

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Nukleos(t)id-Analoga mit hoher Resistenzbarriere, Gruppe 1, in Stufe 2

Vom 6. August 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Anlage	5

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. August 2019 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Nukleos(t)id-Analoga mit hoher Resistenzbarriere, Gruppe 1“ in Stufe 2 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird folgende Festbetragsgruppe „Nukleos(t)id-Analoga mit hoher Resistenzbarriere, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Nukleos(t)id-Analoga mit hoher Resistenzbarriere	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgröße
	Entecavir	0,58
	Entecavir-(x)-Wasser	
	Tenofovir alafenamid	25
	Tenofovir alafenamid hemifumarat	
	Tenofoviridisoproxil	245
	Tenofovir disoproxil fumarat	
	Tenofovir disoproxil maleat	
	Tenofovir disoproxil phosphat	
	Tenofovir disoproxil succinat	
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Filmdoubletten"	

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Nukleos(t)id-Analoga mit hoher Resistenzbarriere, Gruppe 1“ in Stufe 2 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung des Wirkstoffes „Tenofovir alafenamid“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Alle einbezogenen Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der Nukleosid- und Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer (ATC-Code J 05 AF). Den Wirkstoffen ist damit ein, die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender gleicher, Wirkmechanismus gemein. Die einbezogenen Wirkstoffe besitzen eine zentrale Purinstruktur und sind daher auch chemisch verwandt.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffe aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „Behandlung der chronischen Hepatitis B“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 1 Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. August 2019 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	06.08.2019	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Absatz 2 SGB V

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 6. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Daten

Eingruppierung eines neuen Wirkstoffes

Stufe: 2

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungs- größe	Präparatename	Hersteller
Nukleos(t)id-Analoga mit hoher Resistenzbarriere Gruppe: 1 <u>Wirkstoff</u> Tenofoviralfenamid	Filmtabletten	25 mg = 1 wvg (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	30, 90	VEMLIDY	Gilead

Festbetragsgruppe:

Nukleos(t)id-Analoga mit hoher Resistenzbarriere Gruppe 1

Gruppenbeschreibung

verschreibungspflichtig
orale Darreichungsformen
Filmdtabletten *

Wirkstoff

Vergleichsgröße

Entecavir Entecavir-(x)-Wasser	0,59
Tenofoviralfenamid (neu) Tenofovir alafenamid hemifumarat (neu)	25
Tenofoviridisoproxil Tenofovir disoproxil fumarat Tenofovir disoproxil maleat Tenofovir disoproxil phosphat Tenofovir disoproxil succinat	245

Wirkstoff

Tenofoviralfenamid

Präparat	VEMLIDY
Hersteller	Gilead
Darreichungsform	Filmdtabletten
Einzelwirkstärke	25 mg = 1 wvg
Packungsgröße	30, 90

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken

Festbetragsgruppe:

Nukleos(t)id-Analoga mit hoher Resistenzbarriere

Gruppe 1

Wirkstoff /-base	Einzelwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Einzel- wirkstärke
Tenofoviralafenamid (neu)	25	100,0	101	2525

Tabelle: Ermittlung der Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Nukleos(t)id-Analoga mit hoher Resistenzbarriere

Gruppe 1

Wirkstoff	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	Vergleichsgröße (VG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Tenofoviralfenamid (neu)	2525	101	25

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Nukleos(t)id-Analoga mit hoher Resistenzbarriere

Gruppe 1

Wirkstoffe	Vergleichsgröße
Entecavir Entecavir-(x)-Wasser	0,58
Tenofoviralafenamid (neu) Tenofovir alafenamid hemifumarat (neu)	25
Tenofovirdisoproxil Tenofovir disoproxil fumarat Tenofovir disoproxil maleat Tenofovir disoproxil phosphat Tenofovir disoproxil succinat	245

Gruppenbeschreibung: verschreibungspflichtig
orale Darreichungsformen
Filmtabletten *

