

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vemlidy 25 mg Filmtabletten.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Tenofoviralafenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralafenamid.

### 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“ aufgeprägt und auf der anderen Seite „25“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Vemlidy wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung chronischer Hepatitis B angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung chronischer Hepatitis B hat.

#### Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 35 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 HBsAg-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.

#### *Versäumte Dosis*

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde und weniger als 18 Stunden seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, sollte der Patient Vemlidy 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 von Vemlidy erbricht, sollte der Patient eine weitere Tablette einnehmen. Wenn der Patient später als 1 Stunde nach der Einnahme von Vemlidy erbricht, ist keine weitere Tablette erforderlich.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

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

##### *Nierenfunktionsstörung*

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

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

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

##### *Leberfunktionsstörung*

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

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vemlidy bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von  $< 35$  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.

### **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**

#### HBV-Übertragung

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Vemlidy 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 keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Vemlidy 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 chronischer Hepatitis B 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 Hepatitis-B-Behandlung abgebrochen haben, 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 Hepatitis-B-Behandlung, berichtet. Die Leberfunktion sollte nach Beendigung der Hepatitis-B-Therapie mindestens 6 Monate durch wiederholte klinische- und Laboruntersuchungen überwacht werden. Falls angemessen, kann eine erneute Hepatitis-B-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 Vemlidy einmal täglich bei Patienten mit einer CrCl  $\geq$  15 ml/min jedoch < 30 ml/min sowie bei Hämodialysepatienten mit einer CrCl < 15 ml/min basiert auf sehr begrenzten pharmakokinetischen Daten sowie auf Modellierung und Simulation. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Vemlidy zur Behandlung von HBV-infizierten Patienten mit einer CrCl < 30 ml/min vor.

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

## Nephrotoxizität

Ein potenzielles Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer chronischer Exposition gegenüber geringen Mengen Tenofovir durch Einnahme von Tenofoviralafenamid kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

## Koinfektion mit Hepatitis B und HIV

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

## Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Vemlidy darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxilfumarat oder Adefovirdipivoxil enthalten.

Eine gleichzeitige Anwendung von Vemlidy mit bestimmten Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital 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 von Vemlidy mit starken P-gp-Inhibitoren (z. B. Itraconazol und Ketoconazol) kann die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid erhöhen. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

## Laktoseintoleranz

Vemlidy enthält Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Vemlidy darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxilfumarat, 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, Phenobarbital 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 Vemlidy wird nicht empfohlen.

Eine gleichzeitige Anwendung von Vemlidy mit Arzneimitteln, die P-gp und/oder BCRP hemmen, kann die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid erhöhen. Eine gleichzeitige Anwendung von starken P-gp-Inhibitoren zusammen mit Vemlidy 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 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, intravenös ist mit „i.v.“ abgekürzt). 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. <sup>a,b</sup><br>Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) für AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Vemlidy  |
|---|---|--|
| <b>ANTI-KONVULSIVA</b>  |   |  |
| Carbamazepin<br>(300 mg oral, zweimal täglich)                  | <i>Tenofoviralfenamid</i><br>↓ C <sub>max</sub> 0,43 (0,36; 0,51)<br>↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51)  | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.  |
| Tenofoviralfenamid <sup>c</sup><br>(25 mg oral, Einzeldosis)    | <i>Tenofovir</i><br>↓ C <sub>max</sub> 0,70 (0,65; 0,74)<br>↔ AUC 0,77 (0,74; 0,81)   |  |
| Oxcarbazepin<br>Phenobarbital                                   | Wechselwirkungen nicht untersucht.<br><i>Erwartung:</i><br>↓ Tenofoviralfenamid   | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.  |
| Phenytoin   | Wechselwirkungen nicht untersucht.<br><i>Erwartung:</i><br>↓ Tenofoviralfenamid   | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.  |
| Midazolam <sup>d</sup><br>(2,5 mg oral, Einzeldosis)            | <i>Midazolam</i><br>↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,92; 1,13)<br>↔ AUC 1,13 (1,04; 1,23)   | Es ist keine Dosisanpassung von Midazolam (bei Einnahme oder i.v. Anwendung) erforderlich. |
| Tenofoviralfenamid <sup>c</sup><br>(25 mg oral, einmal täglich) |   |  |
| Midazolam <sup>d</sup><br>(1 mg i.v., Einzeldosis)              | <i>Midazolam</i><br>↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,89; 1,11)<br>↔ AUC 1,08 (1,04; 1,14)   |  |
| Tenofoviralfenamid <sup>c</sup><br>(25 mg oral, einmal täglich) |   |  |
| <b>ANTI-DEPRESSIVA</b>  |   |  |
| Sertralin<br>(50 mg oral, Einzeldosis)                          | <i>Tenofoviralfenamid</i><br>↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,86; 1,16)<br>↔ AUC 0,96 (0,89; 1,03)  | Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Sertralin erforderlich.                       |
| Tenofoviralfenamid <sup>c</sup><br>(10 mg oral, einmal täglich) | <i>Tenofovir</i><br>↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,00; 1,21)<br>↔ AUC 1,02 (1,00; 1,04)<br>↔ C <sub>min</sub> 1,01 (0,99; 1,03)                                     |  |
| Sertralin<br>(50 mg oral, Einzeldosis)                          | <i>Sertralin</i><br>↔ C <sub>max</sub> 1,14 (0,94; 1,38)<br>↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)   |  |
| Tenofoviralfenamid <sup>c</sup><br>(10 mg oral, einmal täglich) |   |  |

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten  | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. <sup>a,b</sup><br>Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) für AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Vemlidy                               |
|---|--|---|
| <b>ANTIMYKOTIKA</b>   |  |   |
| Itraconazol<br>Ketoconazol  | Wechselwirkungen nicht untersucht.<br><i>Erwartung:</i><br>↑ Tenofoviralfenamid  | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.                                 |
| <b>ANTIMYKOBAKTERIELLE ARZNEIMITTEL</b>   |  |   |
| Rifampicin<br>Rifapentin  | Wechselwirkungen nicht untersucht.<br><i>Erwartung:</i><br>↓ Tenofoviralfenamid  | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.                                 |
| Rifabutin   | Wechselwirkungen nicht untersucht.<br><i>Erwartung:</i><br>↓ Tenofoviralfenamid  | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.                                 |
| <b>ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HCV</b>  |  |   |
| Sofosbuvir (400 mg oral, einmal täglich)  | Wechselwirkungen nicht untersucht.<br><i>Erwartung:</i><br>↔ Sofosbuvir<br>↔ GS-331007   | Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Sofosbuvir erforderlich.             |
| Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg oral, einmal täglich)<br><br>Tenofoviralfenamid <sup>f</sup> (25 mg oral, einmal täglich) | <i>Ledipasvir</i><br>↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,97; 1,05)<br>↔ AUC 1,02 (0,97; 1,06)<br>↔ C <sub>min</sub> 1,02 (0,98; 1,07)<br><br><i>Sofosbuvir</i><br>↔ C <sub>max</sub> 0,96 (0,89; 1,04)<br>↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09)<br><br><i>GS-331007<sup>g</sup></i><br>↔ C <sub>max</sub> 1,08 (1,05; 1,11)<br>↔ AUC 1,08 (1,06; 1,10)<br>↔ C <sub>min</sub> 1,10 (1,07; 1,12)<br><br><i>Tenofoviralfenamid</i><br>↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,94; 1,14)<br>↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40)<br><br><i>Tenofovir</i><br>↑ C <sub>max</sub> 1,62 (1,56; 1,68)<br>↑ AUC 1,75 (1,69; 1,81)<br>↑ C <sub>min</sub> 1,85 (1,78; 1,92) | Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Ledipasvir/Sofosbuvir erforderlich.  |
| Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg oral, einmal täglich)   | Wechselwirkungen nicht untersucht.<br><i>Erwartung:</i><br>↔ Sofosbuvir<br>↔ GS-331007<br>↔ Velpatasvir<br>↑ Tenofoviralfenamid  | Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Sofosbuvir/Velpatasvir erforderlich. |

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten   | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. <sup>a,b</sup><br>Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) für AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>   | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Vemlidy |
|--|---|---|
| <b>HIV ANTIRETROVIRALE WIRKSTOFFE – PROTEASEINHIBITOREN</b>  |   |   |
| <p>Atazanavir/Cobicistat (300 mg/150 mg oral, einmal täglich)</p> <p>Tenofoviralfenamid<sup>c</sup> (10 mg oral, einmal täglich)</p> | <p><i>Tenofoviralfenamid</i><br/> ↑ C<sub>max</sub> 1,80 (1,48; 2,18)<br/> ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98)</p> <p><i>Tenofovir</i><br/> ↑ C<sub>max</sub> 3,16 (3,00; 3,33)<br/> ↑ AUC 3,47 (3,29; 3,67)<br/> ↑ C<sub>min</sub> 3,73 (3,54; 3,93)</p> <p><i>Atazanavir</i><br/> ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02)<br/> ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,11)<br/> ↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,06; 1,31)</p> <p><i>Cobicistat</i><br/> ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,92; 1,00)<br/> ↔ AUC 1,05 (1,00; 1,09)<br/> ↑ C<sub>min</sub> 1,35 (1,21; 1,51)</p> | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.   |
| <p>Atazanavir/Ritonavir (300 mg/100 mg oral, einmal täglich)</p> <p>Tenofoviralfenamid<sup>c</sup> (10 mg oral, Einzeldosis)</p>     | <p><i>Tenofoviralfenamid</i><br/> ↑ C<sub>max</sub> 1,77 (1,28; 2,44)<br/> ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35)</p> <p><i>Tenofovir</i><br/> ↑ C<sub>max</sub> 2,12 (1,86; 2,43)<br/> ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20)</p> <p><i>Atazanavir</i><br/> ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,89; 1,07)<br/> ↔ AUC 0,99 (0,96; 1,01)<br/> ↔ C<sub>min</sub> 1,00 (0,96; 1,04)</p>  | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.   |
| <p>Darunavir/Cobicistat (800 mg/150 mg oral, einmal täglich)</p> <p>Tenofoviralfenamid<sup>c</sup> (25 mg oral, einmal täglich)</p>  | <p><i>Tenofoviralfenamid</i><br/> ↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,72; 1,21)<br/> ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,19)</p> <p><i>Tenofovir</i><br/> ↑ C<sub>max</sub> 3,16 (3,00; 3,33)<br/> ↑ AUC 3,24 (3,02; 3,47)<br/> ↑ C<sub>min</sub> 3,21 (2,90; 3,54)</p> <p><i>Darunavir</i><br/> ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,09)<br/> ↔ AUC 0,99 (0,92; 1,07)<br/> ↔ C<sub>min</sub> 0,97 (0,82; 1,15)</p> <p><i>Cobicistat</i><br/> ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (1,00; 1,12)<br/> ↔ AUC 1,09 (1,03; 1,15)<br/> ↔ C<sub>min</sub> 1,11 (0,98; 1,25)</p>  | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.   |

| <b>Arzneimittel nach Anwendungsgebieten</b>  | <b>Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen.<sup>a,b</sup><br/>Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) für AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>  | <b>Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Vemlidy</b>              |
|--|--|---|
| Darunavir/Ritonavir<br>(800 mg/100 mg oral, einmal täglich)<br><br>Tenofovirafenamid <sup>c</sup><br>(10 mg oral, Einzeldosis) | <i>Tenofovirafenamid</i><br>↑ C <sub>max</sub> 1,42 (0,96; 2,09)<br>↔ AUC 1,06 (0,84; 1,35)<br><br><i>Tenofovir</i><br>↑ C <sub>max</sub> 2,42 (1,98; 2,95)<br>↑ AUC 2,05 (1,54; 2,72)<br><br><i>Darunavir</i><br>↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,91; 1,08)<br>↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06)<br>↔ C <sub>min</sub> 1,13 (0,95; 1,34)    | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.                       |
| Lopinavir/Ritonavir<br>(800 mg/200 mg oral, einmal täglich)<br><br>Tenofovirafenamid <sup>c</sup><br>(10 mg oral, Einzeldosis) | <i>Tenofovirafenamid</i><br>↑ C <sub>max</sub> 2,19 (1,72; 2,79)<br>↑ AUC 1,47 (1,17; 1,85)<br><br><i>Tenofovir</i><br>↑ C <sub>max</sub> 3,75 (3,19; 4,39)<br>↑ AUC 4,16 (3,50; 4,96)<br><br><i>Lopinavir</i><br>↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,95; 1,06)<br>↔ AUC 1,00 (0,92; 1,09)<br>↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,85; 1,12)    | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.                       |
| Tipranavir/Ritonavir   | Wechselwirkungen nicht untersucht.<br><i>Erwartung:</i><br>↓ Tenofovirafenamid   | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.                       |
| <b>ANTIRETROVIRALE MITTEL GEGEN HIV– INTEGRASEINHIBITOREN</b>  |  |   |
| Dolutegravir<br>(50 mg oral, einmal täglich)<br><br>Tenofovirafenamid <sup>c</sup><br>(10 mg oral, Einzeldosis)                | <i>Tenofovirafenamid</i><br>↑ C <sub>max</sub> 1,24 (0,88; 1,74)<br>↑ AUC 1,19 (0,96; 1,48)<br><br><i>Tenofovir</i><br>↔ C <sub>max</sub> 1,10 (0,96; 1,25)<br>↑ AUC 1,25 (1,06; 1,47)<br><br><i>Dolutegravir</i><br>↔ C <sub>max</sub> 1,15 (1,04; 1,27)<br>↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)<br>↔ C <sub>min</sub> 1,05 (0,97; 1,13) | Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Dolutegravir erforderlich. |
| Raltegravir  | Wechselwirkungen nicht untersucht.<br><i>Erwartung:</i><br>↔ Tenofovirafenamid<br>↔ Raltegravir  | Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Raltegravir erforderlich.  |
| <b>ANTIRETROVIRALE MITTEL GEGEN HIV – NICHTNUKLEOSIDISCHE REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN</b>                                |  |   |
| Efavirenz<br>(600 mg oral, einmal täglich)<br><br>Tenofovirafenamid <sup>h</sup><br>(40 mg oral, einmal täglich)               | <i>Tenofovirafenamid</i><br>↓ C <sub>max</sub> 0,78 (0,58; 1,05)<br>↔ AUC 0,86 (0,72; 1,02)<br><br><i>Tenofovir</i><br>↓ C <sub>max</sub> 0,75 (0,67; 0,86)<br>↔ AUC 0,80 (0,73; 0,87)<br>↔ C <sub>min</sub> 0,82 (0,75; 0,89)<br><br><i>Erwartung:</i><br>↔ Efavirenz   | Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Efavirenz erforderlich.    |

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten   | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. <sup>a,b</sup><br>Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) für AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Vemlidy                                     |
|--|--|---|
| Nevirapin  | Wechselwirkungen nicht untersucht.<br><i>Erwartung:</i><br>↔ Tenofoviralfenamid<br>↔ Nevirapin   | Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Nevirapin erforderlich.                    |
| Rilpivirin<br>(25 mg oral, einmal täglich)<br><br>Tenofoviralfenamid<br>(25 mg oral, einmal täglich)   | <i>Tenofoviralfenamid</i><br>↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,84; 1,22)<br>↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09)<br><br><i>Tenofovir</i><br>↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,02; 1,23)<br>↔ AUC 1,11 (1,07; 1,14)<br>↔ C <sub>min</sub> 1,18 (1,13; 1,23)<br><br><i>Rilpivirin</i><br>↔ C <sub>max</sub> 0,93 (0,87; 0,99)<br>↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06)<br>↔ C <sub>min</sub> 1,13 (1,04; 1,23)  | Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Rilpivirin erforderlich.                   |
| <b>ANTIRETROVIRALE MITTEL GEGEN HIV – CCR5-REZEPTORANTAGONIST</b>  |  |   |
| Maraviroc  | Wechselwirkungen nicht untersucht.<br><i>Erwartung:</i><br>↔ Tenofoviralfenamid<br>↔ Maraviroc   | Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Maraviroc erforderlich.                    |
| <b>PFLANZLICHE MITTEL</b>  |  |   |
| Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )  | Wechselwirkungen nicht untersucht.<br><i>Erwartung:</i><br>↓ Tenofoviralfenamid  | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.                                       |
| <b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>   |  |   |
| Norgestimat<br>(0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg oral, einmal täglich)<br><br>Ethinylestradiol<br>(0,025 mg oral, einmal täglich)<br><br>Tenofoviralfenamid <sup>c</sup><br>(25 mg oral, einmal täglich) | <i>Norgestromin</i><br>↔ C <sub>max</sub> 1,17 (1,07; 1,26)<br>↔ AUC 1,12 (1,07; 1,17)<br>↔ C <sub>min</sub> 1,16 (1,08; 1,24)<br><br><i>Norgestrel</i><br>↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,02; 1,18)<br>↔ AUC 1,09 (1,01; 1,18)<br>↔ C <sub>min</sub> 1,11 (1,03; 1,20)<br><br><i>Ethinylestradiol</i><br>↔ C <sub>max</sub> 1,22 (1,15; 1,29)<br>↔ AUC 1,11 (1,07; 1,16)<br>↔ C <sub>min</sub> 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 mit Tenofoviralfenamid 40 mg und Emtricitabin 200 mg durchgeführt

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Tenofoviralfenamid bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an

schwangeren Frauen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Vemlidy während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Tenofoviralfenamid in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien wurde allerdings gezeigt, dass Tenofovir in die Milch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Tenofovir Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat.

Da ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden kann, soll Vemlidy während der Stillzeit nicht angewendet werden.

### Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Vemlidy 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 hat keinen bzw. einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darüber zu informieren, dass während der Behandlung mit Vemlidy über Schwindel berichtet wurde.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf Sicherheitsdaten aus Analysen bis Woche 72 (mediane Expositionsdauer von 88 Wochen) aus 2 Phase-3-Studien, in denen 866 HBV-infizierte Patienten Tenofoviralfenamid 25 mg einmal täglich erhielten. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (11 %), Übelkeit (6 %) und Erschöpfung (6 %).

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit chronischer Hepatitis B mit Tenofoviralfenamid beobachtet (Tabelle 2). Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit gegliedert. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) oder sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

**Tabelle 2: Beobachtete Nebenwirkungen unter Tenofoviralfenamid**

| <i>Systemorganklasse</i>  |  |
|---|--|
| <b>Häufigkeit</b>   | <b>Nebenwirkung</b>  |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>                      |  |
| Häufig  | Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Völlegefühl, Flatulenz |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> |  |
| Häufig  | Erschöpfung  |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i>                               |  |
| Sehr häufig   | Kopfschmerzen  |
| Häufig  | Schwindel  |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>           |  |
| Häufig  | Ausschlag, Pruritus  |
| <i>Leber- und der Gallenerkrankungen</i>                            |  |
| Häufig  | Erhöhte ALT  |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>       |  |
| Häufig  | Arthralgie   |

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

#### **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 Vemlidy 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 Tenofovirdiphosphat phosphoryliert. Tenofovirdiphosphat 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 das Hepatitis-B-Virus und das humane Immundefizienzvirus (HIV-1 und HIV-2). Tenofovirdiphosphat ist ein schwacher Inhibitor der DNA-Polymerasen von Säugetieren,

einschließlich der mitochondrialen DNA-Polymerase  $\gamma$ . 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  $EC_{50}$ -Gesamtmittelwert von 86,6 nM. Die  $CC_{50}$  (50 % zytotoxische Konzentration) in HepG2-Zellen war > 44.400 nM.

### Resistenz

In einer gepoolten Analyse von Proben von Patienten, die mit Vemlidy behandelt wurden, wurde eine Sequenzanalyse an gepaarten HBV-Isolaten zur Baseline und während der Behandlung bei denjenigen Patienten durchgeführt, die entweder bis Woche 48 einen virologischen Durchbruch hatten (2 aufeinanderfolgende Visiten mit HBV-DNA  $\geq 69$  IU/ml nach vorher < 69 IU/ml, oder Anstieg der HBV-DNA um mindestens 1,0  $\log_{10}$  über dem niedrigsten gemessenen Wert) oder die einen frühen Abbruch in oder nach Woche 24 mit HBV-DNA  $\geq 69$  IU/ml hatten. In 20 gepaarten Isolaten wurden keine Aminosäuresubstitutionen im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen Vemlidy festgestellt.

### Kreuzresistenz

Die antivirale Wirkung von Tenofoviralfenamid wurde in einer Reihe von Isolaten mit nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitor Mutationen in HepG2-Zellen untersucht. HBV-Isolate, die eine 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 eine 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 exprimiert, 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 Vemlidy bei Patienten mit chronischer Hepatitis B basieren auf 48 Wochen Daten aus zwei randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studien – GS-US-320-0108 („*Studie 108*“) und GS-US-320-0110 („*Studie 110*“).

In *Studie 108* wurden HBeAg-negative therapienaive und vorbehandelte Patienten mit kompensierter Leberfunktion in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und mit Vemlidy (25 mg, N = 285) einmal täglich oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat (300 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), Tenofoviridisoproxilfumarat (N = 21) oder Sonstige (N = 18)). Zur Baseline lag die mittlere Plasma-HBV-DNA bei 5,8  $\log_{10}$  IU/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 Vemlidy (25 mg, N = 581) einmal täglich oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat (300 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 (vorherige Behandlung mit oralen antiviralen Arzneimitteln, einschließlich Adefovir (N = 42), Entecavir (N = 117), Lamivudin (N = 84), Telbivudin

(N = 25), Tenofoviridisoproxilfumarat (N = 70) oder Sonstige (N = 17)). Zur Baseline lag die mittlere Plasma-HBV-DNA bei 7,6 log<sub>10</sub> IU/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 IU/ml. Mit dem Erreichen einer HBV-DNA unter 29 IU/ml war Vemlidy Tenofoviridisoproxilfumarat nicht unterlegen.

Die Behandlungsergebnisse von *Studie 108* und *Studie 110* bis Woche 48 sind in Tabelle 3 und 4 aufgeführt. Weitere Ergebnisse bis Woche 72 sind in Tabelle 5 aufgeführt.

**Tabelle 3: Parameter der HBV-DNA-Wirksamkeit zu Woche 48<sup>a</sup>**

|  | <i>Studie 108 (HBeAg-negativ)</i>  |                         | <i>Studie 110 (HBeAg-positiv)</i>   |                         |
|--|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
|  | <b>Vemlidy</b><br>(N = 285)        | <b>TDF</b><br>(N = 140) | <b>Vemlidy</b><br>(N = 581)         | <b>TDF</b><br>(N = 292) |
| <b>HBV-DNA &lt; 29 IU/ml</b>   | 94 %                               | 93 %                    | 64 %                                | 67 %                    |
| Behandlungsunterschied <sup>b</sup>                                  | 1,8 % (95 % CI = -3,6 % bis 7,2 %) |                         | -3,6 % (95 % CI = -9,8 % bis 2,6 %) |                         |
| <b>HBV-DNA ≥ 29 IU/ml</b>  | 2 %                                | 3 %                     | 31 %                                | 30 %                    |
| <b>HBV-DNA bei Baseline</b>  |                                    |                         |                                     |                         |
| < 7 log <sub>10</sub> IU/ml  | 96 % (221/230)                     | 92 % (107/116)          | n.z.                                | n.z.                    |
| ≥ 7 log <sub>10</sub> IU/ml  | 85 % (47/55)                       | 96 % (23/24)            |                                     |                         |
| <b>HBV-DNA bei Baseline</b>  |                                    |                         |                                     |                         |
| < 8 log <sub>10</sub> IU/ml  | n.z.                               | n.z.                    | 82 % (254/309)                      | 82 % (123/150)          |
| ≥ 8 log <sub>10</sub> IU/ml  |                                    |                         | 43 % (117/272)                      | 51 % (72/142)           |
| Nukleosid-naiv <sup>c</sup>  | 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)            |
| <b>Keine virologischen Daten bis Woche 48</b>                        | 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 <sup>d</sup>         | 2 %                                | 3 %                     | 3 %                                 | 2 %                     |
| Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation | < 1 %                              | 1 %                     | < 1 %                               | 0                       |

n.z. = nicht zutreffend

TDF = Tenofoviridisoproxilfumarat

a. Fehlende Werte wurden als Versagen gewertet.

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

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

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

**Tabelle 4: Zusätzliche Wirksamkeitsparameter zu Woche 48<sup>a</sup>**

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

n.z. = nicht zutreffend

TDF = Tenofoviridisoproxilfumarat

a. Fehlende Werte wurden als 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 American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) zur Baseline. Die ONG der ALT gemäß den AASLD-Kriterien beträgt ≤ 30 U/l bei Männern und ≤ 19 U/l bei Frauen.

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

*Erfahrung aus Studie 108 und Studie 110 über 48 Wochen hinaus*

Bis Woche 72 blieben die Virussuppression und das biochemische und serologische Ansprechen unter fortgeführter Behandlung mit Tenofovirafenamid konstant (siehe Tabelle 5). Serologische Daten wurden zum Zeitpunkt Woche 72 nicht untersucht.

**Tabelle 5: HBV-DNA und weitere Parameter der Wirksamkeit in Woche 72<sup>a</sup>**

|   | <b>Studie 108 (HBeAg-negativ)</b> |                         | <b>Studie 110 (HBeAg-positiv)</b> |                         |
|---|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
|   | <b>Vemlidy</b><br>(N = 285)       | <b>TDF</b><br>(N = 140) | <b>Vemlidy</b><br>(N = 581)       | <b>TDF</b><br>(N = 292) |
| <b>HBV-DNA &lt; 29 IU/ml</b>                  | 93 %                              | 92 %                    | 72 %                              | 72 %                    |
| <b>HBV-DNA bei Baseline</b>                   |                                   |                         |                                   |                         |
| < 7 log <sub>10</sub> IU/ml                   | 93 % (215/230)                    | 91 % (106/116)          | n.z.                              | n.z.                    |
| ≥ 7 log <sub>10</sub> IU/ml                   | 89 % (49/55)                      | 96 % (23/24)            |                                   |                         |
| <b>HBV-DNA bei Baseline</b>                   |                                   |                         |                                   |                         |
| < 8 log <sub>10</sub> IU/ml                   | n.z.                              | n.z.                    | 86 % (265/309)                    | 83 % (124/150)          |
| ≥ 8 log <sub>10</sub> IU/ml                   |                                   |                         | 56 % (151/272)                    | 61 % (86/142)           |
| <b>Nukleosid-naïv<sup>b</sup></b>             | 93 % (210/225)                    | 93 % (102/110)          | 75 % (332/444)                    | 73 % (163/223)          |
| <b>Nukleosid-erfahren</b>                     | 90 % (54/60)                      | 90 % (27/30)            | 61 % (84/137)                     | 68 % (47/69)            |
| <b>ALT</b>                                    |                                   |                         |                                   |                         |
| Normalisierte ALT (Zentrallabor) <sup>c</sup> | 83 %                              | 77 %                    | 73 %                              | 65 %                    |
| Normalisierte ALT (AASLD) <sup>d</sup>        | 50 %                              | 40 %                    | 49 %                              | 39 %                    |

n.z. = nicht zutreffend

TDF = Tenofoviridisoproxilfumarat

a. Fehlende Werte wurden als Versagen gewertet.

b. Therapienaive Studienteilnehmer erhielten über einen Zeitraum < 12 Wochen eine orale antivirale Behandlung mit einem beliebigen Nukleosid- oder Nukleotidanalogen, einschließlich Tenofoviridisoproxilfumarat oder Tenofovirafenamid.

c. 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.

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

### *Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung*

In beiden Studien ging Tenofoviralafenamid mit einem geringeren prozentualen Rückgang der Knochendichte (gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie [DXA] an der Hüfte und der Lendenwirbelsäule) als Tenofovirdisoproxilfumarat nach 72 Behandlungswochen einher.

### *Veränderungen der Werte der Nierenfunktion*

In beiden Studien ging die Behandlung mit Tenofoviralafenamid mit geringeren Veränderungen der renalen Sicherheitsparameter einher (geringere Reduktion der geschätzten CrCl nach Cockcroft-Gault und kleinerer anteiliger Rückgang des Urin-Protein/Kreatinin-Quotienten und des Urin-Albumin/Kreatinin-Quotienten), im Vergleich zu Tenofovirdisoproxilfumarat nach 72 Behandlungswochen (siehe auch Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vemlidy eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in Behandlung der chronischen Hepatitis B gewährt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

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

### Verteilung

Die Bindung von Tenofoviralafenamid 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  $\mu\text{g}/\text{ml}$  konzentrationsunabhängig.

### Biotransformation

Die Metabolisierung ist ein wichtiger Eliminationsweg für Tenofoviralafenamid beim Menschen und macht > 80 % einer oralen Dosis aus. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Tenofoviralafenamid durch Carboxylesterase-1 in Hepatozyten, und durch Cathepsin A in PBMCs und Makrophagen zu Tenofovir (Hauptmetabolit) metabolisiert wird. *In vivo* wird Tenofoviralafenamid intrazellulär zu Tenofovir (Hauptmetabolit) hydrolysiert, das dann zum aktiven Metaboliten Tenofovirdiphosphat phosphoryliert wird.

*In vitro* wird Tenofoviralafenamid nicht durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 metabolisiert. Tenofoviralafenamid wird geringfügig durch CYP3A4 metabolisiert.

### Elimination

Die renale Exkretion von unverändertem Tenofoviralafenamid ist ein Nebenabbauweg mit < 1 % Ausscheidung über den Urin. Tenofoviralafenamid wird hauptsächlich nach Verstoffwechslung zu Tenofovir eliminiert. Tenofoviralafenamid 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 Probanden 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.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid und Tenofovir wurde bei HIV-1-infizierten therapienaiven Jugendlichen untersucht, die Tenofoviralfenamid (10 mg) zusammen mit Elvitegravir, Cobicistat und Emtricitabin als Fixdosiskombinationstablette (E/C/F/TAF; Genvoya) erhielten. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid oder Tenofovir zwischen jugendlichen und erwachsenen HIV-1-infizierten Studienteilnehmern beobachtet.

## **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 Tenofoviridisoproxilfumarat, beschränkten sich die Karzinogenitätsstudien sowie eine peri-/postnatale Studie an Ratten lediglich auf Tenofoviridisoproxilfumarat. Basierend auf konventionellen Studien mit Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Tenofoviridisoproxil (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, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. Allerdings waren in einer peri-/postnatalen Studie mit Tenofoviridisoproxilfumarat 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 zur 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)  
Talkum (E553b)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 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**

Vemlidy Tabletten sind in Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Schraubverschluss aus Polypropylen, mit induktionsaktivierter Aluminiumfolienauskleidung verpackt. 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 International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Großbritannien

## **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:

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
ETIKETTIERUNG DER FLASCHE UND DES UMKARTONS**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Vemlidy 25 mg Filmtabletten  
Tenofoviralfenamid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält Tenofoviralfenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat. **Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten.

**90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten.**

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Trockenmittel nicht schlucken.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Großbritannien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1154/001 30 Filmtabletten  
EU/1/16/1154/002 90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Vemlidy [Nur auf der äußeren Umhüllung]

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN: {Nummer}

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Vemlidy 25 mg Filmtabletten Tenofoviralfenamid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Vemlidy und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vemlidy beachten?
3. Wie ist Vemlidy einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vemlidy aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Vemlidy und wofür wird es angewendet?

Vemlidy enthält den Wirkstoff *Tenofoviralfenamid*. Dies ist ein *antivirales Arzneimittel*, das als *Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NtRTI)* bekannt ist.

Vemlidy wird zur **Behandlung chronischer (anhaltender) Hepatitis B** bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg angewendet. Hepatitis B ist eine Infektion der Leber, die hervorgerufen wird vom Hepatitis B-Virus. Bei Patienten mit Hepatitis B kontrolliert Vemlidy die Infektion durch Hemmung der Virus-Vermehrung.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vemlidy beachten?

**Vemlidy darf nicht eingenommen werden,**

- **wenn Sie allergisch** gegen Tenofoviralfenamid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

→ Wenn dies auf Sie zutrifft, **nehmen Sie Vemlidy nicht ein und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.**

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- **Achten Sie darauf, Ihre Hepatitis B nicht an andere Personen weiterzugeben.** Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie andere infizieren. Vemlidy verringert nicht das Risiko einer Übertragung von Hepatitis B auf andere Personen durch sexuellen Kontakt oder durch kontaminiertes Blut. Um dies zu vermeiden, müssen Sie weiterhin Vorsichtsmaßnahmen ergreifen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um eine Infektion anderer zu vermeiden.
- **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Vorgeschichte mit Lebererkrankungen haben.** Patienten mit Lebererkrankungen, die mit antiviralen Arzneimitteln gegen Hepatitis B behandelt werden, haben ein höheres Risiko schwerer und möglicherweise tödlicher Komplikationen der Leber. Zur Überwachung Ihrer Leberfunktion muss Ihr Arzt eventuell Blutuntersuchungen durchführen.
- **Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine Nierenerkrankung hatten, oder wenn Tests Probleme mit Ihren Nieren ergeben haben.** Bevor Sie mit der Behandlung beginnen, und während der Behandlung kann Ihr Arzt Bluttests anordnen, um die Funktion Ihrer Nieren zu überwachen.
- **Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Hepatitis C oder D haben.** Vemlidy wurde nicht an Patienten getestet, die Hepatitis C oder D und gleichzeitig Hepatitis B haben.
- **Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie auch HIV haben.** Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie HIV haben, dann sollte Ihr Arzt Ihnen vor Beginn der Einnahme von Vemlidy gegen Hepatitis B einen HIV-Test anbieten.

→ Trifft einer dieser Punkte auf Sie zu, **informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Vemlidy einnehmen.**

## Kinder und Jugendliche

**Geben Sie dieses Arzneimittel keinem Kind unter 12 Jahren, oder einem Kind, das weniger als 35 kg wiegt.** Vemlidy wurde nicht an Kindern unter 12 Jahren oder mit weniger als 35 kg Körpergewicht untersucht.

## Einnahme von Vemlidy zusammen mit anderen Arzneimitteln

**Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.** Vemlidy kann mit anderen Arzneimitteln eine Wechselwirkung haben. Die Folge kann eine Veränderung der Menge an Vemlidy oder anderer Arzneimittel im Blut sein. Die kann dazu führen, dass diese möglicherweise nicht mehr richtig wirken oder es zu einer Verschlimmerung von Nebenwirkungen kommt.

## Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis-B-Infektionen

Nehmen Sie Vemlidy nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln, die Folgendes enthalten:

- **Tenofoviralfenamid**
- **Tenofovirdisoproxilfumarat**
- **Adefovirdipivoxil**

## Andere Arten von Arzneimitteln

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Folgendes einnehmen:

- **Antibiotika** zur Behandlung bakterieller Infektionen inkl. Tuberkulose, die Folgendes enthalten:
  - Rifabutin, Rifampicin oder Rifapentin

- **antiretrovirale Arzneimittel zur Behandlung von HIV**, wie z. B.:
  - mit Ritonavir oder Cobicistat verstärktes (geboostertes) Darunavir, Lopinavir oder Atazanavir
- **Antikonvulsiva** zur Behandlung von Epilepsie, wie z. B.:
  - Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin
- **pflanzliche Mittel** zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen, die Folgendes enthalten:
  - Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- **Antimykotika** zur Behandlung von Pilzinfektionen, die folgendes enthalten:
  - Ketoconazol oder Itraconazol

→ **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie diese oder andere Arzneimittel einnehmen.**

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

- **Treffen Sie Maßnahmen zur Vermeidung einer Schwangerschaft** während der Behandlung mit Vemlidy. Sie müssen eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie schwanger sind.
- **Während der Behandlung mit Vemlidy dürfen Sie nicht stillen.** Es wird empfohlen, nicht zu stillen, um eine Weitergabe von Tenofoviralfenamid oder Tenofovir an das Baby über die Muttermilch zu vermeiden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Vemlidy kann Schwindel hervorrufen. Wenn Ihnen bei der Einnahme von Vemlidy schwindlig wird, dann führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen.

### **Vemlidy enthält Lactose**

**Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an Lactoseintoleranz leiden oder andere Zucker nicht vertragen.** Vemlidy enthält Lactose-Monohydrat.

## **3. Wie ist Vemlidy einzunehmen?**

**Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein.** Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt **eine Tablette einmal täglich**. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie dies Ihr Arzt verordnet hat. Diese Dauer beträgt normalerweise mindestens 6 bis 12 Monate und kann aber auch mehrere Jahre sein.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Vemlidy eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge als die empfohlene Dosis Vemlidy eingenommen haben, dann kann Ihr Risiko möglicher Nebenwirkungen dieses Arzneimittels erhöht sein (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).

Fragen Sie sofort Ihren Arzt oder in der nächsten Notaufnahme um Rat. Nehmen Sie die Flasche mit den Tabletten mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

## Wenn Sie die Einnahme von Vemlidy vergessen haben

Es ist wichtig, keine Dosis Vemlidy auszulassen. Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, überprüfen Sie, wieviel Zeit seit der vorgesehenen Einnahme vergangen ist.

- **Wenn weniger als 18 Stunden** seit der gewohnten Einnahmezeit von Vemlidy vergangen sind, holen Sie diese sobald wie möglich nach und nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.
- **Wenn mehr als 18 Stunden** seit der gewohnten Einnahmezeit von Vemlidy vergangen ist, holen Sie die versäumte Dosis nicht mehr nach. Warten Sie und nehmen Sie die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt ein. **Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein**, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

**Wenn Sie sich weniger als 1 Stunden nach der Einnahme von Vemlidy übergeben haben**, nehmen Sie eine weitere Tablette ein. Wenn Sie sich mehr als 1 Stunde nach der Einnahme von Vemlidy übergeben, brauchen Sie keine zweite Tablette einzunehmen.

## Wenn Sie die Einnahme von Vemlidy abbrechen

**Brechen Sie die Einnahme von Vemlidy nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.** Ein Abbruch der Behandlung mit Vemlidy kann dazu führen, dass sich die Hepatitis B verschlimmert. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose könnte dies lebensbedrohlich sein. Wenn Sie die Einnahme von Vemlidy abbrechen, brauchen Sie über mehrere Monate regelmäßige medizinische Untersuchungen und Bluttests, um Ihre Hepatitis B-Infektion zu überwachen.

- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, bevor Sie die Einnahme von Vemlidy aus irgendeinem Grund abbrechen, insbesondere, wenn Sie unter Nebenwirkungen leiden oder eine andere Erkrankungen entwickeln.
- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt** über neue oder ungewöhnliche Symptome, die nach dem Abbruch der Behandlung auffallen, insbesondere Symptome, die Sie mit der Hepatitis B-Infektion in Verbindung bringen.
- **Kontaktieren Sie Ihren Arzt**, bevor Sie wieder mit der Einnahme von Vemlidy Tabletten beginnen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### Sehr häufige Nebenwirkungen

*(können mehr als 1 von 10 Personen betreffen)*

- Kopfschmerzen

### Häufige Nebenwirkungen

*(können bis zu 1 von 10 Personen betreffen)*

- Durchfall
- Erbrechen
- Übelkeit
- Schwindel

- Magenschmerzen
- Gelenkschmerzen (*Arthralgie*)
- Hautausschlag
- Juckreiz
- Gefühl der Aufgebläetheit
- Winde (*Flatulenz*)
- Müdigkeit

*Tests können auch Folgendes zeigen:*

- Erhöhter Spiegel eines Leberenzym (ALT) im Blut

→ **Wenn eine dieser Nebenwirkungen schwerwiegend wird, informieren Sie Ihren Arzt.**

### **Meldung von Nebenwirkungen**

**Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.** Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Vemlidy aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Vemlidy enthält**

**Der Wirkstoff ist Tenofoviralafenamid.** Jede Vemlidy Filmtablette enthält Tenofoviralafenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralafenamid.

#### **Die sonstigen Bestandteile sind**

*Tablettenkern:*

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E460(i)), Croscarmellose-Natrium (E468), Magnesiumstearat (E470b).

*Filmüberzug:*

Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172).

## Wie Vemlidy aussieht und Inhalt der Packung

Vemlidy Filmtabletten sind gelb, rund, mit dem Aufdruck (oder der Markierung) „GSI“ auf der einen Seite der Tablette und „25“ auf der anderen Seite. Vemlidy ist in Flaschen mit 30 Tabletten (mit einem Silicagel-Trockenmittel, das zum Schutz der Tabletten in der Flasche bleiben muss) erhältlich. Das Silicagel-Trockenmittel befindet sich in einem separaten Beutel oder Behälter und darf nicht geschluckt werden.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche mit 30 Filmtabletten und Umkartons mit 90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Großbritannien

### Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

Gilead Sciences International Ltd.  
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel.: + 44 (0) 20 7136 8820

### Danmark

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

### Malta

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

### 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

**France**

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

**Hrvatska**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 353 214 825 999

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

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenija**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**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**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

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