BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vemlidy 25 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat een hoeveelheid tenofoviralafenamidefumaraat die overeenkomt met 25 mg tenofoviralafenamide.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 95 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, ronde, filmomhulde tabletten met een diameter van 8 mm en op de ene kant van de tablet de inscriptie „GSI” en op de andere kant de inscriptie „25”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vemlidy is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B (CHB) bij volwassenen en pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder en een gewicht van minstens 25 kg (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld door een arts die ervaring heeft met de behandeling van CHB.

Dosering

Volwassenen en pediatrische patienten van minstens 6 jaar en ouder en een gewicht van minstens 25 kg: één tablet eenmaal daags.

Stoppen met de behandeling
Het volgende kan als een leidraad worden gebruikt bij het stoppen met de behandeling (zie rubriek 4.4):

- Bij HBeAg-positieve patiënten zonder cirrose moet de behandeling worden voortgezet tot minstens 6-12 maanden na de bevestiging van HBe-seroconversie (verlies van HBeAg en verlies van HBV-DNA met vaststelling van anti-HBe) of totdat HBs-seroconversie is opgetreden of totdat verlies van werkzaamheid is opgetreden (zie rubriek 4.4). Het is aan te bevelen om na het stoppen met de behandeling regelmatig vervolgcontroles te doen op een recidief van het virus.

- Bij HBeAg-negatieve patiënten zonder cirrose moet de behandeling minstens worden voortgezet totdat HBs-seroconversie is opgetreden of totdat er aanwijzingen zijn voor verlies van werkzaamheid. Het is aan te bevelen om bij een behandeling die langer dan 2 jaar duurt regelmatig vervolgcontroles te doen om te bevestigen dat voorzetting van de geselecteerde behandeling nog wenselijk is voor de patiënt.

Gemiste dosis
Als een dosis is overgeslagen en er minder dan 18 uur is verstreken na het tijdstip waarop die gewoonlijk wordt ingenomen, dient de patiënt dit geneesmiddel zo snel mogelijk in te nemen en vervolgens weer het normale doseringsschema te volgen. Als een dosis is overgeslagen en er meer dan 18 uur is verstreken na het tijdstip waarop die gewoonlijk wordt ingenomen, dient de patiënt de vergeten dosis niet in te nemen en gewoon verder te gaan met het normale doseringsschema.

Als de patiënt binnen 1 uur na inname van het geneesmiddel braakt, dient de patiënt nog een tablet in te nemen. Als de patiënt meer dan 1 uur na inname van het geneesmiddel braakt, hoeft de patiënt niet nog een tablet in te nemen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen
Bij patiënten van 65 jaar en ouder is er geen dosisaanpassing van dit geneesmiddel nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis
Voor volwassenen of adolescenten (van minstens 12 jaar oud en met een lichaamsgewicht van minstens 35 kg) met een berekende creatinineklaring (CrCl) ≥ 15 ml/min of bij patiënten met een CrCl < 15 ml/min die worden behandeld met hemodialyse, is er geen dosisaanpassing van dit geneesmiddel nodig.

Op hemodialysedagen moet dit geneesmiddel na de afronding van de hemodialysebehandeling worden toegediend (zie rubriek 5.2).

Er kunnen geen doseringsaanbevelingen worden gegeven voor patiënten met een CrCl < 15 ml/min die niet met hemodialyse worden behandeld (zie rubriek 4.4).

Er zijn geen gegevens beschikbaar om dosisaanbevelingen te kunnen doen voor kinderen jonger dan 12 jaar en een lichaamsgewicht van minder dan 35 kg met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis
Voor patiënten met een leverfunctiestoornis is er geen dosisaanpassing van dit geneesmiddel nodig (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Vemlidy bij kinderen onder de 6 jaar of met een gewicht < 25 kg zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. Vemlidy filmomhulde tabletten moeten met voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overdracht van hepatitis B-virus (HBV)

Patiënten moet worden uitgelegd dat dit geneesmiddel het risico op overdracht van HBV op anderen via seksueel contact of bloed niet voorkómt. Er moeten geschikte voorzorgsmaatregelen toegepast blijven worden.

Patiënten met gedecompenseerde leverziekte

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van tenofoviralafenamide bij met HBV geïnfecteerde patiënten met gedecompenseerde leverziekte die ook een Child-Pugh-Turcotte-score (CPT-score) > 9 hebben (d.w.z. klasse C). Deze patiënten hebben mogelijk een hoger risico op ernstige hepatische of renale bijwerkingen. Bij deze patiëntengroep moeten daarom hepatobiliaire en renale parameters nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 5.2).

Exacerbatie van hepatitis

Opflakkeringen tijdens behandeling
Bij CHB komen spontane exacerbaties relatief vaak voor; zij worden gekenmerkt door een tijdelijke verhoging van serumalanineaminotransferase (ALAT). Bij sommige patiënten kan er na de instelling van de antivirale therapie een verhoging van serum-ALAT optreden. Bij patiënten met gecompenseerde leverziekte gaat deze verhoging van serum-ALAT in het algemeen niet gepaard met een verhoging van bilirubineconcentratie in het serum of met leverdecompensatie. Patiënten met cirrose kunnen na exacerbatie van de hepatitis een verhoogd risico hebben op leverdecompensatie en moeten daarom tijdens de behandeling nauwlettend worden gecontroleerd.

Opflakkeringen na stopzetting van de behandeling
Bij patiënten die waren gestopt met de behandeling voor CHB, is er melding gemaakt van een acute exacerbatie van de hepatitis, die gewoonlijk gepaard ging met een verhoging van de HBV DNA-concentraties in plasma. In de meeste gevallen treedt er spontaan herstel op, maar er kunnen na het stoppen met de behandeling voor CHB ernstige exacerbaties, ook met fatale afloop, optreden. De leverfunctie moet gedurende minstens 6 maanden na stopzetting van de behandeling voor CHB met regelmatige tussenpozen worden gecontroleerd door middel van zowel klinische follow-up als laboratoriumfollow-up. In voorkomende gevallen kan het gerechtvaardigd zijn de behandeling voor CHB te hervatten.

Bij patiënten met gevorderde leverziekte of levercirrose wordt stoppen met de behandeling afgeraden omdat exacerbatie van de hepatitis na de behandeling tot leverdecompensatie kan leiden. Opflakkeringen van de hepatitis zijn voornamelijk ernstig, en soms fataal, bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte.

Nierfunctiestoornis

Patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min
Het gebruik van tenofoviralafenamide eenmaal daags bij patiënten met een CrCl ≥ 15 ml/min en < 30 ml/min is gebaseerd op gegevens van week 96 over de werkzaamheid en veiligheid van overschakeling van een andere antivirale behandeling op tenofoviralafenamide in een open-label klinisch onderzoek met patiënten met virologisch onderdrukte HBV-infectie (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Er zijn zeer beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van tenofoviralafenamide bij met HBV geïnfecteerde patiënten met een CrCl < 15 ml/min die chronische hemodialyse ondergaan (zie rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2).

Het gebruik van dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij patiënten met een CrCl < 15 ml/min die niet worden behandeld met hemodialyse (zie rubriek 4.2).

Nefrotoxiciteit

Postmarketinggevallen van een nierfunctiestoornis, waaronder acuut nierfalen en proximale renale tubulopathie, zijn gemeld voor producten die tenofoviralafenamide bevatten. Een mogelijk risico op nefrotoxiciteit ten gevolge van chronische blootstelling aan een lage concentratie tenofovir vanwege toediening van tenofoviralafenamide kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3).

Het wordt aanbevolen dat de nierfunctie voorafgaand aan of bij aanvang van de behandeling met dit geneesmiddel bij alle patiënten wordt beoordeeld en dat die ook tijdens de behandeling, indien klinisch relevant, bij alle patiënten wordt gecontroleerd. Bij patiënten die een klinisch significante vermindering van de nierfunctie krijgen of aanwijzingen voor proximale renale tubulopathie moet stopzetting van dit geneesmiddel worden overwogen.

Patiënten met HBV die ook zijn geïnfecteerd met het hepatitis C- of D-virus

Er zijn geen gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van tenofoviralafenamide bij patiënten die ook met het hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis D-virus (HDV) zijn geïnfecteerd. De richtlijn voor de gelijktijdige toediening voor de behandeling van HCV moet worden gevolgd (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige infectie met HBV en humaan immunodeficiëntievirus (hiv)

Alle met HBV geïnfecteerde patiënten van wie niet bekend is of ze al dan niet met hiv-1 zijn geïnfecteerd, dient de gelegenheid te worden geboden zich te laten testen op antilichamen tegen hiv voordat de behandeling met dit geneesmiddel wordt ingesteld. Bij patiënten die zowel met HBV als hiv geïnfecteerd zijn, moet Vemlidy gelijktijdig worden toegediend met andere antiretrovirale geneesmiddelen om te zorgen dat de patiënt een passend

behandelingsschema voor hiv krijgt (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Dit geneesmiddel dient niet gelijktijdig te worden toegediend met geneesmiddelen die tenofoviralafenamide, tenofovirdisoproxil of adefovirdipivoxil bevatten.

Gelijktijdige toediening van dit geneesmiddel met bepaalde anti-epileptica (bijv. carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital en fenytoïne), antimycobacteriële middelen (bijv. rifampicine, rifabutine en rifapentine) of sint-janskruid, die allemaal P-glycoproteïne (P-gp) induceren en de plasmaconcentratie van tenofoviralafenamide kunnen verlagen, wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening van dit geneesmiddel met sterke remmers van P-gp (bijv. itraconazol en ketoconazol) kan de plasmaconcentratie van tenofoviralafenamide verhogen. Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Afnames in botmineraaldichtheid (BMD ≥ 4%) van de lumbale wervelkolom en het totale lichaam zijn gemeld bij sommige pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder en een gewicht van minstens 25 kg die gedurende 48 weken tenofoviralafenamide kregen (zie rubriek 4.8 en 5.1). De effecten op lange termijn van veranderingen in BMD op groeiend bot, waaronder het risico op breuken, zijn onzeker. Er wordt een multidisciplinaire aanpak aanbevolen om te beslissen over de geschikte controle tijdens de behandeling.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Dit geneesmiddel dient niet gelijktijdig te worden toegediend met geneesmiddelen die tenofovirdisoproxil, tenofoviralafenamide of adefovirdipivoxil bevatten.

Geneesmiddelen die van invloed kunnen zijn op tenofoviralafenamide

Tenofoviralafenamide wordt getransporteerd door P-gp en het 'breast cancer resistance protein' (BCRP). Er wordt verwacht dat geneesmiddelen die P-gp induceren (bijv. rifampicine, rifabutine, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) de plasmaconcentratie van tenofoviralafenamide verlagen, wat kan leiden tot een afname van het therapeutische effect van Vemlidy. Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met tenofoviralafenamide wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening van tenofoviralafenamide met geneesmiddelen die P-gp en BCRP remmen, kan leiden tot een verhoging van de plasmaconcentraties van tenofoviralafenamide. Gelijktijdige toediening van sterke remmers van P-gp met tenofoviralafenamide wordt niet aanbevolen.

Tenofoviralafenamide is *in vitro* een substraat van OATP1B1 en OATP1B3. De activiteit van OATP1B1 en/of OATP1B3 kan van invloed zijn op de distributie van tenofoviralafenamide in het lichaam.

Effect van tenofoviralafenamide op andere geneesmiddelen

Tenofoviralafenamide is *in vitro* geen remmer van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of CYP2D6. Het is *in vivo* geen remmer of inductor van CYP3A.

Tenofoviralafenamide is *in vitro* geen remmer van humaan uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT) 1A1. Het is niet bekend of tenofoviralafenamide een remmer van andere UGT-enzymen is.

In tabel 1 hieronder wordt de informatie over geneesmiddelinteracties van Vemlidy met mogelijk gelijktijdig toegediende geneesmiddelen samengevat (verhoging is aangegeven met „↑”, daling met „↓”, geen verandering met „↔”; tweemaal daags met „b.i.d.”, enkelvoudige dosis met „s.d.”, eenmaal daags met „q.d.”). De beschreven geneesmiddelinteracties zijn gebaseerd op onderzoeken die zijn uitgevoerd met tenofoviralafenamide of zijn potentiële geneesmiddelinteracties die met Vemlidy kunnen optreden.

Tabel 1: Interacties tussen Vemlidy en andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen naar therapeutische gebieden	**Effecten op de geneesmiddelconcentraties.[a,b] Gemiddelde verhouding (90% betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C_{max}, C_{min}**	**Aanbeveling m.b.t. gelijktijdige toediening met Vemlidy**

ANTI-EPILEPTICA		
Carbamazepine (300 mg oraal, b.i.d.) Tenofoviralafenamide[c] (25 mg oraal, s.d.)	*Tenofoviralafenamide* ↓ C_{max} 0,43 (0,36, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51) *Tenofovir* ↓ C_{max} 0,70 (0,65, 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74, 0,81)	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
Oxcarbazepine Fenobarbital	Interactie niet onderzocht. *Verwacht:* ↓ Tenofoviralafenamide	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
Fenytoïne	Interactie niet onderzocht. *Verwacht:* ↓ Tenofoviralafenamide	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
Midazolam[d] (2,5 mg oraal, s.d.) Tenofoviralafenamide[c] (25 mg oraal, q.d.)	*Midazolam* ↔ C_{max} 1,02 (0,92, 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04, 1,23)	Er is geen dosisaanpassing van (oraal of intraveneus toegediend) midazolam nodig.
Midazolam[d] (1 mg intraveneus, s.d.) Tenofoviralafenamide[c] (25 mg oraal, q.d.)	*Midazolam* ↔ C_{max} 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	
ANTIDEPRESSIVA		
Sertraline (50 mg oraal, s.d.) Tenofoviralafenamide[e] (10 mg oraal, q.d.)	*Tenofoviralafenamide* ↔ C_{max} 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03) *Tenofovir* ↔ C_{max} 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C_{min} 1,01 (0,99, 1,03)	Er is geen dosisaanpassing van Vemlidy of sertraline nodig.
Sertraline (50 mg oraal, s.d.) Tenofoviralafenamide[e] (10 mg oraal, q.d.)	*Sertraline* ↔ C_{max} 1,14 (0,94, 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77, 1,13)	
ANTIMYCOTICA		
Itraconazol Ketoconazol	Interactie niet onderzocht. *Verwacht:* ↑ Tenofoviralafenamide	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN		
Rifampicine Rifapentine	Interactie niet onderzocht. *Verwacht:* ↓ Tenofoviralafenamide	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
Rifabutine	Interactie niet onderzocht. *Verwacht:* ↓ Tenofoviralafenamide	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HCV:		
Sofosbuvir (400 mg oraal, q.d.)	Interactie niet onderzocht. *Verwacht:* ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Er is geen dosisaanpassing van Vemlidy of sofosbuvir nodig.

Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg oraal, q.d.) Tenofoviralafenamide[f] (25 mg oraal, q.d.)	*Ledipasvir* ↔ C_{max} 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C_{min} 1,02 (0,98, 1,07) *Sofosbuvir* ↔ C_{max} 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09) *GS-331007[g]* ↔ C_{max} 1,08 (1,05, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C_{min} 1,10 (1,07, 1,12) *Tenofoviralafenamide* ↔ C_{max} 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40) *Tenofovir* ↑ C_{max} 1,62 (1,56, 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69, 1,81) ↑ C_{min} 1,85 (1,78, 1,92)	Er is geen dosisaanpassing van Vemlidy of ledipasvir/sofosbuvir nodig.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg oraal, q.d.)	Interactie niet onderzocht. *Verwacht:* ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofoviralafenamide	Er is geen dosisaanpassing van Vemlidy of sofosbuvir/velpatasvir nodig.
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg[i] oraal, q.d.) Tenofoviralafenamide[f] (25 mg oraal, q.d.)	*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) *Tenofoviralafenamide* ↑ C_{max} 1,32 (1,17, 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43, 1,61)	Er is geen dosisaanpassing van Vemlidy of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir nodig.
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV – PROTEASEREMMERS		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg oraal, q.d.) Tenofoviralafenamide[c] (10 mg oraal, q.d.)	*Tenofoviralafenamide* ↑ 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)	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.

Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg oraal, q.d.) Tenofoviralafenamide[c] (10 mg oraal, s.d.)	*Tenofoviralafenamide* ↑ 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)	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg oraal, q.d.) Tenofoviralafenamide[c] (25 mg oraal, q.d.)	*Tenofoviralafenamide* ↔ 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)	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg oraal, q.d.) Tenofoviralafenamide[c] (10 mg oraal, s.d.)	*Tenofoviralafenamide* ↑ 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)	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg oraal, q.d.) Tenofoviralafenamide[c] (10 mg oraal, s.d.)	*Tenofoviralafenamide* ↑ 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)	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
Tipranavir/ritonavir	Interactie niet onderzocht. *Verwacht:* ↓ Tenofoviralafenamide	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV – INTEGRASEREMMERS		
Dolutegravir (50 mg oraal, q.d.) Tenofoviralafenamide[c] (10 mg oraal, s.d.)	*Tenofoviralafenamide* ↑ 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)	Er is geen dosisaanpassing van Vemlidy of dolutegravir nodig.
Raltegravir	Interactie niet onderzocht. *Verwacht:* ↔ Tenofoviralafenamide ↔ Raltegravir	Er is geen dosisaanpassing van Vemlidy of raltegravir nodig.

ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV – NIET-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASEREMMERS		
Efavirenz (600 mg oraal, q.d.) Tenofoviralafenamide[h] (40 mg oraal, q.d.)	*Tenofoviralafenamide* ↓ 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) *Verwacht:* ↔ Efavirenz	Er is geen dosisaanpassing van Vemlidy of efavirenz nodig.
Nevirapine	Interactie niet onderzocht. *Verwacht:* ↔ Tenofoviralafenamide ↔ Nevirapine	Er is geen dosisaanpassing van Vemlidy of nevirapine nodig.
Rilpivirine (25 mg oraal, q.d.) Tenofoviralafenamide (25 mg oraal, q.d.)	*Tenofoviralafenamide* ↔ 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) *Rilpivirine* ↔ C_{max} 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C_{min} 1,13 (1,04, 1,23)	Er is geen dosisaanpassing van Vemlidy of rilpivirine nodig.
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV – CCR5-RECEPTORANTAGONIST		
Maraviroc	Interactie niet onderzocht. *Verwacht:* ↔ Tenofoviralafenamide ↔ Maraviroc	Er is geen dosisaanpassing van Vemlidy of maraviroc nodig.
KRUIDENSUPPLEMENTEN		
Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)	Interactie niet onderzocht. *Verwacht:* ↓ Tenofoviralafenamide	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Norgestimaat (0,180 mg/0,215 mg/ 0,250 mg oraal, q.d.) Ethinyloestradiol (0,025 mg oraal, q.d.) Tenofoviralafenamide[c] (25 mg oraal, q.d.)	*Norelgestromine* ↔ 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) *Ethinyloestradiol* ↔ C_{max} 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C_{min} 1,02 (0,93, 1,12)	Er is geen dosisaanpassing van Vemlidy of norgestimaat/ethinyloestradiol nodig.

a Alle onderzoeken naar interacties zijn uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers.
b Alle grenzen voor 'geen effect' zijn 70%-143%.
c Onderzoek uitgevoerd met tabletten met emtricitabine/tenofoviralafenamide als vaste dosiscombinatie.
d Een gevoelig CYP3A4-substraat.
e Onderzoek uitgevoerd met tabletten met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviralafenamide als vaste dosiscombinatie.
f Onderzoek uitgevoerd met tabletten met emtricitabine/rilpivirine/tenofoviralafenamide als vaste dosiscombinatie.
g De belangrijkste nucleosidemetaboliet van sofosbuvir in de circulatie.
h Onderzoek uitgevoerd met tenofoviralafenamide 40 mg en emtricitabine 200 mg.

i Onderzoek uitgevoerd met extra voxilaprevir 100 mg om blootstellingen aan voxilaprevir te bereiken die verwacht worden bij met HCV geïnfecteerde patiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen die werden blootgesteld aan tenofoviralafenamide (tussen 300 tot 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat tenofoviralafenamide niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van tenofoviralafenamide tijdens de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen.

Borstvoeding

Gebaseerd op gepubliceerde gegevens worden tenofoviralafenamide en tenofovir bij vrouwen die tenofoviralafenamide toegediend krijgen in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van tenofovir op pasgeborenen/zuigelingen.

Risico voor de met moedermelk gevoede pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten; tenofoviralafenamide mag daarom niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van tenofoviralafenamide op de vruchtbaarheid bij mensen. Dieronderzoek duidt niet op schadelijke effecten van tenofoviralafenamide op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vemlidy heeft mogelijk geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat tijdens behandeling met tenofoviralafenamide duizeligheid is gemeld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De beoordeling van de bijwerkingen is gebaseerd op klinische onderzoeksgegevens en postmarketinggegevens. In gepoolde veiligheidsgegevens van twee gecontroleerde fase 3-onderzoeken (GS-US-320-0108 en GS-US-320-0110; respectievelijk "*Onderzoek 108*" en "*Onderzoek 110*") waren de bijwerkingen die het vaakst werden gemeld bij analyse in week 96 hoofdpijn (12%), misselijkheid (6%) en vermoeidheid (6%). Na week 96 bleven de patiënten hun oorspronkelijke geblindeerde behandeling ontvangen tot uiterlijk week 144 of kregen ze open-label tenofoviralafenamide.

Het veiligheidsprofiel van tenofoviralafenamide was vergelijkbaar bij patiënten met virologische onderdrukking die overschakelden van tenofovirdisoproxil op tenofoviralafenamide in *Onderzoek 108*, *Onderzoek 110* en een gecontroleerd fase 3-onderzoek GS-US-320-4018 *("Onderzoek 4018").* In deze onderzoeken werden veranderingen in laboratoriumonderzoek van lipiden waargenomen na het overschakelen van tenofovirdisoproxil (zie rubriek 5.1).

Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld bij patiënten met CHB die met tenofoviralafenamide werden behandeld (tabel 2). De bijwerkingen worden hieronder weergegeven volgens lichaamssysteem/orgaanklasse en frequentie op basis van de analyse in week 96. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10) of soms (≥1/1.000, <1/100).

Tabel 2: Bijwerkingen die zijn vastgesteld met tenofoviralafenamide

Systeem/orgaanklasse	
Frequentie	**Bijwerking**
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Duizeligheid
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Diarree, braken, misselijkheid, buikpijn, opgezette buik, winderigheid
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Verhoogde ALAT
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Huiduitslag, jeuk
Soms	Angio-oedeem[1], urticaria[1]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid

1 Deze bijwerking werd aan de hand van postmarketingbewaking geïdentificeerd voor geneesmiddelen die tenofoviralafenamide bevatten.

In het open-label fase 2-onderzoek (GS-US-320-4035; "*Onderzoek 4035*") dat de werkzaamheid en veiligheid evalueerde van het overschakelen van een andere antivirale behandeling op tenofoviralafenamide bij patiënten met virologisch onderdrukte HBV-infectie werden vanaf baseline tot week 96 kleine mediane toenames in nuchter totaal cholesterol, direct low-density-lipoproteïne (LDL), high-density-lipoproteïne (HDL) en triglyceriden waargenomen bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis (deel A, cohort 1) en patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornis (deel B), wat in overeenstemming was met veranderingen die werden waargenomen in *Onderzoeken 108 en 110*. Kleine mediane afnames in totaal cholesterol, LDL en triglyceriden werden waargenomen bij patiënten met ESRD die hemodialyse ondergingen in deel A, cohort 2, terwijl kleine mediane toenames in HDL werden waargenomen vanaf baseline tot week 96. De mediane (Q1, Q3) verandering ten opzichte van baseline in week 96 in de verhouding tussen totaal cholesterol en HDL was 0,1 (-0,4, 0,4) in de groep met matige of ernstige nierfunctiestoornis, -0,4 (-0,8,-0,1) bij patiënten met ESRD die hemodialyse ondergingen en 0,1 (-0,2, 0,4) bij patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornis.

Metabole parameters
Lichaamsgewicht, en concentraties van bloedlipiden en glucose kunnen tijdens behandeling toenemen.

Speciale patiëntengroepen

In *Onderzoek 4035* bij patiënten met virologische onderdrukking met matige tot ernstige nierfunctiestoornis (eGFR berekend volgens de Cockcroft-Gault-methode van 15 tot 59 ml/min; deel A, cohort 1, N = 78), terminale nieraandoening (*end stage renal disease*, ESRD) (eGFR < 15 ml/min) die hemodialyse ondergingen (deel A, cohort 2, N = 15) en/of matige tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B of C bij de screening of op basis van voorgeschiedenis; deel B, N = 31) die overschakelden van een andere antivirale behandeling naar tenofoviralafenamide, werden tot en met week 96 geen bijkomende bijwerkingen vastgesteld.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van tenofoviralafenamide werd geëvalueerd bij 88 nog niet eerder behandelde en eerder behandelde pediatrische patiënten met een HBV-infectie van 12 tot < 18 jaar en een gewicht ≥ 35 kg (tenofoviralafenamide-groep N=47, placebogroep N=23) en van 6 tot < 12 jaar en een gewicht ≥ 25 kg (tenofoviralafenamide-groep N=12, placebogroep N=6) tot en met week 24 in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek GS-US-320-1092 *("Onderzoek 1092")*. Na de dubbelblinde fase werden de patiënten overgezet op open-label tenofoviralafenamide in week 24. Het veiligheidsprofiel van tenofoviralafenamide was bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Afnames in botmineraaldichtheid (BMD ≥ 4%) van de lumbale wervelkolom en het totale lichaam zijn gemeld bij sommige pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder en een gewicht van minstens 25 kg en die gedurende maximaal 48 weken tenofoviralafenamide kregen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 *1210 BRUSSEL*	*Postbus 97* *1000 BRUSSEL* *Madou*

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moet de patiënt worden gecontroleerd op aanwijzingen voor toxiciteit (zie rubriek 4.8).

Behandeling van overdosering met tenofoviralafenamide bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder controle van vitale functies alsook observatie van de klinische toestand van de patiënt.

Tenofovir wordt met behulp van hemodialyse efficiënt uit het bloed geëlimineerd, met een extractiecoëfficiënt van ongeveer 54%. Het is niet bekend of tenofovir kan worden geëlimineerd met behulp van peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik, nucleoside en nucleotide reverse transcriptaseremmers; ATC code: J05AF13.

Werkingsmechanisme

Tenofoviralafenamide is een fosfonamidaat-prodrug van tenofovir (een analoog van 2'-deoxyadenosinemonofosfaat). Tenofoviralafenamide wordt in primaire hepatocyten opgenomen via passieve diffusie en door de levertransporteiwitten OATP1B1 en OATP1B3. In primaire hepatocyten wordt tenofoviralafenamide hoofdzakelijk gehydrolyseerd tot tenofovir door carboxylesterase 1. Intracellulair tenofovir wordt vervolgens gefosforyleerd tot de farmacologisch werkzame metaboliet tenofovirdifosfaat. Tenofovirdifosfaat remt de replicatie van HBV doordat het door het reversetranscriptase van HBV in het virale DNA wordt ingebouwd, waardoor de DNA-keten niet verder wordt opgebouwd.

De werking van tenofovir is specifiek voor HBV en HIV (hiv-1 en hiv-2). Tenofovirdifosfaat is een zwakke remmer van DNA-polymerasen van zoogdieren, waaronder het mitochondriale DNA-polymerase γ, en er zijn op basis van verscheidene testen, waaronder analyses van mitochondriaal DNA, geen aanwijzingen voor mitochondriale toxiciteit *in vitro*.

Antivirale werking

De antivirale werking van tenofoviralafenamide is in HepG2-cellen onderzocht voor een panel van klinische isolaten van HBV met de genotypen A tot H. De EC_{50}-waarden (50% effectieve concentratie) voor tenofoviralafenamide varieerden van 34,7 tot 134,4 nM, met een algeheel gemiddelde EC_{50} van 86,6 nM. De CC_{50} (50% cytotoxische concentratie) in HepG2-cellen was > 44.400 nM.

Resistentie

Bij patiënten die werden behandeld met tenofoviralafenamide, is een sequentieanalyse uitgevoerd op gepaarde HBV-isolaten bij baseline en HBV-isolaten tijdens de behandelingsperiode voor patiënten met een virologische doorbraak (twee opeenvolgende bezoeken met HBV DNA ≥ 69 IE/ml na eerder < 69 IE/ml of een 1,0 $\log_{10}$ of grotere toename van HBV DNA ten opzichte van de laagst gemeten concentratie) of patiënten met een HBV DNA ≥ 69 IE/ml in week 48 of week 96 of bij vroegtijdig stoppen met de behandeling bij week 24 of daarna.

In een gepoolde analyse van patiënten die in *Onderzoek 108* en *Onderzoek 110* tenofoviralafenamide kregen in week 48 (N = 20) en week 96 (N = 72) werden in deze isolaten (genotyptische en fenotypische analyses) geen aminozuursubstituties gerelateerd aan resistentie tegen tenofoviralafenamide gevonden.

Bij patiënten met virologische onderdrukking die tenofoviralafenamide kregen, trad na overschakeling van behandeling met tenofovirdisoproxil in *Onderzoek 4018* tot en met 96 weken behandeling met tenofoviralafenamide bij één patiënt in de tenofoviralafenamide-tenofoviralafenamide-groep een virologische uitschieter op (één bezoek met HBV DNA ≥ 69 IE/ml) en trad bij één patiënt in de tenofovirdisoproxil-tenofoviralafenamide-groep een virologische doorbraak op. Tot en met 96 weken behandeling werden er geen HBV-aminozuursubstituties gerelateerd aan resistentie tegen tenofoviralafenamide of tenofovirdisoproxil gedetecteerd.

In pediatrisch *Onderzoek 1092* kwamen 30 patiënten van 12 tot < 18 jaar en 9 patiënten van 6 tot < 12 jaar die tenofoviralafenamide kregen, in aanmerking voor een analyse van resistentie in week 24. Er werden geen HBV-aminozuursubstituties die verband houden met resistentie tegen tenofoviralafenamide gedetecteerd tot en met 24 weken behandeling. In week 48 kwamen 31 patiënten van 12 tot < 18 jaar en 12 patiënten van 6 tot < 12 jaar in aanmerking voor een analyse van resistentie (zowel de tenofoviralafenamide-groep als de groep met placebo worden overgezet naar de tenofoviralafenamide-groep in week 24). Er werden geen HBV-aminozuursubstituties die verband houden met resistentie tegen tenofoviralafenamide gedetecteerd tot en met 48 weken behandeling.

Kruisresistentie
De antivirale werking van tenofoviralafenamide is onderzocht voor een panel van isolaten met mutaties van nucleoside/nucleotide reverse transcriptaseremmers in HepG2-cellen. HBV-isolaten met expressie van de substituties rtV173L, rtL180M en rtM204V/I gerelateerd aan resistentie tegen lamivudine, bleven gevoelig voor tenofoviralafenamide (< tweevoudige verandering in de EC_{50}). HBV-isolaten met expressie van de substituties rtL180M, rtM204V plus rtT184G, rtS202G of rtM250V gerelateerd aan resistentie tegen entecavir, bleven gevoelig voor tenofoviralafenamide. HBV-isolaten met expressie van de enkelvoudige substituties rtA181T, rtA181V of rtN236T gerelateerd aan resistentie tegen adefovir, bleven gevoelig voor tenofoviralafenamide; het HBV-isolaat met expressie van rtA181V plus rtN236T was echter verminderd gevoelig voor tenofoviralafenamide (3,7-voudige verandering in de EC_{50}). De klinische relevantie van deze substituties is niet bekend.

Klinische gegevens

De werkzaamheid en veiligheid van tenofoviralafenamide bij patiënten met CHB zijn gebaseerd op gegevens over 48 en 96 weken van twee gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met werkzame controle, *Onderzoek 108* en *Onderzoek 110*. De veiligheid van tenofoviralafenamide wordt ook onderbouwd door gepoolde gegevens van patiënten in *Onderzoeken 108* en *110* die de geblindeerde behandeling van week 96 tot en met week 144 bleven ontvangen, en daarnaast van patiënten in de open-label fase van *Onderzoeken 108* en *110* van week 96 tot en met week 144 (N = 360 bleef tenofoviralafenamide ontvangen; N = 180 schakelde in week 96 over van tenofovirdisoproxil op tenofoviralafenamide).

In *Onderzoek 108* werden HBeAg-negatieve nog niet eerder en wel eerder behandelde patiënten met gecompenseerde leverfunctie in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met tenofoviralafenamide (25 mg; N = 285) eenmaal daags of tenofovirdisoproxil (245 mg; N = 140) eenmaal daags. De gemiddelde leeftijd was 46 jaar, 61% was man, 72% was Aziatisch, 25% was blank en 2% (8 patiënten) was zwart. 24%, 38% en 31% hadden respectievelijk HBV genotype B, C en D. 21% was eerder behandeld (eerdere behandeling met orale antivirale middelen, waaronder entecavir (N = 41), lamivudine (N = 42), tenofovirdisoproxil (N = 21) of andere middelen (N = 18)). Bij baseline was het gemiddelde plasma-HBV DNA 5,8 log_{10} IE/ml, het gemiddelde serum-ALAT 94 E/l en had 9% van de patiënten een voorgeschiedenis van cirrose.

In *Onderzoek 110* werden HBeAg-positieve nog niet eerder en wel eerder behandelde patiënten met gecompenseerde leverfunctie in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met tenofoviralafenamide (25 mg; N = 581) eenmaal daags of tenofovirdisoproxil (245 mg; N = 292) eenmaal daags. De gemiddelde leeftijd was 38 jaar, 64% was man, 82% was Aziatisch, 17% was blank en < 1% (5 patiënten) was zwart. 17%, 52% en 23% hadden respectievelijk HBV genotype B, C en D. 26% was eerder behandeld (eerdere behandeling met orale antivirale middelen, waaronder adefovir (N = 42), entecavir (N = 117), lamivudine (N = 84), telbivudine (N = 25), tenofovirdisoproxil (N = 70) of andere middelen (N = 17)). Bij baseline was het gemiddelde plasma-HBV DNA 7,6 log_{10} IE/ml, het gemiddelde serum-ALAT 120 E/l en had 7% van de patiënten een voorgeschiedenis van cirrose.

De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid in beide onderzoeken was het percentage patiënten met een HBV DNA-plasmaconcentratie lager dan 29 IE/ml in week 48. Tenofoviralafenamide voldeed aan criteria voor niet-inferioriteit met betrekking tot het bereiken van een HBV DNA-concentratie lager dan 29 IE/ml bij vergelijking met tenofovirdisoproxil. De behandelingsuitkomsten van *Onderzoek 108* en *Onderzoek 110* tot en met week 48 worden weergegeven in tabel 3 en tabel 4.

Tabel 3: Parameters voor werkzaamheid m.b.t. HBV DNA bij week 48[a]

	Onderzoek 108 (HBeAg-negatief)		*Onderzoek 110* (HBeAg-positief)	
	TAF (N = 285)	**TDF** (N = 140)	**TAF** (N = 581)	**TDF** (N = 292)
HBV DNA < 29 IE/ml	94%	93%	64%	67%
Behandelingsverschil[b]	1,8% (95%-BI = -3,6% tot 7,2%)		-3,6% (95%-BI = -9,8% tot 2,6%)	
HBV DNA ≥ 29 IE/ml	2%	3%	31%	30%
HBV DNA bij baseline < 7 log_{10} IE/ml ≥ 7 log_{10} IE/ml	 96% (221/230) 85% (47/55)	 92% (107/116) 96% (23/24)	N.v.t.	N.v.t.
HBV DNA bij baseline < 8 log_{10} IE/ml ≥ 8 log_{10} IE/ml	N.v.t.	N.v.t.	 82% (254/309) 43% (117/272)	 82% (123/150) 51% (72/142)
Niet eerder met een nucleoside behandeld[c] Eerder met een nucleoside behandeld	 94% (212/225) 93% (56/60)	 93% (102/110) 93% (28/30)	 68% (302/444) 50% (69/137)	 70% (156/223) 57% (39/69)
Geen virologische gegevens bij week 48	4%	4%	5%	3%
Gestopt met het onderzoeksgeneesmiddel wegens onvoldoende werkzaamheid	0	0	< 1%	0
Gestopt met het onderzoeksgeneesmiddel wegens AE of overlijden	1%	1%	1%	1%
Gestopt met het onderzoeksgeneesmiddel wegens andere redenen[c]	2%	3%	3%	2%
Ontbrekende gegevens tijdens de betreffende periode maar behandeld met het onderzoeksgeneesmiddel	< 1%	1%	< 1%	0

N.v.t. = Niet van toepassing
TDF = tenofovirdisoproxil
TAF = tenofoviralafenamide
a Ontbrekend = falen van de analyse.
b Gecorrigeerd voor de HBV DNA-categorieën in plasma bij baseline en de strata voor de status aangaande de orale antivirale behandelingen.
c Niet eerder behandelde patiënten kregen < 12 weken orale antivirale behandeling met een nucleoside- of nucleotideanaloog waaronder tenofovirdisoproxil of tenofoviralafenamide.
d Hieronder vallen patiënten die stopten om andere redenen dan een bijwerking (AE), overlijden of uitblijven of afname van werkzaamheid, bijv. toestemming ingetrokken, niet meer beschikbaar voor follow-up, etc.

Tabel 4: Aanvullende parameters voor werkzaamheid bij week 48[a]

	Onderzoek 108 (HBeAg-negatief)		*Onderzoek 110* (HBeAg-positief)	
	TAF (N = 285)	**TDF** (N = 140)	**TAF** (N = 581)	**TDF** (N = 292)
ALAT Genormaliseerde ALAT (centraal lab)[b]	83%	75%	72%	67%
Genormaliseerde ALAT (AASLD)[c]	50%	32%	45%	36%
Serologie Verdwijnen van HBeAg/seroconversie[d]	N.v.t.	N.v.t.	14%/10%	12%/8%
Verdwijnen van HbsAg/seroconversie	0/0	0/0	1%/1%	< 1%/0

N.v.t. = Niet van toepassing.
TDF = tenofovirdisoproxil
TAF = tenofoviralafenamide
a Ontbrekend = falen van de analyse.
b In de patiëntengroep die werd gebruikt voor de analyse van de normalisering van ALAT, zaten alleen patiënten met een ALAT-waarde boven de bovengrens van normaal (ULN) van de normaalwaarden van het centraal laboratorium bij baseline. De ULN van het centraal laboratorium voor ALAT zijn als volgt: ≤ 43 E/l voor mannen van 18 tot < 69 jaar en ≤ 35 E/l voor mannen ≥ 69 jaar; ≤ 34 E/l voor vrouwen van 18 tot < 69 jaar en ≤ 32 E/l voor vrouwen ≥ 69 jaar.
c In de patiëntengroep die werd gebruikt voor de analyse van de normalisering van ALAT, zaten alleen patiënten met een ALAT-waarde boven de ULN van de criteria van de American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) uit 2016 (>30 E/l mannen en >19 E/l vrouwen) bij baseline.
d In de patiëntengroep die werd gebruikt voor de serologische analyse, zaten alleen antigeen-positieve (HBeAg) en antilichaam-negatieve (HBeAb) patiënten of patiënten met ontbrekende gegevens bij baseline.

Gegevens van Onderzoek 108 en Onderzoek 110 na meer dan 48 weken
Bij voortgezette behandeling met tenofoviralafenamide waren de onderdrukking van het virus en de biologische en serologisch respons bij week 96 nog steeds intact (zie tabel 5).

Tabel 5: HBV DNA en aanvullende parameters voor werkzaamheid bij week 96[a]

	Onderzoek 108 (HBeAg-negatief)		*Onderzoek 110* (HBeAg-positief)	
	TAF (N = 285)	**TDF** (N = 140)	**TAF** (N = 581)	**TDF** (N = 292)
HBV DNA < 29 IE/ml	90%	91%	73%	75%
HBV DNA bij baseline < 7 $\log_{10}$ IE/ml ≥ 7 $\log_{10}$ IE/ml	90% (207/230) 91% (50/55)	91% (105/116) 92% (22/24)	N.v.t.	N.v.t.
HBV DNA bij baseline < 8 $\log_{10}$ IE/ml ≥ 8 $\log_{10}$ IE/ml	N.v.t.	N.v.t.	84% (260/309) 60% (163/272)	81% (121/150) 68% (97/142)
Niet eerder met een nucleoside behandeld[b] Eerder met een nucleoside behandeld	90% (203/225) 90% (54/60)	92% (101/110) 87% (26/30)	75% (331/444) 67% (92/137)	75% (168/223) 72% (50/69)
ALAT Genormaliseerde ALAT (centraal lab)[c] Genormaliseerde ALAT (AASLD)[d]	81% 50%	71% 40%	75% 52%	68% 42%
Serologie Verdwijnen van HBeAg/seroconversie[e]	N.v.t.	N.v.t.	22%/18%	18%/12%
Verdwijnen van HBsAg/seroconversie	<1%/<1%	0/0	1%/1%	1%/0

N.v.t. = Niet van toepassing
TDF = tenofovirdisoproxil
TAF = tenofoviralafenamide
a Ontbrekend = falen van de analyse
b Niet eerder behandelde patiënten kregen < 12 weken orale antivirale behandeling met een nucleoside- of nucleotideanaloog waaronder tenofovirdisoproxil of tenofoviralafenamide.
c In de patiëntengroep die werd gebruikt voor de analyse van de normalisering van ALAT, zaten alleen patiënten met een ALAT-waarde boven de ULN van het centraal laboratorium bij baseline. De ULN van het centraal laboratorium voor ALAT zijn als volgt: ≤ 43 E/l voor mannen van 18 tot < 69 jaar en ≤ 35 E/l voor mannen ≥ 69 jaar; ≤ 34 E/l voor vrouwen van 18 tot < 69 jaar en ≤ 32 E/l voor vrouwen ≥ 69 jaar.
d In de patiëntengroep die werd gebruikt voor de analyse van de normalisering van ALAT, zaten alleen patiënten met een ALAT-waarde boven de ULN van de criteria (> 30 E/l mannen en > 19 E/l vrouwen) van de AASLD uit 2016 bij baseline.
e In de patiëntengroep die werd gebruikt voor serologische analyse zaten alleen antigeen-positieve (HBeAg) en antilichaam-negatieve (HBeAb) patiënten of patiënten met ontbrekende gegevens bij baseline.

Veranderingen in de gemeten waarden voor de botmineraaldichtheid in Onderzoek 108 en Onderzoek 110
In beide onderzoeken was er in vergelijking met tenofovirdisoproxil na 96 behandelingsweken met tenofoviralafenamide een kleinere gemiddelde percentuele afname in de BMD (gemeten met een 'dual-energy X-ray'-absorptiometriescan [DEXA-scan] van de heup en lumbale wervelkolom).

Bij patiënten die na week 96 de geblindeerde behandeling bleven ontvangen, was de gemiddelde percentuele verandering in BMD in elke groep in week 144 vergelijkbaar met die in week 96. In de open-label fase van beide onderzoeken was de gemiddelde percentuele verandering in BMD van week 96 tot week 144 bij patiënten die tenofoviralafenamide bleven ontvangen +0,4% bij de lumbale wervelkolom en -0,3% bij de totale heup, vergeleken met +2,0% bij de lumbale wervelkolom en +0,9% bij de totale heup bij degenen die in week 96 overschakelden van tenofovirdisoproxil op tenofoviralafenamide.

Veranderingen in de gemeten waarden voor de nierfunctie in Onderzoek 108 en Onderzoek 110
In beide onderzoeken waren er in vergelijking met tenofovirdisoproxil na 96 weken behandeling met tenofoviralafenamide kleinere veranderingen in de renale veiligheidsparameters (kleinere mediane afname in de volgens Cockroft-Gault berekende CrCl en kleinere mediane percentuele verhoging van de retinolbindende eiwit-creatinineratio in urine en de bèta-2-microglobuline-creatinineratio in urine) (zie ook rubriek 4.4).

Bij patiënten die na week 96 in *Onderzoeken 108* en *110* de geblindeerde behandeling bleven ontvangen, was de verandering vanaf de baseline in renale laboratoriumparameterwaarden in elke groep in week 144 vergelijkbaar met die in week 96. In de open-label fase van *Onderzoeken 108* en *110* was de gemiddelde (SD) verandering in serumcreatinine van week 96 tot week 144 +0,002 (0,0924) mg/dl bij degenen die tenofoviralafenamide bleven ontvangen, vergeleken met -0,018 (0,0691) mg/dl bij degenen die in week 96 overschakelden van tenofovirdisoproxil op tenofoviralafenamide. In de open-label fase was de mediane verandering in eGFR van week 96 tot week 144 -1,2 ml/min bij patiënten die tenofoviralafenamide bleven krijgen, vergeleken met +4,2 ml/min bij patiënten die in week 96 overschakelden van tenofovirdisoproxil op tenofoviralafenamide.

Veranderingen in laboratoriumonderzoek van lipiden in Onderzoek 108 en Onderzoek 110
In een gepoolde analyse van *Onderzoeken 108* en *110* werden mediane veranderingen in nuchtere lipidenparameters vanaf baseline tot week 96 waargenomen in beide behandelingsgroepen. Voor patiënten die in week 96 overschakelden op open-label tenofoviralafenamide worden de veranderingen vanaf dubbelblind bij baseline voor patiënten die in eerste instantie waren gerandomiseerd naar tenofoviralafenamide en tenofovirdisoproxil in week 96 en week 144 in totaal cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en de verhouding tussen totaal cholesterol en HDL weergegeven in tabel 6. In week 96, het einde van de dubbelblinde fase, werden afnames in mediaan nuchter totaal cholesterol en HDL, en toenames in mediaan nuchter direct LDL en triglyceriden waargenomen in de tenofoviralafenamide-groep, terwijl de tenofovirdisoproxil-groep mediane verlagingen in alle parameters vertoonde.

In de open-label fase van *Onderzoeken 108* en *110*, waarin patiënten in week 96 overschakelden op open-label tenofoviralafenamide, waren de lipidenparameters in week 144 bij patiënten die tenofoviralafenamide bleven gebruiken vergelijkbaar met die in week 96, terwijl mediane toenames in nuchter totaal cholesterol, direct LDL, HDL en triglyceriden werden waargenomen bij patiënten die in week 96 overschakelden van tenofovirdisoproxil op tenofoviralafenamide. In de open-label fase was de mediane (Q1, Q3) verandering van week 96 tot week 144 in de verhouding tussen totaal cholesterol en HDL 0,0 (-0,2, 0,4) bij patiënten die tenofoviralafenamide bleven gebruiken en 0,2 (-0,2, 0,6) bij patiënten die in week 96 overschakelden van tenofovirdisoproxil op tenofoviralafenamide.

Tabel 6: Mediane veranderingen vanaf dubbelblind bij baseline in laboratoriumonderzoek van lipiden in week 96 en 144 voor patiënten die overschakelden naar open-label tenofoviralafenamide in week 96

	TAF-TAF (N = 360)		
	Dubbelblind bij baseline	**Week 96**	**Week 144**
	Mediaan (Q1, Q3) (mg/dl)	Mediane verandering (Q1, Q3) (mg/dl)	Mediane verandering (Q1, Q3) (mg/dl)
Totaal cholesterol (nuchter)	185 (166, 210)	0 (-18, 17)	0 (-16, 18)
HDL-cholesterol (nuchter)	59 (49, 72)	-5 (-12, 1)[a]	-5 (-12, 2)[b]
LDL-cholesterol (nuchter)	113 (95, 137)	6 (-8, 21)[a]	8 (-6, 24)[b]
Triglyceriden (nuchter)	87 (67, 122)	8 (-12, 28)[a]	11 (-11, 40)[b]
Verhouding tussen totaal cholesterol en HDL	3,1 (2,6; 3,9)	0,2 (0,0; 0,6)[a]	0,3 (0,0; 0,7)[b]
	TDF-TAF (N = 180)		
	Dubbelblind bij baseline	**Week 96**	**Week 144**
	Mediaan (Q1, Q3) (mg/dl)	Mediane verandering (Q1, Q3) (mg/dl)	Mediane verandering (Q1, Q3) (mg/dl)
Totaal cholesterol (nuchter)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1)[a]	1 (-17, 20)
HDL-cholesterol (nuchter)	61 (49, 72)	-12 (-19, -3)[a]	-8 (-15, -1)[b]
LDL-cholesterol (nuchter)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8)[a]	9 (-5, 26)[b]
Triglyceriden (nuchter)	89 (69, 114)	-11 (-31, 11)[a]	14 (-10, 43)[b]
Verhouding tussen totaal cholesterol en HDL	3,1 (2,5; 3,7)	0,2 (-0,1; 0,7)[a]	0,4 (0,0; 1,0)[b]

TAF = tenofoviralafenamide
TDF = tenofovirdisoproxil
a De p-waarde werd berekend voor de verandering vanaf dubbelblind bij baseline in week 96, op basis van de W*ilcoxon-'signed rank'-test*, en was statistisch significant (p <0,001).
b De p-waarde werd berekend voor de verandering vanaf dubbelblind bij baseline in week 144, op basis van de W*ilcoxon-'signed rank'-test*, en was statistisch significant (p <0,001).

Volwassen patiënten met virologische onderdrukking in Onderzoek 4018
De werkzaamheid en veiligheid van tenofoviralafenamide bij volwassenen met virologische onderdrukking met chronische hepatitis B is gebaseerd op gegevens van 48 weken uit een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met werkzame controle, *Onderzoek 4018* (N = 243 behandeld met tenofoviralafenamide; N = 245 behandeld met tenofovirdisoproxil), waaronder gegevens van patiënten die deelnamen aan de open-label fase van *Onderzoek 4018* van week 48 tot en met week 96 (N = 235 bleven tenofoviralafenamide krijgen [TAF-TAF]; N = 237 schakelden in week 48 over van tenofovirdisoproxil op tenofoviralafenamide [TDF-TAF]).

In *Onderzoek 4018* werden volwassenen met virologische onderdrukking met chronische hepatitis B (N = 488) ingeschreven bij wie eerder 245 mg tenofovirdisoproxil eenmaal daags gedurende minstens 12 maanden werd aangehouden, met HBV DNA < ondergrens van kwantificering (LLOQ) volgens lokale laboratoriumbeoordeling gedurende minstens 12 weken voorafgaand aan screening en HBV DNA < 20 IE/ml bij screening. Patiënten werden gestratificeerd naar HBeAg-status (HBeAg-positief of HBeAg-negatief) en leeftijd (≥ 50 of < 50 jaar) en in een verhouding 1:1 gerandomiseerd naar het overschakelen op tenofoviralafenamide 25 mg (N = 243) of het blijven gebruiken van 245 mg tenofovirdisoproxil eenmaal daags (N = 245). De gemiddelde leeftijd was 51 jaar (22% was ≥ 60 jaar), 71% was man, 82% was Aziatisch, 14% was blank en 68% was HBeAg-negatief. Bij baseline was de mediane duur van eerdere behandeling met tenofovirdisoproxil 220 en 224 weken in respectievelijk de tenofoviralafenamide- en tenofovirdisoproxil-groep. Eerdere behandeling met antivirale middelen omvatte ook interferon (N = 63), lamivudine (N = 191), adefovirdipivoxil (N = 185), entecavir (N = 99), telbivudine (N = 48) of andere middelen (N = 23). Bij baseline was het gemiddelde serum-ALAT 27 E/l, was de mediane eGFR volgens Cockcroft-Gault 90,5 ml/min en had 16% van de patiënten een voorgeschiedenis van cirrose.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het deel van de patiënten met HBV DNA-plasmaniveaus ≥ 20 IE/ml in week 48 (zoals bepaald volgens het gemodificeerde Snapshot-algoritme van de Amerikaanse FDA). Aanvullende werkzaamheidseindpunten waren onder meer het deel van de patiënten met HBV DNA-niveaus < 20 IE/ml, ALAT normaal en ALAT-normalisatie, verdwijnen van HBsAg en seroconversie, en verdwijnen van HBeAg en seroconversie. Tenofoviralafenamide was niet-inferieur in het deel van de patiënten met HBV DNA ≥ 20 IE/ml in week 48, vergeleken met tenofovirdisoproxil zoals beoordeeld volgens het Snapshot-algoritme van de FDA. De behandelingsuitkomsten (HBV DNA < 20 IE/ml volgens ontbreken = falen) in week 48 tussen behandelingsgroepen waren vergelijkbaar tussen de deelgroepen naar leeftijd, geslacht, ras, HBeAg-status bij baseline en ALAT.

De behandelingsuitkomsten van *Onderzoek 4018* in week 48 en week 96 staan in tabel 7 en tabel 8 weergegeven.

Tabel 7: HBV DNA-werkzaamheidsparameters in week 48[a,b] en week 96[b,c]

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	Week 48		Week 96	
HBV DNA ≥ 20 IE/ml[b,d]	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Behandelingsverschil[e]	0,0% (95% BI = -1,9% tot 2,0%)		0,0% (95% BI = -1,9% tot 1,9%)	
HBV DNA < 20 IE/ml	234 (96,3%)	236 (96,3%)	230 (94,7%)	230 (93,9%)
Behandelingsverschil[e]	0,0% (95% BI = -3,7% tot 3,7%)		0,9% (95% BI = -3,5% tot 5,2%)	
Geen virologische gegevens	8 (3,3%)	8 (3,3%)	12 (4,9%)	14 (5,7%)
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt vanwege bijwerkingen of overlijden en laatste beschikbare waarde voor HBV DNA < 20 IE/ml	2 (0,8%)	0	3 (1,2%)	1 (0,4%)
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt vanwege andere redenen[f] en laatste beschikbare waarde voor HBV DNA < 20 IE/ml	6 (2,5%)	8 (3,3%)	7 (2,9%)	11 (4,5%)
Ontbrekende gegevens in venster, maar het onderzoeksgeneesmiddel wordt nog ingenomen	0	0	2 (0,8%)	2 (0,8%)

TDF = tenofovirdisoproxil
TAF = tenofoviralafenamide
a Het week 48-venster lag tussen dag 295 en 378 (inclusief).
b Zoals bepaald volgens het door de Amerikaanse FDA gedefinieerde Snapshot-algoritme.
c Open-label fase, het week 96-venster ligt tussen dag 589 en 840 (inclusief).
d Geen enkele patiënt staakte de behandeling vanwege gebrek aan werkzaamheid.
e Gecorrigeerd naar leeftijdsgroepen bij baseline (< 50, ≥ 50 jaar) en HBeAg-statusstrata bij baseline.
f Dit zijn patiënten die zijn gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan werkzaamheid; bijv. het intrekken van de toestemming, verloren voor follow-up enz.

Tabel 8: Aanvullende werkzaamheidsparameters in week 48 en week 96[a]

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	Week 48		Week 96	
ALAT				
Normaal ALAT (centraal lab)	89%	85%	88%	91%
Normaal ALAT (AASLD)	79%	75%	81%	87%
Genormaliseerd ALAT (centraal lab)[b,c,d]	50%	37%	56%	79%
Genormaliseerd ALAT (AASLD)[e,f,g]	50%	26%	56%	74%
Serologie				
Verdwijnen van HBeAg/seroconversie[h]	8% / 3%	6% / 0	18% / 5%	9% / 3%
Verdwijnen van HBsAg/seroconversie	0 / 0	2% / 0	2% / 1%	2% / < 1%

TDF = tenofovirdisoproxil
TAF = tenofoviralafenamide
a Ontbreken = falen analyse
b De voor analyse van ALAT-normalisatie gebruikte populatie omvatte alleen patiënten met ALAT hoger dan de bovengrens van normaal (ULN) van het bereik van het centrale laboratorium (> 43 E/l mannen 18 tot < 69 jaar en > 35 E/l mannen ≥ 69 jaar; > 34 E/l vrouwen 18 tot < 69 jaar en > 32 E/l vrouwen ≥ 69 jaar) bij baseline.
c Deel van patiënten in week 48: TAF, 16/32; TDF, 7/19.
d Deel van patiënten in week 96: TAF, 18/32; TDF, 15/19.
e De voor analyse van ALAT-normalisatie gebruikte populatie omvatte alleen patiënten met ALAT hoger dan de ULN volgens de criteria van de American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) uit 2018 (35 E/l mannen en 25 E/l vrouwen) bij baseline.
f Deel van patiënten in week 48: TAF, 26/52; TDF, 14/53.
g Deel van patiënten in week 96: TAF, 29/52; TDF, 39/53.
h De voor serologische analyse gebruikte populatie omvatte alleen patiënten met antigeen-positief (HBeAg-positief) en antilichaam-negatief (HBeAb-negatief) of ontbrekend bij baseline.

Veranderingen in botmineraaldichtheid in Onderzoek 4018
De gemiddelde procentuele verandering in BMD vanaf baseline tot week 48, zoals beoordeeld aan de hand van DXA, was +1,7% met tenofoviralafenamide vergeleken met -0,1% met tenofovirdisoproxil bij de lumbale wervelkolom en +0,7% vergeleken met -0,5% bij de totale heup. BMD-afnames van meer dan 3% bij de lumbale wervelkolom werden ervaren door 4% van de tenofoviralafenamide-patiënten en 17% van de tenofovirdisoproxil-patiënten in week 48. BMD-afnames van meer dan 3% bij de totale heup werden ervaren door 2% van de tenofoviralafenamide-patiënten en 12% van de tenofovirdisoproxil-patiënten in week 48.

In de open-label fase was de gemiddelde procentuele verandering in BMD vanaf baseline tot week 96 bij patiënten die tenofoviralafenamide bleven krijgen +2,3% bij de lumbale wervelkolom en +1,2% bij de totale heup, vergeleken met +1,7% bij de lumbale wervelkolom en +0,2% bij de totale heup bij degenen die in week 48 overschakelden van tenofovirdisoproxil op tenofoviralafenamide.

Veranderingen in renale laboratoriumtests in Onderzoek 4018
De mediane verandering vanaf baseline tot week 48 in eGFR volgens de Cockcroft-Gault-methode was +2,2 ml per minuut in de tenofoviralafenamide-groep en -1,7 ml per minuut in degenen die tenofovirdisoproxil kregen. In week 48 was er een mediane toename vanaf baseline in serumcreatinine bij patiënten die gerandomiseerd waren naar het voortzetten van de behandeling met tenofovirdisoproxil (0,01 mg/dl) vergeleken met een mediane afname vanaf baseline bij degenen die op tenofoviralafenamide overschakelden (-0,01 mg/dl).

In de open-label fase was de mediane verandering in eGFR vanaf baseline tot week 96 1,6 ml/min bij patiënten die tenofoviralafenamide bleven krijgen, vergeleken met +0,5 ml/min bij patiënten die in week 48 overschakelden van tenofovirdisoproxil op tenofoviralafenamide. De mediane verandering in serumcreatinine vanaf baseline tot week 96 was -0,02 mg/dl bij degenen die tenofoviralafenamide bleven krijgen, vergeleken met -0,01 mg/dl bij degenen die in week 48 overschakelden van tenofovirdisoproxil op tenofoviralafenamide.

Veranderingen in laboratoriumonderzoek van lipiden in Onderzoek 4018
De veranderingen vanaf dubbelblind baseline tot week 48 en week 96 in totaal cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en de verhouding tussen totaal cholesterol en HDL worden weergegeven in tabel 9.

Tabel 9: Mediane veranderingen in laboratoriumonderzoek van lipiden in week 48 en week 96

	TAF (N = 236)	**TAF (N = 226)**	**TAF-TAF (N = 220)**	**TDF (N = 230)**	**TDF (N = 222)**	**TDF-TAF N = 219)**
	Baseline	**Week 48**	**Week 96**	**Baseline**	**Week 48**	**Week 96**
	(Q1, Q3) (mg/dl)	Mediane verandering[a] (Q1, Q3) (mg/dl)	Mediane verandering (Q1, Q3) (mg/dl)	(Q1, Q3) (mg/dl)	Mediane verandering[a] (Q1, Q3) (mg/dl)	Mediane verandering (Q1, Q3) (mg/dl)
Totaal cholesterol (nuchter)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
HDL-cholesterol (nuchter)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
LDL-cholesterol (nuchter)	102 (87, 123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Triglyceriden (nuchter)[b]	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Verhouding tussen totaal cholesterol en HDL	3,4 (2,9; 4,2)	0,2 (-0,1; 0,5)	0,0 (-0,3; 0,3)	3,4 (2,9; 4,2)	0,0 (-0,3; 0,3)	0,0 (-0,3; 0,3)

TDF = tenofovirdisoproxil
TAF = tenofoviralafenamide
a De p-waarde werd berekend voor de verandering tussen de TAF- en TDF-groepen in week 48, op basis van de W*ilcoxon-'signed rank'-test*, en

was statistisch significant (p <0,001) voor mediane veranderingen (Q1, Q3) vanaf baseline in totaal cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en de verhouding tussen totaal cholesterol en HDL.
b Aantal patiënten voor triglyceriden (nuchter) voor TAF-groep was N = 235 bij baseline, N = 225 in week 48 en N = 218 voor TAF-TAF-groep in week 96.

Nier- en/of leverfunctiestoornis Onderzoek 4035
Onderzoek 4035 was een open-label klinisch onderzoek dat de werkzaamheid en veiligheid evalueert van het overschakelen van een andere antivirale behandeling op tenofoviralafenamide bij patiënten met virologisch onderdrukte HBV-infectie. Deel A van het onderzoek omvatte patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornis (eGFR volgens de Cockcroft-Gault-methode tussen 15 en 59 ml/min; cohort 1, N = 78) of ESRD (eGFR volgens de Cockcroft-Gault-methode van < 15 ml/min) die hemodialyse ondergingen (cohort 2, N = 15). Deel B van het onderzoek omvatte patiënten (N = 31) met matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B of C bij de screening of een voorgeschiedenis van een CPT-score ≥ 7 bij elke CPT-score ≤ 12 bij de screening).

Het primaire eindpunt was het deel van de patiënten met HBV DNA < 20 IE/ml in week 24. De secundaire werkzaamheidseindpunten in week 24 en 96 waren het deel van de patiënten met HBV DNA < 20 IE/ml en gedetecteerde/niet gedetecteerde streefwaarde (d.w.z. < *lower limit of detection*, LLOD), het deel van de patiënten met een biochemische respons (normaal ALAT en genormaliseerd ALAT), het deel van de patiënten met een serologische respons (verlies van HBsAg en seroconversie tot anti-HBs en verlies van HBeAg en seroconversie tot anti-HBe bij HBeAg-positieve patiënten) en verandering ten opzichte van baseline in de scores voor CPT en model voor eindstadium leverziekte (*Model for End Stage Liver Disease*, MELD) bij patiënten met een gestoorde leverfunctie in deel B.

Volwassen patiënten met een gestoorde nierfunctie in Onderzoek 4035, deel A
Bij baseline had 98% (91/93) van de patiënten in deel A een HBV DNA < 20 IE/ml en had 66% (61/93) een niet detecteerbaar HBV DNA-niveau. De mediane leeftijd was 65 jaar, 74% was man, 77% was Aziatisch, 16% was blank en 83% was HBeAg-negatief. De meest gebruikte orale antivirale HBV-medicatie bestond uit tenofovirdisoproxil (N = 58), lamivudine (N = 46), adefovirdipivoxil (N = 46) en entecavir (N = 43). Bij baseline had 97% en 95% van de patiënten ALAT ≤ ULN gebaseerd op respectievelijk criteria van het centraal laboratorium en AASLD-criteria uit 2018; de mediane eGFR volgens Cockcroft-Gault was 43,7 ml/min (45,7 ml/min in cohort 1 en 7,32 ml/min in cohort 2); en 34% van de patiënten had een voorgeschiedenis van cirrose.

De behandelingsuitkomsten van *Onderzoek 4035* deel A in week 24 en 96 worden weergegeven in tabel 10.

Tabel 10: Werkzaamheidsparameters voor patiënten met gestoorde nierfunctie in week 24 en 96

	Cohort 1[a] (N = 78)		**Cohort 2[b] (N = 15)**		**Totaal (N = 93)**	
	Week 24	Week 96	Week 24	Week 96	Week 24	Week 96[d]
HBV DNA[c]						
HBV DNA < 20 IE/ml	76/78 (97,4%)	65/78 (83,3%)	15/15 (100,0%)	13/15 (86,7%)	91/93 (97,8%)	78/93 (83,9%)
ALAT[c]						
Normaal ALAT (centraal lab)	72/78 (92,3%)	64/78 (82,1%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	86/93 (92,5%)	77/93 (82,8%)
Normaal ALAT (AASLD)[e]	68/78 (87,2%)	58/78 (74,4%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	82/93 (88,2%)	71/93 (76,3%)

a. Deel A, cohort 1 bestaat uit patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis
b. Deel A, cohort 2 bestaat uit patiënten met ESRD die hemodialyse ondergaan
c. Ontbrekend = falen van de analyse.
d. De noemer bestaat uit 12 patiënten (11 voor cohort 1 en 1 voor cohort 2) die vroegtijdig met het onderzoeksgeneesmiddel stopten.
e. Criteria van de American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) uit 2018

Volwassen patiënten met een gestoorde leverfunctie in Onderzoek 4035, deel B
Bij baseline had 100% (31/31) van de patiënten in deel B een HBV DNA < 20 IE/ml bij baseline en 65% (20/31) had een niet detecteerbaar HBV DNA-niveau. De mediane leeftijd was 57 jaar (19% ≥ 65 jaar), 68% was man, 81% was Aziatisch, 13% was blank en 90% was HBeAg-negatief. De meest gebruikte orale antivirale HBV-medicatie bestond uit tenofovirdisoproxil (N = 21), lamivudine (N = 14), entecavir (N = 14) en adefovirdipivoxil (N = 10). Bij baseline had 87% en 68% van de patiënten ALAT ≤ ULN gebaseerd op respectievelijk criteria van het centraal laboratorium en de AASLD-criteria uit 2018; de mediane eGFR volgens Cockcroft-Gault was 98,5 ml/min; 97% van de patiënten had een voorgeschiedenis van cirrose, de mediane (bereik) CPT-score was 6 (5-10) en de mediane (bereik) MELD-score was 10 (6-17).

De behandelingsuitkomsten van *Onderzoek 4035* deel B in week 24 en 96 worden weergegeven in tabel 11.

Tabel 11: Werkzaamheidsparameters voor patiënten met gestoorde leverfunctie in week 24 en 96

	Deel B (N = 31)	
	Week 24	Week 96[b]
HBV DNA[a]		
HBV DNA < 20 IE/ml	31/31 (100,0%)	24/31 (77,4%)
ALAT[a]		
Normaal ALAT (centraal lab)	26/31 (83,9%)	22/31 (71,0%)
Normaal ALAT (AASLD)[c]	25/31 (80,6%)	18/31 (58,1%)
CPT- en MELD-score		
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline in CPT-score (SD)	0 (1,1)	0 (1,2)
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline in MELD-score (SD)	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;
MELD = model voor eindstadium-leverziekte
a. Ontbrekend = falen van de analyse
b. De noemer bestaat uit 6 patiënten die vroegtijdig met het onderzoeksgeneesmiddel stopten
c. Criteria van de American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) uit 2018

Veranderingen in laboratoriumonderzoek van lipiden in Onderzoek 4035
Kleine mediane toenames in totaal cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en in de verhouding tussen totaal cholesterol en HDL die vanaf baseline tot week 24 en week 96 werden waargenomen bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis komen overeen met resultaten die werden waargenomen in andere onderzoeken waarbij werd overgeschakeld op tenofoviralafenamide (zie rubriek 5.1 voor *Onderzoeken 108, 110 en 4018*), terwijl afnames in totaal cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en in de verhouding tussen totaal cholesterol en HDL in week 24 en week 96 werden waargenomen bij patiënten met ESRD die hemodialyse ondergingen.

Pediatrische patiënten

In *Onderzoek 1092* werden de werkzaamheid en veiligheid van tenofoviralafenamide geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij nog niet eerder behandelde en eerder behandelde patiënten met een HBV-infectie van 12 tot < 18 jaar en een gewicht ≥ 35 kg (cohort 1; N=47 tenofoviralafenamide, N=23 placebo), en van 6 tot < 12 jaar en een gewicht ≥ 25 kg (cohort 2 groep 1; N=12 tenofoviralafenamide, N=6 placebo). De patiënten werden gerandomiseerd naar tenofoviralafenamide of gematchte placebo eenmaal daags. De demografische kenmerken bij baseline en de ziektekenmerken van HBV waren in beide behandelingsgroepen vergelijkbaar; 58% was man, 66% was Aziatisch en 25% was blank; 7%, 23%, 24% en 44% had respectievelijk HBV-genotype A, B, C en D. In totaal was 99% HBeAg-positief. Bij baseline was het mediane HBV DNA 8,1 $\log_{10}$ IE/ml, het gemiddelde ALAT was 107 E/l, het mediane HBsAg was 4,5 $\log_{10}$ IE/ml. Eerdere behandeling omvatte orale antivirale middelen (23%), waaronder entecavir (N=10), lamivudine (N=12) en tenofovirdisoproxil (N=3), en/of interferonen (15%). Na dubbelblinde behandeling gedurende 24 weken (tenofoviralafenamide of placebo) werden de patiënten zonder onderbreking van de behandeling overgezet naar open-label tenofoviralafenamide.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het deel van de patiënten met plasma-HBV DNA < 20 IE/ml in week 24. Aanvullende werkzaamheidseindpunten waren verandering ten opzichte van baseline in HBV DNA en ALAT, ALAT-normalisatie, verdwijnen van HBeAg en seroconversie, en verdwijnen van HBsAg en seroconversie.

Behandelingsuitkomsten van *Onderzoek 1092* in week 24 en week 48 worden weergegeven in tabel 12 en tabel 13.

Tabel 12: Werkzaamheidsparameters voor pediatrische patiënten in week 24

	TAF			Placebo		
	Cohort 1 (N=47)	**Cohort 2 groep 1 (N=12)**	**Totaal (N=59)**	**Cohort 1 (N=23)**	**Cohort 2 groep 1 (N=6)**	**Totaal (N=29)**
HBV DNA						
HBV DNA < 20 IE/ml[a]	10/47 (21%)	1/12 (8%)	11/59 (19%)	0/23 (0%)	0/6 (0%)	0/29 (0%)
Gemiddelde (SD) verandering t.o.v. baseline in HBV DNA (log_{10} IE/ml)	-5,04 (1,544)	-4,76 (1,466)	-4,98 (1,520)	-0,13 (0,689)	0,00 (0,346)	-0,10 (0,636)
ALAT						
Mediane (Q1, Q3) verandering t.o.v. baseline in ALAT (E/l)	-32,0 (-63,0; -13,0)	-29,0 (-81,0; -5,5)	-32,0 (-65,0; -7,0)	1,0 (-10,0; 25,0)	-12,0 (-22,0; -2,0)	-2,5 (-15,0; 22,0)
Genormaliseerd ALAT (centraal lab)[a,b]	28/42 (67%)	7/10 (70%)	35/52 (67%)	1/21 (5%)	0/6	1/27 (4%)
Genormaliseerd ALAT (AASLD)[a,c,d]	20/46 (44%)	5/10 (50%)	25/56 (45%)	0/22	0/6	0/28 (0%)
Serologie[e]						
Verdwijnen van HBeAg en seroconversie[a,f]	3/46 (7%)	1/12 (8%)	4/58 (7%)	1/23 (4%)	0/6 (0%)	1/29 (3%)

TAF = tenofoviralafenamide
a. Ontbrekend = falen van de analyse
b. In de patiëntengroep die werd gebruikt voor de analyse van de normalisering van ALAT, zaten alleen patiënten met een ALAT-waarde boven de ULN van het bereik van het centraal laboratorium bij baseline. De ULN van het centraal laboratorium voor ALAT is als volgt: 34 E/l voor vrouwen van 2 jaar of ouder of mannen van 1-9 jaar en 43 E/l voor mannen ouder dan 9 jaar.
c. In de patiëntengroep die werd gebruikt voor de analyse van de normalisering van ALAT, zaten alleen patiënten met een ALAT-waarde boven de ULN van de AASLD-criteria (30 E/l voor mannen en vrouwen gebaseerd op het bereik voor pediatrische patiënten) bij baseline.
d. Criteria van de American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD).
e. In beide groepen had geen enkele patiënt verdwijnen van HBsAg of seroconversie in week 24.
f. In de patiëntengroep die werd gebruikt voor de serologische analyse, zaten alleen antigeen-positieve (HBeAg) en antilichaam-negatieve (HBeAb) patiënten of patiënten met ontbrekende gegevens bij baseline.

Tabel 13: Werkzaamheidsparameters voor pediatrische patiënten in week 48

	TAF			Placebo overgezet naar TAF		
	Cohort 1 (N=47)	**Cohort 2 groep 1 (N=12)**	**Totaal (N=59)**	**Cohort 1 (N=23)**	**Cohort 2 groep 1 (N=6)**	**Totaal (N=29)**
HBV DNA						
HBV DNA < 20 IE/ml[a]	19/47 (40%)	3/12 (25%)	22/59 (37%)	5/23 (22%)	1/6 (17%)	6/29 (21%)
Gemiddelde (SD) verandering t.o.v. baseline in HBV DNA (log_{10} IE/ml)	-5,65 (1,779)	-5,88 (0,861)	-5,70 (1,626)	-5,06 (1,703)	-4,16 (2,445)	-4,88 (1,867)
ALAT						
Mediane (Q1, Q3) verandering t.o.v. baseline in ALAT (E/l)	-38,0 (-70,0; -12,0)	-30,0 (-82,0; -2,5)	-37,0 (-70,0; -8,0)	-26,0 (-55,0; -9,0)	-30,5 (-53,0; -12,0)	-26 (-54,0; -12,0)
Genormaliseerde ALAT (centraal lab)[a,b]	33/42 (79%)	7/10 (70%)	40/52 (77%)	13/21 (62%)	4/6 (67%)	17/27 (63%)
Genormaliseerde ALAT (AASLD)[a,c,d]	25/46 (54%)	5/10 (50%)	30/56 (54%)	9/22 (41%)	2/6 (33%)	11/28 (39%)
Serologie[e]						
Verdwijnen van HBeAg en seroconversie[a,f]	7/46 (15%)	3/12 (25%)	10/58 (17%)	2/23 (9%)	0/6 (0%)	2/29 (7%)

TAF = tenofoviralafenamide
a. Ontbrekend = falen van de analyse
b. In de patiëntengroep die werd gebruikt voor de analyse van de normalisering van ALAT, zaten alleen patiënten met een ALAT-waarde boven de ULN van het bereik van het centraal laboratorium bij baseline. De ULN van het centraal laboratorium voor ALAT is als volgt: 34 E/l voor vrouwen van 2 jaar of ouder of mannen van 1-9 jaar en 43 E/l voor mannen ouder dan 9 jaar.
c. In de patiëntengroep die werd gebruikt voor de analyse van de normalisering van ALAT, zaten alleen patiënten met een ALAT-waarde boven de ULN van de AASLD-criteria (30 E/l voor mannen en vrouwen gebaseerd op het bereik voor pediatrische patiënten) bij baseline.
d. Criteria van de American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD).
e. In beide groepen had geen enkele patiënt verdwijnen van HBsAg of seroconversie in week 48.
f. In de patiëntengroep die werd gebruikt voor de serologische analyse, zaten alleen antigeen-positieve (HBeAg) en antilichaam-negatieve (HBeAb) patiënten of patiënten met ontbrekende gegevens bij baseline.

Veranderingen in botmineraaldichtheid in Onderzoek 1092
Bij de patiënten die werden behandeld met tenofoviralafenamide en placebo, bedroeg de gemiddelde procentuele toename in BMD van baseline tot week 24 respectievelijk +1,6% (N=48) en +1,9% (N=23) voor de lumbale wervelkolom en +1,9% (N=50) en +2,0% (N=23) voor het totale lichaam. In week 24 bedroegen de gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline in BMD-Z-scores +0,01 en -0,07 voor de lumbale wervelkolom en -0,04 en -0,04 voor het totale lichaam respectievelijk voor de groep met tenofoviralafenamide en de placebogroep.

In de open-label fase bedroeg de gemiddelde procentuele toename in BMD van baseline tot week 48 voor de lumbale wervelkolom en het totale lichaam +3,8% (N=52) en +3,0% (N=54) bij patiënten die tenofoviralafenamide bleven gebruiken, vergeleken met respectievelijk +2,8% (N=27) en +3,7% (N=27) bij degenen die overschakelden van placebo naar tenofoviralafenamide in week 24. In week 48 bedroegen de gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline in BMD-Z-scores voor de lumbale wervelkolom en het totale lichaam -0,05 en -0,15 voor patiënten die tenofoviralafenamide bleven gebruiken, vergeleken met respectievelijk -0,12 en -0,07 voor degenen die overschakelden naar tenofoviralafenamide.

Afnames in BMD van 4% of meer in de lumbale wervelkolom en het totale lichaam in week 24 en week 48 worden weergegeven in tabel 14.

Tabel 14: Afnames in botmineraaldichtheid van 4% of meer bij pediatrische patiënten in week 24 en 48 (analyseset DXA totale lichaam/lumbale wervelkolom)

	TAF			Placebo overgezet naar TAF in week 24		
	Cohort 1 (N=44[a])	**Cohort 2 groep 1 (N=12)**	**Totaal (N=56)**	**Cohort 1 (N=21)**	**Cohort 2 groep 1 (N=6)**	**Totaal (N=27)**
Week 24						
Totale lichaam afname ten minste 4%[b]	0/39	1/11 (9,1%)	1/50 (2,0%)	0/18	0/5	0/23
Lumbale wervelkolom afname ten minste 4%[c]	0/37	3/11 (27,3%)	3/48 (6,3%)	0/18	0/5	0/23
Week 48						
Totale lichaam afname ten minste 4%[b]	1/42 (2,4%)	0/12	1/54 (1,9%)	1/21 (4,8%)	0/6	1/27 (3,7%)
Lumbale wervelkolom afname ten minste 4%[c]	0/40	2/12 (16,7%)	2/52 (3,8%)	0/21	1/6 (16,7%)	1/27 (3,7%)

TAF = tenofoviralafenamide
De noemer is het aantal patiënten met niet-ontbrekende waarden na baseline.
a. N=42 voor analyseset DXA lumbale wervelkolom in cohort 1 TAF
b. Alleen patiënten met niet-ontbrekende waarden voor de botmineraaldichtheid van het totale lichaam bij baseline werden in de analyseset met DXA van het totale lichaam opgenomen.
c. Alleen patiënten met niet-ontbrekende waarden voor de botmineraaldichtheid van de lumbale wervelkolom bij baseline werden in de analyseset met DXA van de lumbale wervelkolom opgenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van tenofoviralafenamide in nuchtere toestand bij volwassen patiënten met chronische hepatitis B, werd de maximale plasmaconcentratie van tenofoviralafenamide ongeveer 0,48 uur na de toediening waargenomen. Gebaseerd op een fase 3 farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met chronische hepatitis B, waren de gemiddelde AUC_{0-24} voor tenofoviralafenamide (N = 698) en tenofovir (N = 856) bij steady state respectievelijk 0,22 µg•uur/ml en 0,32 µg•uur/ml. De C_{max} bij steady state voor tenofoviralafenamide en tenofovir waren respectievelijk 0,18 en 0,02 µg/ml. Ten opzichte van de toediening in nuchtere toestand resulteerde toediening van een enkelvoudige dosis van tenofoviralafenamide met een vetrijke maaltijd in een 65% hoger blootstelling aan tenofoviralafenamide.

Distributie

De binding van tenofoviralafenamide aan humane plasma-eiwitten in monsters afgenomen tijdens klinische onderzoeken was ongeveer 80%. De binding van tenofovir aan humane plasma-eiwitten is minder dan 0,7% en is onafhankelijk van de concentratie tussen 0,01-25 µg/ml.

Biotransformatie

Bij mensen wordt tenofoviralafenamide grotendeels via metabolisering geëlimineerd; het gaat daarbij om > 80% van een orale dosis. In *in-vitro*-onderzoeken is aangetoond dat tenofoviralafenamide wordt omgezet in tenofovir (belangrijkste metaboliet) door carboxylesterase-1 in levercellen en door cathepsine A in perifere bloed mononucleaire cellen (PBMC's) en macrofagen. *In vivo* wordt tenofoviralafenamide in de cel gehydrolyseerd tot tenofovir (belangrijkste metaboliet), dat wordt gefosforyleerd tot de werkzame metaboliet, tenofovirdifosfaat.

In vitro wordt tenofoviralafenamide niet gemetaboliseerd door CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of CYP2D6. Tenofoviralafenamide wordt in zeer geringe mate gemetaboliseerd door CYP3A4.

Eliminatie

Renale excretie van intact tenofoviralafenamide is een onbelangrijke route waarbij < 1% van de dosis in de urine wordt uitgescheiden. Tenofoviralafenamide wordt hoofdzakelijk geëlimineerd na metabolisering tot tenofovir. Tenofoviralafenamide en tenofovir hebben een mediane plasmahalfwaardetijd van respectievelijk 0,51 en 32,37 uur. Tenofovir wordt door de nieren uit het lichaam geëlimineerd door middel van zowel glomerulaire filtratie als actieve tubulaire secretie.

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan tenofoviralafenamide is dosisproportioneel in het dosisbereik van 8 mg tot 125 mg.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Leeftijd, geslacht en etniciteit
Er zijn op basis van leeftijd of etniciteit geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek vastgesteld. Verschillen in de farmacokinetiek op basis van het geslacht werden niet als klinisch relevant beschouwd.

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is de totale plasmaconcentratie van tenofoviralafenamide en tenofovir lager dan die bij patiënten met een normale leverfunctie. Bij correctie voor de eiwitbinding komt de ongebonden (vrije) plasmaconcentratie van tenofoviralafenamide bij ernstige leverfunctiestoornis en normale leverfunctie overeen.

Nierfunctiestoornis
Er werden in onderzoeken met tenofoviralafenamide tussen gezonde patiënten en patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (berekende CrCl > 15 ml/min maar < 30 ml/min) geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van tenofoviralafenamide of tenofovir waargenomen (tabel 15).

De blootstelling aan tenofovir bij patiënten met ESRD (geschatte creatinineklaring < 15 ml/min) die chronische hemodialyse ondergingen en die tenofoviralafenamide kregen (N = 5) was aanzienlijk hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie (tabel 15). Er werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van tenofoviralafenamide waargenomen bij patiënten met ESRD die chronische hemodialyse ondergingen, vergeleken met diegenen met een normale nierfunctie.

Tabel 15: Farmacokinetiek van tenofoviralafenamide en zijn metaboliet tenofovir bij patiënten met nierfunctiestoornis vergeleken met patiënten met normale nierfunctie

	AUC (mcg•uur per ml) Gemiddeld (VC%)		
Geschatte creatinineklaring[a]	**Normale nierfunctie ≥ 90 ml per minuut (N = 13)[b]**	**Ernstige nierfunctiestoornis 15–29 ml per minuut (N = 14)[b]**	**ESRD met hemodialyse < 15 ml per minuut (N = 5)[c]**
Tenofoviralafenamide	0,27 (49,2)[d]	0,51 (47,3)[d]	0,30 (26,7)[e]
Tenofovir	0,34 (27,2)[d]	2,07 (47,1)[d]	18,8 (30,4)[f]

VC = variatiecoëfficiënt
a Volgens de Cockcroft-Gault-methode.
b FK vastgesteld op basis van een enkelvoudige dosis van 25 mg tenofoviralafenamide bij patiënten met een normale nierfunctie en bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis in Onderzoek GS-US-120-0108.
c FK vastgesteld voorafgaand aan hemodialyse na toediening van meerdere doses van 25 mg tenofoviralafenamide aan 5 met HBV geïnfecteerde patiënten in Onderzoek GS-US-320-4035. Deze patiënten hadden een mediane baseline-eGFR volgens Cockcroft-Gault van 7,2 ml/min (bereik 4,8 tot 12,0).
d AUC_{inf}.
e AUC_{last}.
f AUC_{tau}.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van tenofoviralafenamide en zijn metaboliet tenofovir bij steady state werd beoordeeld bij met HBV-geïnfecteerde pediatrische patiënten van 12 tot < 18 jaar met een gewicht ≥ 35 kg en van 6 tot < 12 jaar met een gewicht ≥ 25 kg (tabel 16).

Tabel 16: Farmacokinetiek van tenofoviralafenamide en zijn metaboliet tenofovir bij pediatrische patiënten van 6 tot < 18 jaar en volwassenen

Parameter gemiddelde (VC%)	**6 tot < 12 jaar met een gewicht ≥ 25 kg[a]**		**12 tot < 18 jaar met een gewicht ≥ 35 kg[a]**		**Volwassenen[b]**	
	TAF	**Tenofovir**	**TAF**	**Tenofovir**	**TAF**	**Tenofovir**
C_{max} (µg/ml)	0,185 (77,7)	0,017 (19,7)	0,169 (80,9)	0,015 (27,4)	0,178 (53,4)	0,017 (35,2)
AUC_{tau} (µg•u/ml)	0,206 (61,3)	0,298 (23,1)	0,215 (91,3)	0,251 (23,6)	0,216 (66,6)	0,322 (31,5)
C_{trough} (µg/ml)	N.v.t.	0,010 (29,5)	N.v.t.	0,009 (25,6)	N.v.t.	0,011 (33,0)

VC = variatiecoëfficiënt; TAF = tenofoviralafenamide; N.v.t. = niet van toepassing
a. Van populatie-PK afgeleide parameters van *Onderzoek 1092* (6 tot < 12 jaar met een gewicht ≥ 25 kg, N=12; 12 tot < 18 jaar met een gewicht ≥ 35 kg, N=47).
b. Van populatie-PK afgeleide parameters van *Onderzoek 108 en 110* (TAF: N=698, tenofovir N=856).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit niet-klinische onderzoeken bij ratten en honden is gebleken dat de botten en nieren het gevoeligst zijn voor toxiciteit. Bij een blootstelling aan tenofovir die minstens vier keer groter was dan de te verwachten blootstelling na toediening van tenofoviralafenamide werd bij ratten en honden toxiciteit van de botten in de vorm van een afgenomen BMD gezien. Bij een blootstelling aan tenofoviralafenamide en tenofovir die respectievelijk ongeveer 4 en 17 keer groter was dan de te verwachten blootstelling na toediening van tenofoviralafenamide was een minimaal infiltraat van histiocyten in de ogen van honden aanwezig.

Tenofoviralafenamide was niet mutageen of clastogeen in conventioneel genotoxisch onderzoek.

Omdat er bij ratten en muizen na toediening van tenofoviralafenamide in vergelijking met tenofovirdisoproxil sprake is van een lagere blootstelling aan tenofovir, zijn er alleen met tenofovirdisoproxil carcinogeniteitsonderzoeken en bij ratten een peri-/postnataal onderzoek uitgevoerd. Er werden in conventionele onderzoeken naar het carcinogene potentieel met tenofovirdisoproxil (als fumaraat) en naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit met tenofovirdisoproxil (als fumaraat) of tenofoviralafenamide geen speciale risico's voor mensen vastgesteld. Bij reproductietoxiciteitsonderzoek met ratten en konijnen werden geen effecten gevonden op de parameters voor paring, vruchtbaarheid, dracht of foetus. In een peri-/postnataal toxiciteitsonderzoek verminderde tenofovirdisoproxil bij voor het moederdier toxische doses echter de overlevingsindex (*viability index)* en het gewicht van de jongen. In een langdurig carcinogeniteitsonderzoek met orale toediening bij muizen werd een lage incidentie van duodenumtumoren gevonden, waarbij wordt verondersteld dat deze tumoren waarschijnlijk verband houden met de hoge lokale concentratie in het maag-darmkanaal bij de hoge dosis van 600 mg/kg/dag. Het mechanisme van tumorvorming bij muizen en het eventuele belang daarvan voor mensen is niet duidelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460(i))
Croscarmellose-natrium (E468)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen van hogedichtheidpolyetheen (HDPE) die zijn afgesloten met een kindveilige schroefdop van polypropyleen met een door inductie geactiveerde aluminiumfolie liner. Elke fles bevat een droogmiddel op basis van silicagel en polyester vulmateriaal.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles met 30 filmomhulde tabletten en dozen met 3 flessen met 30 filmomhulde (= 90) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 januari 2017
Datum van laatste verlenging: 16 december 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.