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Tabelle: Anwendungsgebiete

Festbetragsgruppe: **Nukleos(t)id-Analoga mit hoher Resistenzbarriere** **Gruppe 1**

gemeinsames Anwendungsgebiet: Behandlung der chronischen Hepatitis B

singuläres Anwendungsgebiet: kein

Präparate im singulären Anwendungsgebiet: kein

Wirkstoff	Behandlung der chronischen Hepatitis B	Behandlung der HIV-1-Infektion
Entecavir	x	
Tenofovirafenamid (neu)	x	
Tenofovirdisoproxil	x	x

Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.10.2019

Nukleos(t)id-Analoga mit hoher Resistenzbarriere

Gruppe: 1

Stufe 2

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Filmtabletten

Einzelwirkstoff

Kürzel

Vergleichsgröße

Entecavir

ENCV

0,59

Entecavir-(x)-Wasser

Tenofovirdisoproxil

TFDI

245

Tenofovir disoproxil fumarat

Tenofovir disoproxil maleat

Tenofovir disoproxil phosphat

Tenofovir disoproxil succinat

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*
0,8	30	307,53
0,8	60	610,30
0,8	90	915,48
1	30	308,91
1	60	613,10
1	90	919,69
1,7	30	312,23
1,7	60	619,81
1,7	90	929,82

*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.08.2013 geltenden Fassung

LISTE

Treffermenge resultiert aus Suchmodell ATC-Suche.

ATC-Code (Amtliche deutsche Version): beginnt mit "J05AF13"

PZN	ARTIKELNAME	ANBIETERNAME	DARREICHUNGSFORM ABDA-DB	MENGE	NG	APU / HAP	TAXE-EK	TAXE-VK	FB
12596653	VEMLIDY 25 mg Filmtabletten	Gilead Scien.	Filmtabletten	30	N2	261,91	270,86	342,13	–,–
12596682	VEMLIDY 25 mg Filmtabletten	Gilead Scien.	Filmtabletten	3X30	N3	785,73	811,18	1.004,40	–,–

2 Treffer insgesamt.

PHARMAZIE

Inhalt / Liste der Inhaltsstoffe

VEMLIDY 25 mg Filmtabletten

P 12 596 653 Arzneimittel, Verschr.pflicht

30 St GILEA
im Handel

Taxe-EK: 270,86
Taxe-VK: 342,13

10 Inhaltsstoffe:

1 Tabl. enthält:

-  Tenofovir alafenamid hemifumarat 28,05 mg
-  entspricht: Tenofovir alafenamid 25 mg
-  Lactose-1-Wasser
-  entspricht: Lactose 95 mg
-  Cellulose, mikrokristalline
-  Croscarmellose natrium
-  Magnesium stearat
-  Poly(vinylalkohol)
-  Titandioxid
-  Macrogol
-  Talkum
-  Eisen(III)-oxidhydrat, gelb

Bearbeitungsstand: 02.10.2018

ANBIETER

VEMLIDY 25 mg Filmtabletten
P 12 596 653 Arzneimittel, Verschr.pflicht

30 St GILEA Taxe-EK: 270,86
im Handel Taxe-VK: 342,13

BASISDATEN

Anbiernummer:	32640
Name:	Gilead Sciences GmbH
Kurzbezeichnung (LF):	GILEA
Listen-/Etikettenbez (LF):	Gilead Scien.

HAUPTADRESSE

Straße:	Fraunhoferstr. 17
Ort:	82152 Martinsried
Land:	Deutschland (D)

WEITERE ADRESSEN

Telefon:	0 89/ 89 98 90-0
Telefax:	0 89/ 89 98 90-90
E-Mail:	mcustomerservice@gilead.com
Internet:	www.gilead-sciences.de

ANBIETERLOGO



AUFTRAGSANNAHME

Distribution/Retouren:	
Telefon:	0 89/ 89 98 90-0
Telefax:	0 89/ 89 98 90-89

BASISDATEN

Anbiernummer:	32640
Name:	Gilead Sciences GmbH
Kurzbezeichnung (LF):	GILEA
Listen-/Etikettenbez (LF):	Gilead Scien.

HAUPTADRESSE

Straße:	Fraunhoferstr. 17
Ort:	82152 Martinsried
Land:	Deutschland (D)

WEITERE ADRESSEN

Telefon:	0 89/ 89 98 90-0
Telefax:	0 89/ 89 98 90-90
E-Mail:	mcustomerservice@gilead.com
Internet:	www.gilead-sciences.de

ANBIETERLOGO



AUFTRAGSANNAHME

Distribution/Retouren:

Telefon:

0 89/ 89 98 90-0

Telefax:

0 89/ 89 98 90-89



Vemlidy® 25 mg Filmtabletten

▼ 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 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 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und 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 Jahren und 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 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.

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 ≥ 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 Vorichtsmaßnahmen 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 Bilirubin-Konzentration 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. 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 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 ≥ 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.

Vemlidy® 25 mg Filmtabletten



Die Anwendung von Vemlidy wird bei Patienten mit einer $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$, die keine Hämodialyse erhalten, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Nephrotoxizität

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).

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. Carb-

amazepin, 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 Plasma-

konzentration 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 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 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, 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. ^{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)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↓ C_{max} 0,43 (0,36; 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51) <i>Tenofovir</i> ↓ C_{max} 0,70 (0,65; 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74; 0,81)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
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 i.v. Anwendung) erforderlich.
Midazolam ^d (1 mg i.v., 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)	

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
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg oral, Einzeldosis) Tenofovirafenamid ^e (10 mg oral, einmal täglich)	<i>Tenofovirafenamid</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) Tenofovirafenamid ^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> ↑ Tenofovirafenamid	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ANTIMYKOBAKTERIELLE ARZNEIMITTEL		
Rifampicin Rifapentin	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Tenofovirafenamid	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Rifabutin	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Tenofovirafenamid	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) Tenofovirafenamid ^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>Tenofovirafenamid</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.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg oral, einmal täglich)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovirafenamid	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Sofosbuvir/Velpatasvir erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 4

Vemlidy® 25 mg Filmtabletten



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/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg ⁱ oral, einmal täglich) Tenofoviralaftenamid ^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) Tenofoviralaftenamid ↑ 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.
HIV ANTIRETROVIRALE WIRKSTOFFE – PROTEASEINHIBITOREN		
Atazanavir/Cobicistat (300 mg/150 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralaftenamid ^c (10 mg oral, einmal täglich)	Tenofoviralaftenamid ↑ 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) Tenofoviralaftenamid ^c (10 mg oral, Einzeldosis)	Tenofoviralaftenamid ↑ 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.
Darunavir/Cobicistat (800 mg/150 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralaftenamid ^c (25 mg oral, einmal täglich)	Tenofoviralaftenamid ↔ 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.

Fortsetzung auf Seite 5



Vemlidy® 25 mg Filmtabletten

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
HIV ANTIRETROVIRALE WIRKSTOFFE – PROTEASEINHIBITOREN		
Darunavir/Ritonavir (800 mg/100 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralaftamid ^c (10 mg oral, Einzeldosis)	Tenofoviralaftamid ↑ 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) Tenofoviralaftamid ^c (10 mg oral, Einzeldosis)	Tenofoviralaftamid ↑ 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: ↓ Tenofoviralaftamid	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ANTIRETROVIRALE MITTEL GEGEN HIV – INTEGRASEINHIBITOREN		
Dolutegravir (50 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralaftamid ^c (10 mg oral, Einzeldosis)	Tenofoviralaftamid ↑ 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: ↔ Tenofoviralaftamid ↔ Raltegravir	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Raltegravir erforderlich.
ANTIRETROVIRALE MITTEL GEGEN HIV – NICHTNUKLEOSIDISCHE REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN		
Efavirenz (600 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralaftamid ^h (40 mg oral, einmal täglich)	Tenofoviralaftamid ↓ 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: ↔ Tenofoviralaftamid ↔ Nevirapin	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Nevirapin erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 6

Vemlidy® 25 mg Filmtabletten



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		
Rilpivirin (25 mg oral, einmal täglich) Tenofovirafenamid (25 mg oral, einmal täglich)	Tenofovirafenamid ↔ 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: ↔ Tenofovirafenamid ↔ Maraviroc	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Maraviroc erforderlich.
PFLANZLICHE MITTEL		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Tenofovirafenamid	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) Tenofovirafenamid ^c (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/Tenofovirafenamid Fixdosiskombinationstablette durchgeführt

d. Ein empfindliches CYP3A4-Substrat

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

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

g. Vorherrschender zirkulierender Nukleosid-Metabolit von Sofosbuvir

h. Studie wurde mit Tenofovirafenamid 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Tenofovirafenamid 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 Tenofovirafenamid 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 Tenofovirafenamid auf die Fertilität.

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

Vemlidy hat keinen oder einen zu vernachlässigenden 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 NebenwirkungenZusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf den gepoolten Sicherheitsdaten aus

2 kontrollierten Phase-3-Studien, in denen 866 HBV-infizierte Patienten Tenofoviralfenamid 25 mg einmal täglich gemäß Doppelblindmethode bis Woche 96 (mediane Dauer der verblindeten Studienmedikament-Exposition 104 Wochen) erhielten. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (12 %), Übelkeit (6 %) und Erschöpfung (6 %). Nach Woche 96 erhielten die Patienten entweder weiterhin ihre ursprüngliche verblindete Behandlung oder unverblindet Vemlidy. Von Woche 96 bis Woche 120 wurden in der doppelblinden Phase und in der Untergruppe von Patienten, die eine unverblindete Vemlidy-Behandlung erhielten, keine weiteren Nebenwirkungen von Vemlidy beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

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, basierend auf der Analyse in Woche 96, gegliedert. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) oder sehr selten ($< 1/10.000$).

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 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 Tenofovidiphosphat phosphoryliert. Tenofovidiphosphat 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). Tenofovidiphosphat 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 kei-

ne 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 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 96 oder bei einem frühen Abbruch in oder nach Woche 24. In den Analysen in Woche 48 (N = 20) und Woche 96 (N = 72) wurden in diesen Isolaten (Genotyp- und Phänotyp-Analysen) 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)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor Mutationen 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 Vemlidy bei Patienten mit chronischer Hepatitis B basieren auf 48- und 96-Wochen Daten aus zwei randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studien – GS-US-320-0108 („Studie 108“) und GS-US-320-0110 („Studie 110“). Die Sicherheit von Vemlidy wird zusätzlich durch die gepoolten Daten von Patienten in den Studien 108 und 110 nachgewiesen, die von Woche 96 bis Woche 120 weiterhin die verblindete Behandlung erhielten, sowie zusätzlich von den Patienten aus der offenen Phase der Studien 108 und 110 von Woche 96 bis Wo-

Tabelle 2: Beobachtete Nebenwirkungen unter Tenofoviralfenamid

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

Vemlidy® 25 mg Filmtabletten

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

	Studie 108 (HBeAg-negativ)		Studie 110 (HBeAg-positiv)	
	Vemlidy (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy (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 ≥ 7 log ₁₀ I.E./ml	96 % (221/230) 85 % (47/55)	92 % (107/116) 96 % (23/24)	n. z.	n. z.
HBV-DNA bei Baseline < 8 log ₁₀ I.E./ml ≥ 8 log ₁₀ I.E./ml	n. z.	n. z.	82 % (254/309) 43 % (117/272)	82 % (123/150) 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 = Tenofoviridisoproxilfumarat

a. Fehlende Werte wurden als Versagen gewertet.

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

che 120 (N = 361 erhielten weiterhin Vemlidy; N = 180 stellten in Woche 96 von Tenofoviridisoproxilfumarat auf Vemlidy um).

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 log₁₀ 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-positiv 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 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 Vemlidy Tenofoviridisoproxilfumarat 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 beiden Studien ging Tenofoviralfenamid mit einem geringeren mittleren prozentualen Rückgang der Knochendichte (gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie [DXA] an der Hüfte und der Lendenwirbelsäule) als Tenofoviridisoproxilfumarat nach 96 Behandlungswochen einher.

Bei den Patienten, die über Woche 96 hinaus weiterhin die verblindete Behandlung erhielten, war die mittlere prozentuale Veränderung in der Knochendichte in jeder Gruppe in Woche 120 ähnlich wie in Woche 96. In der offenen Phase beider Studien betrug die mittlere prozentuale Veränderung in der Knochendichte von Woche 96 bis Woche 120 bei den Patienten, die weiterhin mit Vemlidy behandelt wurden, +0,6 % an der Lendenwirbelsäule und 0 % an der Hüfte (gesamt), im Vergleich zu +1,7 % an der Lendenwirbelsäule und +0,6 % an der Hüfte (gesamt) bei den Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxilfumarat auf Vemlidy umstellten.

Veränderungen der Werte der Nierenfunktion

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 Tenofoviridisoproxilfumarat 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, war in jeder Gruppe die Änderung der renalen Laborparameter in Woche 120 ähnlich wie in Woche 96 im Vergleich zur Baseline. In

Tabelle 4: Zusätzliche Wirksamkeitsparameter zu Woche 48^a

	Studie 108 (HBeAg-negativ)		Studie 110 (HBeAg-positiv)	
	Vemlidy (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy (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 = 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) (> 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.

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

	Studie 108 (HBeAg-negativ)		Studie 110 (HBeAg-positiv)	
	Vemlidy (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy (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 = 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 Nukleotidanalogon, einschließlich Tenofoviridisoproxilfumarat 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 (> 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.

der unverblindeten Phase der Studien 108 und 110 betrug die mittlere ($\pm$ SD) Änderung im Serumkreatinin von Woche 96 bis Woche 120 $-0,002$ (0,10) mg/dl bei den Patienten, die weiterhin Vemlidy erhielten, gegenüber $-0,008$ (0,09) mg/dl bei den Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxilfumarat auf Vemlidy umstellten. In der unverblindeten Phase betrug die mediane Änderung der eGFR von Woche 96 bis Woche 120 $-0,6$ ml/min bei den Patienten, die weiterhin mit Vemlidy behandelt wurden, im Vergleich zu $+1,8$ ml/min bei den Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxilfumarat auf Vemlidy umstellten.

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 Tenofoviralfenamid etwa 0,48 Stunden nach der Einnahme gemessen. Gemäß populationspharmakokinetischer Analysen in Phase 3 Studien bei Patienten mit CHB betrugen die Mittelwerte der AUC₀₋₂₄ im Steady State für Tenofoviralfenamid (N = 698) und Tenofovir (N = 856) $0,22 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ bzw. $0,32 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. Die C_{max} im Steady State für Tenofoviralfenamid und Tenofovir betrug 0,18 bzw. 0,02 $\mu\text{g/ml}$. Im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand führte die Anwendung einer Einzeldosis Vemlidy 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 $\mu\text{g/ml}$ 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 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.

Vemlidy® 25 mg Filmtabletten



Elimination

Die renale Exkretion von unverändertem Tenofoviralfenamid ist ein Nebenabbaupfad mit < 1% Ausscheidung über den Urin. Tenofoviralfenamid wird hauptsächlich nach Verstoffwechselung 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 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 therapie-naïven 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 Tenofo-

viralafenamid 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, die Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetalen 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 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(ii))
Croscarmellose-Natrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug

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

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 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:

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2018

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 90-00

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt