

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vemlidy 25 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller tenofoviralfenamidfumarat motsvarande 25 mg tenofoviralfenamid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 95 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vemlidy är avsett för behandling av kronisk hepatit B (CHB) hos vuxna och pediatrika patienter från 6 års ålder som väger minst 25 kg (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska inledas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med CHB.

Dosering

Vuxna och pediatrika patienter från minst 6 års ålder som väger minst 25 kg: en tablett en gång dagligen.

Utsättande av behandling

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

- För HBeAg-positiva patienter utan cirros ska behandlingen administreras i minst 6–12 månader efter bekräftad HBe-serokonversion (HBeAg-förlust och HBV DNA-förlust med anti-HBe-detektion) eller tills HBs-serokonversion eller till dess att effekten går förlorad (se avsnitt 4.4). Regelbunden bedömning rekommenderas efter utsättande av behandling för att upptäcka virologiskt recidiv.
- För HBeAg-negativa patienter utan cirros ska behandlingen administreras minst tills HBs-serokonversion eller till dess att effektförlust påvisas. Vid långvarig behandling som pågår längre än två år rekommenderas regelbunden bedömning för att säkerställa att den valda behandlingen är fortsatt lämplig för patienten.

Missad dos

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

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Inga data finns tillgängliga för att fastställa dosrekommendationer för barn under 12 år som väger mindre än 35 kg och har nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Vemlidy för barn under 6 år eller som väger < 25 kg har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning. Vemlidy filmdragerade tabletter ska tas tillsammans med föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överföring av hepatit B-virus (HBV)

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

Patienter med dekompenenserad leversjukdom

Det finns begränsade data avseende säkerhet och effekt för tenofoviralafenamid hos HBV-infekterade patienter med dekompenenserad leversjukdom som har Child Pugh Turcotte-poäng (CPT) > 9 (dvs.

klass C). Dessa patienter kan löpa högre risk att drabbas av allvarliga biverkningar i lever eller njurar. Därför ska parametrar för lever och gallvägar samt njurparametrar övervakas noga för denna patientpopulation (se avsnitt 5.2).

Exacerbationer av hepatit

Uppblossning vid behandling

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

Uppblossning efter utsättande av behandling

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

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

Nedsatt njurfunktion

Patienter med kreatininclearance < 30 ml/min

Användningen av tenofoviralfenamid en gång dagligen för patienter med $\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$ och $< 30 \text{ ml/min}$ baseras på data vecka 96 avseende säkerhet och effekt vid byte från en annan antiviral behandling till tenofoviralfenamid i en öppen klinisk studie av virologiskt suppresserade HBV-infekterade patienter (se avsnitt 4.8 och 5.1). Det finns mycket begränsade data om säkerhet och effekt av tenofoviralfenamid hos HBV-infekterade patienter med $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ som genomgår kronisk hemodialys (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2).

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

Nefrotoxicitet

Fall av njurfunktionsnedsättning, inklusive akut njursvikt och proximal njurtubulopati, har rapporterats efter marknadsintroduktion för produkter som innehåller tenofoviralfenamid. En potentiell risk för nefrotoxicitet till följd av kronisk exponering för låga nivåer av tenofovir på grund av dosering med tenofoviralfenamid kan inte uteslutas (se avsnitt 5.3).

Njurfunktionen bör bedömas hos alla patienter innan eller i samband med att denna behandling påbörjas, samt övervakas under behandlingen hos alla patienter enligt kliniskt behov. Utsättande av detta läkemedel ska övervägas för alla patienter vars njurfunktion sjunker i kliniskt signifikant omfattning eller som utvecklar tecken på rubbningar i proximala njurtubuli.

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

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

Samtidig infektion av HBV och humant immunbristvirus (hiv)

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

Samtidig administrering av andra läkemedel

Detta läkemedel ska inte administreras samtidigt som läkemedel som innehåller tenofoviralfenamid, tenofovirdisoproxil eller adefovirdipivoxil.

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

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

Pediatrisk population

Minskning av bentäthet ($BMD \geq 4\%$) i ländryggen och hela kroppen har rapporterats hos några pediatriska patienter från 6 års ålder som vägde minst 25 kg och som fick tenofoviralfenamid i 48 veckor (se avsnitt 4.8 och 5.1). De långvariga effekterna av förändringar i BMD på växande skelett, inklusive risken för fraktur, är osäkra. Ett multidisciplinärt angreppssätt rekommenderas för beslut om lämplig monitorering under behandlingen.

Hjälpämnen med känd effekt

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Detta läkemedel ska inte administreras samtidigt som läkemedel som innehåller tenofovirdisoproxil, tenofoviralfenamid eller adefovirdipivoxil.

Läkemedel som kan påverka tenofoviralfenamid

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

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

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

Effekten av tenofoviralafenamid på andra läkemedel

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

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

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

Tabell 1: Interaktioner mellan Vemlidy och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter terapiområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. ^{a,b} Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Vemlidy
ANTIKONVULSIVA LÄKEMEDEL		
Karbamazepin (300 mg oralt, b.i.d.) Tenofoviralafenamid ^c (25 mg oralt, s.d.)	<i>Tenofoviralafenamid</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 administrering rekommenderas inte.
Oxkarbazepin Fenobarbital	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Tenofoviralafenamid	Samtidig administrering rekommenderas inte.
Fenytoin	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Tenofoviralafenamid	Samtidig administrering rekommenderas inte.
Midazolam ^d (2,5 mg oralt, s.d.) Tenofoviralafenamid ^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 dosjustering av midazolam (administrerat oralt eller intravenöst) krävs.
Midazolam ^d (1 mg intravenöst, s.d.) Tenofoviralafenamid ^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 LÄKEMEDEL		
Sertralin (50 mg oralt, s.d.) Tenofoviralafenamid ^c (10 mg oralt, q.d.)	<i>Tenofoviralafenamid</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 dosjustering av Vemlidy eller sertralin krävs.

Läkemedel uppdelade efter terapiområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. ^{a,b} Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Vemlidy
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)	
ANTIMYKOTIKA		
Itrakonazol Ketokonazol	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↑ Tenofoviralfenamid	Samtidig administrering rekommenderas inte.
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifampicin Rifapentin	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Samtidig administrering rekommenderas inte.
Rifabutin	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Samtidig administrering rekommenderas inte.
ANTIVIRALA LÄKEMEDEL MOT HCV		
Sofosbuvir (400 mg oralt, q.d.)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Ingen dosjustering av Vemlidy eller sofosbuvir krävs.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg oralt, q.d.) Tenofoviralfenamid ^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 dosjustering av Vemlidy eller ledipasvir/sofosbuvir krävs.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg oralt, q.d.)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofoviralfenamid	Ingen dosjustering av Vemlidy eller sofosbuvir/velpatasvir krävs.

Läkemedel uppdelade efter terapiområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer: ^{a,b} Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Vemlidy
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg ⁱ oralt, q.d.) Tenofovir alafenamid ^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>Voxilaprevir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,84, 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84, 1,05) ↔ C _{min} 1,02 (0,92, 1,12) <i>Tenofoviralafenamid</i> ↑ C _{max} 1,32 (1,17, 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43, 1,61)	Ingen dosjustering av Vemlidy eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir krävs.
ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL MOT HIV – PROTEASHÄMMARE		
Atazanavir/kobicistat (300 mg/150 mg oralt, q.d.) Tenofoviralafenamid ^c (10 mg oralt, q.d.)	<i>Tenofoviralafenamid</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 administrering rekommenderas inte.
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg oralt, q.d.) Tenofoviralafenamid ^c (10 mg oralt, s.d.)	<i>Tenofoviralafenamid</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 administrering rekommenderas inte.

Läkemedel uppdelade efter terapiområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. ^{a,b} Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Vemlidy
Darunavir/kobicistat (800 mg/150 mg oralt, q.d.) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oralt, q.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</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 administrering rekommenderas inte.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg oralt, q.d.) Tenofoviralfenamid ^c (10 mg oralt, s.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</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 administrering rekommenderas inte.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg oralt, q.d.) Tenofoviralfenamid ^c (10 mg oralt, s.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</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 administrering rekommenderas inte.
Tipranavir/ritonavir	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Samtidig administrering rekommenderas inte.
ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL MOT HIV – INTEGRASHÄMMARE		
Dolutegravir (50 mg oralt, q.d.) Tenofoviralfenamid ^c (10 mg oralt, s.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</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 dosjustering av Vemlidy eller dolutegravir krävs.

Läkemedel uppdelade efter terapiområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. ^{a,b} Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Vemlidy
Raltegravir	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Tenofoviralfenamid ↔ Raltegravir	Ingen dosjustering av Vemlidy eller raltegravir krävs.
ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL MOT HIV – ICKE-NUKLEOSID OMVÄNT TRANSKRIPTASHÄMMARE		
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>Förväntat:</i> ↔ Efavirenz	Ingen dosjustering av Vemlidy eller efavirenz krävs.
Nevirapin	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Tenofoviralfenamid ↔ Nevirapin	Ingen dosjustering av Vemlidy eller nevirapin krävs.
Rilpivirin (25 mg oralt, q.d.) Tenofoviralfenamid (25 mg oralt, q.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↔ C _{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 dosjustering av Vemlidy eller rilpivirin krävs.
ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL MOT HIV – CCR5-RECEPTORANTAGONISTER		
Maravirok	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Tenofoviralfenamid ↔ Maravirok	Ingen dosjustering av Vemlidy eller maravirok krävs.
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktionen har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Samtidig administrering rekommenderas inte.

Läkemedel uppdelade efter terapiområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. ^{a,b} Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Vemlidy
ORALA PREVENTIVMEDEL		
Norgestimat (0,180 mg/0,215 mg/ 0,250 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)	Ingen dosjustering av Vemlidy eller norgestimat/etinylestradiol krävs.
Etinylestradiol (0,025 mg oralt, q.d.)	<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)	
Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oralt, q.d.)	<i>Etinylestradiol</i> ↔ C _{max} 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C _{min} 1,02 (0,93, 1,12)	

a Alla interaktionsstudier utförs på friska frivilliga.

b Alla nolleffektgränser ligger mellan 70 % och 143 %.

c Studie utförd på emtricitabin/tenofoviralfenamid som fast doskombinationstablett.

d Ett känsligt CYP3A4-substrat.

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

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

g Den dominerande cirkulerande nukleosida metaboliten av sofosbuvir.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor som exponerats för tenofoviralfenamid (mellan 300–1 000 graviditeter) tyder inte på missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet.

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

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

Amning

Baserat på publicerade data utsöndras tenofoviralfenamid och tenofovir i bröstmjölken i låga nivåer hos kvinnor som fått tenofoviralfenamid. Det finns otillräcklig information angående effekterna av tenofovir på nyfödda/spädbarn.

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vemlidy kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska informeras om att yrsel har rapporterats vid behandling med tenofoviralfenamid.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Bedömningen av biverkningar baseras på data från kliniska studier samt data efter godkännande för försäljning. I sammanslagna säkerhetsuppgifter från två kontrollerade fas 3-studier (GS-US-320-0108 och GS-US-320-0110; *studie 108* respektive *studie 110*) var de vanligaste förekommande biverkningarna vid analys vecka 96 huvudvärk (12 %), illamående (6 %) och trötthet (6 %). Efter vecka 96 stod patienterna antingen kvar på sin ursprungliga blindade behandling upp till vecka 144 eller fick öppen behandling med tenofoviralfenamid.

Säkerhetsprofilen för tenofoviralfenamid var likvärdig hos virologiskt suppresserade patienter som bytte från tenofovirdisoproxil till tenofoviralfenamid i *studie 108*, *studie 110* och en kontrollerad fas 3-studie GS-US-320-4018 ("*studie 4018*"). Förändrade laboratorietester av lipider observerades i dessa studier efter byte från tenofovirdisoproxil (se avsnitt 5.1).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

Tabell 2: Biverkningar identifierade för tenofoviralfenamid

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

¹ Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för produkter innehållande tenofoviralfenamid.

I den öppna fas 2-studien (GS-US-320-4035; "*studie 4035*"), som utvärderade effekten och säkerheten vid byte från en annan antiviral behandling till tenofoviralfenamid för virologiskt suppresserade, HBV-infekterade patienter, observerades små ökningar i medianfastevärdena för totalt kolesterol, direkt lågdensitetslipoprotein (LDL), högdensitetslipoprotein (HDL) och triglycerider från baslinjen till vecka 96 hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (del A, kohort 1) och hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (del B). Detta överensstämmer med förändringar som observerades i *studierna 108 och 110*. Små sänkningar i medianvärdena för totalt kolesterol, LDL och triglycerider observerades hos patienter med ESRD på hemodialys i del A, kohort 2, medan små ökningar i medianvärdena observerades för HDL från baslinjen till vecka 96. Medianförändringen (Q1, Q3) från baslinjen vid vecka 96 i kvoten totalt kolesterol: HDL var 0,1 (-0,4, 0,4) i gruppen med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion, -0,4 (-0,8, -0,1) hos patienter med ESRD på hemodialys, och 0,1 (-0,2, 0,4) hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion.

Metabola parametrar

Kroppsvikt samt lipid- och glukosnivåerna i blodet kan öka under behandling.

Särskilda populationer

I studie 4035 av virologiskt suppresserade patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (eGFR enligt Cockcroft-Gault-metoden 15 till 59 ml/min; del A, kohort 1, N = 78), terminal njursjukdom (ESRD, *end stage renal disease*) (eGFR < 15 ml/min) som genomgår hemodialys (del A, kohort 2, N = 15) och/eller måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B eller C vid screening eller i tidigare sjukdomshistorik; del B, N = 31), vilka bytte från en annan antiviral behandling till tenofoviralfenamid, identifierades inga ytterligare biverkningar av tenofoviralfenamid till och med vecka 96.

Pediatrik population

Tenofoviralfenamids säkerhet utvärderades hos 88 HBV-infekterade behandlingsnaiva och behandlingserfarna pediatrika patienter i åldern 12 till < 18 år som vägde ≥ 35 kg (tenofoviralfenamidgrupp N = 47, placebogrupp N = 23) och i åldern 6 till < 12 år som vägde ≥ 25 kg (tenofoviralfenamidgrupp N = 12, placebogrupp N = 6) till och med vecka 24 i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie GS-US-320-1092 ("studie 1092"). Efter den dubbelblinda fasen bytte patienterna till öppen tenofoviralfenamid vecka 24. Tenofoviralfenamids säkerhetsprofil hos pediatrika patienter var jämförbar med den hos vuxna. Minskningar av bentätheten (BMD ≥ 4 %) i ländryggen och hela kroppen har rapporterats hos några pediatrika patienter från 6 års ålder som vägde minst 25 kg, vilka fick tenofoviralfenamid i upp till 48 veckor (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Tenofoviralfenamid är en fosfonamidat-prodrug till tenofovir (2'-deoxiadenosinmonofosfat analog). Tenofoviralfenamid tar sig in i primära hepatocyter genom passiv diffusion och via transportörerna för hepatiskt upptag, OATP1B1 och OATP1B3. Tenofoviralfenamid hydrolyseras primärt för att bilda tenofovir via karboxylesteras 1 i primära hepatocyter. Intracellulärt tenofovir fosforyleras följaktligen till den farmakologiskt aktiva metaboliten tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat hämmar

HBV-replikation via infogande i virus-DNA av omvänt transkriptas för HBV vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott.

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

Antiviral aktivitet

Tenofoviralafenamids antivirala aktivitet utvärderades i HepG2-celler mot en panel av kliniska HBV-isolat som representerar genotyperna A–H. EC₅₀-värdena (50 % effektiv koncentration) för tenofoviralafenamid sträckte sig från 34,7 till 134,4 nM med ett totalt medelvärde för EC₅₀ på 86,6 nM. CC₅₀ (50 % cytotoxicitetskoncentration) i HepG2-celler var > 44 400 nM.

Resistens

Hos patienter som fick tenofoviralafenamid utfördes sekvensanalys på parade HBV-isolat vid baslinjen och under behandling för patienter som antingen upplevde ett virologiskt genombrott (två på varandra följande besök med HBV DNA ≥ 69 IE/ml efter att ha varit < 69 IE/ml eller 1,0 log₁₀ eller större ökning av HBV DNA från lägsta värdet) eller patienter med HBV DNA ≥ 69 IE/ml vid vecka 48 eller vecka 96 eller vid tidigt avbrott i eller efter vecka 24.

I en poolad analys av patienter som fick tenofoviralafenamid i *studie 108* och *studie 110* vid vecka 48 (N = 20) och vecka 96 (N = 72) identifierades inga aminosyrasubstitutioner associerade med resistens mot tenofoviralafenamid i dessa isolat (genotypiska och fenotypiska analyser).

Bland virologiskt suppresserade patienter, som fick tenofoviralafenamid ända fram till vecka 96 efter byte från tenofovirdisoproxilbehandling i *studie 4018*, fick en patient i tenofoviralafenamid-tenofoviralafenamidgruppen virologisk blip (ett besök med HBV DNA ≥ 69 IE/ml) och en patient i tenofovirdisoproxil-tenofoviralafenamidgruppen fick virologiskt genombrott. Inget fall av aminosyrasubstitution i HBV associerat med resistens mot tenofoviralafenamid eller tenofovirdisoproxil konstaterades under behandling i 96 veckor.

I den pediatrika studien *studie 1092*, kvalificerade sig 30 patienter i åldern 12 till < 18 år och 9 patienter i åldern 6 till < 12 år som fick tenofoviralafenamid för resistensanalys vecka 24. Inget fall av aminosyrasubstitution i HBV associerat med resistens mot tenofoviralafenamid konstaterades under behandling i 24 veckor. Vecka 48 kvalificerade sig 31 patienter i åldern 12 till < 18 år och 12 patienter i åldern 6 till < 12 år för resistensanalys (både tenofoviralafenamidgruppen och placebo övergick till tenofoviralafenamidgruppen vecka 24). Inget fall av aminosyrasubstitution i HBV associerat med resistens mot tenofoviralafenamid konstaterades under behandling i 48 veckor.

Korsresistens

Den antivirala aktiviteten för tenofoviralafenamid utvärderades mot en panel av isolat som innehöll mutationer av nukleosida/nukleotida omvänt transkriptashämmare i HepG2-celler. HBV-isolat som uttrycker rtV173L-, rtL180M- och rtM204V/I-substitutioner associerade med resistens mot lamivudin var fortsatt känsliga mot tenofoviralafenamid (< 2-faldig förändring av EC₅₀). HBV-isolat som uttrycker rtL180M-, rtM204V- plus rtT184G-, rtS202G- eller rtM250V-substitutioner associerade med resistens mot entecavir var fortsatt känsliga mot tenofoviralafenamid. HBV-isolat som uttrycker enstaka rtA181T-, rtA181V- eller rtN236T-substitutioner associerade med resistens mot adefovir var fortsatt känsliga mot tenofoviralafenamid. Dock uppvisade HBV-isolatet som uttrycker rtA181V plus rtN236T minskad känslighet mot tenofoviralafenamid (3,7-faldig förändring av EC₅₀). Den kliniska relevansen för dessa substitutioner är inte känd.

Kliniska data

Effekt och säkerhet av tenofoviralfenamid hos patienter med CHB baseras på 48- och 96-veckors data från två randomiserade dubbelblinda aktivt kontrollerade studier, *studie 108* och *studie 110*. Säkerheten av tenofoviralfenamid stöds också av poolade data från patienter i *studierna 108* och *110*, som stod kvar på blindad behandling från vecka 96 till och med vecka 144 och dessutom från patienter i den öppna fasen av *studierna 108* och *110* från vecka 96 till och med vecka 144 (N = 360 stod kvar på tenofoviralfenamid; N = 180 bytte från tenofovirdisoproxil till tenofoviralfenamid vid vecka 96).

I *studie 108* randomiserades HBeAg-negativa behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter med kompenserad leverfunktion i förhållandet 2:1 för att få tenofoviralfenamid (25 mg; N = 285) en gång dagligen eller tenofovirdisoproxil (245 mg; N = 140) en gång dagligen. Genomsnittsåldern var 46 år, 61 % var män, 72 % var asiater, 25 % var vita och 2 % (8 patienter) var svarta. 24 % respektive 38 % och 31 % hade HBV-genotyp B respektive C och D. 21 % var behandlingserfarna (tidigare behandling med orala antivirala medel, inklusive entecavir (N = 41), lamivudin (N = 42), tenofovirdisoproxil (N = 21) eller annat (N = 18)). Vid baslinjen var genomsnittlig HBV DNA i plasma 5,8 log₁₀ IE/ml, genomsnittligt ALAT i serum 94 U/l och 9 % av patienterna hade en anamnes med cirros.

I *studie 110* randomiserades HBeAg-positiva behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter med kompenserad leverfunktion i förhållandet 2:1 för att få tenofoviralfenamid (25 mg; N = 581) en gång dagligen eller tenofovirdisoproxil (245 mg; N = 292) en gång dagligen. Genomsnittsåldern var 38 år, 64 % var män, 82 % var asiater, 17 % var vita och < 1 % (5 patienter) var svarta. 17 % respektive 52 % och 23 % hade HBV-genotyp B respektive C och D. 26 % var behandlingserfarna (tidigare behandling med orala antivirala medel, inklusive adefovir (N = 42), entecavir (N = 117), lamivudin (N = 84), telbivudin (N = 25), tenofovirdisoproxil (N = 70) eller annat (N = 17)). Vid baslinjen var genomsnittlig HBV DNA i plasma 7,6 log₁₀ IE/ml, genomsnittligt ALAT i serum 120 U/l och 7 % av patienterna hade en anamnes med cirros.

Det primära effektmåttet i båda studierna var andelen patienter med HBV DNA-nivåer i plasma som understeg 29 IE/ml vid vecka 48. Tenofoviralfenamid uppfyllde kriterierna för "non-inferiority" då HBV DNA på under 29 IE/ml uppnåddes vid jämförelse med tenofovirdisoproxil.

Behandlingsresultaten från *Studie 108* och *Studie 110* till och med vecka 48 presenteras i tabell 3 och tabell 4.

Tabell 3: Effektparametrar för HBV DNA vecka 48^a

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

	Studie 108 (HBeAg-negativa)		Studie 110 (HBeAg-positiva)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
studieläkemedel till följd av andra orsaker ^d				
Saknade data under fönster men på studieläkemedel	< 1 %	1 %	< 1 %	0

Ej rel. = Ej relevant

TDF = tenofovirdisoproxil

TAF = tenofoviralafenamid

a Saknas = felanalys.

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

c Behandlingsnaiva patienter fick < 12 veckor med oral antiviral behandling med någon nukleosid eller nukleotidanalogue inklusive tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.

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

Tabell 4: Ytterligare effektparametrar vecka 48^a

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

Ej rel. = Ej relevant

TDF = tenofovirdisoproxil

TAF = tenofoviralafenamid

a Saknas = felanalys.

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

c Den population som användes för analys av ALAT-normalisering inkluderade bara patienter med ALAT över den övre normalgränsen (ULN) för 2016 års American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) kriterier (> 30 U/L för män och > 19 U/L för kvinnor) vid baslinjen.

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

Erfarenhet efter 48 veckor i Studie 108 och Studie 110

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

Tabell 5: HBV DNA och ytterligare effektparametrar vecka 96^a

	Studie 108 (HBeAg-negativa)		Studie 110 (HBeAg-positiva)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV DNA < 29 IU/ml	90 %	91 %	73 %	75 %
HBV DNA vid baslinjen				
< 7 log ₁₀ IU/mL	90 % (207/230)	91 % (105/116)	Ej rel.	Ej rel.
≥ 7 log ₁₀ IU/mL	91 % (50/55)	92 % (22/24)		
HBV DNA vid baslinjen				
< 8 log ₁₀ IU/mL	Ej rel.	Ej rel.	84 % (260/309)	81 % (121/150)
≥ 8 log ₁₀ IU/mL			60 % (163/272)	68 % (97/142)
Nukleosidnaiva ^b	90 % (203/225)	92 % (101/110)	75 % (331/444)	75 % (168/223)
Nukleosiderfarna	90 % (54/60)	87 % (26/30)	67 % (92/137)	72 % (50/69)
ALAT				
Normaliserat ALAT (centrallab.) ^c	81 %	71 %	75 %	68 %
Normaliserat ALAT (AASLD) ^d	50 %	40 %	52 %	42 %
Serologi				
HBeAG-förlust/serokonversion ^e	Ej rel.	Ej rel.	22 %/18 %	18 %/12 %
HBsAG-förlust/serokonversion	<1 %/ <1 %	0/0	1 %/1 %	1 %/0

Ej rel. = Ej relevant

TDF = tenofovirdisoproxil

TAF = tenofoviralafenamid

a Saknas = felanalys.

b Behandlingsnaiva patienter fick < 12 veckor med oral antiviral behandling med någon nukleosid eller nukleotidanalogue inklusive tenofovirdisoproxil eller tenofoviralafenamid.

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

d Den population som användes för analys av ALAT-normalisering inkluderade bara patienter med ALAT över ULN för 2016 års AASLD-kriterier (> 30 U/L för män och > 19 U/L för kvinnor) vid baslinjen.

e Den population som användes för serologianalys inkluderade bara patienter med statusen (HBeAg)-antigenpositiv och (HBeAb)-antikroppsnegativ eller saknas vid baslinjen.

Förändringar i mätningar av bentäthet i studie 108 och studie 110

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

Hos patienter som stod kvar på blindad behandling efter vecka 96 var den procentuella förändringen i BMD i varje grupp vid vecka 144 likartad den procentuella förändringen vid vecka 96. I den öppna fasen i båda studierna var den genomsnittliga, procentuella förändringen i BMD från vecka 96 till vecka 144 hos patienter som stod kvar på tenofoviralafenamid +0,4 % i ländryggen och -0,3 % i total höft, jämfört med +2,0 % i ländryggen och +0,9 % i total höft för de patienter som bytte från tenofovirdisoproxil till tenofoviralafenamid vid vecka 96.

Förändringar i mätningar av njurfunktion i studie 108 och studie 110

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

Hos patienter som stod kvar på blindad behandling efter vecka 96 i *studierna 108 och 110*, var förändringarna från baslinjen av renala laboratorieparametervärden i varje grupp vid vecka 144 likartade den procentuella förändringen vid vecka 96. I den öppna fasen av *studierna 108 och 110* var den genomsnittliga (SD) förändringen i serumkreatinin +0,002 (0,0924) mg/dl från vecka 96 till vecka 144 hos de patienter som stod kvar på tenofoviralafenamid, jämfört med -0,018 (0,0691) mg/dl hos de patienter som bytte från tenofovirdisoproxil till tenofoviralafenamid vid vecka 96. I den öppna fasen var den genomsnittliga förändringen i eGFR -1,2 ml/min från vecka 96 till vecka 144 hos

patienter som stod kvar på tenofoviralfenamid, jämfört med +4,2 ml/min hos patienter som bytte från tenofovirdisoproxil till tenofoviralfenamid vid vecka 96.

Förändringar i laborietester av lipider i studie 108 och studie 110

I en poolad analys av *studierna 108 och 110* observerades medianförändringar av fastelipidvärdena från baslinjen till vecka 96 i båda behandlingsgrupperna. För patienter som bytte till öppen behandling med tenofoviralfenamid vid vecka 96 presenteras förändringar från dubbelblind baslinje för patienter som initialt randomiserades till tenofoviralfenamid och tenofovirdisoproxil vid vecka 96 och vecka 144 av totalt kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider och kvoten totalt kolesterol:HDL i tabell 6. Vid vecka 96, slutet av den dubbelblinda fasen, observerades sänkta medianfastevärden av totalt kolesterol och HDL samt höjda medianfastevärden av direkt LDL och triglycerider i tenofoviralfenamidgruppen, medan tenofovirdisoproxilgruppen uppvisade mediansänkningar av alla parametrar.

I den öppna fasen av *studierna 108 och 110*, där patienter gått över till öppen behandling med tenofoviralfenamid vid vecka 96, var lipidvärdena vid vecka 144 likartade dem vid vecka 96 hos patienter som stått kvar på tenofoviralfenamid, medan medianhöjda fastevärden av totalt kolesterol, direkt LDL, HDL och triglycerider observerades hos patienter som bytt från tenofovirdisoproxil till tenofoviralfenamid vid vecka 96. I den öppna fasen var medianförändringen (Q1, Q3) från vecka 96 till vecka 144 av kvoten totalt kolesterol:HDL 0,0 (-0,2; 0,4) hos patienter som stått kvar på tenofoviralfenamid och 0,2 (-0,2; 0,6) hos patienter som bytt från tenofovirdisoproxil till tenofoviralfenamid vid vecka 96.

Tabell 6: Medianförändringar från dubbelblind baslinje i laborietester av lipider vid vecka 96 och vecka 144 för patienter som bytte till öppen behandling med tenofoviralfenamid vid vecka 96

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

TAF = tenofoviralfenamid

TDF = tenofovirdisoproxil

- P-värde beräknades för förändring från dubbelblind baslinje vid vecka 96, med Wilcoxon Signed Rank-test, och var statistiskt signifikant ($p < 0,001$).
- P-värde beräknades för förändring från dubbelblind baslinje vid vecka 144, med Wilcoxon Signed Rank-test, och var statistiskt signifikant ($p < 0,001$).

Virologiskt suppresserade vuxna patienter i studie 4018

Effekt och säkerhet för tenofoviralafenamid hos virologiskt suppresserade vuxna med kronisk hepatit B baseras på 48-veckorsdata från en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad studie, *studie 4018* (N=243 för tenofoviralafenamid; N=245 för tenofovirdisoproxil) och inkluderar data för patienter som deltog i den öppna fasen av *studie 4018* från och med vecka 48 till och med vecka 96 (N=235 fortsatte med tenofoviralafenamid [TAF-TAF]; N=237 övergick från tenofovirdisoproxil till tenofoviralafenamid vid vecka 48 [TDF-TAF]).

Till *studie 4018* rekryterades virologiskt suppresserade vuxna med kronisk hepatit B (N = 488) som tidigare hade fått underhållsbehandling med 245 mg tenofovirdisoproxil en gång dagligen i minst 12 månader, med HBV DNA < nedre gräns för kvantifiering (LLOQ) enligt bedömning av lokalt laboratorium minst 12 veckor före screening och HBV DNA < 20 IE/ml vid screening. Patienterna stratifierades efter HBeAg-status (HBeAg-positiva eller HBeAg-negativa) och ålder (≥ 50 eller < 50 år) och randomiserades i förhållandet 1:1 till att byta till 25 mg tenofoviralafenamid (N = 243) eller stå kvar på 245 mg tenofovirdisoproxil en gång dagligen (N = 245). Genomsnittlig ålder var 51 år (22 % var ≥ 60 år), 71 % var män, 82 % var asiater, 14 % var vita och 68 % var HBeAg-negativa. Vid baslinjen var mediandurationen för tidigare behandling med tenofovirdisoproxil 220 och 224 veckor i tenofoviralafenamidgruppen respektive tenofovirdisoproxilgruppen. Tidigare behandling med antivirala läkemedel inkluderade även interferon (N = 63), lamivudin (N = 191), adefovirdipivoxil (N = 185), entekavir (N = 99), telbivudin (N = 48) eller annat (N = 23). Vid baslinjen var medelvärdet för ALAT i serum 27 U/l, median-eGFR enligt Cockcroft-Gault var 90,5 ml/min; 16 % av patienterna hade cirros i anamnesen.

Det primära effektmåttet var andelen patienter med plasmanivåer av HBV-DNA på ≥ 20 IE/ml vid vecka 48 (fastställt med amerikanska FDA:s modifierade snapshot-algoritm). Ytterligare effektmått inkluderade andelen patienter med nivåer av HBV DNA < 20 IE/ml, normalt ALAT och ALAT-normalisering, HBsAg-förlust och serokonversion, samt HBeAg-förlust och serokonversion. Tenofoviralafenamid uppfyllde kriterierna för "non-inferiority" när det gällde andelen patienter med HBV DNA ≥ 20 IE/ml vid vecka 48 jämfört med tenofovirdisoproxil, bedömt med amerikanska FDA:s modifierade snapshot-algoritm. Behandlingsresultaten (HBV DNA < 20 IE/ml enligt saknas=svikt) vid vecka 48 var likartade mellan behandlingsgrupperna och de olika delgrupperna per ålder, kön, etnicitet samt HBeAg-status och ALAT vid baslinjen.

Behandlingsresultat i *studie 4018* vid vecka 48 och vecka 96 presenteras i tabell 7 och tabell 8.

Tabell 7: Effektparametrar för HBV DNA vid vecka 48^{a,b} och vecka 96^{b,c}

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N=243)	TDF-TAF (N=245)
	Vecka 48		Vecka 96	
HBV DNA ≥ 20 IE/ml^{b,d}	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Behandlingsskillnad ^e	0,0 % (95 % KI = -1,9 % till 2,0 %)		0,0 % (95 % KI = -1,9 % to 1,9 %)	
HBV DNA < 20 IE/ml	234 (96,3 %)	236 (96,3 %)	230 (94,7 %)	230 (93,9 %)
Behandlingsskillnad ^e	0,0 % (95 % KI = -3,7 % till 3,7 %)		0,9 % (95 % KI = -3,5 % to 5,2 %)	
Inga virologiska data vid vecka 48	8 (3,3 %)	8 (3,3 %)	12 (4,9 %)	14 (5,7 %)
Avbruten behandling med studieläkemedel till följd av biverkning eller död och sista tillgängliga HBV DNA < 20 IE/ml	2 (0,8 %)	0	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)
Avbruten behandling med studieläkemedel till följd av andra orsaker ^e och sista tillgängliga HBV DNA < 20 IE/ml	6 (2,5 %)	8 (3,3 %)	7 (2,9 %)	11 (4,5 %)
Saknade data under fönster men på studieläkemedel	0	0	2 (0,8 %)	2 (0,8 %)

TDF = tenofovirdisoproxil

TAF = tenofoviralafenamid

- Vecka 48-fönstret var mellan dag 295 till och med 378.
- Fastställt med den modifierade snapshot-algoritmen definierad av amerikanska FDA.
- Öppen fas, vecka 96-fönstret var mellan dag 589 och till och med 840.
- Ingen patient slutade med behandlingen på grund av bristande effekt.
- Justerad per åldersgrupp vid baslinjen (< 50 , ≥ 50 år) och statusstrata för HBeAg vid baslinjen.
- Inkluderar patienter som avbröt behandlingen av andra orsaker än biverkningar, dödsfall eller bristande effekt, t.ex. tog tillbaka sitt medgivande, kunde inte följas upp osv.

Tabell 8: Ytterligare effektparametrar vid vecka 48 och vecka 96^a

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

TDF = tenofoviridisoproxil
TAF = tenofoviralfenamid

- Saknas=felanalys
- Den population som användes för analys av ALAT-normalisering inkluderade bara patienter med ALAT över den övre normalgränsen (ULN) av centrallaboratoriets intervall vid baslinjen (> 43 U/l för män i åldern 18 till < 69 år och > 35 U/l för män ≥ 69 år, respektive > 34 U/l för kvinnor 18 till < 69 år och > 32 U/l för kvinnor ≥ 69 år).
- Andel patienter vid vecka 48: TAF, 16/32; TDF, 7/19.
- Andel patienter vid vecka 96: TAF, 18/32; TDF, 15/19.
- Populationen som användes för analys av ALAT-normalisering inkluderade endast patienter med ALAT över ULN enligt kriterierna i 2018 års American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) (35 U/l män och 25 U/l kvinnor) vid baslinjen.
- Andel patienter vid vecka 48: TAF, 26/52; TDF, 14/53.
- Andel patienter vid vecka 96: TAF, 29/52; TDF, 39/53.
- Populationen som användes för serologianalys inkluderade bara patienter med statusen (HBeAg)-antigenpositiv och (HBeAb)-antikroppsnegativ eller saknas vid baslinjen.

Förändringar av bentäthet i studie 4018

Den genomsnittliga procentuella förändringen av BMD från baslinjen till vecka 48 enligt bedömning med DXA var +1,7 % med tenofoviralfenamid jämfört med -0,1 % med tenofoviridisoproxil i ländryggen och +0,7 % jämfört med -0,5 % vid höften. BMD-sänkningar i ländryggen på mer än 3 % observerades hos 4 % av tenofoviralfenamidpatienterna och hos 17 % av tenofoviridisoproxilpatienterna vid vecka 48. BMD-sänkningar i höften på mer än 3 % observerades hos 2 % av tenofoviralfenamidpatienterna och hos 12 % av tenofoviridisoproxilpatienterna vid vecka 48.

I den öppna fasen av studien var den genomsnittliga procentuella förändringen i BMD mellan baslinjevärdet och vecka 96 hos de patienter som fortsatte på tenofoviralfenamid +2,3 % i ländryggen och +1,2 % i hela bäckenet, jämfört med +1,7 % i ländryggen och +0,2 % i hela bäckenet hos de patienter som övergick från tenofoviridisoproxil till tenofoviralfenamid vid vecka 48.

Förändringar av renala laborietester i studie 4018

Medianförändringen från baslinjen till vecka 48 av eGFR enligt Cockcroft-Gault-metoden var +2,2 ml per minut i tenofoviralfenamidgruppen och -1,7 ml per minut hos patienter som fick tenofoviridisoproxil. Vid vecka 48 observerades en medianökning från baslinjen av serumkreatinin bland patienter som randomiserats till att fortsätta behandlingen med tenofoviridisoproxil (0,01 mg/dl) jämfört med en medianminskning från baslinjen bland patienter som bytt till tenofoviralfenamid (-0,01 mg/dl).

I den öppna fasen av studien uppgick medianförändringen för eGFR från baslinjen till vecka 96 till 1,6 ml/min hos de patienter som fortsatte på tenofoviralfenamid jämfört med +0,5 ml/min hos de patienter som övergick från tenofovirdisoproxil till tenofoviralfenamid vid vecka 48. Medianförändringen i serumkreatininvärdet från baslinjen till vecka 96 var -0,02 mg/dl hos de patienter som fortsatte på tenofoviralfenamid, jämfört med -0,01 mg/dl hos de patienter som övergick från tenofovirdisoproxil till tenofoviralfenamid vid vecka 48.

Förändringar i laborietester av lipider i studie 4018

Förändringar från den dubbelblinda baslinjen till vecka 48 och vecka 96 av total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider och kvoten total kolesterol:HDL presenteras i tabell 9.

Tabell 9: Medianförändringar i laborietester av lipider vid vecka 48 och vecka 96

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

TDF = tenofovirdisoproxil

TAF = tenofoviralfenamid

- P-värde beräknades för skillnaden mellan TAF- och TDF-grupperna vid vecka 48, med Wilcoxon Rank Sum-test, och var statistiskt signifikant ($p < 0,001$) för medianförändringar (Q1, Q3) från baslinjen av totalt kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider och kvoten totalt kolesterol:HDL.
- Antalet patienter i TAF-gruppen med resultat för triglycerider (fastevärde) var N=235 vid baslinjen, N=225 vid vecka 48 och N=218 i TAF-TAF gruppen vid vecka 96.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion i studie 4035

Studie 4035 var en öppen klinisk studie för att utvärdera effekten och säkerheten vid byte från en annan antiviral behandling till tenofoviralfenamid för virologiskt suppresserade HBV-infekterade patienter. Del A av studien inkluderade patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion (eGFR enligt Cockcroft-Gault-metoden mellan 15 och 59 ml/min; kohort 1, N = 78) eller ESRD (eGFR enligt Cockcroft-Gault-metoden < 15 ml/min) som genomgår hemodialys (kohort 2, N = 15). Del B av studien inkluderade patienter (N = 31) med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B eller C vid screening eller i sjukdomshistoriken med CPT-poäng ≥ 7 med någon CPT-poäng ≤ 12 vid screening).

Det primära slutmålet var andelen patienter med HBV DNA < 20 IU/ml vid vecka 24. Sekundära effektmått vid vecka 24 och 96 inkluderade andelen patienter med HBV DNA < 20 IU/ml och detekterat/ej detekterat mål (d.v.s. $< \text{LLOD}$), andelen patienter med biokemisk respons (normalt ALAT och normaliserat ALAT), andelen patienter med serologisk respons (HBsAg-förlust och serokonversion till anti-HBs, samt HBeAg-förlust och serokonversion till anti-HBe hos HBeAg-positiva patienter) samt förändring från baslinjen av CPT-poäng och Model for End Stage Liver Disease (MELD)-poäng för patienter med nedsatt leverfunktion i del B.

Vuxna patienter med nedsatt njurfunktion i studie 4035, del A

Vid baslinjen hade 98 % (91/93) av patienterna i del A HBV DNA < 20 IU/ml och hos 66 % (61/93) kunde HBV DNA-nivån inte detekteras. Medianåldern var 65 år, 74 % var män, 77 % var asiater, 16 % var vita och 83 % var HBeAg-negativa. De vanligast använda orala antivirala HBV-läkemedlen inkluderade tenofovirdisoproxil (N = 58), lamivudin (N = 46), adefovirdipivoxil (N = 46) och entekavir (N = 43). Vid baslinjen hade 97 % av patienterna ALAT ≤ ULN baserat på centrallaboratoriska kriterier och 95 % på 2018 års AASLD-kriterier; median-eGFR enligt Cockcroft-Gault var 43,7 ml/min (45,7 ml/min i kohort 1 och 7,32 ml/min i kohort 2); och 34 % av patienterna hade anamnes på cirros.

Behandlingsresultaten i *studie 4035* del A vid vecka 24 och 96 presenteras i tabell 10.

Tabell 10: Effektparametrar för patienter med nedsatt njurfunktion vid vecka 24 och 96

	Kohort 1 ^a (N=78)		Kohort 2 ^b (N=15)		Totalt (N=93)	
	Vecka 24	Vecka 96	Vecka 24	Vecka 96	Vecka 24	Vecka 96 ^d
HBV DNA^c						
HBV DNA < 20 IU/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						
Normalt ALAT (centrallaboratorium)	72/78 (92,3 %)	64/78 (82,1 %)	14/15 (93,3 %)	13/15 (86,7 %)	86/93 (92,5 %)	77/93 (82,8 %)
Normalt 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 inkluderar patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion

b. Del A, kohort 2 inkluderar patienter med ESRD på hemodialys

c. Saknas = felanalys

d. Nämnaren inkluderar 12 patienter (11 i kohort 1 och 1 i kohort 2) som avbröt behandling med studieläkemedlet i förtid.

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

Vuxna patienter med nedsatt leverfunktion i studie 4035, del B

Vid baslinjen hade 100 % (31/31) av patienterna i del B baslinje-HBV DNA < 20 IU/ml och hos 65 % (20/31) kunde HBV DNA-nivån inte detekteras. Medianåldern var 57 år (19 % ≥ 65 år), 68 % var män, 81 % var asiater, 13 % var vita och 90 % var HBeAg-negativa. De vanligast använda orala antivirala HBV-läkemedlen inkluderade tenofovirdisoproxil (N = 21), lamivudin (N = 14), entekavir (N = 14) och adefovirdipivoxil (N = 10). Vid baslinjen hade 87 % av patienterna ALAT ≤ ULN baserat på centrallaboratoriska kriterier och 68 % på 2018 års AASLD-kriterier; median-eGFR enligt Cockcroft-Gault var 98,5 ml/min; 97 % av patienterna hade anamnes på cirros, medianvärdet (intervall) för CPT-poängen var 6 (5–10) och medianvärdet (intervall) för MELD-poäng var 10 (6–17).

Behandlingsresultaten i *studie 4035* del B vid vecka 24 och 96 presenteras i tabell 11.

Tabell 11: Effektparametrar för patienter med nedsatt leverfunktion vid vecka 24 och 96

	Del B (N=31)	
	Vecka 24	Vecka 96 ^b
HBV DNA^a		
HBV DNA < 20 IU/ml	31/31 (100,0 %)	24/31 (77,4 %)
ALAT^a		
Normalt ALAT (centrallaboratorium)	26/31 (83,9 %)	22/31 (71,0 %)
Normalt ALAT (AASLD) ^c	25/31 (80,6 %)	18/31 (58,1 %)
CPT- och MELD-poäng		
Genomsnittlig förändring av CPT-poäng från baslinjen (SD)	0 (1,1)	0 (1,2)
Genomsnittlig förändring av MELD-poäng från baslinjen (SD)	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte

MELD = Model for End Stage Liver Disease

a. Saknas = felanalys

b. Nämnaren inkluderar 6 patienter som avbröt behandling med studieläkemedlet i förtid

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

Förändringar i laborietester av lipider i studie 4035

Små medianökningar från baslinjen till vecka 24 och vecka 96 av totalt kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider och kvoten totalt kolesterol:HDL bland patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion är konsekventa vid jämförelse med resultat som observerats i andra studier som innefattar byte till tenofoviralfenamid (se avsnitt 5.1 för *studier 108, 110 och 4018*), medan minskningar från baslinjen av totalt kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider och kvoten totalt kolesterol:HDL observerades hos patienter med ESRD på hemodialys vid vecka 24 och vecka 96.

Pediatrisk population

I *studie 1092* utvärderades tenofoviralfenamids effekt och säkerhet i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie på behandlingsnaiva och behandlingserfarna HBV-infekterade patienter i åldern 12 till < 18 år som vägde ≥ 35 kg (kohort 1; N=47 tenofoviralfenamid, N=23 placebo), och 6 till < 12 år som vägde ≥ 25 kg (kohort 2 grupp 1; N=12 tenofoviralfenamid, N=6 placebo). Patienterna randomiserades att få tenofoviralfenamid eller matchande placebo en gång dagligen. Baslinjedemografi och HBV-sjukdomskaraktäristika var jämförbara mellan de två behandlingsarmarna; 58 % var pojkar, 66 % var asiatiska och 25 % var vita; 7 %, 23 %, 24 % respektive 44 % hade HBV-genotyp A, B, C respektive D. Totalt var 99 % HBeAg-positiva. Vid baslinjen var median-HBV DNA 8,1 log₁₀ IE/ml, genomsnittligt ALAT var 107 U/l, median-HBsAg var 4,5 log₁₀ IE/ml. Tidigare behandling inkluderade orala antivirala medel (23 %), inklusive entekavir (N=10), lamivudin (N=12) och tenofovirdisoproxil (N=3) och/eller interferoner (15 %). Efter att de fått dubbelblind behandling i 24 veckor (antingen tenofoviralfenamid eller placebo) gick patienterna utan avbrott över till öppen behandling med tenofoviralfenamid.

Primärt effektmått var andelen patienter med HBV DNA i plasma < 20 IE/ml vecka 24. Ytterligare effektmått inkluderade förändring av HBV DNA och ALAT från baslinjen, normalisering av ALAT, HBeAg-förlust och serokonversion och HBsAg-förlust och serokonversion.

Behandlingsutfall i *studie 1092* vecka 24 och vecka 48 visas i tabell 12 och tabell 13.

Tabell 12: Effektparametrar för pediatrika patienter vecka 24

	TAF			Placebo		
	Kohort 1 (N=47)	Kohort 2 Grupp 1 (N=12)	Totalt (N=59)	Kohort 1 (N=23)	Kohort 2 Grupp 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 %)
Genomsnittlig (SD) förändring av HBV DNA (log ₁₀ IE/ml) från baslinjen	-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						
Medianförändring (Q1, Q3) av ALAT (U/l) från baslinjen	-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)
Normaliserat ALAT (centrallaboratorium.) ^{a,b}	28/42 (67 %)	7/10 (70 %)	35/52 (67 %)	1/21 (5 %)	0/6	1/27 (4 %)
Normaliserat ALAT (AASLD) ^{a,c,d}	20/46 (44 %)	5/10 (50 %)	25/56 (45 %)	0/22	0/6	0/28 (0 %)
Serologi^e						
HBeAg-förlust och serokonversion ^{a,f}	3/46 (7 %)	1/12 (8 %)	4/58 (7 %)	1/23 (4 %)	0/6 (0 %)	1/29 (3 %)

TAF = tenofoviralfenamid

a. Saknas = felanalys

b. Populationen som användes för analys av ALAT-normalisering inkluderade endast patienter med ALAT över övre normalgränsen (ULN) för centrallaboratorieintervallet vid baslinjen. Centrallaboratorie-ULN för ALAT är som följer: 34 U/l för flickor från 2 års ålder eller pojkar i åldern 1-9 år och 43 U/l för pojkar i åldern över 9 år.

c. Populationen som användes för analys av ALAT-normalisering inkluderade endast patienter med ALAT över ULN för AASLD:s kriterier (30 U/l för pojkar och flickor baserat på intervallet för pediatrika deltagare) vid baslinjen.

d. Kriterier fastställda av American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD).

e. Ingen patient i någondera grupp hade HBsAg-förlust eller serokonversion vecka 24.

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

Tabell 13: Effektparametrar för pediatrika patienter vecka 48

	TAF			Placebo som gick över till TAF		
	Kohort 1 (N=47)	Kohort 2 Grupp 1 (N=12)	Totalt (N=59)	Kohort 1 (N=23)	Kohort 2 Grupp 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 %)
Genomsnittlig (SD) förändring av HBV DNA (log ₁₀ IE/ml) från baslinjen	-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						
Medianförändring (Q1, Q3) av ALAT (U/l) från baslinje	-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)
Normaliserat ALT (centrallaboratorium.) ^{a,b}	33/42 (79 %)	7/10 (70 %)	40/52 (77 %)	13/21 (62 %)	4/6 (67 %)	17/27 (63 %)
Normaliserat ALT (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-förlust och serokonversion ^{a,f}	7/46 (15 %)	3/12 (25 %)	10/58 (17 %)	2/23 (9 %)	0/6 (0 %)	2/29 (7 %)

TAF = tenofoviralfenamid

a) Saknas = felanalys

- b) Populationen som användes för analys av ALAT-normalisering inkluderade endast patienter med ALAT över övre normalgränsen (ULN) för centrallaboratorieintervallet vid baslinjen. Centrallaboratorie-ULN för ALAT är som följer: 34 U/l för flickor från 2 års ålder eller pojkar i åldern 1-9 år och 43 U/l för pojkar i åldern över 9 år.
- c) Populationen som användes för analys av ALAT-normalisering inkluderade endast patienter med ALAT över ULN för AASLD:s kriterier (30 U/l för pojkar och flickor baserat på intervallet för pediatrika deltagare) vid baslinjen.
- d) Kriterier fastställda av American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD).
- e) Ingen patient i någondera grupp hade HBsAg-förlust eller serokonversion vecka 48.
- f) Populationen som användes för serologianalys inkluderade bara patienter med statusen antigen-(HBeAg) positiv och antikropp-(HBeAb) negativ eller saknas vid baslinjen.

Förändringar i bentäthet i studie 1092

Bland patienterna som behandlades med tenofoviralfenamid och placebo var den genomsnittliga procentuella ökningen av BMD från baslinjen till vecka 24 +1,6 % (N=48) och +1,9 % (N=23) för ländryggen respektive +1,9 % (N=50) och +2,0 % (N=23) för hela kroppen. Vid vecka 24 var genomsnittliga förändringarna av BMD Z-poäng från baslinjen +0,01 och -0,07 för ländryggen och -0,04 och -0,04 för hela kroppen för tenofoviralfenamidgruppen respektive placebogruppen.

I den öppna fasen var den genomsnittliga procentuella ökningen av BMD från baslinjen till vecka 48 för ländryggen och hela kroppen +3,8 % (N=52) och +3,0 % (N=54) hos patienterna som stod kvar på tenofoviralfenamid, jämfört med +2,8 % (N=27) respektive +3,7 % (N=27) hos dem som bytte från placebo till tenofoviralfenamid vecka 24. Vid vecka 48 var de genomsnittliga förändringarna av BMD Z-poäng från baslinjen för ländryggen och hela kroppen -0,05 och -0,15 för patienterna som stod kvar på tenofoviralfenamid jämfört med -0,12 respektive -0,07 för dem som bytte till tenofoviralfenamid.

BMD-sänkningar på 4 % eller mer i ländryggen och hela kroppen vecka 24 och vecka 48 visas i tabell 14.

Tabell 14: Bentäthetsminskningar med 4 % eller mer för pediatrika patienter vecka 24 och 48 (analyssetet helkropp-/ländryggs-DXA)

	TAF			Övergång från placebo till TAF		
	Kohort 1 (N=44 ^a)	Kohort 2 Grupp 1 (N=12)	Totalt (N=56)	Kohort 1 (N=21)	Kohort 2 Grupp 1 (N=6)	Totalt (N=27)
Vecka 24						
Hela kroppen minst 4 % minskning ^b	0/39	1/11 (9,1 %)	1/50 (2,0 %)	0/18	0/5	0/23
Ländryggen minst 4 % minskning ^c	0/37	3/11 (27,3 %)	3/48 (6,3 %)	0/18	0/5	0/23
Vecka 48						
Hela kroppen minst 4 % minskning ^b	1/42 (2,4 %)	0/12	1/54 (1,9 %)	1/21 (4,8 %)	0/6	1/27 (3,7 %)
Ländryggen minst 4 % minskning ^c	0/40	2/12 (16,7 %)	2/52 (3,8 %)	0/21	1/6 (16,7 %)	1/27 (3,7 %)

TAF = tenofoviralfenamid

Nämnare är antalet patienter med icke-saknade värden efter baslinjen.

- a. N=42 för ländryggs-DXA-analyssetet i kohort 1 TAF
- b. Endast patienter med icke-saknade värden för bentäthet i hela kroppen vid baslinjen inkluderades i helkropp-DXA-analyssetet.
- c. Endast patienter med icke-saknade värden för bentäthet i ländryggen vid baslinjen inkluderades i ländryggs-DXA-analyssetet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av tenofoviralfenamid under fastande tillstånd till vuxna patienter med kronisk hepatit B observerades maximal plasmakoncentration av tenofoviralfenamid cirka 0,48 timmar efter dosering. Baserat på en populationsfarmakokinetisk fas 3-analys av patienter med

kronisk hepatit B var det genomsnittliga medelvärdet för AUC_{0-24} vid steady state för tenofoviralfenamid (N = 698) och tenofovir (N = 856) 0,22 $\mu\text{g}\cdot\text{tim}/\text{ml}$ respektive 0,32 $\mu\text{g}\cdot\text{tim}/\text{ml}$. C_{max} vid steady state för tenofoviralfenamid och tenofovir var 0,18 respektive 0,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$. I förhållande till fastande tillstånd ledde administrering av en enkeldos av tenofoviralfenamid med en måltid med hög fetthalt till en ökning på 65 % av tenofoviralfenamidexponeringen.

Distribution

Bindningen av tenofoviralfenamid till humana plasmaproteiner i prover insamlade under kliniska studier var cirka 80 %. Bindningen av tenofovir till humana plasmaproteiner understiger 0,7 % och är oberoende av koncentration i intervallet 0,01–25 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

Tenofoviralfenamidexponeringar är dosproportionella i dosintervallet 8 till 125 mg.

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Ålder, kön och etnicitet

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Exoneringar för tenofovir hos patienter med ESRD (beräknad kreatininclearance < 15 ml/min) som genomgick kronisk hemodialys och fick tenofoviralfenamid (N = 5) var betydligt högre än hos patienter med normal njurfunktion (tabell 15). Inga kliniskt relevanta skillnader observerades i

farmakokinetiken för tenofoviralfenamid hos patienter med ESRD som genomgick kronisk hemodialys jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Tabell 15: Farmakokinetiken för tenofoviralfenamid och dess metabolit tenofovir hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion

	AUC (µg•timme per ml) Medel (CV %)		
	Normal njurfunktion ≥ 90 ml per minut (N = 13) ^b	Gravt nedsatt njurfunktion 15–29 ml per minut (N = 14) ^b	ESRD med hemodialys < 15 ml per minut (N = 5) ^c
Beräknad kreatininclearance^a			
Tenofoviralfenamid	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 = variationskoefficient

a. Enligt Cockcroft-Gault-metoden.

b. PK utvärderades efter en enkeldos av tenofoviralfenamid 25 mg hos patienter med normal njurfunktion och hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion i studie GS-US-120-0108.

c. PK utvärderades före hemodialys, efter flera administrerade doser av tenofoviralfenamid 25 mg, hos 5 HBV-infekterade patienter i studien GS-US-320-4035. Dessa patienter hade vid baslinjen en median-eGFR enligt Cockcroft-Gault på 7,2 ml/min (intervall: 4,8 till 12,0).

d. AUC_{inf}.

e. AUC_{last}.

f. AUC_{tau}.

Pediatrik population

Farmakokinetik vid steady state för tenofoviralfenamid och dess metabolit tenofovir utvärderades hos HBV-infekterade pediatrika patienter i åldern 12 till < 18 år som vägde ≥ 35 kg och 6 till < 12 år som vägde ≥ 25 kg (tabell 16).

Tabell 16: Farmakokinetik för tenofoviralfenamid och dess metabolit tenofovir hos pediatrika patienter i åldern 6 till < 18 år och vuxna

Parameter Genomsnitt (CV %)	6 till < 12 års ålder som vägde ≥ 25 kg ^a		12 till < 18 års ålder som vägde ≥ 35 kg ^a		Vuxna ^b	
	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir
C_{max} (µg/ml)	0,185 (77,7)	0,017 (19,7)	0,169 (80,9)	0,015 (27,4)	0,178 (53,4)	0,017 (35,2)
AUC_{tau} (µg•h/ml)	0,206 (61,3)	0,298 (23,1)	0,215 (91,3)	0,251 (23,6)	0,216 (66,6)	0,322 (31,5)
C_{trough} (µg/ml)	NA	0,010 (29,5)	NA	0,009 (25,6)	NA	0,011 (33,0)

CV = variationskoefficient; TAF = tenofoviralfenamid; NA = Ej tillämpligt (not applicable)

a. Parametrar härledda från populations-PK från studie 1092 (6 till < 12 års ålder som vägde ≥ 25 kg, N = 12; 12 till < 18 års ålder som vägde ≥ 35 kg, N = 47).

b. Parametrar härledda från populations-PK från studierna 108 och 110 (TAF: N = 698, Tenofovir N = 856).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Tenofoviralfenamid var varken mutagent eller klastogent i konventionella gentoxiska analyser.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

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

Filmdragering

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09 januari 2017
Datum för den senaste förnyelsen: 16 december 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

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

MÄRKNING PÅ BURK OCH KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vemlidy 25 mg filmdragerade tabletter
tenofoviralfenamid

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

1 filmdragerad tablett innehåller tenofoviralfenamidfumarat motsvarande 25 mg tenofoviralfenamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter.

90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

Svälj inte torkmedlet.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Vemlidy [endast yttre förpackning]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

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

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Vemlidy 25 mg filmdragerade tabletter tenofoviralfenamid

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

Om Vemlidy har ordinerats till ditt barn, observera att all information i denna bipacksedel är riktad till ditt barn (i detta fall läs "ditt barn" istället för "du").

1. Vad Vemlidy är och vad det används för

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

Vemlidy används för att **behandla kronisk (långvarig) hepatit B** hos vuxna och barn från 6 års ålder som väger minst 25 kg. Hepatit B är en infektion som påverkar levern och orsakas av hepatit B-viruset. Hos patienter med hepatit B kontrollerar detta läkemedel infektionen genom att förhindra viruset från att föröka sig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Vemlidy

Ta inte Vemlidy

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

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

Varningar och försiktighet

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

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

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

Det finns en risk för att du får njurproblem när du tar Vemlidy under en länge tid (se *Varningar och försiktighet*).

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 6 år eller som väger mindre än 25 kg. Det har inte testats på barn yngre än 6 år eller som väger mindre än 25 kg.

Skelettproblem. Minskning av benmassa har rapporterats hos vissa barn som fått Vemlidy. Effekterna på skeletthälsa på lång sikt och risk för framtida frakturer hos barn är osäker. Läkaren kommer därför övervaka dig med tanke på risken för skelettproblem. Tala om för läkaren om du får skelettsmärta eller om frakturer uppstår.

Andra läkemedel och Vemlidy

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

Läkemedel som används för behandling av hepatit B-infektion

Du ska inte ta detta läkemedel med andra läkemedel som innehåller:

- **tenofoviralfenamid**
- **tenofovirdisoproxil**
- **adefovirdipivoxil**

Andra typer av läkemedel

Tala med läkare om du tar:

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

- ketokonazol eller itrakonazol

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

Graviditet och amning

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

- Tala omedelbart om för läkare om du blir gravid.
- **Amma inte under behandling med Vemlidy.** Rekommendationen är att inte amma för att undvika att överföra tenofoviralfenamid eller tenofovir till barnet via bröstmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Vemlidy innehåller laktos

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

Vemlidy innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Vemlidy

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

Rekommenderad dos är **en tablett en gång dagligen tillsammans med mat**. Det är bäst att ta Vemlidy tillsammans med mat för att få rätt nivå av aktivt ämne i din kropp. Behandlingen ska fortsätta så länge som läkaren talar om för dig. Vanligtvis är detta minst 6–12 månader och kan vara flera år.

Om du har tagit för stor mängd av Vemlidy

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

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

Om du har glömt att ta Vemlidy

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

- **Om det har gått mindre än 18 timmar** sedan tidpunkten då du vanligtvis tar Vemlidy, ta dosen så snart som möjligt och ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

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

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

Om du slutar att ta Vemlidy

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

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

Mycket vanliga

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Huvudvärk

Vanliga

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

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

Mindre vanliga

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

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

Blodprover kan också visa:

- Förhöjd nivå av ett leverenzym (ALAT) i blodet

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

Under HBV-behandling kan kroppsvikten öka liksom fastenivåerna av lipider och/eller glukos i blodet. Läkaren kommer att göra tester för att kontrollera sådana eventuella förändringar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Vemlidy ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

Övriga innehållsämnen är

Tablettkärna:

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

Filmdragering:

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

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

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

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