringsanbefalinger kan gis for pasienter med CrCl < 15 ml/minutt som ikke får hemodialyse (se pkt. 4.4).

Det finnes ingen tilgjengelige data for å gi doseringsanbefalinger for barn under 12 år med en kroppsvekt på mindre enn 35 kg og nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av dette legemidlet er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Vemlidy hos barn under 6 år eller med kroppsvekt på < 25 kg har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk. Vemlidy filmdrasjerte tabletter bør tas med mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overføring av hepatitt B-virus (HBV)

Pasienter skal informeres om at dette legemidlet ikke forhindrer risikoen for å overføre HBV til andre personer gjennom seksuell kontakt eller kontaminert blod. Det må fortsatt tas relevante forsiktighetsregler.

Pasienter med dekompensert leversykdom

Det finnes begrensede data på sikkerheten og effekten til tenofovirafenamid hos HBV-smittede pasienter med dekompensert leversykdom som har en Child Pugh Turcotte (CPT)-skår > 9 (dvs. klasse C). Disse pasientene kan ha høyere risiko for alvorlige hepatiske eller renale bivirkninger. Parametere for leveren/galleveiene og nyrene skal derfor overvåkes nøye i denne pasientpopulasjonen (se pkt. 5.2).

Forverring av hepatitt

Utbrudd ved behandling

Spontane forverringar ved KHB er relativt vanleg, og er karakterisert av forbigående økningar i serumalaninaminotransferase (ALAT). Etter initiert antiviral behandling kan serum-ALAT øke hos enkelte pasienter. Hos pasienter med kompensert leversykdom, ledsages disse økningene i serum-ALAT som regel ikke av en økning i serumbilirubinkonsentrasjoner eller hepatisk dekompensasjon. Pasienter med cirrhose kan ha høyere risiko for hepatisk dekompensasjon etter forverring av hepatitt, og skal derfor overvåkes nøye under behandling.

Utbrudd etter behandlingsseponering

Akutt forverring av hepatitt er rapportert hos pasienter som har seponert behandling mot KHB, som regel forbundet med økte HBV-DNA-nivåer i plasma. De fleste tilfeller er selvbegrensende, men alvorlig forverring, deriblant fatale utfall, kan forekomme etter seponering av behandling mot KHB. Leverfunksjonen skal overvåkes ved gjentatte intervaller, med både klinisk og laboratoriebasert oppfølging i minst 6 måneder etter seponering av behandling mot KHB. I egnede tilfeller kan det være nødvendig å gjenoppta KHB-behandlingen.

Hos pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose er det ikke anbefalt å seponere behandlingen, siden forverret hepatitt etter behandlingen kan føre til hepatisk dekompensasjon. Oppblussing av leversymptomer er spesielt alvorlige, og av og til fatale hos pasienter med dekompensert leversykdom.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med kreatininclearance <30 ml/minutt

Bruk av tenofoviralfenamid én gang daglig hos pasienter med CrCl ≥ 15 ml/minutt og <30 ml/minutt er basert på data fra uke 96 på effekt og sikkerhet ved bytte fra et annet antiviralt regime til tenofoviralfenamid i en åpen klinisk studie av virologisk suppresserte HBV-smittede pasienter (se pkt. 4.8 og 5.1). Det finnes svært begrensede data på sikkerheten og effekten til tenofoviralfenamid hos HBV-smittede pasienter med CrCl < 15 ml/minutt på kronisk hemodialyse (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

Bruk av dette legemidlet er ikke anbefalt hos pasienter med CrCl <15 ml/minutt som ikke får hemodialyse (se pkt. 4.2).

Nefrotoksisitet

Etter markedsføring er tilfeller av nedsatt nyrefunksjon, inkludert akutt nyresvikt og proksimal renal tubulopati, rapportert med legemidler som inneholder tenofoviralfenamid. Mulig risiko for nefrotoksisitet som følge av kronisk eksponering for lave nivåer av tenofovir grunnet dosering med tenofoviralfenamid, kan ikke utelukkes (se pkt. 5.3).

Det anbefales at nyrefunksjonen evalueres hos alle pasienter før, eller når man initierer, behandling med dette legemidlet, og at den også overvåkes under behandling hos alle pasienter, etter klinisk behov. Seponering av dette legemidlet bør vurderes hos pasienter som utvikler klinisk signifikant nedsatt nyrefunksjon, eller ved tegn på proksimal renal tubulopati.

Pasienter med samtidig infeksjon av HBV- og hepatitt C- eller D-virus

Det finnes ingen data angående sikkerhet og effekt av tenofoviralfenamid hos pasienter med samtidig infeksjon av hepatitt C (HCV)- eller D (HDV)-virus. Veiledning for samtidig administrasjon i behandling av HCV skal følges (se pkt. 4.5).

Samtidig infeksjon av HBV og humant immunsviktvirus (hiv)

Testing av hiv-antistoff skal tilbys til alle HBV-smittede pasienter med ukjent hiv-1-infeksjonsstatus før man initierer behandling med dette legemidlet. Hos pasienter som samtidig er infisert med HBV og hiv, bør Vemlidy gis samtidig med andre antiretrovirale legemidler for å sikre at pasienten får et passende regime for behandling av hiv (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon med andre legemidler

Dette legemidlet skal ikke administreres samtidig med legemidler som inneholder tenofoviralfenamid, tenofoviridisoprosil eller adefovirdipivoksil.

Samtidig administrasjon av dette legemidlet med enkelte antikonvulsiva (f.eks. karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital og fenytoin), antimykobakterielle midler (f.eks. rifampicin, rifabutin og rifapentin) eller johannesurt, som samtlige er induktorer av P-glykoprotein (P-gp), og kan redusere plasmakonsentrasjonene av tenofoviralfenamid, er ikke anbefalt.

Samtidig administrasjon av dette legemidlet og sterke hemmere av P-gp (f.eks. itrakonazol og ketokonazol) kan øke plasmakonsentrasjoner av tenofoviralfenamid, og er ikke anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Reduksjon i benmineraltetthet ($BMD \geq 4\%$) i korsryggen og i hele kroppen er rapportert hos enkelte pediatriske pasienter fra 6 år som veide minst 25 kg, og som fikk tenofoviralfenamid i 48 uker (se pkt. 4.8 og 5.1). De langsiktige effektene av endringer i BMD på ben i vekst, inkludert risiko for fraktur, er usikre. Det anbefales å bruke en tverrfaglig tilnærming for å beslutte egnet overvåking under behandling.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Dette legemidlet skal ikke administreres samtidig med legemidler som inneholder tenofoviridisoprosil, tenofoviralfenamid eller adefovirdipivoksil.

Legemidler som kan påvirke tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid transporteres av P-gp og brystkreftresistensprotein (BCRP). Legemidler som er P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt), forventes å redusere plasmakonsentrasjoner av tenofoviralfenamid, hvilket kan føre til tap av terapeutisk effekt av Vemlidy. Samtidig administrasjon av slike legemidler og tenofoviralfenamid er ikke anbefalt.

Samtidig administrasjon av tenofoviralfenamid og legemidler som hemmer P-gp og BCRP, kan øke plasmakonsentrasjoner av tenofoviralfenamid. Samtidig administrasjon av sterke hemmere av P-gp og tenofoviralfenamid er ikke anbefalt.

Tenofoviralfenamid er et substrat for OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*. Distribusjonen av tenofoviralfenamid i kroppen kan påvirkes av aktiviteten til OATP1B1 og/eller OATP1B3.

Effekten av tenofoviralfenamid på andre legemidler

Tenofoviralfenamid er ikke en hemmer av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vitro*. Det er ikke en hemmer eller induktor av CYP3A *in vivo*.

Tenofoviralfenamid er ikke en hemmer av human uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vitro*. Det er ikke kjent om tenofoviralfenamid er en hemmer av andre UGT-enzymmer.

Informasjon om legemiddelinteraksjoner for Vemlidy og potensielle samtidige legemidler er oppsummert i tabell 1 nedenfor (økning er angitt som “↑”, reduksjon som “↓”, ingen endring som “↔”; to ganger daglig som “b.i.d.”, enkeltdose som “s.d.”, én gang daglig som “q.d.”). De angitte legemiddelinteraksjonene er basert på studier utført med tenofoviralfenamid, eller er potensielle legemiddelinteraksjoner som kan forekomme med Vemlidy.

Tabell 1: Interaksjoner mellom Vemlidy og andre legemidler

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekter på legemiddelnivåer. ^{a,b} Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedrørende samtidig administrasjon med Vemlidy
ANTIKONVULSIVA		
Karbamazepin (300 mg oralt, b.i.d.) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oralt, s.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↓ C _{max} 0,43 (0,36, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,70 (0,65, 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74, 0,81)	Samtidig administrasjon er ikke anbefalt.
Okskarbazepin Fenobarbital	Interaksjon ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Samtidig administrasjon er ikke anbefalt.
Fenytoin	Interaksjon ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Samtidig administrasjon er ikke anbefalt.
Midazolam ^d (2,5 mg oralt, s.d.) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oralt, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,92, 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04, 1,23)	Ingen dosejustering av midazolam (administrert oralt eller intravenøst) er nødvendig.
Midazolam ^d (1 mg intravenøst, s.d.) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oralt, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg oralt, s.d.) Tenofoviralfenamid ^c (10 mg oralt, q.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C _{min} 1,01 (0,99, 1,03)	Ingen dosejustering av Vemlidy eller sertralin er nødvendig.
Sertralin (50 mg oralt, s.d.) Tenofoviralfenamid ^c (10 mg oralt, q.d.)	<i>Sertralin</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,94, 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77, 1,13)	

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekter på legemiddelnivåer. ^{a,b} Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedrørende samtidig administrasjon med Vemlidy
ANTIMYKOTIKA		
Itrakonazol Ketokonazol	Interaksjon ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↑ Tenofoviralfenamid	Samtidig administrasjon er ikke anbefalt.
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin Rifapentin	Interaksjon ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Samtidig administrasjon er ikke anbefalt.
Rifabutin	Interaksjon ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Samtidig administrasjon er ikke anbefalt.
HCV-ANTIVIRALE MIDLER		
Sofosbuvir (400 mg oralt, q.d.)	Interaksjon ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Ingen dosejustering av Vemlidy eller sofosbuvir er nødvendig.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg / 400 mg oralt, q.d.) Tenofoviralfenamid ^f (25 mg oralt, q.d.)	<i>Ledipasvir</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C _{min} 1,02 (0,98, 1,07) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09) <i>GS-331007^g</i> ↔ C _{max} 1,08 (1,05, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C _{min} 1,10 (1,07, 1,12) <i>Tenofoviralfenamid</i> ↔ C _{max} 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 1,62 (1,56, 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69, 1,81) ↑ C _{min} 1,85 (1,78, 1,92)	Ingen dosejustering av Vemlidy eller ledipasvir/sofosbuvir er nødvendig.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg / 100 mg oralt, q.d.)	Interaksjon ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofoviralfenamid	Ingen dosejustering av Vemlidy eller sofosbuvir/velpatasvir er nødvendig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekter på legemiddelnivåer. ^{a,b} Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedrørende samtidig administrasjon med Vemlidy
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg ⁱ oralt, q.d.) Tenofovirafenamid ^f (25 mg oralt, q.d.)	<i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,86, 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,06) <i>GS-331007^g</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01, 1,06) <i>Velpatasvir</i> ↔ C _{max} 1,05 (0,96, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,07) ↔ C _{min} 1,01 (0,95, 1,09) <i>Voksilaprevir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,84, 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84, 1,05) ↔ C _{min} 1,02 (0,92, 1,12) <i>Tenofovirafenamid</i> ↑ C _{max} 1,32 (1,17, 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43, 1,61)	Ingen dosejustering av Vemlidy eller sofosbuvir/ velpatasvir/voksilaprevir er nødvendig.
HIV-ANTIRETROVIRALE MIDLER – PROTEASEHEMMERE		
Atazanavir/kobicistat (300 mg / 150 mg, q.d.) Tenofovirafenamid ^c (10 mg oralt, q.d.)	<i>Tenofovirafenamid</i> ↑ C _{max} 1,80 (1,48, 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55, 1,98) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29, 3,67) ↑ C _{min} 3,73 (3,54, 3,93) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{max} 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C _{min} 1,18 (1,06, 1,31) <i>Kobicistat</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,92, 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00, 1,09) ↑ C _{min} 1,35 (1,21, 1,51)	Samtidig administrasjon er ikke anbefalt.
Atazanavir/ritonavir (300 mg / 100 mg oralt, q.d.) Tenofovirafenamid ^c (10 mg oralt, s.d.)	<i>Tenofovirafenamid</i> ↑ C _{max} 1,77 (1,28, 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55, 2,35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 2,12 (1,86, 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14, 3,20) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{max} 0,98 (0,89, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96, 1,01) ↔ C _{min} 1,00 (0,96, 1,04)	Samtidig administrasjon er ikke anbefalt.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekter på legemiddelnivåer. ^{a,b} Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedrørende samtidig administrasjon med Vemlidy
Darunavir/kobicistat (800 mg / 150 mg oralt, q.d.) Tenofovirafafenamid ^c (25 mg oralt, q.d.)	<i>Tenofovirafafenamid</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,72, 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,19) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C _{min} 3,21 (2,90, 3,54) <i>Darunavir</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,96, 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C _{min} 0,97 (0,82, 1,15) <i>Kobicistat</i> ↔ C _{max} 1,06 (1,00, 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03, 1,15) ↔ C _{min} 1,11 (0,98, 1,25)	Samtidig administrasjon er ikke anbefalt.
Darunavir/ritonavir (800 mg / 100 mg oralt, q.d.) Tenofovirafafenamid ^c (10 mg oralt, s.d.)	<i>Tenofovirafafenamid</i> ↑ C _{max} 1,42 (0,96, 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84, 1,35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 2,42 (1,98, 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54, 2,72) <i>Darunavir</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,91, 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (0,95, 1,34)	Samtidig administrasjon er ikke anbefalt.
Lopinavir/ritonavir (800 mg / 200 mg oralt, q.d.) Tenofovirafafenamid ^c (10 mg oralt, s.d.)	<i>Tenofovirafafenamid</i> ↑ C _{max} 2,19 (1,72, 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17, 1,85) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,75 (3,19, 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50, 4,96) <i>Lopinavir</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,95, 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92, 1,09) ↔ C _{min} 0,98 (0,85, 1,12)	Samtidig administrasjon er ikke anbefalt.
Tipranavir/ritonavir	Interaksjon ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↓ Tenofovirafafenamid	Samtidig administrasjon er ikke anbefalt.
HIV-ANTIRETROVIRALE MIDLER – INTEGRASEHEMMERE		
Dolutegravir (50 mg oralt, q.d.) Tenofovirafafenamid ^c (10 mg oralt, s.d.)	<i>Tenofovirafafenamid</i> ↑ C _{max} 1,24 (0,88, 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (0,96, 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47) <i>Dolutegravir</i> ↔ C _{max} 1,15 (1,04, 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08) ↔ C _{min} 1,05 (0,97, 1,13)	Ingen dosejustering av Vemlidy eller dolutegravir er nødvendig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekter på legemiddelnivåer. ^{a,b} Gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling vedrørende samtidig administrasjon med Vemlidy
Raltegravir	Interaksjon ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↔ Tenofoviralfenamid ↔ Raltegravir	Ingen dosejustering av Vemlidy eller raltegravir er nødvendig.
HIV-ANTIRETROVIRALE MIDLER – IKKE-NUKLEOSID REVERS TRANSKRIPTASEHEMMERE		
Efavirenz (600 mg oralt, q.d.) Tenofoviralfenamid ^h (40 mg oralt, q.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↓ C _{max} 0,78 (0,58, 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1,02) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,75 (0,67, 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C _{min} 0,82 (0,75, 0,89) <i>Forventet:</i> ↔ Efavirenz	Ingen dosejustering av Vemlidy eller efavirenz er nødvendig.
Nevirapin	Interaksjon ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↔ Tenofoviralfenamid ↔ Nevirapin	Ingen dosejustering av Vemlidy eller nevirapin er nødvendig.
Rilpivirin (25 mg oralt, q.d.) Tenofoviralfenamid (25 mg oralt, q.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,84, 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,09) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,13 (1,02, 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C _{min} 1,18 (1,13, 1,23) <i>Rilpivirin</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (1,04, 1,23)	Ingen dosejustering av Vemlidy eller rilpivirin er nødvendig.
HIV-ANTIRETROVIRALE MIDLER – CCR5-RESEPTORANTAGONIST		
Maraviroc	Interaksjon ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↔ Tenofoviralfenamid ↔ Maraviroc	Ingen dosejustering av Vemlidy eller maraviroc er nødvendig.
NATURPREPARATER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaksjon ikke undersøkt. <i>Forventet:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Samtidig administrasjon er ikke anbefalt.
ORAL ANTIKONSEPSJON		
Norgestimat (0,180 mg / 0,215 mg / 0,250 mg oralt, q.d.) Etinyløstradiol (0,025 mg oralt, q.d.) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oralt, q.d.)	<i>Norelgestromin</i> ↔ C _{max} 1,17 (1,07, 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C _{min} 1,16 (1,08, 1,24) <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>Etinyløstradiol</i> ↔ C _{max} 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C _{min} 1,02 (0,93, 1,12)	Ingen dosejustering av Vemlidy eller norgestimat/etinyløstradiol er nødvendig.

a. Alle interaksjonsstudier er gjennomført med friske forsøkspersoner

- b. Alle ingen effekt-grenser er 70–143 %
- c. Studie gjennomført med emtricitabin/tenofoviralfenamid kombinasjonstablett med fast dose
- d. Et sensitivt CYP3A4-substrat
- e. Studie gjennomført med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid kombinasjonstablett med fast dose
- f. Studie gjennomført med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid kombinasjonstablett med fast dose
- g. Den primære sirkulerende nukleosidmetabolitten til sofosbuvir
- h. Studie gjennomført med tenofoviralfenamid 40 mg og emtricitabin 200 mg
- i. Studie gjennomført med voksilaprevir 100 mg i tillegg for å få voksilaprevireksponering som forventet hos HCV-infiserte pasienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En moderat mengde data fra gravide kvinner eksponert for tenofoviralfenamid (utfallet av mellom 300 og 1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Hvis nødvendig kan bruk av tenofoviralfenamid under graviditet vurderes.

Amming

Basert på publiserte data blir tenofoviralfenamid og tenofovir skilt ut i morsmelk hos mennesker i lave nivåer hos kvinner som får tenofoviralfenamid. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av tenofovir på nyfødte/spedbarn.

Siden en risiko for nyfødte/spedbarn som ammes ikke kan utelukkes, skal ikke tenofoviralfenamid brukes ved amming.

Fertilitet

Det foreligger ingen data fra mennesker på effekten av tenofoviralfenamid på fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter av tenofoviralfenamid på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vemlidy kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at svimmelhet har blitt rapportert under behandling med tenofoviralfenamid.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Evalueringen av bivirkninger er basert på data fra kliniske studier og data etter markedsføring. I sammenslåtte sikkerhetsdata fra 2 kontrollerte fase 3-studier (GS-US-320-0108 og GS-US-320-0110; henholdsvis “*studie 108*” og “*studie 110*”) var de hyppigst rapporterte bivirkningene ved uke 96-analysen hodepine (12 %), kvalme (6 %) og tretthet (6 %). Etter uke 96 ble pasientene enten fortsatt behandlet blindet frem til uke 144 eller fikk tenofoviralfenamid åpent.

Sikkerhetsprofilen for tenofoviralfenamid var lik hos virologisk suppresserte pasienter som byttet fra tenofovidisoprosil til tenofoviralfenamid i *studie 108*, *studie 110* og en kontrollert fase 3-studie GS-US-320-4018 (“*studie 4018*”). Det ble observert endringer i laboratorietester av lipider i disse studiene etter et bytte fra tenofovidisoprosil (se pkt. 5.1).

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er identifisert med tenofoviralfenamid hos pasienter med KHB (tabell 2). Bivirkningene er oppført nedenfor etter organklasser og frekvens basert på uke 96-analysen. Frekvenser er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Tabell 2: Bivirkninger identifisert med tenofoviralfenamid

Organklasser	
Frekvens	Bivirkning
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Svært vanlige	Hodepine
Vanlige	Svimmelhet
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Vanlige	Diare, oppkast, kvalme, abdominalsmerter, abdominal distensjon, flatulens
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Vanlige	Økt ALAT
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Vanlige	Utslett, pruritus
Mindre vanlige	Angioødem ¹ , urtikaria ¹
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Vanlige	Leddsmarter
<i>Generelle sykdommer og tilstander på administrasjonsstedet</i>	
Vanlige	Tretthet

¹ Bivirkningen ble identifisert via overvåkning etter markedsføring for legemidler som inneholder tenofoviralfenamid

I den åpne fase 2-studien (GS-US-320-4035; “studie 4035”) for å evaluere effekt og sikkerhet ved å bytte fra et annet antiviralt regime til tenofoviralfenamid hos virologisk suppresserte HBV-smittede pasienter, ble det observert små mediane økninger i fastende totalt kolesterol, direkte lipoprotein med lav tetthet (LDL), lipoprotein med høy tetthet (HDL) og triglyserider fra baseline til uke 96 hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (del A, kohort 1) og pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (del B), i samsvar med endringer observert i *studie 108 og 110*. Små mediane reduksjoner i totalt kolesterol, LDL og triglyserider ble observert hos pasienter med ESRD på hemodialyse i del A, kohort 2, mens små mediane økninger ble observert i HDL fra baseline til uke 96. Median (Q1, Q3) endring fra baseline ved uke 96 i totalt kolesterol/HDL-forholdet var 0,1 (-0,4, 0,4) i gruppen med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og -0,4 (-0,8, -0,1) hos pasienter med ESRD på hemodialyse og 0,1 (-0,2, 0,4) hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Metabolske parametre

Kroppsvekt og nivåer av blodlipider og glukose kan øke under behandling.

Spesielle populasjoner

Det ble ikke identifisert ytterligere bivirkninger av tenofoviralfenamid til og med uke 96 i *studie 4035* hos virologisk suppresserte pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR ifølge Cockcroft-Gault-metoden på 15 til 59 ml/minutt; del A, kohort 1, N = 78), terminal nyresykdom (ESRD) (eGFR < 15 ml/minutt) på hemodialyse (del A, kohort 2, N = 15) og/eller moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C ved screening eller ifølge anamnese; del B, N = 31), som byttet fra et annet antiviralt regime til tenofoviralfenamid.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet av tenofoviralfenamid ble vurdert hos 88 HBV-infiserte behandlingsnaive og behandlingserfarne pediatriske pasienter i alderen 12 til <18 år som veide ≥ 35 kg (tenofoviralfenamid-gruppe N = 47, placebogruppe N = 23) og 6 til <12 år som veide ≥ 25 kg (tenofoviralfenamid-gruppe N = 12, placebogruppe N = 6) til og med uke 24 i en randomisert,

dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie GS-US-320-1092 (*“studie 1092”*). Etter den dobbeltblindede fasen ble pasienter overført til åpen tenofoviralfenamid i uke 24. Sikkerhetsprofilen til tenofoviralfenamid hos pediatriske pasienter var sammenlignbar med den hos voksne. Reduksjon i benmineraltetthet (BMD ≥ 4 %) i korsryggen og i hele kroppen er rapportert hos enkelte pediatriske pasienter fra 6 år som veide minst 25 kg, og som fikk tenofoviralfenamid i opptil 48 uker (se pkt. 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal pasienten overvåkes for tegn til toksisitet (se pkt. 4.8).

Behandling av overdosering med tenofoviralfenamid består av generelle støttetiltak, inkludert overvåkning av vitale data samt observasjon av pasientens kliniske status.

Tenofovir fjernes effektivt med hemodialyse, med en ekstraksjonskoeffisient på ca. 54 %. Det er ikke kjent hvorvidt tenofovir kan fjernes med peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, nukleosid og nukleotid revers transkriptasehemmere; ATC-kode: J05AF13.

Virkningsmekanisme

Tenofoviralfenamid er et fosfonamidat-prodrug til tenofovir (2'-deoksyadeosinmonofosfat analog). Tenofoviralfenamid går inn i primære hepatocytter via passiv diffusjon og de hepatiske opptakstransportørene OATP1B1 og OATP1B3. Tenofoviralfenamid hydrolyseres primært til tenofovir, av karboksylesterase 1 i primære hepatocytter. Intracellulært tenofovir fosforileres deretter til den farmakologisk aktive metabolitten tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat hemmer HBV-replikasjon ved å innlemmes i viralt DNA ved bruk av HBV-reverstranskriptasen, hvilket fører til terminering av DNA-kjedene.

Tenofovir har aktivitet som er spesifikk for HBV og hiv (hiv-1 og hiv-2). Tenofovirdifosfat er en svak hemmer av DNA-polymeraser hos pattedyr, som inkluderer mitokondrielt DNA-polymerase γ , og det finnes ingen holdepunkter for mitokondriell toksisitet *in vitro* basert på en rekke analyser, inkludert analyser av mitokondrielt DNA.

Antiviral aktivitet

Den antivirale aktiviteten til tenofoviralfenamid ble evaluert i HepG2-celler mot et panel med kliniske HBV-isolater som representerer genotype A–H. Verdiene av EC₅₀ (50 % effektiv konsentrasjon) for tenofoviralfenamid var i området 34,7 til 134,4 nM, med en total gjennomsnittlig EC₅₀ på 86,6 nM. CC₅₀ (50 % cytotoxisitetskonsentrasjon) i HepG2-celler var >44 400 nM.

Resistens

Hos pasienter som fikk tenofoviralfenamid ble en sekvensanalyse utført på par av HBV-isolater ved baseline og under behandling hos pasienter som enten fikk virologisk gjennombrudd (2 etterfølgende konsultasjoner med HBV-DNA ≥ 69 IE/ml etter å ha vært < 69 IE/ml, eller $1,0 \log_{10}$ eller større økning i HBV-DNA fra nadir) eller pasienter med HBV-DNA ≥ 69 IE/ml ved uke 48 eller uke 96 eller ved tidlig seponering ved eller etter uke 24.

I en sammenslått analyse av pasienter som fikk tenofoviralfenamid i *studie 108* og *studie 110* ved uke 48 (N = 20) og uke 96 (N = 72) ble ingen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviralfenamid identifisert i disse isolatene (genotypiske og fenotypiske analyser).

Hos virologisk suppresserte pasienter som fikk tenofoviralfenamid etter å ha byttet fra behandling med tenofovirdisoprosil i *studie 4018*, var det i løpet av 96 uker med tenofoviralfenamid-behandling én pasient i tenofoviralfenamid-tenofoviralfenamid-gruppen som opplevde virologisk svikt (én konsultasjon med HBV DNA ≥ 69 IE/ml) og én pasient i tenofovirdisoprosil-tenofoviralfenamid-gruppen som opplevde et virologisk gjennombrudd. Det ble ikke oppdaget noen HBV-aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviralfenamid eller tenofovirdisoprosil i løpet av 96 uker med behandling.

I pediatrik *studie 1092* var 30 pasienter i alderen 12 til < 18 år og 9 pasienter i alderen 6 til < 12 år som fikk tenofoviralfenamid, kvalifisert for resistensanalyse i uke 24. Det ble ikke oppdaget noen HBV-aminosyreerstatninger forbundet med resistens overfor tenofoviralfenamid i løpet av 24 uker med behandling. I uke 48 var 31 pasienter i alderen 12 til < 18 år og 12 pasienter i alderen 6 til < 12 år kvalifisert for resistensanalyse (både tenofoviralfenamid-gruppen og placebo overført til tenofoviralfenamid-gruppen i uke 24). Det ble ikke oppdaget noen HBV-aminosyreerstatninger forbundet med resistens overfor tenofoviralfenamid i løpet av 48 uker med behandling.

Kryssresistens

Den antivirale aktiviteten til tenofoviralfenamid ble evaluert mot et isolatpanel inneholdende nukleos(t)id revers transkriptasehemmer-mutasjoner i HepG2-celler. HBV-isolater som uttrykte rtV173L-, rtL180M- og rtM204V/I-substitusjoner assosiert med resistens overfor lamivudin, forble følsomme overfor tenofoviralfenamid (< 2 ganger endring i EC_{50}). HBV-isolater som uttrykte rtL180M-, rtM204V- samt rtT184G-, rtS202G- eller rtM250V-substitusjoner assosiert med resistens overfor entekavir, forble følsomme overfor tenofoviralfenamid. HBV-isolater som uttrykte rtA181T-, rtA181V- eller rtN236T-enkeltsubstitusjoner assosiert med resistens overfor adefovir, forble følsomme overfor tenofoviralfenamid, men HBV-isolatet som uttrykte rtA181V samt rtN236T, utviste redusert følsomhet overfor tenofoviralfenamid (3,7 ganger endring i EC_{50}). Den kliniske relevansen av disse substitusjonene er ikke kjent.

Kliniske data

Effekt og sikkerhet av tenofoviralfenamid hos pasienter med KHB, er basert på 48- og 96-ukers data fra to randomiserte, dobbeltblindede, aktivt kontrollerte studier, *studie 108* og *studie 110*. Sikkerheten til tenofoviralfenamid støttes også av sammenslåtte data fra pasientene i *studie 108* og *110* som fortsatte med blindet behandling fra uke 96 til og med uke 144 og i tillegg fra pasientene i den åpne fasen av *studiene 108* og *110* fra uke 96 til og med uke 144 (N = 360 fortsatte med tenofoviralfenamid; N = 180 byttet fra tenofovirdisoprosil til tenofoviralfenamid ved uke 96).

I *studie 108* ble HBeAg-negative behandlingsnaive og behandlingserfarne pasienter med kompensert leverfunksjon randomisert i forholdet 2:1 til å motta tenofoviralfenamid (25 mg; N = 285) én gang daglig eller tenofovirdisoprosil (245 mg; N = 140) én gang daglig. Gjennomsnittsalderen var 46 år, 61 % var menn, 72 % var asiatiske, 25 % var hvite og 2 % (8 pasienter) var svarte. Av disse hadde henholdsvis 24 %, 38 %, og 31 % HBV-genotype B, C og D. Tjueen prosent var behandlingserfarne (tidligere behandling med orale antivirale midler, inkludert entekavir (N = 41), lamivudin (N = 42), tenofovirdisoprosil (N = 21), eller annet (N = 18)). Ved baseline var gjennomsnittlig HBV-DNA i

plasma 5,8 log₁₀ IE/ml, gjennomsnittlig serum-ALAT var 94 E/l, og 9 % av pasientene hadde en anamnese med cirrhose.

I *studie 110* ble HBeAg-positive behandlingsnaive og behandlingserfarne pasienter med kompensert leverfunksjon randomisert i forholdet 2:1 til å motta tenofovirafenamid (25 mg; N = 581) én gang daglig eller tenofovirdisoproksil (245 mg; N = 292) én gang daglig. Gjennomsnittsalderen var 38 år, 64 % var menn, 82 % var asiatiske, 17 % var hvite og <1 % (5 pasienter) var svarte. Av disse hadde henholdsvis 17 %, 52 % og 23 % HBV-genotype B, C og D. Tjueseks prosent var behandlingserfarne (tidligere behandling med orale antivirale midler, inkludert adefovir (N = 42), entekavir (N = 117), lamivudin (N = 84), telbivudin (N = 25), tenofovirdisoproksil (N = 70), eller annet (N = 17)). Ved baseline var gjennomsnittlig HBV-DNA i plasma 7,6 log₁₀ IE/ml, gjennomsnittlig serum-ALAT var 120 E/l, og 7 % av pasientene hadde en anamnese med cirrhose.

Det primære effektendepunktet i begge studier var andelen pasienter med HBV-DNA-nivåer i plasma under 29 IE/ml ved uke 48. Tenofovirafenamid oppfylte kriteriene for non-inferioritet ved å oppnå HBV-DNA under 29 IE/ml sammenlignet med tenofovirdisoproksil. Behandlingsutfall fra *studie 108* og *studie 110* til og med uke 48 er presentert i tabell 3 og tabell 4.

Tabell 3: HBV-DNA-effektparametere ved uke 48^a

	Studie 108 (HBeAg-negativ)		Studie 110 (HBeAg-positiv)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV-DNA <29 IE/ml	94 %	93 %	64 %	67 %
Behandlingsforskjell ^b	1,8 % (95 % KI = -3,6 % til 7,2 %)		-3,6 % (95 % KI = -9,8 % til 2,6 %)	
HBV-DNA ≥29 IE/ml	2 %	3 %	31 %	30 %
Baseline HBV-DNA < 7 log ₁₀ IE/ml ≥ 7 log ₁₀ IE/ml	96 % (221/230) 85 % (47/55)	92 % (107/116) 96 % (23/24)	N/A	N/A
Baseline HBV-DNA < 8 log ₁₀ IE/ml ≥ 8 log ₁₀ IE/ml	N/A	N/A	82 % (254/309) 43 % (117/272)	82 % (123/150) 51 % (72/142)
Nukleosidnaiv ^c Nukleosiderfaren	94 % (212/225) 93 % (56/60)	93 % (102/110) 93 % (28/30)	68 % (302/444) 50 % (69/137)	70 % (156/223) 57 % (39/69)
Ingen virologiske data ved uke 48	4 %	4 %	5 %	3 %
Seponert studielegemiddel grunnet manglende effekt	0	0	<1 %	0
Seponert studielegemiddel grunnet bivirkning eller dødsfall	1 %	1 %	1 %	1 %
Seponert studielegemiddel grunnet andre årsaker ^d	2 %	3 %	3 %	2 %
Manglende data i løpet av vinduet, men på studielegemidlet	<1 %	1 %	<1 %	0

N/A = ikke relevant

TDF = tenofovirdisoproksil

TAF = tenofovirafenamid

a. Manglende = sviktanalyse

b. Justert etter HBV-DNA-kategorier ved baseline og oral antiviral behandlingsstatusstrata.

c. Behandlingsnaive pasienter mottok <12 uker med oral, antiviral behandling med en vilkårlig nukleosid- eller nukleotidanalag, inkludert tenofovirdisoproksil eller tenofovirafenamid.

d. Inkluderer pasienter som seponerte legemidlet av andre årsaker enn bivirkninger, dødsfall eller manglende eller tap av effekt, f.eks. trakk tilbake samtykket, uteble fra oppfølging osv.

Tabell 4: Andre effektparametere ved uke 48^a

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

N/A = ikke relevant

TDF = tenofovirdisoprosil

TAF = tenofoviralafenamid

a. Manglende = sviktanalyse

b. Populasjonen brukt til analyse av ALAT-normalisering inkluderte kun pasienter med ALAT over den øvre normalgrensen (ULN) til sentrallaboratoriets referanseområde ved baseline. Sentrallaboratoriets ULN for ALAT er som følger: ≤43 E/l for menn fra 18 til <69 år og ≤35 E/l for menn ≥69 år, ≤34 E/l for kvinner 18 til <69 år og ≤32 E/l for kvinner ≥69 år.

c. Populasjonen brukt til analyse av ALAT-normalisering inkluderte kun pasienter med ALAT over ULN ifølge AASLD-kriteriene (American Association of the Study of Liver Diseases) fra 2016 (> 30 E/l menn og > 19 E/l kvinner) ved baseline.

d. Populasjonen brukt til serologiske analyser inkluderte kun pasienter med antigenpositive (HBeAg) og antistoffnegative (HBeAb) eller manglende nivåer ved baseline.

Erfaring utover 48 uker i studie 108 og studie 110

Ved uke 96 ble viral suppresjon samt biokjemiske og serologiske responser opprettholdt med fortsatt tenofoviralafenamidbehandling (se tabell 5).

Tabell 5: HBV DNA og andre effektparametere ved uke 96^a

	Studie 108 (HBeAg-Negative)		Studie 110 (HBeAg-Positive)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV-DNA < 29 IE/ml	90 %	91 %	73 %	75 %
Baseline HBV-DNA				
< 7 log ₁₀ IE/ml	90 % (207/230)	91 % (105/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ IE/ml	91 % (50/55)	92 % (22/24)		
Baseline HBV-DNA				
< 8 log ₁₀ IE/ml	N/A	N/A	84 % (260/309)	81 % (121/150)
≥ 8 log ₁₀ IE/ml			60 % (163/272)	68 % (97/142)
Nukleosidnaiv ^b	90 % (203/225)	92 % (101/110)	75 % (331/444)	75 % (168/223)
Nukleosiderfaren	90 % (54/60)	87 % (26/30)	67 % (92/137)	72 % (50/69)
ALAT				
Normalisert ALAT (sentrallab) ^c	81 %	71 %	75 %	68 %
Normalisert ALAT (AASLD) ^d	50 %	40 %	52 %	42 %
Serologi				
HBeAg-tap/serokonversjon ^e	N/A	N/A	22 %/18 %	18 %/12 %
HBsAg-tap/serokonversjon	<1 %/<1 %	0/0	1 %/1 %	1 %/0

N/A = ikke relevant

TDF = tenofovirdisoprosil

TAF = tenofoviralafenamid

a. Manglende = sviktanalyse

b. Behandlingsnaive pasienter mottok <12 uker med oral, antiviral behandling med en vilkårlig nukleosid- eller nukleotidanalag inkludert tenofovirdisoprosil eller tenofoviralafenamid.

c. Populasjonen brukt til analyse av ALAT-normalisering inkluderte kun pasienter med ALAT over ULN til sentrallaboratoriets referanseområde ved baseline. Sentrallaboratoriets ULN for ALAT er som følger: ≤43 E/l for menn fra 18 til <69 år og ≤35 E/l for menn ≥69 år, ≤34 E/l for kvinner 18 til <69 år og ≤32 E/l for kvinner ≥69 år.

d. Populasjonen brukt til analyse av ALAT-normalisering inkluderte kun pasienter med ALAT over ULN ifølge AASLD-kriteriene fra 2016 (>30 E/l menn og >19 E/L kvinner) ved baseline.

e. Populasjonen brukt til serologisk analyse inkluderte kun pasienter med antigenpositive (HBeAg) og antistoffnegative (HBeAb) eller manglende nivåer ved baseline.

Endringer i målinger av benmineraltetthet i studie 108 og studie 110

I begge studier var tenofoviralfenamid forbundet med mindre gjennomsnittlig prosentvis reduksjon i BMD (målt i hofte- og korsrygg med dobbelt røntgenabsorpsjonsmetri [DXA]-analyse) sammenlignet med tenofovirdisoprosil etter 96 ukers behandling.

Hos pasienter som fortsatte med blindet behandling etter uke 96, var gjennomsnittlig prosentvis endring i BMD for hver gruppe ved uke 144 tilsvarende som ved uke 96. I den åpne fasen av begge studier var gjennomsnittlig prosentvis endring i BMD fra uke 96 til uke 144 hos pasienter som fortsatte med tenofoviralfenamid +0,4 % i korsryggen og -0,3 % for hoften totalt, sammenlignet med +2,0 % i korsryggen og +0,9 % for hoften totalt hos pasientene som byttet fra tenofovirdisoprosil til tenofoviralfenamid ved uke 96.

Endringer i målinger av nyrefunksjon i studie 108 og studie 110

I begge studier var tenofoviralfenamid forbundet med mindre endringer i renale sikkerhetsparametere (mindre mediane reduksjoner i estimert CrCl ifølge Cockcroft-Gault og mindre mediane prosentmessige økninger i retinolbindende proteiner i urin /kreatininratio og beta-2-mikroglobulin i urin/kreatininforhold) sammenlignet med tenofovirdisoprosil etter 96 ukers behandling (se også pkt. 4.4).

Hos pasienter som fortsatte med blindet behandling etter uke 96 i *studiene 108 og 110*, var endringene fra baseline i nyreverdier for laboratorieparametre i hver gruppe ved uke 144 tilsvarende som ved uke 96. I den åpne fasen av *studiene 108 og 110* var gjennomsnittlig (SD) endring i serumkreatinin fra uke 96 til uke 144 +0,002 (0,0924) mg/dl hos pasientene som fortsatte med tenofoviralfenamid, sammenlignet med -0,018 (0,0691) mg/dl hos pasientene som byttet fra tenofovirdisoprosil til tenofoviralfenamid ved uke 96. I den åpne fasen var median endring i eGFR fra uke 96 til uke 144 -1,2 ml/minutt hos pasientene som fortsatte med tenofoviralfenamid, sammenlignet med +4,2 ml/minutt hos pasientene som byttet fra tenofovirdisoprosil til tenofoviralfenamid ved uke 96.

Endringer i laboratorietester av lipider i studie 108 og studie 110

I en sammenslått analyse av *studie 108 og 110* ble det observert mediane endringer i fastende lipidparametre fra baseline til uke 96 i begge behandlingsgrupper. For pasienter som byttet til åpen tenofoviralfenamid ved uke 96, viser tabell 6 endringer fra dobbeltblindet baseline for pasienter som først ble randomisert til tenofoviralfenamid og tenofovirdisoprosil ved uke 96 og uke 144 i totalt kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider og totalt kolesterol/HDL-forholdet. Ved uke 96, ved slutten av den dobbeltblindede fasen, ble det observert reduksjoner i median fastende direkte LDL og triglyserider i tenofoviralfenamid-gruppen, mens tenofovirdisoprosil-gruppen viste mediane reduksjoner i alle parametre.

I den åpne fasen av *studie 108 og 110*, hvor pasientene byttet til åpen tenofoviralfenamid ved uke 96, var lipidparametrene ved uke 144 hos pasienter som fortsatte på tenofoviralfenamid, de samme som lipidparametrene ved uke 96, mens økt medianverdi i fastende totalt kolesterol, direkte LDL, HDL og triglyserider ble observert hos pasienter som byttet fra tenofovirdisoprosil til tenofoviralfenamid ved uke 96. I den åpne fasen var median (Q1, Q3) endring fra uke 96 til uke 144 i totalt kolesterol/HDL-forholdet 0,0 (-0,2, 0,4) hos pasienter som fortsatte på tenofoviralfenamid, og 0,2 (-0,2, 0,6) hos pasienter som byttet fra tenofovirdisoprosil til tenofoviralfenamid ved uke 96.

Tabell 6: Mediane endringer fra dobbeltblindet baseline i laboratorietester av lipider ved uke 96 og 144 for pasienter som byttet til åpen tenofoviralfenamid ved uke 96

	TAF-TAF (N = 360)		
	Dobbelblindet baseline	Uke 96	Uke 144
	Median (Q1, Q3) (mg/dl)	Median endring (Q1, Q3) (mg/dl)	Median endring (Q1, Q3) (mg/dl)
Totalt kolesterol (fastende)	185 (166, 210)	0 (-18, 17)	0 (-16, 18)
HDL-kolesterol (fastende)	59 (49, 72)	-5 (-12, 1) ^a	-5 (-12, 2) ^b
LDL-kolesterol (fastende)	113 (95, 137)	6 (-8, 21) ^a	8 (-6, 24) ^b
Triglyserider (fastende)	87 (67, 122)	8 (-12, 28) ^a	11 (-11, 40) ^b
Totalt kolesterol/HDL-forhold	3,1 (2,6, 3,9)	0,2 (0,0, 0,6) ^a	0,3 (0,0, 0,7) ^b
	TDF-TAF (N = 180)		
	Dobbelblindet baseline	Uke 96	Uke 144
	Median (Q1, Q3) (mg/dl)	Median endring (Q1, Q3) (mg/dl)	Median endring (Q1, Q3) (mg/dl)
Totalt kolesterol (fastene)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1) ^a	1 (-17, 20)
HDL-kolesterol (fastende)	61 (49, 72)	-12 (-19, -3) ^a	-8 (-15, -1) ^b
LDL-kolesterol (fastende)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8) ^a	9 (-5, 26) ^b
Triglyserider (fastende)	89 (69, 114)	-11 (-31, 11) ^a	14 (-10, 43) ^b
Totalt kolesterol/HDL-forhold	3,1 (2,5, 3,7)	0,2 (-0,1, 0,7) ^a	0,4 (0,0, 1,0) ^b

TAF = tenofoviralfenamid

TDF = tenofovirdisoprosil

a. P-verdi ble beregnet for endring fra dobbeltblindet baseline ved uke 96, fra Wilcoxon Signed Rank-test og var statistisk signifikant ($p < 0,001$).

b. P-verdi ble beregnet for endring fra dobbeltblindet baseline ved uke 144, fra Wilcoxon Signed Rank-test og var statistisk signifikant ($p < 0,001$).

Virologisk suppresserte voksne pasienter i studie 4018

Effekt og sikkerhet av tenofoviralfenamid hos virologisk suppresserte voksne med kronisk hepatitt B er basert på 48-ukers data fra en randomisert, dobbeltblindet, aktivt kontrollert studie, *studie 4018* (N = 243 på tenofoviralfenamid; N = 245 på tenofovirdisoprosil), inkludert data fra pasienter som deltok i den åpne fasen av *studie 4018* fra uke 48 til og med uke 96 (N = 235 fortsatte med tenofoviralfenamid [TAF-TAF]; N = 237 gikk over fra tenofovirdisoprosil til tenofoviralfenamid ved uke 48 [TDF-TAF]).

I *studie 4018* ble det inkludert virologisk suppresserte voksne med kronisk hepatitt B (N = 488) som tidligere hadde fått en vedlikeholdsdose på 245 mg tenofovirdisoprosil én gang daglig i minst 12 måneder, med HBV DNA < nedre grense for kvantifisering (LLOQ) målt av lokalt laboratorium i minst 12 uker før screening og HBV DNA <20 IE/ml ved screening. Pasientene ble stratifisert etter HBeAg-status (HBeAg-positiv eller HBeAg-negativ) og alder (≥ 50 eller < 50 år) og randomisert i forholdet 1:1 for å bytte til 25 mg tenofoviralfenamid (N = 243) eller fortsette på 245 mg tenofovirdisoprosil én gang daglig (N = 245). Gjennomsnittlig alder var 51 år (22 % var ≥ 60 år), 71 % var menn, 82 % var asiatiske, 14 % var hvite og 68 % var HBeAg-negative. Ved baseline var median varighet av tidligere behandling med tenofovirdisoprosil 220 og 224 uker i henholdsvis tenofoviralfenamid- og tenofovirdisoprosil-gruppene. Tidligere behandling med antivirale legemidler inkluderte også interferon (N = 63), lamivudin (N = 191), adefovirdipivoksil (N = 185), entekavir (N = 99), telbivudin (N = 48) eller annet (N = 23). Ved baseline var gjennomsnittlig ALAT i serum 27 E/l, median eGFR ifølge Cockcroft-Gault var 90,5 ml/minutt; 16 % av pasientene hadde en anamnese med cirrhose.

Primært effektendepunkt var andelen pasienter med plasma HBV DNA-nivåer ≥ 20 IE/ml ved uke 48 (fastslått med den modifiserte US FDA Snapshot-algoritmen). Andre effektendepunkter inkluderte andelen pasienter med HBV DNA-nivåer <20 IE/ml, normal ALAT og normalisert ALAT, HBsAg-tap og serokonversjon, samt HBeAg-tap og serokonversjon. Tenofoviralfenamid var non-inferiort hos

andelen pasienter med HBV DNA ≥ 20 IE/ml ved uke 48 sammenlignet med tenofovirdisoproksil, fastslått med den modifiserte US FDA Snapshot-algoritmen. Behandlingsresultater (HBV DNA < 20 IE/ml ved manglende = svikt) ved uke 48 mellom behandlingsgrupper var de samme for alle undergrupper etter alder, kjønn, rase, baseline HBeAg-status og ALAT.

Behandlingsresultater fra *studie 4018* ved uke 48 og uke 96 er oppført i tabell 7 og tabell 8.

Tabell 7: HBV DNA effektparametre ved uke 48^{a,b} og uke 96^{b,c}

	TAF (N=243)	TDF (N=245)	TAF-TAF (N=243)	TDF-TAF (N=245)
	Uke 48		Uke 96	
HBV DNA ≥ 20 IE/ml^{b,d}	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Behandlingsforskjell ^c	0,0 % (95 % KI = -1,9 % til 2,0 %)		0,0 % (95 % KI = -1,9 % til 1,9 %)	
HBV DNA < 20 IE/ml	234 (96,3 %)	236 (96,3 %)	230 (94,7 %)	230 (93,9 %)
Behandlingsforskjell ^c	0,0 % (95 % KI = -3,7 % til 3,7 %)		0,9 % (95 % KI = -3,5 % til 5,2 %)	
Ingen virologiske data	8 (3,3 %)	8 (3,3 %)	12 (4,9 %)	14 (5,7 %)
Seponert studielegemiddel grunnet bivirkning eller dødsfall og sist tilgjengelig HBV DNA < 20 IE/ml	2 (0,8 %)	0	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)
Seponert studielegemiddel grunnet andre årsaker ^f og sist tilgjengelig HBV DNA < 20 IE/ml	6 (2,5 %)	8 (3,3 %)	7 (2,9 %)	11 (4,5 %)
Manglende data i løpet av vinduet, men på studielegemidlet	0	0	2 (0,8 %)	2 (0,8 %)

TDF = tenofovirdisoproksil

TAF = tenofoviralafenamid

a. Uke 48-vinduet var mellom dag 295 og 378 (medregnet).

b. Fastslått med den modifiserte US FDA-definerte snapshot-algoritmen.

c. Åpen fase, uke 96-vindu er mellom dag 589 og 840 (medregnet).

d. Ingen pasienter seponerte behandlingen pga. mangel på effekt.

e. Justert iht. baseline aldersgrupper (< 50 , ≥ 50 år) og baseline HBeAg-statusstrata.

f. Inkluderer pasienter som seponerte legemidlet av andre årsaker enn bivirkninger, dødsfall eller manglende effekt, f.eks., trakk tilbake samtykket, uteble fra oppfølging osv.

Tabell 8: Andre effektparametre ved uke 48 og uke 96^a

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

TDF = tenofovirdisoproksil

TAF = tenofoviralafenamid

a. Manglende = sviktanalyse

b. Populasjonen brukt til analyse av ALAT-normalisering inkluderte kun pasienter med ALAT over ULN til sentrallaboratoriets referanseområde ved baseline (> 43 E/l menn 18 til < 69 år og > 35 E/l menn > 69 år; > 34 E/l kvinner 18 til < 69 år og > 32 E/l kvinner ≥ 69 år).

- c. Andel pasienter ved uke 48: TAF, 16/32; TDF, 7/19.
- d. Andel pasienter ved uke 96: TAF, 18/32; TDF, 15/19.
- e. Populasjonen brukt til analyse av ALAT-normalisering inkluderte kun pasienter med ALAT over ULN ifølge AASLD-kriteriene fra 2018 (35 E/l menn og 25 E/l kvinner) ved baseline.
- f. Andel pasienter ved uke 48: TAF, 26/52; TDF, 14/53.
- g. Andel pasienter ved uke 96: TAF, 29/52; TDF, 39/53.
- h. Populasjonen brukt til serologisk analyse inkluderte kun pasienter med antigenpositive (HBeAg) og antistoffnegative (HBeAb) eller manglende nivåer ved baseline.

Endringer i benmineralitet i studie 4018

Gjennomsnittlig prosentvis endring i BMD fra baseline til uke 48 målt med DXA var +1,7 % med tenofoviralafenamid sammenlignet med -0,1 % med tenofovirdisoprosil i korsryggen og +0,7 % sammenlignet med -0,5 % for hoften totalt. Ved uke 48 hadde 4 % av tenofoviralafenamid-pasientene og 17 % av tenofovirdisoprosil-pasientene en reduksjon i BMD på over 3 % i korsryggen. Ved uke 48 hadde 2 % av tenofoviralafenamid-pasientene og 12 % av tenofovirdisoprosil-pasientene reduksjoner i BMD på over 3 % for hoften totalt.

I den åpne fasen var gjennomsnittlig prosentvis endring i BMD fra baseline til uke 96 hos pasienter som fortsatte med tenofoviralafenamid +2,3 % i korsryggen og +1,2 % for hoften totalt, sammenlignet med +1,7 % i korsryggen og +0,2 % for hoften totalt hos dem som gikk over fra tenofovirdisoprosil til tenofoviralafenamid ved uke 48.

Endringer i laboratorietester av nyrefunksjon i studie 4018

Median endring fra baseline til uke 48 i eGFR ifølge Cockcroft-Gault-metoden var +2,2 ml per minutt i tenofoviralafenamid-gruppen og -1,7 ml per minutt hos dem som fikk tenofovirdisoprosil. Ved uke 48 var det en median økning fra baseline i serumkreatinin blant pasienter som ble randomisert til å fortsette behandlingen med tenofovirdisoprosil (0,01 mg/dl) sammenlignet med en median reduksjon fra baseline blant dem som byttet til tenofoviralafenamid (-0,01 mg/dl).

I den åpne fasen var median endring i eGFR fra baseline til uke 96 1,6 ml/min hos pasienter som fortsatte med tenofoviralafenamid, sammenlignet med +0,5 ml/min hos pasienter som gikk over fra tenofovirdisoprosil til tenofoviralafenamid ved uke 48. Median endring i serumkreatinin fra baseline til uke 96 var -0,02 mg/dl hos dem som fortsatte med tenofoviralafenamid, sammenlignet med -0,01 mg/dl hos dem som gikk over fra tenofovirdisoprosil til tenofoviralafenamid ved uke 48.

Endringer i laboratorietester av lipider i studie 4018

Endringer fra dobbeltblindet baseline til uke 48 og uke 96 i total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider og totalt kolesterol/HDL-forholdet er vist i tabell 9.

Tabell 9: Mediane endringer i laborietester av lipider ved uke 48 og uke 96

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

TAF = tenofoviralafenamid

- a. P-verdi ble beregnet for forskjellen mellom TAF- og TDF-gruppene ved uke 48, fra Wilcoxon Rank Sum-test og var statistisk signifikant ($p < 0,001$) for mediane endringer (Q1, Q3) fra baseline i totalt kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider og totalt kolesterol/HDL-forhold.
- b. Antall pasienter for triglyserider (fastende) for TAF-gruppen var N = 235 ved baseline, N = 225 ved uke 48 og N = 218 for TAF-TAF-gruppen ved uke 96.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon, studie 4035

Studie 4035 var en åpen klinisk studie for å evaluere effekt og sikkerhet ved bytte fra et annet antiviralt regime til tenofoviralafenamid hos virologisk suppresserte HBV-smittede pasienter. Del A av studien inkluderte pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR ifølge Cockcroft-Gault-metoden mellom 15 og 59 ml/minutt; kohort 1, N = 78) eller ESRD (eGFR ifølge Cockcroft-Gault-metoden < 15 ml/minutt) på hemodialyse (kohort 2, N = 15). Del B av studien inkluderte pasienter (N = 31) med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C ved screening eller en anamnese med en CPT-skår ≥ 7 med enhver CPT-skår ≤ 12 ved screening).

Det primære endepunktet var andelen pasienter med HBV DNA < 20 IE/ml i uke 24. Sekundære effektendepunkter ved uke 24 og 96 inkluderte andelen pasienter med HBV DNA < 20 IE/ml og målet påvist/ikke påvist (dvs. $< \text{LLOD}$), andelen pasienter med biokjemisk respons (normal ALAT og normalisert ALAT), andelen pasienter med serologisk respons (tap av HBsAg og serokonversjon til anti-HBs og tap av HBeAg og serokonversjon til anti-HBe hos HBeAg-positive pasienter) og endring fra baseline i CPT og modell for terminal leversykdom (MELD)-skår for pasienter med nedsatt leverfunksjon i del B.

Voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon i studie 4035, del A

Ved baseline hadde 98 % (91/93) av pasientene i del A HBV DNA < 20 IE/ml og 66 % (61/93) hadde et upåviselig HBV DNA-nivå. Median alder var 65 år, 74 % var menn, 77 % var asiatiske, 16 % var hvite og 83 % var HBeAg-negative. De mest brukte orale antivirale legemidlene for HBV omfattet tenofovirdisoproksil (N = 58), lamivudin (N = 46), adefovirdipivoksil (N = 46) og entekavir (N = 43). Ved baseline hadde 97 % og 95 % av pasientene ALAT $\leq \text{ULN}$ basert på henholdsvis sentrallaboratoriets kriterier og AASLD-kriterier fra 2018; median eGFR ifølge Cockcroft-Gault var 43,7 ml/minutt (45,7 ml/minutt i kohort 1 og 7,32 ml/minutt i kohort 2); og 34 % av pasientene hadde en anamnese med cirrhose.

Behandlingsresultater fra studie 4035 del A ved uke 24 og 96 er oppført i tabell 10.

Tabell 10: Effektparametre for pasienter med nedsatt nyrefunksjon i uke 24 og 96.

	Kohort 1 ^a (N = 78)		Kohort 2 ^b (N = 15)		Totalt (N = 93)	
	Uke 24	Uke 96	Uke 24	Uke 96	Uke 24	Uke 96 ^d
HBV DNA^c						
HBV DNA < 20 IE/ml	76/78 (97,4 %)	65/78 (83,3 %)	15/15 (100,0 %)	13/15 (86,7 %)	91/93 (97,8 %)	78/93 (83,9 %)
ALAT^c						
Normal ALAT (sentrallaboratorium)	72/78 (92,3 %)	64/78 (82,1 %)	14/15 (93,3 %)	13/15 (86,7 %)	86/93 (92,5 %)	77/93 (82,8 %)
Normal ALAT (AASLD) ^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. Del A, kohort 1 inkluderer pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon

b. Del A, kohort 2 inkluderer pasienter med ESRD på hemodialyse

c. Manglende = sviktanalyse

d. Nevneren inkluderer 12 pasienter (11 i kohort 1 og 1 i kohort 2) som avsluttet studielegemidlet for tidlig

e. AASLD-kriteriene (American Association of the Study of Liver Diseases) fra 2018

Voksne pasienter med nedsatt leverfunksjon i studie 4035, del B

Ved baseline hadde 100 % (31/31) av pasientene i del B baseline HBV DNA < 20 IE/ml og 65 % (20/31) hadde et upåviselig HBV DNA-nivå. Median alder var 57 år (19 % ≥ 65 år), 68 % var menn, 81 % var asiatiske, 13 % var hvite og 90 % var HBeAg-negative. De mest brukte orale antivirale legemidlene for HBV omfattet tenofovirdisoproksil (N = 21), lamivudin (N = 14), entekavir (N = 14) og adefovirdipivoksil (N = 10). Ved baseline hadde henholdsvis 87 % og 68 % av pasientene ALAT ≤ ULN basert på sentrallaboratoriets kriterier og AASLD-kriterier fra 2018; median eGFR ifølge Cockcroft-Gault var 98,5 ml/minutt; 97 % av pasientene hadde en anamnese med cirrhose, median (variasjonsbredde) CPT-skår var 6 (5–10), og median (variasjonsbredde) MELD-skår var 10 (6–17).

Behandlingsresultater fra *studie 4035* del B ved uke 24 og 96 er oppført i tabell 11.

Tabell 11: Effektparametre for pasienter med nedsatt leverfunksjon ved uke 24 og 96

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

CPT = Child Pugh Turcotte;

MELD = Modell for terminal leversykdom

a. Manglende = sviktanalyse

b. Nevneren inkluderer 6 pasienter som seponerte studielegemidlet for tidlig

c. AASLD-kriteriene (American Association of the Study of Liver Diseases) fra 2018

Endringer i laboratorietester av lipider i studie 4035

Små median økninger fra baseline til uke 24 og uke 96 i totalt kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider og totalt kolesterol/HDL-forholdet blant pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er samsvarende sammenlignet med resultater observert fra andre studier som involverte bytte til tenofoviralafenamid (se pkt. 5.1 for *studie 108, 110 og 4018*), mens reduksjoner fra baseline i totalt kolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider og totalt kolesterol/HDL-forholdet ble observert hos pasienter med ESRD på hemodialyse i uke 24 og uke 96.

Pediatrisk populasjon

I *studie 1092* ble effekt og sikkerhet av tenofoviralfenamid vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie av behandlingsnaive og behandlingserfarne HBV-infiserte pasienter i alderen 12 til <18 år som veide ≥ 35 kg (kohort 1: N = 47 tenofoviralfenamid, N = 23 placebo), og 6 til <12 år som veide ≥ 25 kg (kohort 2, gruppe 1: N = 12 tenofoviralfenamid, N = 6 placebo).

Pasienter ble randomisert til å motta tenofoviralfenamid eller matchende placebo én gang daglig.

Baselinedemografi og HBV-sykdomsparametre var sammenlignbare i de to behandlingsgruppene:

58 % var menn, 66 % var asiatiske og 25 % var hvite. Henholdsvis 7 %, 23 %, 24 % og 44 % hadde

HBV-genotype A, B, C og D. Totalt var 99 % HBeAg-positive. Ved baseline var median HBV-DNA

8,1 log₁₀ IE/ml, gjennomsnittlig ALAT var 107 E/l, median HBsAg var 4,5 log₁₀ IE/ml. Tidligere

behandling inkluderte orale antivirale midler (23 %), inkludert entekavir (N = 10), lamivudin (N = 12)

og tenofovirdisoproksil (N = 3) og/eller interferoner (15 %). Etter å ha fått dobbeltblindet behandling i

24 uker (enten tenofoviralfenamid eller placebo) ble pasientene overført uten avbrudd til åpen

behandling med tenofoviralfenamid.

Det primære effektendepunktet var andelen pasienter med HBV-DNA <20 IE/ml i plasma i uke 24.

Andre effektendepunkter inkluderte endring fra baseline i HBV-DNA og ALAT,

ALAT-normalisering, HBeAg-tap og serokonversjon og HBsAg-tap og serokonversjon.

Behandlingsresultater fra *studie 1092* ved uke 24 og uke 48 er presentert i tabell 12 og tabell 13.

Tabell 12: Effektparametre for pediatriske pasienter ved uke 24

	TAF			Placebo		
	Kohort 1 (N = 47)	Kohort 2, gruppe 1 (N = 12)	Totalt (N = 59)	Kohort 1 (N = 23)	Kohort 2, gruppe 1 (N = 6)	Totalt (N = 29)
HBV-DNA						
HBV-DNA < 20 IE/ml ^a	10/47 (21 %)	1/12 (8 %)	11/59 (19 %)	0/23 (0 %)	0/6 (0 %)	0/29 (0 %)
Gjennomsnittlig (SD) endring fra baseline i HBV-DNA (log ₁₀ IE/ml)	-5,04 (1,544)	-4,76 (1,466)	-4,98 (1,520)	-0,13 (0,689)	0,00 (0,346)	-0,10 (0,636)
ALAT						
Median (Q1, Q3) endring fra baseline i ALAT (E/l)	-32,0 (-63,0, -13,0)	-29,0 (-81,0, -5,5)	-32,0 (-65,0, -7,0)	1,0 (-10,0, 25,0)	-12,0 (-22,0, -2,0)	-2,5 (-15,0, 22,0)
Normal ALAT (sentrallaboratorium) ^{a,b}	28/42 (67 %)	7/10 (70 %)	35/52 (67 %)	1/21 (5 %)	0/6	1/27 (4 %)
Normal ALAT (AASLD) ^{a,c,d}	20/46 (44 %)	5/10 (50 %)	25/56 (45 %)	0/22	0/6	0/28 (0 %)
Serologi^e						
HBeAg-tap og serokonversjon ^{a,f}	3/46 (7 %)	1/12 (8 %)	4/58 (7 %)	1/23 (4 %)	0/6 (0 %)	1/29 (3 %)

TAF = tenofoviralfenamid

a. Manglende = sviktanalyse

b. Populasjonen brukt til analyse av ALAT-normalisering inkluderte kun pasienter med ALAT over ULN til sentrallaboratoriets referanseområde ved baseline. Sentrallaboratoriets ULN for ALAT er som følger: 34 E/l for jenter fra 2 år og gutter i alderen 1–9 år, og 43 E/l for gutter eldre enn 9 år.

c. Populasjonen brukt til analyse av ALAT-normalisering inkluderte kun pasienter med ALAT over ULN ifølge AASLD-kriteriene (30 E/l for gutter og jenter basert på området for pediatriske pasienter) ved baseline.

d. AASLD-kriteriene (American Association of the Study of Liver Diseases).

e. Ingen pasienter i noen av gruppene hadde HBsAg-tap eller serokonversjon ved uke 24.

f. Populasjonen brukt til serologiske analyser inkluderte kun pasienter med antigenpositive (HBeAg) og antistoffnegative (HBeAb) eller manglende nivåer ved baseline.

Tabell 13: Effektparametre for pediatriske pasienter ved uke 48

	TAF			Placebo – bytte til TAF		
	Kohort 1 (N = 47)	Kohort 2, gruppe 1 (N = 12)	Totalt (N = 59)	Kohort 1 (N = 23)	Kohort 2, gruppe 1 (N = 6)	Totalt (N = 29)
HBV-DNA						
HBV-DNA <20 IE/ml ^a	19/47 (40 %)	3/12 (25 %)	22/59 (37 %)	5/23 (22 %)	1/6 (17 %)	6/29 (21 %)
Gjennomsnittlig (SD) endring fra baseline i HBV-DNA (log ₁₀ IE/ml)	-5,65 (1,779)	-5,88 (0,861)	-5,70 (1,626)	-5,06 (1,703)	-4,16 (2,445)	-4,88 (1,867)
ALAT						
Median (Q1, Q3) endring fra baseline i ALAT (E/l)	-38,0 (-70,0, -12,0)	-30,0 (-82,0, -2,5)	-37,0 (-70,0, -8,0)	-26,0 (-55,0, -9,0)	-30,5 (-53,0, -12,0)	-26 (-54,0, -12,0)
Normal ALAT (sentrallaboratorium) ^{a,b}	33/42 (79 %)	7/10 (70 %)	40/52 (77 %)	13/21 (62 %)	4/6 (67 %)	17/27 (63 %)
Normal ALAT (AASLD) ^{a,c,d}	25/46 (54 %)	5/10 (50 %)	30/56 (54 %)	9/22 (41 %)	2/6 (33 %)	11/28 (39 %)
Serologi^e						
HBeAg-tap og serokonversjon ^{a,f}	7/46 (15 %)	3/12 (25 %)	10/58 (17 %)	2/23 (9 %)	0/6 (0 %)	2/29 (7 %)

TAF = tenofoviralfenamid

a. Manglende = sviktanalyse

b. Populasjonen brukt til analyse av ALAT-normalisering inkluderte kun pasienter med ALAT over ULN til sentrallaboratoriets referanseområde ved baseline. Sentrallaboratoriets ULN for ALAT er som følger: 34 E/l for jenter fra 2 år og gutter i alderen 1–9 år, og 43 E/l for gutter eldre enn 9 år.

c. Populasjonen brukt til analyse av ALAT-normalisering inkluderte kun pasienter med ALAT over ULN ifølge AASLD-kriteriene (30 E/l for gutter og jenter basert på området for pediatriske pasienter) ved baseline.

d. AASLD-kriteriene (American Association of the Study of Liver Diseases).

e. Ingen pasienter i noen av gruppene hadde HBsAg-tap eller serokonversjon ved uke 48.

f. Populasjonen brukt til serologiske analyser inkluderte kun pasienter med antigenpositive (HBeAg) og antistoffnegative (HBeAb) eller manglende nivåer ved baseline.

Endringer i benmineraltetthet i studie 1092

Blant pasientene behandlet med tenofoviralfenamid og placebo var gjennomsnittlig prosentvis økning i BMD fra baseline til uke 24 henholdsvis +1,6 % (N = 48) og +1,9 % (N = 23) for korsrygg og +1,9 % (N = 50) og +2,0 % (N = 23) for hele kroppen. Ved uke 24 var gjennomsnittlige endringer fra baseline BMD Z-skår +0,01 og -0,07 for korsrygg og -0,04 og -0,04 for hele kroppen, for henholdsvis tenofoviralfenamid- og placebogruppen.

I den åpne fasen var gjennomsnittlig prosentvis økning i BMD fra baseline til uke 48 for korsrygg og hele kroppen henholdsvis +3,8 % (N = 52) og +3,0 % (N = 54) hos pasienter som fortsatte med tenofoviralfenamid, sammenlignet med +2,8 % (N = 27) og +3,7 % (N = 27) hos de som byttet fra placebo til tenofoviralfenamid i uke 24. Ved uke 48 var gjennomsnittlige endringer fra baseline BMD-Z-skår for korsrygg og hele kroppen henholdsvis -0,05 og -0,15 for pasienter som fortsatte med tenofoviralfenamid, sammenlignet med -0,12 og -0,07 for de som byttet til tenofoviralfenamid.

BMD-reduksjon på 4 % eller mer for korsryggen og hele kroppen ved uke 24 og uke 48 er presentert i tabell 14.

Tabell 14: Benmineraltetthetsreduksjon på 4 % eller mer for pediatriske pasienter ved uke 24 og 48 (DXA-analysesett for hele kroppen / korsryggen)

	TAF			Placebo – bytte til TAF ved uke 24		
	Kohort 1 (N = 44 ^a)	Kohort 2, gruppe 1 (N = 12)	Totalt (N = 56)	Kohort 1 (N = 21)	Kohort 2, gruppe 1 (N = 6)	Totalt (N = 27)
Uke 24						
Hele kroppen minst 4 % reduksjon ^b	0/39	1/11 (9,1 %)	1/50 (2,0 %)	0/18	0/5	0/23
Korsrygg minst 4 % reduksjon ^c	0/37	3/11 (27,3 %)	3/48 (6,3 %)	0/18	0/5	0/23
Uke 48						
Hele kroppen minst 4 % reduksjon ^b	1/42 (2,4 %)	0/12	1/54 (1,9 %)	1/21 (4,8 %)	0/6	1/27 (3,7 %)
Korsrygg minst 4 % reduksjon ^c	0/40	2/12 (16,7 %)	2/52 (3,8 %)	0/21	1/6 (16,7 %)	1/27 (3,7 %)

TAF = tenofoviralfenamid

Nevneren er antall pasienter uten manglende verdier etter baseline.

a. N = 42 for DXA-analysesett for korsrygg i kohort 1 TAF

b. Kun pasienter uten manglende verdier for benmineraltetthet for hele kroppen ved baseline ble inkludert i DXA-analysesett for hele kroppen.

c. Kun pasienter uten manglende verdier for benmineraltetthet i korsryggen ved baseline ble inkludert i DXA-analysesett for korsrygg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av tenofoviralfenamid under fastende forhold hos voksne pasienter med kronisk hepatitt B, ble maksimale plasmakonsentrasjoner av tenofoviralfenamid observert ca. 0,48 timer etter dosen. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra fase 3 for pasienter med kronisk hepatitt B, var gjennomsnittlig steady state AUC₀₋₂₄ for tenofoviralfenamid (N = 698) og tenofovir (N = 856) henholdsvis 0,22 mikrogram•time/ml og 0,32 mikrogram•time/ml. Steady state C_{max} for tenofoviralfenamid og tenofovir var henholdsvis 0,18 og 0,02 mikrogram/ml. Sammenlignet med fastende forhold, førte administrasjon av en enkeltdose av tenofoviralfenamid sammen med et fettriikt måltid til en 65 % økning av tenofoviralfenamideksponeringen.

Distribusjon

Bindingen av tenofoviralfenamid til humane plasmaproteiner i prøver samlet inn under kliniske studier, var ca. 80 %. Bindingen av tenofovir til humane plasmaproteiner er mindre enn 0,7 % og er uavhengig av konsentrasjon i området 0,01–25 µg/ml.

Biotransformasjon

Metabolisme er en viktig eliminasjonsvei for tenofoviralfenamid hos mennesker, og omfatter >80 % av en oral dose. Studier *in vitro* har vist at tenofoviralfenamid metaboliseres til tenofovir (hovedmetabolitt) av karboksylesterase-1 i hepatocytter; og av cathepsin A i perifere mononukleære blodceller (PBMC-er) og makrofager. *In vivo* hydrolyseres tenofoviralfenamid i celler til tenofovir (hovedmetabolitt), som fosforyleres til den aktive metabolitten, tenofovirdisfosfat.

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

Eliminasjon

Renal utskillelse av intakt tenofoviralfenamid er en mindre vesentlig eliminasjonsvei hvor <1 % av dosen elimineres i urin. Tenofoviralfenamid elimineres primært etter metabolisme til tenofovir.

Tenofoviralafenamid og tenofovir har en median halveringstid i plasma på henholdsvis 0,51 og 32,37 timer. Tenofovir elimineres fra kroppen av nyrene via både glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksposeringen av tenofoviralafenamid er doseproporsjonal i doseområdet 8 til 125 mg.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Alder, kjønn og etnisitet

Ingen klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller i henhold til alder eller etnisitet er identifisert. Farmakokinetiske forskjeller i henhold til kjønn ble ikke ansett som klinisk relevante.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er totale plasmakonsentrasjoner av tenofoviralafenamid og tenofovir lavere enn de som er observert hos pasienter med normal leverfunksjon. Etter korrigering for proteinbinding er ubundne (frie) plasmakonsentrasjoner av tenofoviralafenamid tilsvarende ved alvorlig nedsatt leverfunksjon og normal leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til tenofoviralafenamid eller tenofovir ble observert mellom friske pasienter og pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (anslått CrCl > 15, men < 30 ml/minutt) i studier av tenofoviralafenamid (tabell 15).

Eksposeringen av tenofovir hos pasienter med ESRD (estimert kreatininclearance < 15 ml/minutt) på kronisk hemodialyse som fikk tenofoviralafenamid (N = 5) var betydelig høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon (tabell 15). Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til tenofoviralafenamid ble observert hos pasienter med ESRD på kronisk hemodialyse sammenlignet med de med normal nyrefunksjon.

Tabell 15: Farmakokinetikken til tenofoviralafenamid og dens metabolitt tenofovir hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon

	AUC (mikrogram•time per ml) Gjennomsnitt (CV %)		
	Normal nyrefunksjon ≥ 90 ml per minutt (N = 13) ^b	Alvorlig nedsatt nyrefunksjon 15–29 ml per minutt (N = 14) ^b	ESRD på hemodialyse < 15 ml per minutt (N = 5) ^c
Estimert kreatininclearance^a			
Tenofoviralafenamid	0,27 (49,2) ^d	0,51 (47,3) ^d	0,30 (26,7) ^e
Tenofovir	0,34 (27,2) ^d	2,07 (47,1) ^d	18,8 (30,4) ^f

CV = variasjonskoeffisient

a. I henhold til Cockcroft-Gault-metoden.

b. Farmakokinetikk evaluert på en enkeltdose med tenofoviralafenamid 25 mg hos pasienter med normal nyrefunksjon og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon i studie GS-US-120-0108.

c. Farmakokinetikk evaluert for hemodialyse etter administrering av flere doser med tenofoviralafenamid 25 mg hos 5 HBV-smittede pasienter i studie GS-US-320-4035. Disse pasientene hadde en median baseline eGFR ifølge Cockcroft-Gault-metoden på 7,2 ml/minutt (variasjonsbredde 4,8 til 12,0).

d. AUC_{inf}.

e. AUC_{last}.

f. AUC_{tau}.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til tenofoviralafenamid og dens metabolitt tenofovir ved steady state ble evaluert hos HBV-infiserte pediatriske pasienter fra 12 til <18 år som veide ≥35 kg og fra 6 til <12 år som veide ≥25 kg (tabell 16).

Tabell 16: Farmakokinetikken til tenofoviralfenamid og dens metabolitt tenofovir hos pediatriske pasienter i alderen 6 til <18 år og voksne

Parameter Gjennomsnitt (CV %)	6 til <12 år som veide ≥25 kg ^a		12 til <18 år som veide ≥35 kg ^a		Voksne ^b	
	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir
C_{max} (mikrogram/ml)	0,185 (77,7)	0,017 (19,7)	0,169 (80,9)	0,015 (27,4)	0,178 (53,4)	0,017 (35,2)
AUC_{tau} (mikrogram•time/ml)	0,206 (61,3)	0,298 (23,1)	0,215 (91,3)	0,251 (23,6)	0,216 (66,6)	0,322 (31,5)
C_{trough} (mikrog/ml)	N/A	0,010 (29,5)	N/A	0,009 (25,6)	N/A	0,011 (33,0)

CV = variasjonskoeffisient, TAF = tenofoviralfenamid, N/A = ikke relevant

a. Populasjonsfarmakokinetiske parametre fra *studie 1092* (6 til < 12 år som veide > 25 kg, N = 12, 12 til <18 år som veide ≥35 kg, N = 47).

b. Populasjonsfarmakokinetiske parametre fra *studie 108 og 110* (TAF: N = 698, tenofovir: N = 856).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier hos rotte og hund, ble ben og nyre påvist som de primære målorganene for toksisitet. Bentoksisitet ble observert som redusert BMD hos rotte og hund ved tenofovireksponeringer på minst fire ganger mer enn forventet etter administrasjon av tenofoviralfenamid. Minimal infiltrasjon av histiocyter forekom i øyet hos hund ved tenofoviralfenamid- og tenofovireksponeringer på ca. 4 og 17 ganger det som forventes etter administrasjon av tenofoviralfenamid.

Tenofoviralfenamid var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksiske analyser.

Siden det er en lavere tenofovireksponering hos rotte og mus etter administrasjon av tenofoviralfenamid sammenlignet med tenofovirdisoproksil, ble karsinogenitetsstudier og en peri-postnatal studie hos rotter kun utført med tenofovirdisoproksil. Ingen spesiell fare for mennesker ble påvist i konvensjonelle studier av karsinogenitet med tenofovirdisoproksil (som fumarat) og reproduksjons- og utviklingstoksitet med tenofovirdisoproksil (som fumarat) eller tenofoviralfenamid. Reproduksjonstoksitetsstudier hos rotte og kanin viste ingen effekter på parings-, fertilitets-, drektighets- eller føtale parametere. Tenofovirdisoproksil reduserte imidlertid levedyktighetsindeks og vekt hos avkom i en peri-postnatal toksitetsstudie ved maternalt toksiske doser. En langsiktig karsinogenitetsstudie hos mus viste en lav forekomst av duodenaltumorer, som anses å ha sannsynlig tilknytning til høye lokale konsentrasjoner i gastrointestinaltraktus ved den høye dosen 600 mg/kg/døgn. Mekanismen ved tumordannelse hos mus og den potensielle relevansen for mennesker, er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose (E460(i))
Krysskarmellosenatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioksid (E171)

Makrogol (E1521)

Talkum (E553b)

Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bokser av polyetylen med høy tetthet (HDPE), lukket med et gjenget barnesikret polypropylenlukk med induksjonsaktivert aluminiumsfolieföring. Hver boks inneholder silikageltørremiddel og polyestervatt.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige: ytteresker inneholdende 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og ytteresker inneholdende 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1154/001

EU/1/16/1154/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09 januar 2017

Dato for siste fornyelse: 16 desember 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
MERKING PÅ BOKS OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vemlidy 25 mg filmdrasjerte tabletter
tenofoviralfenamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 25 mg
tenofoviralfenamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

30 filmdrasjerte tabletter.

90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Tørremidlet skal ikke svelges.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG
FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1154/001 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/16/1154/002 90 (3 bokser på 30) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Vemlidy [Kun ytteremballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Vemlidy 25 mg filmdrasjerte tabletter tenofoviralfenamid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Vemlidy er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vemlidy
3. Hvordan du bruker Vemlidy
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vemlidy
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Dersom Vemlidy er skrevet ut til barnet ditt, må du være oppmerksom på at all informasjon i dette pakningsvedlegget gjelder barnet ditt (du må altså lese «barnet ditt» og ikke «du/deg»).

1. Hva Vemlidy er og hva det brukes mot

Vemlidy inneholder virkestoffet *tenofoviralfenamid*. Dette er et *antiviralt legemiddel*, kalt en *nukleotid revers transkriptasehemmer* (NtRTI).

Vemlidy brukes til å **behandle kronisk (langsiktig) hepatitt B** hos voksne og barn fra 6 år som veier minst 25 kg. Hepatitt B er en infeksjon som påvirker leveren, og forårsakes av hepatitt B-viruset. Hos pasienter med hepatitt B kontrollerer dette legemidlet infeksjonen ved å hindre at viruset formerer seg.

2. Hva du må vite før du bruker Vemlidy

Bruk ikke Vemlidy

- **dersom du er allergisk** overfor tenofoviralfenamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

→ Hvis dette gjelder deg, **skal du ikke bruke Vemlidy og underrette lege øyeblikkelig.**

Advarsler og forsiktighetsregler

- **Pass på at du ikke overfører din hepatitt B til andre.** Du kan fremdeles smitte andre mens du bruker dette legemidlet. Dette legemidlet reduserer ikke risikoen for å overføre hepatitt B til andre via seksuell kontakt eller blodsmitte. Du må fortsette å ta forsiktighetsregler for å unngå dette. Snakk med legen om forsiktighetsregler du må ta for å unngå å smitte andre.
- **Fortell legen hvis du har en sykehistorie med leversykdom.** Pasienter med leversykdom som behandles mot hepatitt B med antivirale legemidler, har høyere risiko for alvorlige og potensielt livstruende leverkomplikasjoner. Legen kan måtte ta blodprøver for å overvåke leverfunksjonen din.

- **Snakk med lege eller apotek hvis du har hatt nyresykdom, eller hvis prøver har vist problemer med nyrene, før eller under behandling.** Før du starter behandlingen og under behandlingen med Vemlidy, kan legen bestille flere blod- eller urinprøver for å overvåke funksjonen til nyrene dine.
- **Snakk med lege hvis du også har hepatitt C eller D.** Dette legemidlet er ikke undersøkt hos pasienter med hepatitt C eller D i tillegg til hepatitt B.
- **Snakk med lege hvis du også har hiv.** Hvis du ikke er sikker på om du har hiv, skal legen tilby deg hiv-testing før du begynner å bruke dette legemidlet mot hepatitt B.

→ Hvis noe av dette gjelder deg, **skal du snakke med lege før du bruker Vemlidy.**

Det er en mulighet for at du kan oppleve nyreproblemer når du tar Vemlidy i lengre tid (se *Advarsler og forsiktighetsregler*).

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn som er under 6 år eller som veier under 25 kg. Det er ikke undersøkt hos barn under 6 år eller under 25 kg.

Benproblemer. Tap av benmasse er rapportert hos enkelte barn som har fått Vemlidy. Effektene på langsiktig benhelse og fremtidig risiko for benbrudd hos barn er usikre. Legen vil overvåke denne mulige risikoen. Snakk med lege dersom det oppstår smerter eller brudd i ben.

Andre legemidler og Vemlidy

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Vemlidy kan interagere med andre legemidler. Dette kan gjøre at Vemlidy eller andre legemidler i blodet ditt endrer seg. Dette kan føre til at legemidlene dine ikke fungerer som de skal, eller forverre eventuelle bivirkninger.

Legemidler brukt til å behandle hepatitt B-infeksjon

Bruk ikke dette legemidlet sammen med andre legemidler som inneholder:

- **tenofoviralfenamid**
- **tenofoviridisoproksil**
- **adefovirdipivoksil**

Andre typer legemidler

Snakk med lege hvis du bruker:

- **antibiotika** brukt til å behandle bakterieinfeksjoner, inkludert tuberkulose, som inneholder:
 - rifabutin, rifampicin eller rifapentin
- **antivirale midler, brukt til å behandle hiv**, slik som:
 - ritonavir eller kobicistatforsterket darunavir, lopinavir eller atazanavir
- **krampeløsende midler** brukt til å behandle epilepsi, for eksempel:
 - karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital eller fenytoin
- **naturpreparater** brukt til å behandle depresjon og angst, som inneholder:
 - johannesurt (*Hypericum perforatum*)
- **antimykotika** brukt til å behandle soppinfeksjoner, som inneholder:
 - ketokonazol eller itrakonazol

→ **Snakk med lege hvis du tar disse eller andre legemidler.**

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Underrett lege umiddelbart hvis du blir gravid.
- **Du skal ikke amme under behandling med Vemlidy.** Amming frarådes for å unngå å overføre tenofoviralfenamid eller tenofovir til barnet via morsmelken.

Kjøring og bruk av maskiner

Vemlidy kan forårsake svimmelhet. Hvis du føler deg svimmel mens du bruker Vemlidy, skal du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner.

Vemlidy inneholder laktose

Hvis legen har fortalt deg at du er intolerant overfor noen sukkertyper, skal du kontakte lege før du bruker dette legemiddelet.

Vemlidy inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Vemlidy

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er **én tablett én gang daglig med mat**. Det er best å ta Vemlidy sammen med mat for å få de riktige nivåene av virkestoffet i kroppen. Behandlingen skal fortsette så lenge legen anviser det. Dette er som regel i minst 6 til 12 måneder, og kan være i flere år.

Dersom du tar for mye av Vemlidy

Hvis du tar mer enn den anbefalte dosen med Vemlidy ved et uhell, kan du ha økt risiko for å få mulige bivirkninger med dette legemidlet (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*).

Kontakt lege eller din nærmeste akuttavdeling umiddelbart. Ta med tablettboksen, slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Vemlidy

Det er viktig at du ikke går glipp av en dose. Hvis du glemmer en dose, må du finne ut hvor lenge det er siden du skulle ha tatt den.

- **Hvis det er under 18 timer** etter at du vanligvis tar Vemlidy skal du ta den så snart som mulig, og deretter ta neste dose til vanlig tid.
- **Hvis det er over 18 timer** etter at du vanligvis tar Vemlidy skal du ikke ta den glemte dosen. Vent, og ta neste dose til vanlig tid. **Du skal ikke ta dobbel dose** som erstatning for en glemt tablett.

Hvis du kaster opp under én time etter at du har tatt Vemlidy skal du ta en ny tablett. Du trenger ikke ta en ny tablett hvis du kaster opp over én time etter at du tok Vemlidy.

Dersom du avbryter behandling med Vemlidy

Du skal ikke avbryte behandling med Vemlidy uten å snakke med lege. Hvis du avbryter behandlingen med Vemlidy kan din hepatitt B bli verre. Hos enkelte pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose, kan dette være livstruende. Hvis du avbryter behandlingen med dette legemidlet, trenger du jevnlig helsekontroller og blodprøver i mange måneder for å overvåke din hepatitt B-infeksjon.

- **Snakk med lege** før du avbryter behandling med dette legemidlet, uansett årsak, spesielt hvis du opplever bivirkninger eller hvis du har en annen sykdom.
- **Fortell legen umiddelbart** om nye eller uvanlige symptomer etter at du avbrøt behandlingen, spesielt symptomer du forbinder med hepatitt B-infeksjon.
- **Snakk med lege** før du begynner å ta Vemlidy-tablettene igjen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige

(kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Hodepine

Vanlige

(kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Diaré
- Oppkast
- Kvalme
- Svimmelhet
- Magesmerter
- Leddsmerter (*artralg*)
- Utslett
- Kløe
- Oppblåsthet
- Tarmgass (*flatulens*)
- Tretthet

Mindre vanlige

(kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals (*angioødem*)
- Elveblest (*urtikaria*)

Tester kan også vise:

- Økt nivå av et leverenzym (ALAT) i blodet

→ **Informér legen hvis noen av disse bivirkningene blir alvorlige.**

Under behandling av hepatitt B kan det komme en vektøkning samt økning i fastende nivåer av lipider og/eller glukose i blodet ditt. Legen din vil følge med og kontrollere om du får disse endringene.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vemlidy

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter {EXP}. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Vemlidy

Virkestoff er tenofoviralfenamid. Hver Vemlidy filmdrasjerte tablett inneholder tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 25 mg tenofoviralfenamid.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose (E460(i)), krysskarmellosenatrium (E468), magnesiumstearat (E470b).

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), makrogol (E1521), talkum (E553b), gult jernoksid (E172).

Hvordan Vemlidy ser ut og innholdet i pakningen

Vemlidy filmdrasjerte tabletter er gule, runde, påtrykt (eller merket) “GSI” på én side av tablettene og “25” på den andre. De leveres i bokser med 30 tabletter (med et silikageltørremiddel som må holdes i boksen for å bidra til å beskytte tablettene). Silikageltørremidlet befinner seg i en separat pose eller kapsel, og skal ikke svelges.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige: ytteresker inneholdende 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og ytteresker inneholdende 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.