



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vemlidy 25 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Tenofoviralfenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 95 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Gelbe, runde Filmtabletten mit 8 mm im Durchmesser. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ aufgebracht und auf der anderen Seite „25“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vemlidy wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg zur Behandlung chronischer Hepatitis B (CHB) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von CHB hat.

Dosierung

Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg: eine Tablette einmal täglich.

Beendigung der Behandlung

Eine Beendigung der Behandlung kann in folgenden Fällen erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4):

- Bei HBeAg-positiven Patienten ohne Zirrhose sollte die Behandlung für mindestens 6–12 Monate nach der Bestätigung der HBe-Serokonversion (HBeAg-Verlust und HBV-DNA-Verlust mit Anti-HBe-Nachweis) weitergeführt werden, oder bis zur HBs-Serokonversion oder bis zum Verlust der Wirksamkeit (siehe Abschnitt 4.4). Nach Behandlungsende wird eine regelmäßige Kontrolle empfohlen, um ein virologisches Rezidiv zu erkennen.
- Bei HBeAg-negativen Patienten ohne Zirrhose sollte die Behandlung mindestens bis zur HBs-Serokonversion oder bis zum Nachweis des Verlusts der Wirksamkeit weitergeführt werden. Bei einer längerfristigen Behandlungsdauer von mehr als 2 Jahren wird eine regelmäßige Kontrolle empfohlen, um sicherzustellen, dass die gewählte Behandlung für den Patienten weiterhin angemessen ist.

Ver säumte Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde und weniger als 18 Stunden seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, sollte der

Patient dieses Arzneimittel sobald wie möglich einnehmen und anschließend das normale Einnahmeschema fortsetzen. Wenn mehr als 18 Stunden seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, sollte der Patient die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme der Behandlung erbricht, sollte der Patient eine weitere Tablette einnehmen. Wenn der Patient später als 1 Stunde nach der Einnahme der Behandlung erbricht, ist keine weitere Tablette erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist für dieses Arzneimittel keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung dieses Arzneimittels ist bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von ≥ 15 ml/min oder bei Hämodialysepatienten mit einer CrCl < 15 ml/min nicht erforderlich.

An Hämodialysetagen sollte dieses Arzneimittel nach Beendigung der Hämodialysebehandlung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Für Patienten mit einer CrCl < 15 ml/min, die nicht hämodialysiert werden, kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen keine Daten vor, um Empfehlungen zur Dosierung bei Kindern in einem Alter von unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht unter 35 kg mit Nierenfunktionsstörung geben zu können.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist für dieses Arzneimittel keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vemlidy bei Kindern unter 6 Jahren oder mit einem Körpergewicht von < 25 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Vemlidy Filmtabletten sollten zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Übertragung des Hepatitis-B-Virus (HBV)

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass dieses Arzneimittel nicht das Risiko einer Übertragung von HBV auf andere Personen durch sexuellen Kontakt oder kontaminiertes Blut verhindert. Es müssen

weiterhin geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofoviralfenamid bei HBV-infizierten Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung und einem Child-Pugh-Turcotte-Score (CPT) > 9 (d. h. Klasse C) vor. Diese Patienten könnten ein höheres Risiko für das Auftreten schwerer Nebenwirkungen der Leber oder der Niere haben. Deshalb sind hepatobiliäre und Nierenparameter bei dieser Patientenpopulation genau zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2).

Exazerbation der Hepatitis

Entzündungsschübe während der Behandlung

Spontane Exazerbationen von CHB sind relativ häufig und zeichnen sich durch vorübergehende Anstiege der Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT) aus. Nach Beginn einer antiviralen Therapie kann der Serum-ALT-Spiegel bei manchen Patienten ansteigen. Bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung waren die erhöhten ALT-Spiegel im Serum im Allgemeinen nicht von einem Anstieg der Bilirubinkonzentration im Serum oder einer Dekompensation der Leber begleitet. Patienten mit Zirrhose können nach einer Hepatitis-Exazerbation ein höheres Risiko für eine Dekompensation der Leber tragen und sollten deshalb während der Therapie engmaschig überwacht werden.

Entzündungsschübe nach Beendigung der Behandlung

Akute Exazerbationen der Hepatitis wurden bei Patienten berichtet, die ihre CHB-Behandlung abgebrochen haben. Diese stehen normalerweise in Verbindung mit steigenden HBV-DNA-Werten im Plasma. Die meisten Fälle sind selbst-limitierend, jedoch wurden schwere Exazerbationen, einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang nach dem Abbruch der CHB-Behandlung, berichtet. Die Leberfunktion sollte nach Beendigung der CHB-Therapie mindestens 6 Monate durch wiederholte klinische- und Laboruntersuchungen überwacht werden. Falls angemessen, kann eine erneute CHB-Therapie erforderlich sein.

Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation der Hepatitis nach Behandlungsende zu einer Dekompensation der Leber führen kann. Bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung sind Entzündungsschübe der Leber besonders kritisch und verlaufen manchmal tödlich.

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit Kreatinin-Clearance < 30 ml/min

Die Anwendung von Tenofoviralfenamid einmal täglich bei Patienten mit einer CrCl ≥ 15 ml/min und < 30 ml/min basiert auf 96-Wochen-Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Umstellung von einer anderen antiviralen Behandlung auf Tenofoviralfenamid in einer offenen klinischen Studie bei virologisch supprimierten Patienten

Vemlidy® 25 mg Filmtabletten



mit HBV-Infektion (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Es liegen sehr begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofoviralfenamid bei HBV-infizierten, chronischen Hämodialysepatienten mit einer CrCl < 15 ml/min vor (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2).

Die Anwendung dieses Arzneimittels wird bei Patienten mit einer CrCl < 15 ml/min, die keine Hämodialyse erhalten, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Nephrotoxizität

Nach der Markteinführung wurden in Zusammenhang mit Tenofoviralfenamid-haltigen Arzneimitteln Fälle von Nierenfunktionsstörungen, einschließlich akutem Nierenversagen und proximaler renaler Tubulopathie, berichtet. Ein potenzielles Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer chronischen Exposition gegenüber geringen Mengen Tenofovir durch Einnahme von Tenofoviralfenamid kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor oder bei Therapiebeginn mit dieser Behandlung die Nierenfunktion zu bestimmen und auch während der Therapie bei allen Patienten zu überwachen, sofern klinisch angemessen. Bei Patienten, die eine klinisch signifikante Abnahme der Nierenfunktion entwickeln oder bei denen Hinweise auf eine proximale renale Tubulopathie vorliegen, sollte ein Absetzen dieses Arzneimittels in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit einer Koinfektion mit HBV und dem Hepatitis-C- oder -D-Virus

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofoviralfenamid bei Patienten vor, die mit dem Hepatitis-C-(HCV)- oder -D-(HDV)-Virus koinfiziert sind. Die Anweisungen zur gleichzeitigen Anwendung bei der Behandlung von HCV sind zu befolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Koinfektion mit HBV und dem humanen Immundefizienzvirus (HIV)

Allen HBV-infizierten Patienten mit unbekanntem HIV-1-Infektionsstatus sollte vor Therapiebeginn mit diesem Arzneimittel ein HIV-Antikörpertest angeboten werden. Bei Patienten, die mit HBV und HIV koinfiziert sind, sollte Vemlidy zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegeben werden, um sicherzustellen, dass der Patient eine angemessene HIV-Behandlung erhält (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Dieses Arzneimittel darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil oder Adefovirdipivoxil enthalten.

Eine gleichzeitige Anwendung dieser Behandlung mit bestimmten Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin und Phenytoin), antimykobakteriellen Arzneimitteln (z. B. Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin) oder Johanniskraut wird nicht empfohlen, da sie P-Glykoprotein-Induktoren (P-gp) sind und so die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid senken können.

Eine gleichzeitige Anwendung dieser Behandlung mit starken P-gp-Inhibitoren (z. B. Itraconazol und Ketoconazol) kann die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid erhöhen. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Bei einigen Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die über einen Zeitraum von 48 Wochen Tenofoviralfenamid erhielten, wurde über eine Verringerung der Knochendichte (bone mineral density, BMD \geq 4 %) in der Lendenwirbelsäule und im gesamten Körper berichtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die langfristigen Auswirkungen von BMD-Veränderungen auf den wachsenden Knochen, einschließlich des Frakturrisikos, bleiben unklar. Es wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen, um die geeignete Überwachung während der Behandlung festzulegen.

Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Dieses Arzneimittel darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxil, Tenofoviralfenamid oder Adefovirdipivoxil enthalten.

Potenzielle Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid wird von P-gp und dem Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP; *Breast Cancer Resistance Protein*) transportiert. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel die P-gp-Induktoren sind (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut), die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid senken können, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Vemlidy führen kann. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Tenofoviralfenamid wird nicht empfohlen.

Eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviralfenamid mit Arzneimitteln, die P-gp und BCRP hemmen, kann die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid erhöhen. Eine gleichzeitige Anwendung von starken P-gp-Inhibitoren zusammen mit Tenofoviralfenamid wird nicht empfohlen.

Tenofoviralfenamid ist *in vitro* ein Substrat von OATP1B1 und OATP1B3. Die Verteilung von Tenofoviralfenamid im Körper kann durch die Aktivität von OATP1B1 und/oder OATP1B3 beeinträchtigt werden.

Potenzielle Auswirkungen von Tenofoviralfenamid auf andere Arzneimittel

Tenofoviralfenamid ist *in vitro* kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Es ist *in vivo* kein Inhibitor oder Induktor von CYP3A.

Tenofoviralfenamid ist *in vitro* kein Inhibitor der humanen Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. Es ist nicht bekannt, ob Tenofoviralfenamid ein Inhibitor anderer UGT-Enzyme ist.

Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen von Vemlidy mit potenziellen Begleitmedikationen sind in der folgenden Tabelle 1 aufgeführt („↑“ bedeutet einen Anstieg, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung). Die beschriebenen Arzneimittelwechselwirkungen basieren auf Studien zu Tenofoviralfenamid oder beschreiben potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen, die unter Vemlidy auftreten können.

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen Vemlidy und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. ^{a,b} Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Vemlidy
ANTI-KONVULSIVA		
Carbamazepin (300 mg oral, zweimal täglich) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oral, Einzeldosis)	Tenofoviralfenamid ↓ C _{max} 0,43 (0,36; 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51) Tenofovir ↓ C _{max} 0,70 (0,65; 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74; 0,81)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. ^{a,b} Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Vemlidy
ANTIKONVULSIVA		
Oxcarbazepin Phenobarbital	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Phenytoin	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Midazolam ^d (2,5 mg oral, Einzeldosis) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oral, einmal täglich)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04; 1,23)	Es ist keine Dosisanpassung von Midazolam (bei Einnahme oder intravenöser Anwendung) erforderlich.
Midazolam ^d (1 mg intravenös, Einzeldosis) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oral, einmal täglich)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,89; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04; 1,14)	
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg oral, Einzeldosis) Tenofoviralfenamid ^e (10 mg oral, einmal täglich)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,86; 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89; 1,03) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,00; 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00; 1,04) ↔ C _{min} 1,01 (0,99; 1,03)	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Sertralin erforderlich.
Sertralin (50 mg oral, Einzeldosis) Tenofoviralfenamid ^e (10 mg oral, einmal täglich)	<i>Sertralin</i> ↔ C _{max} 1,14 (0,94; 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	
ANTIMYKOTIKA		
Itraconazol Ketoconazol	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Tenofoviralfenamid	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ANTIMYKOBAKTERIELLE ARZNEIMITTEL		
Rifampicin Rifapentin	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Rifabutin	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HCV		
Sofosbuvir (400 mg oral, einmal täglich)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Sofosbuvir erforderlich.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralfenamid ^f (25 mg oral, einmal täglich)	<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)	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Ledipasvir/Sofosbuvir erforderlich.

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. ^{a,b} Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Vemlidy
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HCV		
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg oral, einmal täglich)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofoviralfenamid	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Sofosbuvir/Velpatasvir erforderlich.
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg ⁱ oral, einmal täglich) Tenofoviralfenamid ^f (25 mg oral, einmal täglich)	Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,95 (0,86; 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06) GS-331007^g ↔ C _{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01; 1,06) Velpatasvir ↔ C _{max} 1,05 (0,96; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,07) ↔ C _{min} 1,01 (0,95; 1,09) Voxilaprevir ↔ C _{max} 0,96 (0,84; 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84; 1,05) ↔ C _{min} 1,02 (0,92; 1,12) Tenofoviralfenamid ↑ C _{max} 1,32 (1,17; 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43; 1,61)	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir erforderlich.
ANTIRETROVIRALE MITTEL GEGEN HIV – PROTEASEINHIBITOREN		
Atazanavir/Cobicistat (300 mg/150 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralfenamid ^e (10 mg oral, einmal täglich)	Tenofoviralfenamid ↑ C _{max} 1,80 (1,48; 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98) Tenofovir ↑ C _{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29; 3,67) ↑ C _{min} 3,73 (3,54; 3,93) Atazanavir ↔ C _{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,11) ↔ C _{min} 1,18 (1,06; 1,31) Cobicistat ↔ C _{max} 0,96 (0,92; 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00; 1,09) ↑ C _{min} 1,35 (1,21; 1,51)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Atazanavir/Ritonavir (300 mg/100 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralfenamid ^e (10 mg oral, Einzeldosis)	Tenofoviralfenamid ↑ C _{max} 1,77 (1,28; 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35) Tenofovir ↑ C _{max} 2,12 (1,86; 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20) Atazanavir ↔ C _{max} 0,98 (0,89; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96; 1,01) ↔ C _{min} 1,00 (0,96; 1,04)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. ^{a,b} Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Vemlidy
ANTIRETROVIRALE MITTEL GEGEN HIV – PROTEASEINHIBITOREN		
Darunavir/Cobicistat (800 mg/150 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oral, einmal täglich)	Tenofoviralfenamid ↔ C _{max} 0,93 (0,72; 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,19) Tenofovir ↑ C _{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02; 3,47) ↑ C _{min} 3,21 (2,90; 3,54) Darunavir ↔ C _{max} 1,02 (0,96; 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92; 1,07) ↔ C _{min} 0,97 (0,82; 1,15) Cobicistat ↔ C _{max} 1,06 (1,00; 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03; 1,15) ↔ C _{min} 1,11 (0,98; 1,25)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Darunavir/Ritonavir (800 mg/100 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralfenamid ^c (10 mg oral, Einzeldosis)	Tenofoviralfenamid ↑ C _{max} 1,42 (0,96; 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84; 1,35) Tenofovir ↑ C _{max} 2,42 (1,98; 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54; 2,72) Darunavir ↔ C _{max} 0,99 (0,91; 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (0,95; 1,34)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralfenamid ^c (10 mg oral, Einzeldosis)	Tenofoviralfenamid ↑ C _{max} 2,19 (1,72; 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17; 1,85) Tenofovir ↑ C _{max} 3,75 (3,19; 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50; 4,96) Lopinavir ↔ C _{max} 1,00 (0,95; 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92; 1,09) ↔ C _{min} 0,98 (0,85; 1,12)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Tipranavir/Ritonavir	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Tenofoviralfenamid	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ANTIRETROVIRALE MITTEL GEGEN HIV – INTEGRASEINHIBITOREN		
Dolutegravir (50 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralfenamid ^c (10 mg oral, Einzeldosis)	Tenofoviralfenamid ↑ C _{max} 1,24 (0,88; 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96; 1,48) Tenofovir ↔ C _{max} 1,10 (0,96; 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06; 1,47) Dolutegravir ↔ C _{max} 1,15 (1,04; 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08) ↔ C _{min} 1,05 (0,97; 1,13)	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Dolutegravir erforderlich.
Raltegravir	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↔ Tenofoviralfenamid ↔ Raltegravir	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Raltegravir erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. ^{a,b} Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Vemlidy
ANTIRETROVIRALE MITTEL GEGEN HIV – NICHTNUKLEOSIDISCHE REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN		
Efavirenz (600 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralfenamid ^h (40 mg oral, einmal täglich)	Tenofoviralfenamid ↓ C _{max} 0,78 (0,58; 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72; 1,02) Tenofovir ↓ C _{max} 0,75 (0,67; 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73; 0,87) ↔ C _{min} 0,82 (0,75; 0,89) Erwartung: ↔ Efavirenz	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Efavirenz erforderlich.
Nevirapin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↔ Tenofoviralfenamid ↔ Nevirapin	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Nevirapin erforderlich.
Rilpivirin (25 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralfenamid (25 mg oral, einmal täglich)	Tenofoviralfenamid ↔ C _{max} 1,01 (0,84; 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09) Tenofovir ↔ C _{max} 1,13 (1,02; 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,14) ↔ C _{min} 1,18 (1,13; 1,23) Rilpivirin ↔ C _{max} 0,93 (0,87; 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (1,04; 1,23)	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Rilpivirin erforderlich.
ANTIRETROVIRALE MITTEL GEGEN HIV – CCR5-REZEPTORANTAGONIST		
Maraviroc	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↔ Tenofoviralfenamid ↔ Maraviroc	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Maraviroc erforderlich.
PFLANZLICHE MITTEL		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Tenofoviralfenamid	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg oral, einmal täglich) Ethinylestradiol (0,025 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralfenamid ^e (25 mg oral, einmal täglich)	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,17 (1,07; 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07; 1,17) ↔ C _{min} 1,16 (1,08; 1,24) Norgestrel ↔ C _{max} 1,10 (1,02; 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01; 1,18) ↔ C _{min} 1,11 (1,03; 1,20) Ethinylestradiol ↔ C _{max} 1,22 (1,15; 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,16) ↔ C _{min} 1,02 (0,93; 1,12)	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Norgestimat/Ethinylestradiol erforderlich.

a Alle Wechselwirkungsstudien werden an gesunden Probanden durchgeführt.

b Alle Wirkungsgrenzwerte liegen zwischen 70 % – 143 %.

c Studie wurde mit einer Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Fixdosiskombinationstablette durchgeführt.

d Ein empfindliches CYP3A4-Substrat.

e Studie wurde mit einer Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Fixdosiskombinationstablette durchgeführt.

f Studie wurde mit einer Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid Fixdosiskombinationstablette durchgeführt.

g Vorherrschender zirkulierender Nukleosid-Metabolit von Sofosbuvir.

h Studie wurde mit Tenofoviralfenamid 40 mg und Emtricitabin 200 mg durchgeführt.

i Studie wurde mit zusätzlichen 100 mg Voxilaprevir durchgeführt, um eine bei HCV-infizierten Patienten erwartete Voxilaprevir-Exposition zu erreichen.



Vemlidy® 25 mg Filmtabletten

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen mit Exposition gegenüber Tenofoviralfenamid (zwischen 300–1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität hin.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Falls notwendig kann eine Anwendung von Tenofoviralfenamid während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Basierend auf veröffentlichten Daten werden Tenofoviralfenamid und Tenofovir bei Frauen, die mit Tenofoviralfenamid behandelt werden, in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Tenofovir Auswirkungen auf Neugeborene/Kleinkinder hat.

Da ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kleinkind nicht ausgeschlossen werden kann, soll Tenofoviralfenamid während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Tenofoviralfenamid auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Tenofoviralfenamid auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vemlidy kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Patienten sind darüber zu informieren, dass während der Behandlung mit Tenofoviralfenamid über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf Daten aus klinischen Studien und auf Daten nach der Markteinführung. In gepoolten Sicherheitsdaten aus 2 kontrollierten Phase-3-Studien (GS-US-320-0108 und GS-US-320-0110; „Studie 108“ bzw. „Studie 110“) waren die bei der Analyse in Woche 96 am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (12%), Übelkeit (6%) und Erschöpfung (6%). Nach Woche 96 erhielten die Patienten entweder weiterhin ihre ursprüngliche verblindete Behandlung bis zu Woche 144 oder unverblindet Tenofoviralfenamid.

Das Sicherheitsprofil von Tenofoviralfenamid war ähnlich wie das bei virologisch supprimierten Patienten in Studie 108, Studie 110 und einer kontrollierten Phase-3-Studie GS-US-320-4018 („Studie 4018“), die von Tenofovidisoproxil auf Tenofoviralfenamid umgestellt wurden. In diesen Studien wurden nach der Umstellung von Tenofovir-

disoproxil Lipidveränderungen in Labortests beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit CHB mit Tenofoviralfenamid beobachtet (Tabelle 2). Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit, basierend auf der Analyse in Woche 96, gegliedert. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) oder gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

In der offenen Phase-2-Studie (GS-US-320-4035; „Studie 4035“) zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit der Umstellung von einer anderen antiviralen Behandlung auf Tenofoviralfenamid bei virologisch supprimierten Patienten mit HBV-Infektion wurde bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Teil A Kohorte 1) und bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Teil B) ein geringer medianer Anstieg des nüchtern gemessenen Gesamtcholesterins, direkten *low density* Lipoproteins (LDL), *high density* Lipoproteins (HDL) und der Triglyceride von Therapiebeginn bis Woche 96 beobachtet. Diese waren konsistent mit den in Studie 108 und 110 beobachteten Veränderungen. Bei den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse in Teil A-Kohorte 2 wurden im Median geringe Absenkungen des Gesamtcholesterins, des LDL und der Triglyceride beobachtet, während im Median ein geringer Anstieg des HDL-Wertes von Therapiebeginn bis zur Woche 96 gesehen wurde. Die mediane (Q1; Q3) Veränderung des Verhältnisses von Gesamtcholesterin zu HDL vom Ausgangswert bis Woche 96 betrug 0,1 (-0,4; 0,4) in der Gruppe mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung und -0,4 (-0,8; -0,1) bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse und 0,1 (-0,2; 0,4) bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung.

Metabolische Parameter

Während der Therapie können das Körpergewicht und die Blutlipid- und Blutglukosewerte ansteigen.

Besondere Patientengruppen

In Studie 4035 bei virologisch supprimierten Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR nach Cockcroft-Gault-Methode 15 bis 59 ml/min; Teil A, Kohorte 1, N = 78), terminaler Niereninsuffizienz (ESRD, *end stage renal disease*) (eGFR < 15 ml/min) mit Hämodialyse (Teil A, Kohorte 2, N = 15) und/oder mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B oder C beim Screening oder laut Vorgeschichte; Teil B, N = 31), die von einer anderen antiviralen Behandlung auf Tenofoviralfenamid umgestellt wurden, wurden bis Woche 96 keine weiteren Nebenwirkungen mit Tenofoviralfenamid festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Tenofoviralfenamid wurde in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie GS-US-320-1092 („Studie 1092“) bei 88 HBV-infizierten, therapienaiven und vorbehandelten Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg (Tenofoviralfenamid-Gruppe N = 47, Placebo-Gruppe N = 23) sowie im Alter von 6 bis < 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg (Tenofoviralfenamid-Gruppe N = 12, Placebo-Gruppe N = 6) bis Woche 24 untersucht. Nach der doppelblinden Phase wurden die Patienten in Woche 24 unverblindet auf Tenofoviralfenamid umgestellt. Das Sicherheitsprofil von Tenofoviralfenamid bei Kindern und Jugendlichen war vergleichbar mit dem bei Erwachsenen. Bei einigen Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Jahren und älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen Tenofoviralfenamid erhielten, wurde über eine Verringerung der Knochendichte (BMD $\geq 4\%$) in der Lendenwir-

Tabelle 2: Beobachtete Nebenwirkungen unter Tenofoviralfenamid

Systemorganklasse	
Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Völlegefühl, Flatulenz
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Erhöhte ALT
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Ausschlag, Pruritus
Gelegentlich	Angioödem ¹ , Urtikaria ¹
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Erschöpfung

¹ Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung für Tenofoviralfenamid-haltige Arzneimittel gemeldet.

Vemlidy® 25 mg Filmtabletten



belsäule und im gesamten Körper berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung im Falle einer Überdosierung mit Tenofoviralfenamid umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich der Überwachung der Vitalparameter sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

Tenofovir kann durch Hämodialyse mit einem Extraktionskoeffizienten von ungefähr 54 % wirksam entfernt werden. Es ist nicht bekannt, ob Tenofovir durch Peritonealdialyse eliminiert werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; Nukleosid- und Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer; ATC-Code: J05AF13.

Wirkmechanismus

Tenofoviralfenamid ist ein Phosphonamidat-Prodrug von Tenofovir (2'-Desoxyadenosinmonophosphat-Analogon). Tenofoviralfenamid tritt durch passive Diffusion und über die hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1 und OATP1B3 in primäre Hepatozyten ein. Tenofoviralfenamid wird in primären Hepatozyten durch Carboxylesterase 1 zunächst zu Tenofovir hydrolysiert. Intrazelluläres Tenofovir wird anschließend zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Tenofoviridiphosphat phosphoryliert. Tenofoviridiphosphat hemmt die HBV-Replikation, indem es durch die reverse Transkriptase des HBV in die virale DNA eingebaut wird, was zu einem DNA-Kettenabbruch führt.

Tenofovir wirkt spezifisch auf HBV und HIV (HIV-1 und HIV-2). Tenofoviridiphosphat ist ein schwacher Inhibitor der DNA-Polymerasen von Säugetieren, einschließlich der mitochondrialen DNA-Polymerase γ . Basierend auf mehreren Assays, einschließlich mitochondrialer DNA-Analysen, gibt es keine Belege für eine mitochondriale Toxizität *in vitro*.

Antivirale Aktivität

Die antivirale Aktivität von Tenofoviralfenamid wurde in HepG2-Zellen gegen eine Reihe klinischer HBV-Isolate der Genotypen A-H untersucht. Die EC_{50} -Werte (die mittlere effektive Konzentration) von Tenofoviralfenamid lagen im Bereich von 34,7 bis 134,4 nM, mit einem EC_{50} -Gesamtwert von 86,6 nM. Die CC_{50} (50 % zytotoxische Konzentration) in HepG2-Zellen war > 44.400 nM.

Resistenz

Bei Patienten, die mit Tenofoviralfenamid behandelt wurden, wurde eine Sequenzanalyse an gepaarten HBV-Isolaten zur Baseline und während der Behandlung bei denjenigen Patienten durchgeführt, die entweder einen virologischen Durchbruch hatten (2 aufeinanderfolgende Visiten mit HBV-DNA ≥ 69 I.E./ml nach vorher < 69 I.E./ml, oder Anstieg der HBV-DNA um mindestens $1,0 \log_{10}$ über dem niedrigsten gemessenen Wert) oder Patienten mit HBV-DNA ≥ 69 I.E./ml in Woche 48 oder Woche 96 oder bei einem frühen Abbruch in oder nach Woche 24.

In einer gepoolten Analyse von Patienten, die in Woche 48 (N = 20) und Woche 96 (N = 72) mit Tenofoviralfenamid in *Studie 108* und *Studie 110* behandelt wurden, wurden in diesen Isolaten (Genotyp- und Phänotyp-Analysen) keine Aminosäuresubstitutionen festgestellt, die mit einer Resistenz gegen Tenofoviralfenamid assoziiert waren.

Bei virologisch supprimierten Patienten, die in *Studie 4018* von Tenofoviridisoproxil auf Tenofoviralfenamid umgestellt wurden, zeigte sich bis Woche 96 der Tenofoviralfenamid-Behandlung bei einem Patienten in der Tenofoviralfenamid-Tenofoviralfenamid-Gruppe während der Behandlung ein virologischer „Blip“ (eine Visite mit HBV-DNA ≥ 69 I.E./ml) und bei einem Patienten in der Tenofoviridisoproxil-Tenofoviralfenamid-Gruppe ein virologischer Durchbruch. Es wurden in den 96 Wochen der Behandlung keine HBV-Aminosäuresubstitutionen identifiziert, die mit einer Resistenz gegen Tenofoviralfenamid oder Tenofoviridisoproxil assoziiert waren.

In der pädiatrischen *Studie 1092* waren 30 Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren und 9 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die Tenofoviralfenamid erhielten, für eine Resistenzanalyse in Woche 24 qualifiziert. Bis Behandlungswoche 24 wurden keine mit einer Resistenz gegen Tenofoviralfenamid assoziierten HBV-Aminosäuresubstitutionen beobachtet. In Woche 48 waren 31 Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren und 12 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren für eine Resistenzanalyse qualifiziert (Umstellung beider Gruppen, Tenofoviralfenamid und Placebo, auf Tenofoviralfenamid-Gruppe in Woche 24). Bis Behandlungswoche 48 wurden keine mit einer Resistenz gegen Tenofoviralfenamid assoziierten HBV-Aminosäuresubstitutionen beobachtet.

Kreuzresistenz

Die antivirale Wirkung von Tenofoviralfenamid wurde in einer Reihe von Isolaten mit

nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitormutationen in HepG2-Zellen untersucht. HBV-Isolate, die rtV173L-, rtL180M- und rtM204V/I-Substitutionen exprimieren und die mit einer Resistenz gegen Lamivudin assoziiert sind, blieben empfindlich gegenüber Tenofoviralfenamid (< 2 -fache Veränderung in der EC_{50}). HBV-Isolate, die rtL180M-, rtM204V- mit rtT184G-, rtS202G- oder rtM250V-Substitutionen exprimieren und die mit Resistenz gegen Entecavir assoziiert sind, blieben empfindlich gegenüber Tenofoviralfenamid. HBV-Isolate, die rtA181T-, rtA181V-, oder rtN236T-Einzelsubstitutionen exprimieren, die mit Resistenz gegen Adefovir assoziiert sind, blieben empfindlich gegen Tenofoviralfenamid. Jedoch zeigte das HBV-Isolat, das rtA181V zusammen mit rtN236T exprimierte, eine verringerte Empfindlichkeit gegen Tenofoviralfenamid (3,7-fache Veränderung der EC_{50}). Die klinische Relevanz dieser Substitutionen ist nicht bekannt.

Klinische Daten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tenofoviralfenamid bei Patienten mit CHB basieren auf 48- und 96-Wochen-Daten aus zwei randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studien, *Studie 108* und *Studie 110*. Die Sicherheit von Tenofoviralfenamid wird zusätzlich durch die gepoolten Daten von Patienten in den *Studien 108* und *110* unterstützt, die von Woche 96 bis Woche 144 weiterhin die verblindete Behandlung erhielten sowie von den Patienten aus der offenen Phase der *Studien 108* und *110* von Woche 96 bis Woche 144 (N = 360 erhielten weiterhin Tenofoviralfenamid; N = 180 wurden in Woche 96 von Tenofoviridisoproxil auf Tenofoviralfenamid umgestellt).

In *Studie 108* wurden HBeAg-negative therapienaive und vorbehandelte Patienten mit kompensierter Leberfunktion in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und mit Tenofoviralfenamid (25 mg, N = 285) einmal täglich oder mit Tenofoviridisoproxil (245 mg, N = 140) einmal täglich behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 46 Jahren, 61 % waren männlich, 72 % waren asiatischer Herkunft, 25 % waren Weiße und 2 % (8 Patienten) waren Farbige. 24 %, 38 % bzw. 31 % hatten den HBV-Genotyp B, C oder D. 21 % waren vorbehandelt (vorherige Behandlung mit oralen antiviralen Arzneimitteln, einschließlich Entecavir (N = 41), Lamivudin (N = 42), Tenofoviridisoproxil (N = 21) oder Sonstige (N = 18)). Zur Baseline lag die mittlere Plasma-HBV-DNA bei $5,8 \log_{10}$ I.E./ml, die mittlere Serum-ALT bei 94 U/l und 9 % der Patienten wiesen laut Anamnese eine Zirrhose auf.

In *Studie 110* wurden HBeAg-positive therapienaive und vorbehandelte Patienten mit kompensierter Leberfunktion in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und mit Tenofoviralfenamid (25 mg, N = 581) einmal täglich oder mit Tenofoviridisoproxil (245 mg, N = 292) einmal täglich behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 38 Jahren, 64 % waren männlich, 82 % waren asiatischer Herkunft, 17 % waren Weiße und < 1 % (5 Patienten) waren Farbige. 17 %, 52 % bzw. 23 % hatten den HBV-Genotyp B, C oder D. 26 % waren vorbehandelt.

Tabelle 3: Parameter der HBV-DNA-Wirksamkeit zu Woche 48^a

	Studie 108 (HBeAg-negativ)		Studie 110 (HBeAg-positiv)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV-DNA < 29 I.E./ml	94 %	93 %	64 %	67 %
Behandlungsunterschied ^b	1,8 % (95 % CI = -3,6 % bis 7,2 %)		-3,6 % (95 % CI = -9,8 % bis 2,6 %)	
HBV-DNA ≥ 29 I.E./ml	2 %	3 %	31 %	30 %
HBV-DNA bei Baseline				
< 7 log ₁₀ I.E./ml	96 % (221/230)	92 % (107/116)	n. z.	n. z.
≥ 7 log ₁₀ I.E./ml	85 % (47/55)	96 % (23/24)		
HBV-DNA bei Baseline				
< 8 log ₁₀ I.E./ml	n. z.	n. z.	82 % (254/309)	82 % (123/150)
≥ 8 log ₁₀ I.E./ml			43 % (117/272)	51 % (72/142)
Nukleosid-naiv ^c	94 % (212/225)	93 % (102/110)	68 % (302/444)	70 % (156/223)
Nukleosid-erfahren	93 % (56/60)	93 % (28/30)	50 % (69/137)	57 % (39/69)
Keine virologischen Daten bis Woche 48	4 %	4 %	5 %	3 %
Studienmedikation wegen mangelnder Wirksamkeit abgesetzt	0	0	< 1 %	0
Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod abgesetzt	1 %	1 %	1 %	1 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt ^d	2 %	3 %	3 %	2 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	< 1 %	1 %	< 1 %	0

n. z. = nicht zutreffend

TDF = Tenofoviridisoproxil

TAF = Tenofoviralfenamid

a Fehlende Werte wurden als Therapie-Versagen gewertet.

b Angepasst an die Plasma-HBV-DNA-Kategorien zur Baseline und an die Stratifizierung nach oralem antiviralen Behandlungsstatus.

c Therapienaive Patienten erhielten über einen Zeitraum < 12 Wochen eine orale antivirale Behandlung mit einem beliebigen Nukleosid- oder Nukleotidanalogen, einschließlich Tenofoviridisoproxil oder Tenofoviralfenamid.

d Beinhaltet Patienten, die aus anderen Gründen als einem unerwünschten Ereignis (UE), Tod oder ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit abgebrochen haben, wie z. B. Rücknahme der Einverständniserklärung, für die Nachbeobachtung nicht verfügbar usw.

delt (vorherige Behandlung mit oralen antiviralen Arzneimitteln, einschließlich Adefovir (N = 42), Entecavir (N = 117), Lamivudin (N = 84), Telbivudin (N = 25), Tenofoviridisoproxil (N = 70) oder Sonstige (N = 17)). Zur Baseline lag die mittlere Plasma-HBV-DNA bei 7,6 log₁₀ I.E./ml, die mittlere Serum-ALT bei 120 U/l und 7 % der Patienten wiesen laut Anamnese eine Zirrhose auf.

In beiden Studien war der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit der Anteil Patienten mit Plasma-HBV-DNA-Werten unter 29 I.E./ml in Woche 48. Mit dem Erreichen einer HBV-DNA unter 29 I.E./ml war Tenofoviralfenamid Tenofoviridisoproxil nicht unterlegen. Die Behandlungsergebnisse von Studie 108 und Studie 110 bis Woche 48 sind in Tabelle 3 und 4 aufgeführt.

Erfahrung aus Studie 108 und Studie 110 über 48 Wochen hinaus

Bis Woche 96 blieben die Virussuppression und das biochemische und serologische Ansprechen unter fortgeführter Behandlung mit Tenofoviralfenamid konstant (siehe Tabelle 5).

Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung in Studie 108 und Studie 110

In beiden Studien ging Tenofoviralfenamid mit einem geringeren mittleren prozentualen Rückgang der BMD (gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie [DXA] an der Hüfte und der Lendenwirbelsäule) als

Tabelle 4: Zusätzliche Wirksamkeitsparameter zu Woche 48^a

	Studie 108 (HBeAg-negativ)		Studie 110 (HBeAg-positiv)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
ALT (Alanin-Aminotransferase)				
Normalisierte ALT-Werte (Zentrallabor) ^b	83 %	75 %	72 %	67 %
Normalisierte ALT-Werte (AASLD) ^c	50 %	32 %	45 %	36 %
Serologie				
HBeAg-Verlust/ Serokonversion ^d	n. z.	n. z.	14 % / 10 %	12 % / 8 %
HBsAg-Verlust/ Serokonversion	0 / 0	0 / 0	1 % / 1 %	< 1 % / 0

n. z. = nicht zutreffend

TDF = Tenofoviridisoproxil

TAF = Tenofoviralfenamid

a Fehlende Werte wurden als Therapie-Versagen gewertet.

b Die zur Analyse der ALT-Normalisierung herangezogene Population umfasste nur Patienten mit ALT über der oberen Normgrenze (ONG) des vom Zentrallabor vorgegebenen Bereichs zur Baseline. Die ONG des Zentrallabors für ALT beträgt ≤ 43 U/l bei Männern im Alter von 18 bis < 69 Jahren und ≤ 35 U/l bei Männern ≥ 69 Jahre; ≤ 34 U/l bei Frauen im Alter von 18 bis < 69 Jahren und ≤ 32 U/l bei Frauen ≥ 69 Jahre.

c Die zur Analyse der ALT-Normalisierung herangezogene Population umfasste nur Patienten mit ALT über der oberen Normgrenze (ONG) der Kriterien der 2016 American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) (> 30 U/l für Männer und > 19 U/l für Frauen) zur Baseline.

d Die Population, die zur serologischen Analyse herangezogen wurde, umfasste ausschließlich Patienten, die Antigen (HBeAg)-positiv und Antikörper (HBeAb)-negativ waren oder bei denen die Daten zur Baseline fehlten.

Tenofoviridisoproxil nach 96 Behandlungswochen einher.

Bei den Patienten, die über Woche 96 hinaus weiterhin die verblindete Behandlung erhielten, war die mittlere prozentuale Ver-

änderung der Knochendichte in jeder Gruppe in Woche 144 ähnlich wie in Woche 96. In der offenen Phase beider Studien betrug die mittlere prozentuale Veränderung der Knochendichte von Woche 96

Tabelle 5: HBV-DNA und weitere Parameter der Wirksamkeit in Woche 96^a

	Studie 108 (HBeAg-negativ)		Studie 110 (HBeAg-positiv)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV-DNA < 29 I.E./ml	90 %	91 %	73 %	75 %
HBV-DNA bei Baseline				
< 7 log ₁₀ I.E./ml	90 % (207/230)	91 % (105/116)	n. z.	n. z.
≥ 7 log ₁₀ I.E./ml	91 % (50/55)	92 % (22/24)		
HBV-DNA bei Baseline				
< 8 log ₁₀ I.E./ml	n. z.	n. z.	84 % (260/309)	81 % (121/150)
≥ 8 log ₁₀ I.E./ml			60 % (163/272)	68 % (97/142)
Nukleosid-naiv^b	90 % (203/225)	92 % (101/110)	75 % (331/444)	75 % (168/223)
Nukleosid-erfahren	90 % (54/60)	87 % (26/30)	67 % (92/137)	72 % (50/69)
ALT				
Normalisierte ALT (Zentrallabor) ^c	81 %	71 %	75 %	68 %
Normalisierte ALT (AASLD) ^d	50 %	40 %	52 %	42 %
Serologie				
HBeAg-Verlust/ Serokonversion ^e	n. z.	n. z.	22 % / 18 %	18 % / 12 %
HBsAg-Verlust/ Serokonversion	< 1 % / < 1 %	0 / 0	1 % / 1 %	1 % / 0

n. z. = nicht zutreffend

TDF = Tenofoviridisoproxil

TAF = Tenofoviralfenamid

a Fehlende Werte wurden als Therapie-Versagen gewertet.

b Therapienaive Patienten erhielten über einen Zeitraum < 12 Wochen eine orale antivirale Behandlung mit einem beliebigen Nukleosid- oder Nukleotidanalogon, einschließlich Tenofoviridisoproxil oder Tenofoviralfenamid.

c Die zur Analyse der ALT-Normalisierung herangezogene Population umfasste nur Patienten mit ALT über der ONG des vom Zentrallabor vorgegebenen Bereichs zur Baseline. Die ONG des Zentrallabors für ALT beträgt ≤ 43 U/l bei Männern im Alter von 18 bis < 69 Jahren und ≤ 35 U/l bei Männern ≥ 69 Jahre; ≤ 34 U/l bei Frauen im Alter von 18 bis < 69 Jahren und ≤ 32 U/l bei Frauen ≥ 69 Jahre.

d Die zur Analyse der ALT-Normalisierung herangezogene Population umfasste nur Patienten mit ALT über der oberen Normgrenze (ONG) der AASLD-Kriterien 2016 (> 30 U/l für Männer und > 19 U/l für Frauen) zur Baseline.

e Die für die serologische Analyse herangezogene Population umfasste ausschließlich Patienten, die Antigen (HBeAg)-positiv und Antikörper (HBeAb)-negativ waren oder bei denen die Daten zur Baseline fehlten.

bis Woche 144 bei den Patienten, die weiterhin mit Tenofoviralfenamid behandelt wurden, +0,4% an der Lendenwirbelsäule und -0,3% an der Hüfte (gesamt), im Vergleich zu +2,0% an der Lendenwirbelsäule und +0,9% an der Hüfte (gesamt) bei den Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxil auf Tenofoviralfenamid umgestellt wurden.

Veränderungen der Werte der Nierenfunktion in Studie 108 und Studie 110

In beiden Studien ging die Behandlung mit Tenofoviralfenamid mit geringeren Veränderungen der renalen Sicherheitsparameter einher (geringere mediane Reduktion der geschätzten CrCl nach Cockcroft-Gault und geringere prozentuale mediane Zunahme des Retinol-bindenden Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin und des Urin-Beta-2-Mikroglobulin/Kreatinin-Quotienten), im Vergleich zu Tenofoviridisoproxil nach 96 Behandlungswochen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei den Patienten, die über Woche 96 hinaus in den Studien 108 und 110 weiterhin die verblindete Behandlung erhielten, waren in jeder Gruppe die Änderungen der renalen Laborparameter in Woche 144 ähnlich wie in Woche 96 im Vergleich zur Baseline. In der unverblindeten Phase der Studien 108 und 110 betrug die mittlere (SD) Änderung im Serumkreatinin von Woche 96 bis Woche 144 +0,002 (0,0924) mg/dl bei den Patienten, die weiterhin Tenofoviralfenamid erhielten, gegenüber -0,018 (0,0691) mg/dl bei den Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxil auf Tenofoviralfenamid umgestellt wurden. In der unverblindeten

Phase betrug die mediane Änderung der eGFR von Woche 96 bis Woche 144 -1,2 ml/min bei den Patienten, die weiterhin mit Tenofoviralfenamid behandelt wurden, im Vergleich zu +4,2 ml/min bei den Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxil auf Tenofoviralfenamid umgestellt wurden.

Lipidveränderungen in Labortests in Studie 108 und Studie 110

In einer gepoolten Analyse der Studien 108 und 110 wurden mediane Veränderungen der Nüchtern-Lipidparameter von Therapiebeginn bis Woche 96 in beiden Behandlungsgruppen beobachtet. Für Patienten, die in Woche 96 auf offenes Tenofoviralfenamid umgestellt wurden, sind die Veränderungen in Bezug auf Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride und den Gesamtcholesterin-HDL-Quotienten zu Woche 96 und 144 gegenüber dem doppelblinden Therapiebeginn, für Patienten, die anfänglich auf Tenofoviralfenamid und Tenofoviridisoproxil randomisiert wurden in Tabelle 6 dargestellt. In Woche 96, dem Ende der Doppelblindphase, wurden in der Tenofoviralfenamid-Gruppe im Median eine Absenkung des Nüchtern-Gesamtcholesterins und des -HDLs, sowie ein Anstieg des direkten LDL-Cholesterins und der Triglyceride im Nüchternzustand beobachtet, während in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe alle Parameter im Median abnahmen.

In der offenen Phase der Studien 108 und 110, in der Patienten in Woche 96 auf offenes Tenofoviralfenamid umgestellt wurden, waren die Lipidparameter von Patienten, die weiterhin Tenofoviralfenamid er-

hielten, in Woche 144 vergleichbar mit denen in Woche 96, während bei Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxil auf Tenofoviralfenamid umgestellt wurden, ein medianer Anstieg des nüchtern gemessenen Gesamtcholesterins, direkten LDLs, HDLs und der Triglyceride beobachtet wurden. In der offenen Phase betrug die mediane (Q1; Q3) Veränderung des Gesamtcholesterin-HDL-Quotienten zwischen Woche 96 und Woche 144 bei den Patienten, die weiterhin Tenofoviralfenamid erhielten, 0,0 (-0,2; 0,4) und 0,2 (-0,2; 0,6) bei den Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxil auf Tenofoviralfenamid umgestellt wurden.

Virologisch supprimierte erwachsene Patienten in Studie 4018

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tenofoviralfenamid bei virologisch supprimierten Erwachsenen mit chronischer Hepatitis B basiert auf 48-Wochen-Daten aus einer randomisierten, doppelblinden, aktivkontrollierten Studie, Studie 4018 (N = 243 unter Tenofoviralfenamid, N = 245 unter Tenofoviridisoproxil), einschließlich Daten von Patienten, die an der offenen Phase der Studie 4018 von Woche 48 bis Woche 96 teilnahmen (N = 235 blieben unter Tenofoviralfenamid [TAF-TAF]; N = 237 wurden in Woche 48 von Tenofoviridisoproxil auf Tenofoviralfenamid umgestellt [TDF-TAF]).

In Studie 4018 wurden virologisch supprimierte Erwachsene mit chronischer Hepatitis B (N = 488) eingeschlossen, die zuvor mindestens 12 Monate lang einmal täglich 245 mg Tenofoviridisoproxil erhielten, wobei die HBV-DNA laut lokaler Laborunter-

Tabelle 6: Mediane Lipidveränderungen in Labortests von der doppelblinden Baseline in Woche 96 und 144 bei Patienten, die in Woche 96 auf offenes Tenofoviralafenamid umgestellt wurden

	TAF-TAF (N = 360)		
	Doppelblinde Baseline	Woche 96	Woche 144
	Median (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediane Veränderung (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediane Veränderung (Q1; Q3) (mg/dl)
Gesamtcholesterin (nüchtern)	185 (166; 210)	0 (-18; 17)	0 (-16; 18)
HDL-Cholesterin (nüchtern)	59 (49; 72)	-5 (-12; 1) ^a	-5 (-12; 2) ^b
LDL-Cholesterin (nüchtern)	113 (95; 137)	6 (-8; 21) ^a	8 (-6; 24) ^b
Triglyceride (nüchtern)	87 (67; 122)	8 (-12; 28) ^a	11 (-11; 40) ^b
Gesamtcholesterin-HDL-Quotient	3,1 (2,6; 3,9)	0,2 (0,0; 0,6) ^a	0,3 (0,0; 0,7) ^b
	TDF-TAF (N = 180)		
	Doppelblinde Baseline	Woche 96	Woche 144
	Median (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediane Veränderung (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediane Veränderung (Q1; Q3) (mg/dl)
Gesamtcholesterin (nüchtern)	189 (163; 215)	-23 (-40; -1) ^a	1 (-17; 20)
HDL-Cholesterin (nüchtern)	61 (49; 72)	-12 (-19; -3) ^a	-8 (-15; -1) ^b
LDL-Cholesterin (nüchtern)	120 (95; 140)	-7 (-25; 8) ^a	9 (-5; 26) ^b
Triglyceride (nüchtern)	89 (69; 114)	-11 (-31; 11) ^a	14 (-10; 43) ^b
Gesamtcholesterin-HDL-Quotient	3,1 (2,5; 3,7)	0,2 (-0,1; 0,7) ^a	0,4 (0,0; 1,0) ^b

TAF = Tenofoviralafenamid

TDF = Tenofovirdisoproxil

- a Der P-Wert wurde für die Veränderung von der doppelblinden Baseline in Woche 96 anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests berechnet und war statistisch signifikant ($p < 0,001$).
- b Der P-Wert wurde für die Veränderung von der doppelblinden Baseline in Woche 144 anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests berechnet und war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

chung mindestens 12 Wochen vor dem Screening < der unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ, *lower limit of quantification*) und die HBV-DNA beim Screening bei < 20 I.E./ml lag. Die Patienten wurden nach HBeAg-Status (HBeAg-positiv oder

HBeAg-negativ) und Alter (≥ 50 oder < 50 Jahre) stratifiziert und im Verhältnis 1:1 randomisiert, um auf 25 mg Tenofoviralafenamid umgestellt zu werden (N = 243) oder weiterhin 245 mg Tenofovirdisoproxil einmal täglich zu erhalten (N = 245). Das

Durchschnittsalter betrug 51 Jahre (22 % waren ≥ 60 Jahre alt), 71 % waren Männer, 82 % waren Asiaten, 14 % waren Weiße und 68 % waren HBeAg-negativ. Bei Baseline betrug die mediane Dauer der bisherigen Behandlung mit Tenofovirdisoproxil 220 und 224 Wochen in den Tenofoviralafenamid- bzw. Tenofovirdisoproxil-Gruppen. Die vorherige Behandlung mit Virostatika beinhaltete auch Interferon (N = 63), Lamivudin (N = 191), Adefovirdipivoxil (N = 185), Entecavir (N = 99), Telbivudin (N = 48) oder andere (N = 23). Bei Baseline war der mittlere Serum-ALT-Wert 27 U/l, die mediane eGFR nach Cockcroft-Gault war 90,5 ml/min; 16 % der Patienten hatten eine Zirrhose in der Vorgeschichte.

Der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit war der Anteil der Patienten mit HBV-DNA-Plasmaspiegeln von ≥ 20 I.E./ml in Woche 48 (gemäß dem modifizierten Snapshot-Algorithmus der US Arzneimittelbehörde FDA). Zusätzliche Endpunkte zur Wirksamkeit waren der Anteil der Patienten mit HBV-DNA-Spiegeln < 20 I.E./ml, normale ALT-Werte und ALT-Normalisierung, HbsAg-Verlust und Serokonversion sowie HBeAg-Verlust und Serokonversion. Tenofoviralafenamid war bei den Patienten mit HBV-DNA ≥ 20 I.E./ml in Woche 48 im Vergleich zu Tenofovirdisoproxil nicht unterlegen, gemäß dem modifizierten Snapshot-Algorithmus der US Arzneimittelbehörde FDA. Die Behandlungsergebnisse (fehlende Werte der HBV-DNA < 20 I.E./ml wurden als Versagen gewertet) in Woche 48 waren zwischen den Behandlungsgruppen in allen Untergruppen nach Alter, Geschlecht, Rasse, Baseline-HBeAg-Status und ALT-Werten ähnlich.

Die Behandlungsergebnisse der Studie 4018 in Woche 48 und Woche 96 sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 7: HBV-DNA Wirksamkeitsparameter in Woche 48^{a,b} und Woche 96^{b,c}

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	Woche 48		Woche 96	
HBV-DNA ≥ 20 I.E./ml^{b,d}	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Behandlungsdifferenz ^e	0,0 % (95 % CI = -1,9 % bis 2,0 %)			
HBV-DNA < 20 I.E./ml	234 (96,3 %)	236 (96,3 %)	230 (94,7 %)	230 (93,9 %)
Behandlungsdifferenz ^e	0,0 % (95 % CI = -3,7 % bis 3,7 %)			
Keine virologischen Daten	8 (3,3 %)	8 (3,3 %)	12 (4,9 %)	14 (5,7 %)
Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod abgesetzt und letzte verfügbare HBV-DNA < 20 I.E./ml	2 (0,8 %)	0	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt ^f und letzte verfügbare HBV-DNA < 20 I.E./ml	6 (2,5 %)	8 (3,3 %)	7 (2,9 %)	11 (4,5 %)
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	0	0	2 (0,8 %)	2 (0,8 %)

TDF = Tenofovirdisoproxil

TAF = Tenofoviralafenamid

- a Das Zeitfenster der Woche 48 lag zwischen Tag 295 und 378 (einschließlich).
- b Gemäß dem modifizierten Snapshot-Algorithmus der US Arzneimittelbehörde FDA.
- c Offene Phase, das Zeitfenster der Woche 96 liegt zwischen Tag 589 und 840 (einschließlich).
- d Kein Patient hat die Behandlung aufgrund fehlender Wirksamkeit abgebrochen.
- e Angepasst an die Baseline-Altersgruppen (< 50, ≥ 50 Jahre) und an die Stratifizierung nach Baseline-HBeAg-Status.
- f Beinhaltet Patienten, die aus anderen Gründen als einem unerwünschten Ereignis (UE), Tod oder fehlender Wirksamkeit abgebrochen haben, wie z. B. Rücknahme der Einverständniserklärung, für die Nachbeobachtung nicht verfügbar usw.

Tabelle 8: Zusätzliche Wirksamkeitsparameter in Woche 48 und Woche 96^a

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	Woche 48		Woche 96	
ALT				
Normale ALT (Zentrallabor)	89 %	85 %	88 %	91 %
Normale ALT (AASLD)	79 %	75 %	81 %	87 %
Normalisierte ALT (Zentrallabor) ^{b,c,d}	50 %	37 %	56 %	79 %
Normalisierte ALT (AASLD) ^{e,f,g}	50 %	26 %	56 %	74 %
Serologie				
HBeAg-Verlust/Serokonversion ^h	8 % / 3 %	6 % / 0	18 % / 5 %	9 % / 3 %
HBsAg-Verlust/Serokonversion	0 / 0	2 % / 0	2 % / 1 %	2 % / < 1 %

TDF = Tenofovirdisoproxil

TAF = Tenofoviralafenamid

a Fehlende Werte wurden als Therapie-Versagen gewertet.

b Die zur Analyse der ALT-Normalisierung ausgewertete Population umfasste nur Patienten mit ALT über der oberen Normgrenze (ONG) des vom Zentrallabor vorgegebenen Bereichs (> 43 U/l bei Männern von 18 bis < 69 Jahren und > 35 U/l bei Männern ≥ 69 Jahre; > 34 U/l bei Frauen von 18 bis < 69 Jahren und > 32 U/l bei Frauen ≥ 69 Jahre) bei Baseline.

c Anteil der Patienten in Woche 48: TAF, 16/32; TDF, 7/19.

d Anteil der Patienten in Woche 96: TAF, 18/32; TDF, 15/19.

e Die zur Analyse der ALT-Normalisierung ausgewertete Population umfasste nur Patienten mit ALT über der oberen Normgrenze (ONG) der Kriterien der 2018 American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) (35 U/l bei Männern und 25 U/l bei Frauen) bei Baseline.

f Anteil der Patienten in Woche 48: TAF, 26/52; TDF, 14/53.

g Anteil der Patienten in Woche 96: TAF, 29/52; TDF, 39/53.

h Die für die serologische Analyse ausgewertete Population umfasste ausschließlich Patienten, die Antigen (HBeAg)-positiv und Antikörper (HBeAb)-negativ waren oder bei denen die Daten zur Baseline fehlten.

Veränderungen der Knochendichte in Studie 4018

Die mittels DXA bestimmte mittlere prozentuale Veränderung der BMD von Baseline zu Woche 48 betrug + 1,7 % unter Tenofoviralafenamid im Vergleich zu -0,1 % unter Tenofovirdisoproxil an der Lendenwirbelsäule und + 0,7 % im Vergleich zu -0,5 % an der Hüfte (gesamt). 4 % der Patienten unter Tenofoviralafenamid und 17 % der Patienten unter Tenofovirdisoproxil wiesen in Woche 48 einen Rückgang der BMD von

über 3 % an der Lendenwirbelsäule auf. 2 % der Patienten unter Tenofoviralafenamid und 12 % der Patienten unter Tenofovirdisoproxil wiesen in Woche 48 einen Rückgang der BMD von über 3 % an der Hüfte (gesamt) auf.

In der offenen Phase betrug die mittlere prozentuale Veränderung der BMD von Baseline zu Woche 96 bei Patienten, die weiterhin Tenofoviralafenamid erhielten, + 2,3 % an der Lendenwirbelsäule und + 1,2 % an der Hüfte (gesamt) im Vergleich

zu + 1,7 % an der Lendenwirbelsäule und + 0,2 % an der Hüfte (gesamt) bei den Patienten, die in Woche 48 von Tenofovirdisoproxil auf Tenofoviralafenamid umgestellt worden waren.

Veränderungen der Nieren-Laborwerte in Studie 4018

Die mediane Veränderung der eGFR nach der Cockcroft-Gault-Methode von Baseline zu Woche 48 war + 2,2 ml pro Minute in der Tenofoviralafenamid-Gruppe und -1,7 ml pro Minute bei den Patienten, die Tenofovirdisoproxil erhielten. In Woche 48 trat eine mediane Zunahme des Serumkreatinins gegenüber der Baseline bei Patienten auf, die auf die weitere Behandlung mit Tenofovirdisoproxil (0,01 mg/dl) randomisiert waren, im Vergleich zu einer medianen Abnahme gegenüber der Baseline bei den Patienten, die auf Tenofoviralafenamid (-0,01 mg/dl) umgestellt worden waren.

In der offenen Phase war die mediane Veränderung der eGFR von Baseline zu Woche 96 bei Patienten, die weiterhin Tenofoviralafenamid erhielten, 1,6 ml/min im Vergleich zu + 0,5 ml/min bei den Patienten, die in Woche 48 von Tenofovirdisoproxil auf Tenofoviralafenamid umgestellt worden waren. Die mediane Veränderung des Serumkreatinins von der Baseline bis zu Woche 96 war -0,02 mg/dl bei Patienten, die weiterhin Tenofoviralafenamid erhielten, im Vergleich zu -0,01 mg/dl bei den Patienten, die in Woche 48 von Tenofovirdisoproxil auf Tenofoviralafenamid umgestellt worden waren.

Lipidveränderungen in Labortests in Studie 4018

Die Veränderungen von der doppelblinden Baseline zu Woche 48 und Woche 96 des Gesamtcholesterins, HDL-Cholesterins, LDL-Cholesterins, der Triglyceride und des Gesamtcholesterin-HDL-Quotienten sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Mediane Lipidveränderungen in Labortests in Woche 48 und Woche 96

	TAF (N = 236)	TAF (N = 226)	TAF-TAF (N = 220)	TDF (N = 230)	TDF (N = 222)	TDF-TAF (N = 219)
	Baseline	Woche 48	Woche 96	Baseline	Woche 48	Woche 96
	(Q1; Q3) (mg/dl)	Mediane Veränderung ^a (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediane Veränderung (Q1; Q3) (mg/dl)	(Q1; Q3) (mg/dl)	Mediane Veränderung ^a (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediane Veränderung (Q1; Q3) (mg/dl)
Gesamtcholesterin (nüchtern)	166 (147; 189)	19 (6; 33)	16 (3; 30)	169 (147; 188)	-4 (-16; 8)	15 (1; 28)
HDL-Cholesterin (nüchtern)	48 (41; 56)	3 (-1; 8)	4 (-1; 10)	48 (40; 57)	-1 (-5; 2)	4 (0; 9)
LDL-Cholesterin (nüchtern)	102 (87; 123)	16 (5; 27)	17 (6; 28)	103 (87; 120)	1 (-8; 12)	14 (3; 27)
Triglyceride (nüchtern) ^b	90 (66; 128)	16 (-3; 44)	9 (-8; 28)	89 (68; 126)	-2 (-22; 18)	8 (-8; 38)
Gesamtcholesterin-HDL-Quotient	3,4 (2,9; 4,2)	0,2 (-0,1; 0,5)	0,0 (-0,3; 0,3)	3,4 (2,9; 4,2)	0,0 (-0,3; 0,3)	0,0 (-0,3; 0,3)

TDF = Tenofovirdisoproxil

TAF = Tenofoviralafenamid

a Der P-Wert wurde für die Differenz zwischen den TAF- und TDF-Gruppen in Woche 48 anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests berechnet und war statistisch signifikant (p < 0,001) für mediane Veränderungen (Q1; Q3) des Gesamtcholesterins, HDL-Cholesterins, LDL-Cholesterins, der Triglyceride und des Gesamtcholesterin-HDL-Quotienten gegenüber der Baseline.

b Die Anzahl der Patienten für Triglyceride (nüchtern) für die TAF-Gruppe betrug N = 235 bei Baseline, N = 225 in Woche 48 und N = 218 für die TAF-TAF-Gruppe in Woche 96.



Vemlidy® 25 mg Filmtabletten

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung Studie 4035

Studie 4035 war eine offene klinische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Umstellung von einer anderen antiviralen Behandlung auf Tenofovir-afafenamid bei virologisch supprimierten Patienten mit HBV-Infektion. Teil A der Studie schloss Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR nach Cockcroft-Gault-Methode zwischen 15 und 59 ml/min; Kohorte 1, N = 78) oder ESRD (eGFR nach Cockcroft-Gault-Methode < 15 ml/min) mit Hämodialyse (Kohorte 2, N = 15) ein. Teil B der Studie schloss Patienten (N = 31) mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B oder C beim Screening oder ein CPT-Score ≥ 7 in der Vorgeschichte mit einem CPT-Score ≤ 12 beim Screening) ein.

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit HBV-DNA < 20 I.E./ml in Woche 24. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte in Woche 24 und 96 waren der Anteil an Patienten mit HBV-DNA < 20 I.E./ml und Zielparameter nachgewiesen/nicht nachgewiesen (z. B. < LLOD), der Anteil an Patienten mit biochemischem Ansprechen (normale ALT und normalisierte ALT), der Anteil an Patienten mit serologischem Ansprechen (Verlust von HBsAg und Serokonversion zu anti-HBs und Verlust von HBeAg, und Serokonversion zu anti-HBe in HBeAg-positiven Patienten) und die Veränderung des CPT- und Model for End Stage Liver Disease (MELD)-Scores gegenüber dem Therapiebeginn bei Patienten mit Leberfunktionsstörung in Teil B.

Erwachsene Patienten mit Nierenfunktionsstörung in Studie 4035, Teil A

Zu Therapiebeginn hatten 98 % (91/93) der Patienten in Teil A HBV-DNA < 20 I.E./ml und bei 66 % (61/93) konnte keine HBV-DNA nachgewiesen werden. Das mediane Alter betrug 65 Jahre, 74 % waren männlich, 77 % asiatischer Herkunft, 16 % Weiße und 83 % waren HBeAg-negativ. Die am häufigsten verwendeten oralen antiviralen HBV-Arzneimittel waren Tenofovir-disoproxil (N = 58), Lamivudin (N = 46), Adefovirdipivoxil (N = 46) und Entecavir (N = 43). Zu Therapiebeginn hatten 97 % bzw. 95 % der Patienten eine ALT \leq ONG nach Kriterien des Zentrallabors bzw. nach 2018 AASLD-Kriterien; die mediane eGFR nach Cockcroft-Gault betrug 43,7 ml/min (45,7 ml/min in Kohorte 1 und 7,32 ml/min in Kohorte 2); und 34 % der Patienten hatten eine Zirrhose in der Vorgeschichte.

Die Behandlungsergebnisse der Studie 4035 Teil A in Woche 24 und 96 sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Erwachsene Patienten mit Leberfunktionsstörung in Studie 4035, Teil B

Zu Therapiebeginn hatten 100 % (31/31) der Patienten in Teil B eine HBV-DNA < 20 I.E./ml und bei 65 % (20/31) konnte keine HBV-DNA nachgewiesen werden. Das mediane Alter betrug 57 Jahre (19% \geq 65 Jahre), 68 % waren männlich, 81 % asiatischer Herkunft, 13 % Weiße und 90 % waren HBeAg-negativ. Die am häufigsten verwendeten oralen antiviralen

HBV-Arzneimittel waren Tenofovir-disoproxil (N = 21), Lamivudin (N = 14), Entecavir (N = 14) und Adefovirdipivoxil (N = 10). Zu Therapiebeginn hatten 87 % bzw. 68 % der Patienten eine ALT \leq ONG nach Kriterien des Zentrallabors, bzw. 2018 AASLD-Kriterien; die mediane eGFR nach Cockcroft-Gault betrug 98,5 ml/min; 97 % der Patienten hatten eine Zirrhose in der Vorgeschichte, der mediane (Bereich) CPT-Score betrug 6 (5–10) und der mediane (Bereich) MELD-Score betrug 10 (6–17).

Die Behandlungsergebnisse der Studie 4035 Teil B in Woche 24 und 96 sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Lipidveränderungen in Labortests in Studie 4035

Geringe mediane Anstiege des Gesamtcholesterins, des HDL-Cholesterins, des LDL-Cholesterins, der Triglyceride und des Gesamtcholesterin-HDL-Quotienten bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung von Therapiebeginn bis Woche 24 und Woche 96 sind konsistent mit den Er-

gebnissen, die in anderen Studien zur Umstellung auf Tenofovirafafenamid beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.1 für Studien 108, 110 und 4018), während bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse in Woche 24 und Woche 96 eine Absenkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins, der Triglyceride und des Gesamtcholesterin-HDL-Quotienten gegenüber dem Therapiebeginn beobachtet wurden.

Kinder und Jugendliche

In Studie 1092 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Tenofovirafafenamid in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie an therapienaiven und vorbehandelten HBV-infizierten Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg (Kohorte 1; N = 47 Tenofovirafafenamid, N = 23 Placebo) sowie im Alter von 6 bis < 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg (Kohorte 2 Gruppe 1; N = 12 Tenofovirafafenamid,

Tabelle 10: Wirksamkeitsparameter bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung in Woche 24 und 96

	Kohorte 1 ^a (N = 78)		Kohorte 2 ^b (N = 15)		Gesamt (N = 93)	
	Woche 24	Woche 96	Woche 24	Woche 96	Woche 24	Woche 96 ^d
HBV-DNA^c						
HBV-DNA < 20 I.E./ml	76/78 (97,4 %)	65/78 (83,3 %)	15/15 (100,0 %)	13/15 (86,7 %)	91/93 (97,8 %)	78/93 (83,9 %)
ALT^c						
Normale ALT (Zentrallabor)	72/78 (92,3 %)	64/78 (82,1 %)	14/15 (93,3 %)	13/15 (86,7 %)	86/93 (92,5 %)	77/93 (82,8 %)
Normale ALT (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 %)

- Teil A Kohorte 1 schließt Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ein
- Teil A Kohorte 2 schließt Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse ein
- Fehlende Werte wurden als Therapie-Versagen gewertet.
- Der Nenner schließt zwölf Patienten ein (elf aus Kohorte 1 und einen aus Kohorte 2), die die Studienmedikation vorzeitig absetzten.
- Kriterien der 2018 American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD)

Tabelle 11: Wirksamkeitsparameter bei Patienten mit Leberfunktionsstörung in Woche 24 und 96

	Teil B (N = 31)	
	Woche 24	Woche 96 ^b
HBV-DNA^a		
HBV-DNA < 20 I.E./ml	31/31 (100,0 %)	24/31 (77,4 %)
ALT^a		
Normale ALT (Zentrallabor)	26/31 (83,9 %)	22/31 (71,0 %)
Normale ALT (AASLD) ^c	25/31 (80,6 %)	18/31 (58,1 %)
CPT- und MELD-Score		
Mittelwert Veränderung des CPT-Scores (SD) von der Baseline	0 (1,1)	0 (1,2)
Mittelwert Veränderung des MELD-Scores (SD) von der Baseline	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;

MELD = Model for End-Stage Liver Disease

- Fehlende Werte wurden als Therapie-Versagen gewertet.
- Der Nenner schließt sechs Patienten ein, die die Studienmedikation vorzeitig absetzten.
- Kriterien der 2018 American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD)

N = 6 Placebo) untersucht. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten einmal täglich Tenofoviralfenamid oder Placebo. Zu Therapiebeginn waren die demografischen Charakteristika und HBV-Krankheitsmerkmale in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar; 58 % waren männlich, 66 % waren Asiaten und 25 % waren Weiße; 7 %, 23 %, 24 % bzw. 44 % hatten den HBV-Genotyp A, B, C bzw. D. Insgesamt waren 99 % der Patienten HBsAg-positiv. Bei Therapiebeginn lag der Medianwert der HBV-DNA bei 8,1 log₁₀ I.E./ml, der mittlere ALT-Wert bei 107 U/l und der Medianwert der HBsAg bei 4,5 log₁₀ I.E./ml. Die Vorbehandlungen umfassten orale Virostatika (23 %), darunter Entecavir (N = 10), Lamivudin (N = 12) und Tenofoviridisoproxil (N = 3) und/oder Interferone (15 %). Nach einer 24-wöchigen doppelblinden Behandlung (entweder Tenofoviralfenamid oder Placebo) wurden die Patienten ohne Unterbrechung der Behandlung unverblindet auf Tenofoviralfenamid umgestellt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten mit HBV-DNA im Plasma von < 20 I.E./ml in Woche 24. Weitere Wirksamkeitsendpunkte umfassten die Änderung von HBV-DNA und ALT gegenüber Therapiebeginn, ALT-Normalisierung, HBsAg-Verlust und Serokonversion sowie HBsAg-Verlust und Serokonversion.

Die Behandlungsergebnisse der Studie 1092 in Woche 24 und Woche 48 sind in Tabelle 12 und Tabelle 13 dargestellt.

Veränderungen der Knochendichte in Studie 1092

Bei den mit Tenofoviralfenamid und Placebo behandelten Patienten betrug der mittlere prozentuale Anstieg der BMD von Therapiebeginn bis Woche 24 +1,6 % (N = 48) bzw. +1,9 % (N = 23) für die Lendenwirbelsäule und +1,9 % (N = 50) bzw. +2,0 % (N = 23) für den gesamten Körper. In Woche 24 betrug die mittleren Änderungen der BMD Z-Scores gegenüber Therapiebeginn in der Tenofoviralfenamid- bzw. Placebo-Gruppe +0,01 bzw. -0,07 für die Lendenwirbelsäule und -0,04 bzw. -0,04 für den gesamten Körper.

In der offenen Phase betrug der mittlere prozentuale Anstieg der BMD von Therapiebeginn bis Woche 48 für die Lendenwirbelsäule und den gesamten Körper +3,8 % (N = 52) bzw. +3,0 % (N = 54) bei den Patienten, die weiterhin Tenofoviralfenamid erhielten, im Vergleich zu +2,8 % (N = 27) bzw. +3,7 % (N = 27) bei den Patienten, die in Woche 24 von Placebo auf Tenofoviralfenamid umgestellt wurden. In Woche 48 betrug die mittleren Änderungen der BMD Z-Scores gegenüber Therapiebeginn für die Lendenwirbelsäule und den gesamten Körper -0,05 bzw. -0,15 bei den Patienten, die weiterhin Tenofoviralfenamid erhielten, im Vergleich zu -0,12 bzw. -0,07 bei den Patienten, die auf Tenofoviralfenamid umgestellt wurden.

In Tabelle 14 sind BMD-Abnahmen von 4 % oder mehr in der Lendenwirbelsäule und dem gesamten Körper in Woche 24 und Woche 48 dargestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung von Tenofoviralfenamid auf nüchternen Magen bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B wurde der Spitzen-Plasmaspiegel von Tenofoviralfenamid etwa 0,48 Stunden nach der Einnahme gemessen. Gemäß populationspharmakokinetischer Analysen in Phase 3 Studien bei Patienten mit chronischer Hepatitis B betrug die Mittelwerte der AUC₀₋₂₄ im Steady State für Tenofoviralfenamid (N = 698) und Tenofovir (N = 856) 0,22 µg·h/ml bzw. 0,32 µg·h/ml. Die C_{max} im Steady State für Tenofoviralfenamid und Tenofovir betrug 0,18 bzw. 0,02 µg/ml. Im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand führte die Anwendung einer Einzeldosis Tenofoviralfenamid mit einer stark fettreichen Mahlzeit zu einem Anstieg der Tenofoviralfenamid-Exposition um 65 %.

Verteilung

Die Bindung von Tenofoviralfenamid an humane Plasmaproteine lag bei Proben aus klinischen Studien bei etwa 80 %. Die Bindung von Tenofovir an humane Plasmaproteine liegt bei unter 0,7 % und ist im Bereich 0,01–25 µg/ml konzentrationsunabhängig.

Biotransformation

Die Metabolisierung ist ein wichtiger Eliminationsweg für Tenofoviralfenamid beim Menschen und macht > 80 % einer oralen Dosis aus. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Tenofoviralfenamid durch Carboxylesterase-1 in Hepatozyten, und durch Cathepsin A in mononukleären Zellen des pe-

Tabelle 12: Wirksamkeitsparameter bei Kindern und Jugendlichen in Woche 24

	TAF			Placebo		
	Kohorte 1 (N = 47)	Kohorte 2 Gruppe 1 (N = 12)	Gesamt (N = 59)	Kohorte 1 (N = 23)	Kohorte 2 Gruppe 1 (N = 6)	Gesamt (N = 29)
HBV-DNA						
HBV-DNA < 20 I.E./ml ^a	10/47 (21 %)	1/12 (8 %)	11/59 (19 %)	0/23 (0 %)	0/6 (0 %)	0/29 (0 %)
Mittlere (SD) Veränderung der HBV-DNA (log ₁₀ I.E./ml) gegenüber Baseline	-5,04 (1,544)	-4,76 (1,466)	-4,98 (1,520)	-0,13 (0,689)	0,00 (0,346)	-0,10 (0,636)
ALT						
Mediane (Q1, Q3) Veränderung der ALT (U/l) gegenüber Baseline	-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)
Normalisierte ALT-Werte (Zentrallabor) ^{a,b}	28/42 (67 %)	7/10 (70 %)	35/52 (67 %)	1/21 (5 %)	0/6	1/27 (4 %)
Normalisierte ALT-Werte (AASLD) ^{a,c,d}	20/46 (44 %)	5/10 (50 %)	25/56 (45 %)	0/22	0/6	0/28 (0 %)
Serologie^e						
HBsAg-Verlust und Serokonversion ^{a,f}	3/46 (7 %)	1/12 (8 %)	4/58 (7 %)	1/23 (4 %)	0/6 (0 %)	1/29 (3 %)

TAF = Tenofoviralfenamid

a. Fehlende Werte wurden als Therapie-Versagen gewertet

b. Die zur Analyse der ALT-Normalisierung herangezogene Population umfasste nur Patienten mit ALT über der ONG des vom Zentrallabor vorgegebenen Bereichs zur Baseline. Die ONG des Zentrallabors für ALT beträgt 34 U/l für Mädchen im Alter ab 2 Jahren oder Jungen im Alter von 1–9 Jahren sowie 43 U/l für Jungen über 9 Jahre.

c. Die zur Analyse der ALT-Normalisierung herangezogene Population umfasste nur Patienten mit ALT über der ONG der AASLD-Kriterien (30 U/l für Jungen und Mädchen basierend auf dem Wertebereich für Kinder und Jugendliche) zur Baseline.

d. Kriterien der American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD).

e. Kein Patient der beiden Gruppen hatte in Woche 24 einen HBsAg-Verlust oder eine Serokonversion.

f. Die Population, die zur serologischen Analyse herangezogen wurde, umfasste ausschließlich Patienten, die Antigen (HBsAg)-positiv und Antikörper (HBsAb)-negativ waren oder bei denen die Daten zur Baseline fehlten.

Tabelle 13: Wirksamkeitsparameter bei Kindern und Jugendlichen in Woche 48

	TAF			Umstellung von Placebo auf TAF		
	Kohorte 1 (N = 47)	Kohorte 2 Gruppe 1 (N = 12)	Gesamt (N = 59)	Kohorte 1 (N = 23)	Kohorte 2 Gruppe 1 (N = 6)	Gesamt (N = 29)
HBV-DNA						
HBV-DNA < 20 I.E./ml ^a	19/47 (40 %)	3/12 (25 %)	22/59 (37 %)	5/23 (22 %)	1/6 (17 %)	6/29 (21 %)
Mittlere (SD) Veränderung der HBV-DNA (log ₁₀ I.E./ml) gegenüber Baseline	-5,65 (1,779)	-5,88 (0,861)	-5,70 (1,626)	-5,06 (1,703)	-4,16 (2,445)	-4,88 (1,867)
ALT						
Mediane (Q1, Q3) Veränderung der ALT (U/l) gegenüber Baseline	-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)
Normalisierte ALT-Werte (Zentrallabor) ^{a,b}	33/42 (79 %)	7/10 (70 %)	40/52 (77 %)	13/21 (62 %)	4/6 (67 %)	17/27 (63 %)
Normalisierte ALT-Werte (AASLD) ^{a,c,d}	25/46 (54 %)	5/10 (50 %)	30/56 (54 %)	9/22 (41 %)	2/6 (33 %)	11/28 (39 %)
Serologie^e						
HBeAg-Verlust und Serokonversion ^{a,f}	7/46 (15 %)	3/12 (25 %)	10/58 (17 %)	2/23 (9 %)	0/6 (0 %)	2/29 (7 %)

TAF = Tenofoviralfenamid

a. Fehlende Werte wurden als Therapie-Versagen gewertet.

b. Die zur Analyse der ALT-Normalisierung herangezogene Population umfasste nur Patienten mit ALT über der ONG des vom Zentrallabor vorgegebenen Bereichs zur Baseline. Die ONG des Zentrallabors für ALT beträgt 34 U/l für Mädchen im Alter ab 2 Jahren oder Jungen im Alter von 1–9 Jahren sowie 43 U/l für Jungen über 9 Jahre.

c. Die zur Analyse der ALT-Normalisierung herangezogene Population umfasste nur Patienten mit ALT über der ONG der AASLD-Kriterien (30 U/l für Jungen und Mädchen basierend auf dem Wertebereich für Kinder und Jugendliche) zur Baseline.

d. Kriterien der American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD).

e. Kein Patient der beiden Gruppen hatte in Woche 48 einen HBsAg-Verlust oder eine Serokonversion.

f. Die Population, die zur serologischen Analyse herangezogen wurde, umfasste ausschließlich Patienten, die Antigen (HBeAg)-positiv und Antikörper (HBeAb)-negativ waren oder bei denen die Daten zur Baseline fehlten.

Tabelle 14: Knochendichte-Abnahme von 4 % oder mehr bei Kindern und Jugendlichen in den Wochen 24 und 48 (Ganzkörper/Lendenwirbelsäue-DXA-Analysesatz)

	TAF			Umstellung von Placebo auf TAF in Woche 24		
	Kohorte 1 (N = 44 ^a)	Kohorte 2 Gruppe 1 (N = 12)	Gesamt (N = 56)	Kohorte 1 (N = 21)	Kohorte 2 Gruppe 1 (N = 6)	Gesamt (N = 27)
Woche 24						
Ganzkörper, mindestens 4 % Abnahme ^b	0/39	1/11 (9,1 %)	1/50 (2,0 %)	0/18	0/5	0/23
Lendenwirbelsäule, mindestens 4 % Abnahme ^c	0/37	3/11 (27,3 %)	3/48 (6,3 %)	0/18	0/5	0/23
Woche 48						
Ganzkörper, mindestens 4 % Abnahme ^b	1/42 (2,4 %)	0/12	1/54 (1,9 %)	1/21 (4,8 %)	0/6	1/27 (3,7 %)
Lendenwirbelsäule, mindestens 4 % Abnahme ^c	0/40	2/12 (16,7 %)	2/52 (3,8 %)	0/21	1/6 (16,7 %)	1/27 (3,7 %)

TAF = Tenofoviralfenamid

Der Nenner ist die Anzahl der Patienten ohne fehlende Werte nach Therapiebeginn.

a. N = 42 für Lendenwirbelsäulen-DXA-Analysesatz in Kohorte 1 TAF

b. Nur Patienten ohne fehlende Daten der Ganzkörper-Knochendichte zur Baseline wurden in den Ganzkörper-DXA-Analysesatz eingeschlossen.

c. Nur Patienten ohne fehlende Daten der Lendenwirbelsäulen-Knochendichte zur Baseline wurden in den Lendenwirbelsäulen-DXA-Analysesatz eingeschlossen.

riperen Blutes (PBMCs) und Makrophagen zu Tenofovir (Hauptmetabolit) metabolisiert wird. *In vivo* wird Tenofoviralfenamid intrazellulär zu Tenofovir (Hauptmetabolit) hydrolysiert, das dann zum aktiven Metaboliten Tenofoviridiphosphat phosphoryliert wird.

In vitro wird Tenofoviralfenamid nicht durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19

oder CYP2D6 metabolisiert. Tenofoviralfenamid wird geringfügig durch CYP3A4 metabolisiert.

Elimination

Die renale Exkretion von unverändertem Tenofoviralfenamid ist ein Nebenabbauelement mit < 1 % Ausscheidung über den Urin. Tenofoviralfenamid wird hauptsäch-

lich nach Verstoffwechslung zu Tenofovir eliminiert. Tenofoviralfenamid und Tenofovir haben eine mediane Plasma-Halbwertszeit von 0,51 und 32,37 Stunden. Die Elimination von Tenofovir aus dem Körper erfolgt über die Nieren sowohl durch glomeruläre Filtration als auch aktive tubuläre Sekretion.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Tenofoviralfenamid-Exposition ist im Dosisbereich von 8 bis 125 mg proportional zur Dosis.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik aufgrund des Alters oder der ethnischen Zugehörigkeit festgestellt. Die Unterschiede in der Pharmakokinetik aufgrund des Geschlechts wurden nicht als klinisch bedeutsam betrachtet.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind die Gesamtplasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid und Tenofovir niedriger als bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Nach Korrektur der Proteinbindung sind die ungebundenen (freien) Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid bei schwerer Leberfunktionsstörung und bei normaler Leberfunktion ähnlich.

Nierenfunktionsstörung

In Studien zu Tenofoviralfenamid wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid und Tenofovir zwischen gesunden Probanden und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl > 15 aber < 30 ml/min) festgestellt (Tabelle 15).

Die Exposition von Tenofovir war bei chronischen Hämodialysepatienten mit ESRD (geschätzte Kreatinin-Clearance < 15 ml/min), die Tenofoviralfenamid (N = 5) erhielten, deutlich höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Tabelle 15). Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid bei chronischen Hämodialysepatienten mit ESRD im Vergleich zu denen mit normaler Nierenfunktion beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik im Steady-State von Tenofoviralfenamid und seinem Metaboliten Tenofovir wurde bei HBV-infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg sowie im Alter von 6 bis < 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg untersucht (Tabelle 16).

Tabelle 15: Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid und seinem Metaboliten Tenofovir bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion

Geschätzte Kreatinin-Clearance ^a	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h pro ml}$) Mittelwert (CV%)		
	Normale Nierenfunktion ≥ 90 ml pro Minute (N = 13) ^b	Schwere Nierenfunktionsstörung 15–29 ml pro Minute (N = 14) ^b	ESRD mit Hämodialyse < 15 ml pro Minute (N = 5) ^c
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 = Variationskoeffizient

a Nach Cockcroft-Gault-Methode.

b PK untersucht nach einer Einzeldosis Tenofoviralfenamid 25 mg bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung in Studie GS-US-120-0108.

c PK untersucht vor Hämodialyse nach Mehrfachdosierung von Tenofoviralfenamid 25 mg bei 5 HBV-infizierten Patienten in Studie GS-US-320-4035. Diese Patienten hatten zur Baseline eine mediane eGFR nach Cockcroft-Gault von 7,2 ml/min (Bereich: 4,8 bis 12,0).

d AUC_{inf} .

e AUC_{last} .

f AUC_{tau} .

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien bei Ratten und Hunden erwiesen sich Knochen und Nieren als primäre Zielorgane für Toxizität. Knochentoxizität wurde in Form von verringerter Knochendichte (BMD, *bone marrow density*) bei Ratten und Hunden festgestellt; die Tenofovir-Expositionen lagen hierbei mindestens um das 4-Fache höher als nach Einnahme von Tenofoviralfenamid zu erwarten ist. Bei einer Tenofoviralfenamid- bzw. Tenofovir-Exposition von ungefähr dem 4- bzw. 17-Fachen der erwarteten Expositionen nach einer Verabreichung von Tenofoviralfenamid trat in Augen von Hunden eine minimale Infiltration von Histiozyten auf.

Tenofoviralfenamid zeigte in konventionellen Genotoxizitätsversuchen keine mutagene oder klastogene Aktivität.

Da Ratten und Mäuse nach der Gabe von Tenofoviralfenamid eine geringere Tenofovir-Exposition aufweisen als bei Tenofovir-disoproxil, beschränkten sich die Karzinogenitätsstudien sowie eine peri-/postnatale Studie an Ratten lediglich auf Tenofovir-disoproxil. Basierend auf konventionellen Studien mit Tenofovir-disoproxil (als Fumarat) zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Tenofovir-disoproxil (als Fumarat) oder

Tenofoviralfenamid lassen die Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, die Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetalen Parameter. Allerdings waren in einer peri-/postnatalen Studie mit Tenofovir-disoproxil in maternal-toxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungen verringert. Eine orale Langzeitstudie zur Karzinogenität an Mäusen zeigte eine geringe Inzidenz von Duodenaltumoren, die vermutlich in Bezug zu hohen lokalen Konzentrationen im Gastrointestinaltrakt steht aufgrund der hohen Dosis von 600 mg/kg/Tag. Der Mechanismus der Tumorbildung bei Mäusen und die potenzielle Relevanz für Menschen sind nicht geklärt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460(i))
Croscarmellose-Natrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)

Tabelle 16: Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid und seinem Metaboliten Tenofovir bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren und Erwachsenen

Parameter Mittelwert (CV%)	6 bis < 12 Jahre, Körpergewicht ≥ 25 kg ^a		12 bis < 18 Jahre, Körpergewicht ≥ 35 kg ^a		Erwachsene ^b	
	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	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} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	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} ($\mu\text{g/ml}$)	n. z.	0,010 (29,5)	n. z.	0,009 (25,6)	n. z.	0,011 (33,0)

CV = Variationskoeffizient; TAF = Tenofoviralfenamid; n. z. = nicht zutreffend

a. Populations-PK-Parameter aus Studie 1092 (6 bis < 12 Jahre alt und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg, N = 12; 12 bis < 18 Jahre alt und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg, N = 47)

b. Populations-PK-Parameter aus Studien 108 und 110 (TAF: N = 698, Tenofovir: N = 856)

Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Schraubverschluss aus Polypropylen, mit induktionsaktivierter Aluminiumfolienauskleidung. Jede Flasche enthält Silicagel-Trockenmittel und Polyester-Füllmaterial.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche, die 30 Filmtabletten enthalten, und Umkartons mit 90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. Januar 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Dezember 2021

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH
Fraunhoferstr. 17
82152 Martinsried b. München
Telefon: (089) 89 98 90-0
Fax: (089) 89 98 90-90

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt