



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12612-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-2001-000165-17-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000165-17-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GADOR SA en representación de GILEAD SCIENCES, INC. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO VERSION02.PDF / 0 - 21/07/2017 15:58:43 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente

nro. 1-47-7351-17-2.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VEMLIDY y nombre/s genérico/s TENOFOVIR ALAFENAMIDÁ , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma GADOR SA , representante del laboratorio GILEAD SCIENCES, INC.

ARTÍCULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE VERSION01.PDF - 07/06/2017 11:42:47, PROYECTO DE PROSPECTO VERSION03.PDF / 0 - 21/07/2017 15:58:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO VERSION03.PDF / 0 - 21/07/2017 15:58:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO VERSION03.PDF / 0 - 21/07/2017 15:58:43 .

ARTÍCULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTÍCULO 5º: Establécese que la firma GILEAD SCIENCES, INC. representada por GADOR SA deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTÍCULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTÍCULO 8º: Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades

Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000165-17-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2017.12.12 16:13:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.12 16:13:23 -0300'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VEMLIDY®
TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg (equiv. a 28,04 mg de TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO)

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir alafenamida (equivalente a 28,04 mg de tenofovir alafenamida fumarato).....25 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico*, Dióxido de titanio*, Polietilenglicol*, Talco*, Óxido de hierro amarillo (CI77492)*.....c.s.

* Se refiere a los componentes del Opadry II amarillo 85F120028.

Excipientes con efecto conocido:

Vemlidy contiene lactosa monohidrato

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre VEMLIDY?

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

- **Tome medidas para evitar quedar embarazada durante el tratamiento con Vemlidy.** Debe utilizar un método anticonceptivo efectivo. Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada.
- **No dé el pecho durante el tratamiento con Vemlidy.** Se recomienda que no dé el pecho para evitar que tenofovir alafenamida o tenofovir pasen al bebé a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Vemlidy puede provocar mareo. Si se siente mareado al tomar Vemlidy, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

Vemlidy contiene lactosa

Informe a su médico si padece intolerancia a la lactosa o a otros azúcares. Vemlidy contiene lactosa monohidrato.

¿Qué es VEMLIDY?

Vemlidy contiene el principio activo *tenofovir alafenamida*. Se trata de un *medicamento antiviral*, conocido como *nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa (NITI)*.

Vemlidy se utiliza para el **tratamiento crónico (a largo plazo) de la hepatitis B** en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores, que pesen al menos 35 kg. La hepatitis B es una infección que afecta al hígado, causada por el virus de la hepatitis B. En pacientes con hepatitis B, Vemlidy controla la infección deteniendo la multiplicación del virus.

¿Quiénes no deben tomar VEMLIDY?

No tome Vemlidy:

- **Si es alérgico a tenofovir alafenamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).**

→ Si este es su caso, **no tome Vemlidy e informe a su médico inmediatamente.**

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños menores de 12 años de edad o que pesen menos de 35 kg. Vemlidy no se ha probado en niños menores de 12 años o que pesan menos de 35 kg.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar VEMLIDY?

Advertencias y precauciones

- **Tenga cuidado para no transmitir la hepatitis B a otras personas.** Mientras esté tomando este medicamento aún puede infectar a los demás. Vemlidy no reduce el riesgo de transmisión de la hepatitis B a otras personas por contacto sexual o contaminación por sangre. Debe continuar tomando precauciones para evitar esto. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.
- **Informe a su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática.** Los pacientes con enfermedad hepática tratados para la hepatitis B con medicamentos antivirales, tienen un mayor riesgo de complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Puede que su médico necesite realizarle análisis de sangre para controlar su función hepática.
- **Consulte a su médico o farmacéutico si ha tenido una enfermedad renal o si los análisis han mostrado problemas en sus riñones.** Antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, el médico puede solicitar análisis de sangre para controlar el funcionamiento de sus riñones.

- **Consulte a su médico si también tiene hepatitis C o D.** Vemlidy no se ha probado en pacientes que tienen hepatitis C o D además de hepatitis B.
 - **Consulte a su médico si también tiene VIH.** Si no está seguro de si tiene el VIH, su médico debe ofrecerle la prueba del VIH antes de que comience a tomar Vemlidy para la hepatitis B.
- Si cumple alguna de estas condiciones, consulte a su médico antes de empezar a tomar Vemlidy.

¿Cómo tomar VEMLIDY?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de **un comprimido una vez al día**. El tratamiento debe continuar durante el tiempo que su médico le indique. Por lo general, suele ser durante al menos de 6 a 12 meses y puede ser durante muchos años.

Si toma más Vemlidy del que debe

Si toma accidentalmente una cantidad mayor de Vemlidy que la dosis recomendada puede correr mayor riesgo de experimentar efectos adversos con este medicamento (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*).

Consulte a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano para que le asesoren. Lleve consigo el frasco de comprimidos para que pueda describir fácilmente qué ha tomado.

Si olvidó tomar VEMLIDY

Es importante que no olvide ninguna dosis de Vemlidy. Si olvida una dosis, determine cuánto tiempo hace que debió tomarla.

- **Si han pasado menos de 18 horas** después de su toma habitual de Vemlidy, tómela tan pronto como pueda, y luego tome su siguiente dosis a la hora habitual.
- **Si han pasado más de 18 horas** después de su toma habitual de Vemlidy, entonces no tome la dosis omitida. Espere y tome la siguiente dosis a su hora habitual. **No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

Si vomita antes de que haya pasado 1 hora tras haber tomado Vemlidy, tome otro comprimido. No necesita tomar otro comprimido si vomita más de 1 hora después de tomar Vemlidy.

Si interrumpe el tratamiento con VEMLIDY

No deje de tomar Vemlidy sin indicación de su médico. Suspender el tratamiento con Vemlidy puede hacer que su hepatitis B empeore. En algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, esto puede ser potencialmente mortal. Si deja de tomar Vemlidy, necesitará controles periódicos de salud y análisis de sangre durante varios meses para revisar su infección por hepatitis B.

- **Consulte a su médico antes de dejar de tomar Vemlidy por cualquier motivo, sobre todo si presenta algún efecto adverso o si tiene otra enfermedad.**

- **Informe a su médico inmediatamente** acerca de síntomas nuevos o inusuales tras suspender el tratamiento, particularmente síntomas que asocie con la infección por hepatitis B.
- **Consulte a su médico** antes de reiniciar la toma de comprimidos de Vemlidy.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Otros medicamentos y VEMLIDY

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Vemlidy puede interactuar con otros medicamentos. Como resultado, las cantidades de Vemlidy u otros medicamentos en su sangre pueden cambiar. Esto puede impedir que sus medicamentos actúen correctamente o empeorar cualquier efecto adverso.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección por hepatitis B

No tome Vemlidy con otros medicamentos que contengan:

- **tenofovir alafenamida**
- **tenofovir disoproxil fumarato**
- **adefovir dipivoxil**

Otros tipos de medicamentos

Consulte a su médico si está tomando:

- **antibióticos** utilizados para tratar infecciones bacterianas incluyendo la tuberculosis, que contengan:
 - rifabutina, rifampicina o rifapentina
- **medicamentos antivirales** utilizados para tratar el VIH, tales como:
 - darunavir, lopinavir o atazanavir potenciados con ritonavir o cobicistat
- **anticonvulsivos** utilizados para tratar la epilepsia, tales como:
 - carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína
- **medicamentos a base de plantas** utilizados para tratar la depresión y la ansiedad, que contengan:
 - Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- **medicamentos antifúngicos** utilizados para tratar las infecciones por hongos, que contengan:
 - ketoconazol o itraconazol

→ **Informe a su médico si está tomando cualquiera de estos u otros medicamentos.**

¿Qué debo evitar mientras tomo VEMLIDY?

No dé el pecho durante el tratamiento con VEMLIDY. Ver sección "*¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre VEMLIDY?*"

No tome ningún otro medicamento que contenga uno o más de los principios activos de VEMLIDY. No tome los medicamentos mencionados en la sección "*¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar VEMLIDY?*"

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VEMLIDY?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Diarrea.
- Vómitos
- Náuseas
- Mareo
- Dolor de estómago
- Dolor articular (*artralgia*)
- Erupción en la piel
- Picor
- Sensación de hinchazón
- Gases (*flatulencia*)
- Sensación de cansancio

Las analíticas pueden mostrar también:

- Aumento del nivel de una enzima hepática (ALT) en la sangre.

→ Si considera que alguno de estos efectos adversos es grave, informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Departamento de Farmacovigilancia de GADOR SA, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com ó llamando al teléfono 0800 220 2273.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

¿Como debo conservar VEMLIDY?

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el frasco y en el estuche. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en su envase original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos de Vemlidy son amarillos, redondos, con "GSI" impreso (o marcado) en una cara del comprimido y "25" en la otra cara del comprimido. Vemlidy se presenta en frascos con 30 comprimidos (con un desecante en su interior que se debe mantener en el frasco para ayudar a proteger sus comprimidos). El gel desecante no se debe tragar.

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

¿Cuáles son los componentes de VEMLIDY?

El principio activo es tenofovir alafenamida. Cada comprimido recubierto de Vemlidy contiene tenofovir alafenamida fumarato, equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

Los demás componentes son

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscaramelosa sódica, estearato de magnesio.

Cubierta del núcleo:

Alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol, talco, óxido de hierro amarillo.

© 2017 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

AR-MAY17-EU-JAN17 (v1.0)

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"
"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

Elaborado en: Patheon Inc, Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fecha de última revisión: __/__/__


anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia


anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE PROSPECTO
VEMLIDY®
TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg (equiv. a 28,04 mg de TENOFOVIR
ALAFENAMIDA FUMARATO)

Venta Bajo Receta Archivada

Comprimidos recubiertos

Industria Canadiense

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir alafenamida (equivalente a 28,04 mg de tenofovir alafenamida fumarato).....25 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscaramelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico*, Dióxido de titanio*, Polietilenglicol*, Talco*, Óxido de hierro amarillo (CI77492)*.....c.s.

* Se refiere a los componentes del Opadry II amarillo 85F120028.

Vemlidy contiene lactosa monohidrato.

1 ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, nucleósidos y nucleótidos inhibidores de transcriptasa reversa; código ATC: J05AF13.

2 INDICACIONES Y USO

Vemlidy está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 35 kg).

3. CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 DESCRIPCIÓN

Comprimido recubierto.

Los comprimidos de Vemlidy recubiertos con película son amarillos, redondos, con "GSI" impreso (o marcado) en una cara del comprimido y "25" en la otra cara del comprimido.

3.2 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

3.2.1 Mecanismo de acción

Tenofovir alafenamida es un profármaco fosfonamidato de tenofovir (análogo de 2' desoxiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamida entra en los hepatocitos primarios por difusión pasiva y mediante los transportadores de captación hepática OATP1B1 y OATP1B3. Tenofovir alafenamida se

hidroliza primeramente para formar tenofovir por la carboxilesterasa 1 en los hepatocitos primarios. El tenofovir intracelular se fosforila posteriormente al metabolito farmacológicamente activo, tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la replicación del VHB mediante su incorporación al ADN viral por la transcriptasa inversa del VHB, lo que produce la terminación de la cadena de ADN.

El tenofovir tiene una actividad que es específica para el virus de la hepatitis B y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2). El tenofovir difosfato es un inhibidor débil de las ADN polimerasas de mamíferos que incluyen la ADN polimerasa γ mitocondrial y no hay evidencia de toxicidad mitocondrial *in vitro* de acuerdo a varios ensayos que incluyen análisis del ADN mitocondrial.

3.2.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de Vemlidy en ayunas en pacientes adultos con hepatitis B crónica, las concentraciones plasmáticas máximas de tenofovir alafenamida se observaron aproximadamente 0,48 horas después de la dosis. De acuerdo a los análisis farmacocinéticos en sujetos con HBC en la población de fase III, las medias en estado estacionario de AUC₀₋₂₄ de tenofovir alafenamida (N = 698) y tenofovir (N = 856) fueron de 0,22 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y 0,32 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, respectivamente. Las C_{máx} en estado estacionario de tenofovir alafenamida y tenofovir fueron de 0,18 y 0,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente. Con relación a las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de Vemlidy con una comida de alto contenido graso resultó en un aumento del 65 % en la exposición a tenofovir alafenamida.

Distribución

La unión de tenofovir alafenamida a las proteínas plasmáticas humanas en las muestras recogidas durante los ensayos clínicos fue de aproximadamente el 80 %. La unión de tenofovir a las proteínas plasmáticas humanas es inferior al 0,7 % y es independiente de la concentración en el intervalo de 0,01-25 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Biotransformación

El metabolismo es la ruta de eliminación principal de tenofovir alafenamida en los seres humanos, suponiendo >80 % de una dosis oral. Los estudios *in vitro* han demostrado que tenofovir alafenamida se metaboliza a tenofovir (metabolito principal) por medio de la carboxilesterasa-1 en los hepatocitos; y por la cathepsina A en las CMSP y los macrófagos. *In vivo*, tenofovir alafenamida se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que es fosforilado al metabolito activo, tenofovir difosfato.

In vitro, tenofovir alafenamida no se metaboliza por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida se metaboliza mínimamente por CYP3A4.

Eliminación

La excreción renal de tenofovir alafenamida intacta es una ruta menor, con <1 % de la dosis eliminada por la orina. Tenofovir alafenamida se elimina principalmente después de la metabolización a tenofovir. Tenofovir alafenamida y tenofovir tienen una mediana de semivida plasmática de 0,51 y 32,37 horas, respectivamente. Tenofovir se elimina del organismo a través de los riñones por filtración glomerular y secreción tubular activa.

Linealidad/no linealidad

Las exposiciones a tenofovir alafenamida son proporcionales a la dosis a lo largo del intervalo de dosis de 8 a 125 mg.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad, sexo y origen étnico

No se han identificado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética en función de la edad o el origen étnico. Las diferencias en la farmacocinética en función del sexo no se consideraron clínicamente relevantes.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, las concentraciones plasmáticas totales de tenofovir alafenamida y tenofovir son inferiores a las observadas en sujetos con función hepática normal. Cuando se retiró la parte unida a proteínas, las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida no unida (libre) en la insuficiencia hepática grave y en la función hepática normal son similares.

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o tenofovir entre sujetos sanos y pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimada >15 pero <30 ml/min) en los estudios de tenofovir alafenamida.

Población pediátrica

Se evaluó la farmacocinética de tenofovir alafenamida y tenofovir en adolescentes infectados por el VIH-1, sin tratamiento previo, que recibieron tenofovir alafenamida (10 mg) administrado con elvitégravir, cobicistat y emtricitabina en forma de comprimido de combinación en dosis fija (E/C/F/TAF; Genvoya). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o tenofovir entre los sujetos adolescentes y adultos infectados por el VIH-1.

3.2.3 Microbiología

Actividad antiviral

La actividad antiviral de tenofovir alafenamida se evaluó en células HepG2 frente a un panel de VHB procedentes de aislados clínicos que representaban los genotipos A-H. Los valores de CE₅₀ (concentración efectiva 50 %) para tenofovir alafenamida oscilaron entre 34,7 y 134,4 nM, con una media global de CE₅₀ de 86,6 nM. La CC₅₀ (concentración de citotoxicidad 50 %) en células HepG2 fue >44.400 nM.

Resistencia

En un análisis agrupado de pacientes recibiendo Vemlidy, se realizó un análisis de secuenciación de cepas de VHB en las dos muestras, la del momento basal y la muestra durante el tratamiento, en los pacientes que o bien presentaron un rebrote virológico hasta la semana 48 (2 visitas consecutivas con ADN de VHB ≥ 69 UI/ml después de haber sido <69 UI/ml, o un incremento superior o igual a 1,0 log₁₀ ADN de VHB desde la cifra mínima), o que tuvieron ADN de VHB ≥ 69 UI/ml en el momento de discontinuación prematura en la semana 24 o tras esta. No se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas a resistencia a Vemlidy en 20 parejas de muestras estudiadas.

Resistencia cruzada

La actividad antiviral de tenofovir alafenamida se evaluó frente a un panel de cepas aisladas de VHB que contienen mutaciones frente a inhibidor nucleos(t)ídico de la transcriptasa inversa en cultivos de

células HépG2. Las cepas de VHB que expresaban las mutaciones rtV173L, rtL180M y rtM204V/I, asociadas con resistencia a la lamivudina, siguieron siendo sensibles a tenofovir alafenamida (cambio <2 veces en CE₅₀). Las cepas de VHB que expresaban las mutaciones rtL180M, rtM204V más rtT184G, rtS202G o rtM250V, asociadas con resistencia al entecavir, siguieron siendo sensibles a tenofovir alafenamida. Las cepas de VHB que expresaban las mutaciones de resistencia rtA181T, rtA181V o rtN236T asociadas a adefovir, siguieron siendo sensibles a tenofovir alafenamida; sin embargo, la cepa de VHB que expresaba rtA181V más rtN236T mostró una sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida (cambio de 3,7 veces en CE₅₀). No se conoce la relevancia clínica de estas mutaciones.

4. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B crónica:

Posología

Adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 35 kg): un comprimido una vez al día.

Interrupción del tratamiento

Se puede contemplar la interrupción del tratamiento en los siguientes casos (ver sección 4.4):

- En pacientes AgHBe positivo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse durante al menos 6-12 meses después de que se confirme la seroconversión de HBe (pérdida del AgHBe y del ADN del VHB con detección de anti-HBe) o hasta la seroconversión de HBs o hasta que haya pérdida de eficacia (ver sección 4.4). Se recomienda la reevaluación periódica después de la interrupción del tratamiento para detectar una recaída virológica.
- En pacientes AgHBe negativo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos hasta la seroconversión de HBs o hasta que haya evidencia de pérdida de eficacia. Cuando el tratamiento se prolongue durante más de 2 años, se recomienda una reevaluación periódica para confirmar que continuar con la terapia seleccionada es adecuado para el paciente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis y han transcurrido menos de 18 horas desde la hora habitual de administración, el paciente debe tomar Vemlidy lo antes posible y luego reanudar su pauta habitual de administración. Si se omite una dosis y han transcurrido más de 18 horas desde la hora habitual de administración, el paciente no debe tomar la dosis omitida sino simplemente reanudar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Vemlidy, debe tomar otro comprimido. Si el paciente vomita más de 1 hora después de tomar Vemlidy, no es necesario que tome otro comprimido.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy en pacientes de 65 años de edad y mayores (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy en adultos o adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con aclaramiento de creatinina estimado (ClCr) ≥ 15 ml/min o en pacientes con ClCr < 15 ml/min que estén recibiendo hemodiálisis.

En los días de hemodiálisis, Vemlidy se debe administrar tras completar el tratamiento de hemodiálisis (ver sección 5.2).

No pueden darse recomendaciones de dosis para pacientes con ClCr < 15 ml/min que no estén recibiendo hemodiálisis (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Vemlidy en niños menores de 12 años de edad, o que pesen < 35 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Administración por vía oral. Vemlidy comprimidos recubiertos con película se debe tomar con alimentos.

5. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimido recubierto.

Los comprimidos de Vemlidy recubiertos con película son amarillos, redondos, con "GSI" impreso (o marcado) en una cara del comprimido y "25" en la otra cara del comprimido.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

7.1 GENERALES

Transmisión del VHB

Se debe advertir a los pacientes que Vemlidy no evita el riesgo de transmisión del VHB a otras personas por contacto sexual o contaminación por sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.

Pacientes con enfermedad hepática descompensada

No existen datos sobre la seguridad y eficacia de Vemlidy en pacientes infectados por el VHB con enfermedad hepática descompensada y que tienen un índice de Child Pugh Turcotte (CPT) >9 (es decir, de clase C). Estos pacientes pueden tener un riesgo mayor de experimentar reacciones adversas hepáticas o renales graves. Por lo tanto, los parámetros hepatobiliares y renales deben ser monitorizados estrechamente en esta población de pacientes.

Exacerbaciones de la hepatitis

Brotos durante el tratamiento

Las exacerbaciones espontáneas de la hepatitis B crónica son relativamente frecuentes y se caracterizan por aumentos transitorios de la alanina-aminotransferasa (ALT) sérica. Tras el inicio del tratamiento antiviral los niveles séricos de ALT sérica pueden aumentar en algunos pacientes. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos incrementos en la ALT sérica generalmente no van acompañados de un aumento en las concentraciones de bilirrubina sérica ni descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras la exacerbación de la hepatitis, y por tanto deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento.

Brotos después de interrumpir el tratamiento

Se ha notificado exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes que han interrumpido el tratamiento de la hepatitis B, por lo general asociada con aumentos en los niveles de ADN del VHB en plasma. En la mayoría de los casos son autolimitadas, pero pueden ocurrir exacerbaciones graves, incluyendo muertes, después de la interrupción del tratamiento de la hepatitis B. La función hepática debe ser monitorizada a intervalos repetidos mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos 6 meses tras la interrupción del tratamiento de la hepatitis B. Si es adecuado, se debe garantizar la reanudación del tratamiento de la hepatitis B.

En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que la exacerbación de la hepatitis postratamiento puede provocar una descompensación hepática. Los brotes hepáticos son especialmente graves, y a veces mortales en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

Insuficiencia renal

Pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min

El uso de Vemlidy una vez al día en pacientes con $\text{ClCr} \geq 15$ ml/min pero <30 ml/min y en pacientes con $\text{ClCr} < 15$ ml/min que estén recibiendo hemodiálisis está basado en datos farmacocinéticos muy limitados y en modelos y simulaciones. No hay datos de seguridad sobre el uso de Vemlidy para el tratamiento de pacientes infectados por el VHB con $\text{ClCr} < 30$ ml/min.

No se recomienda el uso de Vemlidy en pacientes con $\text{ClCr} < 15$ ml/min que no estén recibiendo hemodiálisis.

Nefrotoxicidad

No se puede descartar un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debido a la administración de tenofovir alafenamida.

Pacientes coinfectados por VHB y el virus de la hepatitis C o D

No existen datos sobre la seguridad y eficacia de Vemlidy en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C o D. Se debe seguir la orientación acerca de la administración concomitante para el tratamiento de la hepatitis C.

Coinfección por el virus de la hepatitis B y VIH

A todos los pacientes infectados por VHB cuyo estado de infección por VIH-1 sea desconocido se les debe ofrecer la posibilidad de que les realicen un análisis de anticuerpos de VIH antes de iniciar el tratamiento con Vemlidy. En pacientes coinfectados por VHB y VIH, se debe administrar Vemlidy de forma conjunta con otros antirretrovirales para garantizar que el paciente recibe una pauta adecuada para el tratamiento de VIH.

Administración concomitante con otros medicamentos

No se debe administrar Vemlidy de forma conjunta con productos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil fumarato o adefovir dipivoxil.

No se recomienda la administración concomitante de Vemlidy con ciertos anticonvulsivos (por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicobacterianos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina y rifapentina) o hierba de San Juan, los cuales son inductores de la glicoproteína P (P-gp) y pueden reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.

La administración concomitante de Vemlidy con inhibidores potentes de la P-gp (por ejemplo, itraconazol y ketoconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida. No se recomienda la administración concomitante.

Intolerancia a la lactosa

Vemlidy contiene lactosa monohidrato. En consecuencia, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vemlidy sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe informar a los pacientes que se ha notificado mareo durante el tratamiento con Vemlidy.

7.2 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

No se debe administrar Vemlidy de forma conjunta con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida o adefovir dipivoxil.

Medicamentos que pueden afectar a tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la P-gp y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Se espera que los medicamentos inductores de la P-gp (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) reduzcan las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede ocasionar una pérdida del efecto

terapéutico de Vemlidy. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Vemlidy.

La administración concomitante de Vemlidy con medicamentos que inhiban la P-gp y/o la BCRP puede aumentar la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la P-gp con Vemlidy.

Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3 *in vitro*. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y/o OATP1B3.

Efecto de tenofovir alafenamida sobre otros medicamentos

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vitro*. No es un inhibidor de la CYP3A *in vivo*.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana *in vitro*. Se desconoce si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT.

La información sobre las interacciones farmacológicas de Vemlidy con posibles medicamentos concomitantes se resume en la Tabla 1 a continuación (el aumento está indicado como “↑”, la disminución como “↓”, la ausencia de cambios como “↔”; dosis única como “d.u.”, dos veces al día como “d.v.d.”, una vez al día como “u.v.d.”; y por vía intravenosa con “IV”). Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con tenofovir alafenamida, o son interacciones farmacológicas potenciales que pueden ocurrir con Vemlidy.

Tabla 1: Interacciones entre Vemlidy y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy
ANTICONVULSIVOS		
Carbamazepina (300 mg por vía oral, d.v.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↓ C _{máx.} 0,43 (0,36, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51)	No se recomienda la administración concomitante.
Tenofovir alafenamida ^c (25 mg por vía oral, d.u.)	<i>Tenofovir</i> ↓ C _{máx.} 0,70 (0,65, 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74, 0,81)	
Oxcarbazepina Fenobarbital	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
Fenitoína	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
Midazolam ^d (2,5 mg por vía oral, d.u.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{máx.} 1,02 (0,92, 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04, 1,23)	No se requiere ajustar la dosis de midazolam (administrado por vía oral o IV).
Tenofovir alafenamida ^c (25 mg por vía oral, u.v.d.)		

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy
Midazolam ^d (1 mg IV, d.u.) Tenofovir alafenamida ^e (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{máx.} 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg por vía oral, d.u.) Tenofovir alafenamida ^e (10 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↔ C _{máx.} 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{máx.} 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C _{mín.} 1,01 (0,99, 1,03)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de sertralina.
Sertralina (50 mg por vía oral, d.u.) Tenofovir alafenamida ^e (10 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Sertralina</i> ↔ C _{máx.} 1,14 (0,94, 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77, 1,13)	
ANTIFÚNGICOS		
Itraconazol Ketoconazol	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↑ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina Rifapentina	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
Rifabutina	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VHC		
Sofosbuvir (400 mg por vía oral, u.v.d.)	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de sofosbuvir.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg por vía oral, u.v.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamida^f (25 mg por vía oral, u.v.d.)</p>	<p><i>Ledipasvir</i> ↔ C_{máx.} 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C_{mín.} 1,02 (0,98, 1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C_{máx.} 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09)</p> <p><i>GS-331007^g</i> ↔ C_{máx.} 1,08 (1,05, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C_{mín.} 1,10 (1,07, 1,12)</p> <p><i>Tenofovir alafenamida</i> ↔ C_{máx.} 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{máx.} 1,62 (1,56, 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69, 1,81) ↑ C_{mín.} 1,85 (1,78, 1,92)</p>	<p>No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de ledipasvir/sofosbuvir.</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.)</p>	<p>Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamida</p>	<p>No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de sofosbuvir/velpatasvir.</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA PROTEASA		
<p>Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg por vía oral, u.v.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamida^c (10 mg por vía oral, u.v.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C_{máx.} 1,80 (1,48, 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55, 1,98)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{máx.} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29, 3,67) ↑ C_{mín.} 3,73 (3,54, 3,93)</p> <p><i>Atazanavir</i> ↔ C_{máx.} 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C_{mín.} 1,18 (1,06, 1,31)</p> <p><i>Cobicistat</i> ↔ C_{máx.} 0,96 (0,92, 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00, 1,09) ↑ C_{mín.} 1,35 (1,21, 1,51)</p>	No se recomienda la administración concomitante.
<p>Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamida^c (10 mg por vía oral, d.u.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C_{máx.} 1,77 (1,28, 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55, 2,35)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{máx.} 2,12 (1,86, 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14, 3,20)</p> <p><i>Atazanavir</i> ↔ C_{máx.} 0,98 (0,89, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96, 1,01) ↔ C_{mín.} 1,00 (0,96, 1,04)</p>	No se recomienda la administración concomitante.
<p>Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg por vía oral, u.v.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamida^c (25 mg por vía oral, u.v.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamida</i> ↔ C_{máx.} 0,93 (0,72, 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,19)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{máx.} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C_{mín.} 3,21 (2,90, 3,54)</p> <p><i>Darunavir</i> ↔ C_{máx.} 1,02 (0,96, 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C_{mín.} 0,97 (0,82, 1,15)</p> <p><i>Cobicistat</i> ↔ C_{máx.} 1,06 (1,00, 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03, 1,15) ↔ C_{mín.} 1,11 (0,98, 1,25)</p>	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida ^c (10 mg por vía oral, d.u.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C _{máx.} 1,42 (0,96, 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84, 1,35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{máx.} 2,42 (1,98, 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54, 2,72) <i>Darunavir</i> ↔ C _{máx.} 0,99 (0,91, 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C _{mín.} 1,13 (0,95, 1,34)	No se recomienda la administración concomitante.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida ^c (10 mg por vía oral, d.u.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C _{máx.} 2,19 (1,72, 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17, 1,85) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{máx.} 3,75 (3,19, 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50, 4,96) <i>Lopinavir</i> ↔ C _{máx.} 1,00 (0,95, 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92, 1,09) ↔ C _{mín.} 0,98 (0,85, 1,12)	No se recomienda la administración concomitante.
Tipranavir/ritonavir	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA INTEGRASA		
Dolutegravir (50 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida ^c (10 mg por vía oral, d.u.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C _{máx.} 1,24 (0,88, 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{máx.} 1,10 (0,96, 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47) <i>Dolutegravir</i> ↔ C _{máx.} 1,15 (1,04, 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08) ↔ C _{mín.} 1,05 (0,97, 1,13)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de dolutegravir.
Raltegravir	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Raltegravir	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de raltegravir.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS		
Efavirenz (600 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida ^b (40 mg por vía oral, u.v.d.)	<p><i>Tenofovir alafenamida</i> ↓ C_{máx.} 0,78 (0,58, 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1,02)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↓ C_{máx.} 0,75 (0,67, 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C_{mín.} 0,82 (0,75, 0,89)</p> <p><i>Esperado:</i> ↔ Efavirenz</p>	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de efavirenz.
Nevirapina	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Nevirapina	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de nevirapina.
Rilpivirina (25 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<p><i>Tenofovir alafenamida</i> ↔ C_{máx.} 1,01 (0,84, 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,09)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↔ C_{máx.} 1,13 (1,02, 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C_{mín.} 1,18 (1,13, 1,23)</p> <p><i>Rilpivirina</i> ↔ C_{máx.} 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C_{mín.} 1,13 (1,04, 1,23)</p>	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de rilpivirina.
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DEL CCR5		
Maraviroc	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Maraviroc	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de maraviroc.
COMPLEMENTOS FITOTERAPÉUTICOS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx.} , C _{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Norgestromina</i> ↔ C _{máx.} 1,17 (1,07, 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C _{mín.} 1,16 (1,08, 1,24)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de norgestimato/etinilestradiol.
Etinilestradiol (0,025 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Norgestrel</i> ↔ C _{máx.} 1,10 (1,02, 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01, 1,18) ↔ C _{mín.} 1,11 (1,03, 1,20)	
Tenofovir alafenamida ^c (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Etinilestradiol</i> ↔ C _{máx.} 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C _{mín.} 1,02 (0,93, 1,12)	

a. Todos los estudios de interacciones se realizan en voluntarios sanos.

b. Todos los límites sin efecto son del 70 % - 143 %.

c. Estudio realizado con un comprimido combinado a dosis fija de emtricitabina/tenofovir alafenamida.

d. Un sustrato sensible de la CYP3A4.

e. Estudio realizado con un comprimido combinado a dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida.

f. Estudio realizado con un comprimido combinado a dosis fija de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.

g. El metabolito nucleosídico predominante en circulación de sofosbuvir.

h. Estudio realizado con tenofovir alafenamida 40 mg y emtricitabina 200 mg.

7.3 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Los estudios no clínicos en ratas y perros mostraron los huesos y el riñón como los órganos diana primarios para la toxicidad. La toxicidad ósea fue observada en forma de reducción de la DMO en ratas y perros a unas exposiciones a tenofovir al menos cuatro veces superiores a las esperadas después de la administración de tenofovir alafenamida. Hubo una mínima infiltración de histiocitos presente en el ojo de perros con exposiciones a tenofovir alafenamida y tenofovir aproximadamente 4 y 17 veces superiores, respectivamente, a las esperadas después de la administración de tenofovir alafenamida.

Tenofovir alafenamida no fue mutagénico ni clastogénico en los estudios convencionales de genotoxicidad.

Dado que existe una menor exposición a tenofovir en ratas y ratones después de la administración de tenofovir alafenamida en comparación con tenofovir disoproxil fumarato, los estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-postnatal en ratas fueron realizados solamente con tenofovir disoproxil fumarato. Los estudios convencionales de potencial carcinogénico con tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) y de la reproducción y el desarrollo con tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) o tenofovir alafenamida no mostraron riesgos especiales para los seres humanos. Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, tenofovir disoproxil fumarato redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peri-postnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre. Un estudio de carcinogenicidad a largo plazo por vía oral en ratones mostró una incidencia baja de tumores duodenales, que se consideraron probablemente relacionados con altas concentraciones locales en el tracto gastrointestinal a dosis altas de 600 mg/kg/día. El mecanismo de formación de tumores en ratones y su posible relevancia en seres humanos es desconocido.

7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas. Sin embargo, existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos) que indican que el uso de tenofovir disoproxil fumarato no está asociado con malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

En casos necesarios, se puede considerar el uso de Vemlidy durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si tenofovir alafenamida se excreta en la leche materna. Sin embargo, en estudios con animales se ha demostrado que tenofovir se excreta en la leche. No hay datos suficientes sobre los efectos del tenofovir en recién nacidos/niños lactantes.

No se puede excluir el riesgo en lactantes; por lo tanto, Vemlidy no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de Vemlidy sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de tenofovir alafenamida sobre la fertilidad.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy en pacientes de 65 años de edad y mayores (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy en adultos o adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con aclaramiento de creatinina estimado (CICr) ≥ 15 ml/min o en pacientes con CICr < 15 ml/min que estén recibiendo hemodiálisis.

En los días de hemodiálisis, Vemlidy se debe administrar tras completar el tratamiento de hemodiálisis (ver sección 5.2).

No pueden darse recomendaciones de dosis para pacientes con CICr < 15 ml/min que no estén recibiendo hemodiálisis (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Vemlidy en niños menores de 12 años de edad, o que pesen < 35 kg. No se dispone de datos.

8. ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y seguridad de Vemlidy en pacientes con hepatitis B crónica se basan en datos de 48 semanas de dos estudios aleatorizados, con doble ciego, controlados con tratamiento activo, GS-US-320-0108 ("Estudio 108") y GS-US-320-0110 ("Estudio 110").

En el *Estudio 108*, se aleatorizaron pacientes AgHBe negativo con y sin tratamiento previo y con la función hepática compensada, en una proporción de 2:1, para recibir Vemlidy (25 mg; N = 285) una vez al día o bien tenofovir disoproxil fumarato (300 mg; N = 140) una vez al día. La media de edad fue de 46 años, el 61 % eran varones, el 72 % eran asiáticos, el 25 % eran de raza blanca y el 2 % (8 pacientes) eran negros; un 24 %, 38 % y 31 % tenían genotipo B, C y D del VHB, respectivamente. Un 21 % había recibido tratamiento previo (tratamiento previo con antivirales orales, incluyendo entecavir (N = 41), lamivudina (N = 42), tenofovir disoproxil fumarato (N = 21) u otros (N = 18)). En el momento basal, la media de ADN del VHB en plasma era de 5,8 log₁₀ UI/ml, la media de ALT sérico era de 94 U/l y un 9 % de los pacientes tenían antecedentes de cirrosis.

En el *Estudio 110*, se aleatorizó a pacientes AgHBe positivo con y sin tratamiento previo y con la función hepática compensada, en una proporción de 2:1, para recibir Vemlidy (25 mg; N = 581) una vez al día o bien tenofovir disoproxil fumarato (300 mg; N = 292) una vez al día. La media de edad fue de 38 años, el 64 % eran varones, el 82 % eran asiáticos, el 17 % eran de raza blanca y <1 % (5 pacientes) eran negros. Un 17 %, 52 % y 23 % tenían genotipo B, C y D del VHB, respectivamente. Un 26 % había recibido tratamiento previo (tratamiento previo con fármacos antivirales orales, incluyendo adefovir (N = 42), entecavir (N = 117), lamivudina (N = 84), telbivudina (N = 25), tenofovir disoproxil fumarato (N = 70) u otros (N = 17)). En el momento basal, la media de ADN del VHB en plasma era de 7,6 log₁₀ UI/ml, la media de ALT sérico era de 120 U/l y un 7 % de los pacientes tenían antecedentes de cirrosis.

El parámetro principal de la eficacia en ambos ensayos fue la proporción de pacientes con concentraciones plasmáticas de ADN del VHB inferiores a 29 UI/ml. Vemlidy cumplió el criterio de no inferioridad al alcanzar un ADN del VHB inferior a 29 UI/ml comparado con tenofovir disoproxil fumarato.

Los resultados de tratamiento del *Estudio 108* y del *Estudio 110* hasta la semana 48 están representados en la Tabla 2 y en la Tabla 3. En la Tabla 4 se presentan resultados adicionales hasta la semana 72.

Tabla 2: Parámetros de eficacia sobre el ADN del VHB en la semana 48*

	<i>Estudio 108</i> (AgHBe negativo)		<i>Estudio 110</i> (AgHBe positivo)	
	Vemlidy (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy (N = 581)	TDF (N = 292)
ADN del VHB <29 UI/ml	94 %	93 %	64 %	67 %
Diferencia de tratamiento ^b	1,8 % (IC del 95 % = -3,6 % a 7,2 %)		-3,6 % (IC del 95 % = -9,8 % a 2,6 %)	
ADN del VHB ≥29 UI/ml	2 %	3 %	31 %	30 %
ADN del VHB basal <7 log ₁₀ UI/ml	96 % (221/230)	92 % (107/116)	N/A	N/A
≥7 log ₁₀ UI/ml	85 % (47/55)	96 % (23/24)		
ADN del VHB basal <8 log ₁₀ UI/ml	N/A	N/A	82 % (254/309)	82 % (123/150)
≥8 log ₁₀ UI/ml			43 % (117/272)	51 % (72/142)

	Estudio 108 (AgHBe negativo)		Estudio 110 (AgHBe positivo)	
	Vemlidy (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy (N = 581)	TDF (N = 292)
Sin nucleósidos previos ^c	94 % (212/225)	93 % (102/110)	68 % (302/444)	70 % (156/223)
Con nucleósidos previos	93 % (56/60)	93 % (28/30)	50 % (69/137)	57 % (39/69)
Sin datos virológicos en la semana 48	4 %	4 %	5 %	3 %
Se interrumpió el fármaco del estudio debido a la falta de eficacia	0	0	<1 %	0
Se interrumpió el fármaco del estudio debido a AA o muerte	1 %	1 %	1 %	1 %
Se interrumpió el fármaco del estudio debido a otras razones ^d	2 %	3 %	3 %	2 %
Faltan datos durante la ventana, pero en tratamiento con el fármaco del estudio	<1 %	1 %	<1 %	0

N/A = no aplicable.

TDF = tenofovir disoproxil fumarato.

a. Ausente = análisis fallido.

b. Ajustado por categorías de ADN del VHB basal en plasma y estratos de estado del tratamiento antiviral oral.

c. Los sujetos sin tratamiento previo recibieron <12 semanas de tratamiento antiviral oral con cualquier análogo de nucleósidos o nucleótidos, entre ellos tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamida.

d. Incluye a pacientes que suspendieron el tratamiento por razones distintas de un AA (acontecimiento adverso), muerte o falta o pérdida de eficacia, por ejemplo, retirada del consentimiento, pérdidas de seguimiento, etc.

Tabla 3: Parámetros de eficacia adicionales en la semana 48^a

	Estudio 108 (AgHBe negativo)		Estudio 110 (AgHBe positivo)	
	Vemlidy (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy (N = 581)	TDF (N = 292)
ALT				
ALT normalizada (laboratorio central) ^b	83 %	75 %	72 %	67 %
ALT normalizada (AASLD) ^c	50 %	32 %	45 %	36 %
Serología				
Pérdida/seroconversión de AgHBe ^d	N/A	N/A	14 %/10 %	12 %/8 %
Pérdida/seroconversión de AgHBs	0/0	0/0	1 %/1 %	<1 %/0

N/A = no aplicable.

TDF = tenofovir disoproxil fumarato.

a. Ausente = análisis fallido.

b. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima del límite superior de la normalidad (LSN) del intervalo del laboratorio central en el momento basal. Los LSN del laboratorio central para la ALT son los siguientes: ≤43 U/l para varones de 18 a <69 años y ≤35 U/l para varones ≥69 años; ≤34 U/l para mujeres de 18 a <69 años y ≤32 U/l para mujeres ≥69 años.

c. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima de los criterios de LSN de la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) en el momento basal. Los criterios de LSN de la AASLD para la ALT son los siguientes: ≤30 U/l para los varones y ≤19 U/l para las mujeres.

d. La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes con antígeno positivo y anticuerpos negativos o ausentes en el momento basal.

Experiencia más allá de las 48 semanas en el Estudio 108 y en el Estudio 110

En la semana 72, la supresión viral, así como las respuestas bioquímicas y serológicas, se mantuvieron con el tratamiento continuado con tenofovir alafenamida (ver Tabla 4). No se recogieron datos serológicos en el momento de la semana 72.

Tabla 4: ADN del VHB y parámetros adicionales de eficacia en la semana 72^a

	<i>Estudio 108 (AgHBe negativo)</i>		<i>Estudio 110 (AgHBe positivo)</i>	
	Vemlidy (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy (N = 581)	TDF (N = 292)
ADN del VHB < 29 IU/ml	93 %	92 %	72 %	72 %
ADN del VHB basal <7 log ₁₀ UI/ml ≥7 log ₁₀ UI/ml	93 % (215/230) 89 % (49/55)	91 % (106/116) 96 % (23/24)	N/A	N/A
ADN del VHB basal <8 log ₁₀ UI/ml ≥8 log ₁₀ UI/ml	N/A	N/A	86 % (265/309) 56 % (151/272)	83 % (124/150) 61 % (86/142)
Sin nucleósidos previos^b	93 % (210/225)	93 % (102/110)	75 % (332/444)	73 % (163/223)
Con nucleósidos previos	90 % (54/60)	90 % (27/30)	61 % (84/137)	68 % (47/69)
ALT				
ALT normalizada (lab. central) ^c	83 %	77 %	73 %	65 %
ALT normalizada (AASLD) ^d	50 %	40 %	49 %	39 %

N/A = no aplicable.

TDF = tenofovir disoproxil fumarato.

a. Ausente = análisis fallido.

b. Los sujetos sin tratamiento previo recibieron <12 semanas de tratamiento antiviral oral con cualquier análogo de nucleósidos o nucleótidos, entre ellos tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamida.

c. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima del límite superior de la normalidad (LSN) del intervalo del laboratorio central en el momento basal. Los LSN del laboratorio central para la ALT son los siguientes: ≤43 U/l para varones de 18 a <69 años y ≤35 U/l para varones ≥69 años; ≤34 U/l para mujeres de 18 a <69 años y ≤32 U/l para mujeres ≥69 años.

d. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima de los criterios de LSN de la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD; >30 U/l en hombres y >19 U/l en mujeres) en el momento basal.

Cambios en las medidas de la densidad mineral ósea

En ambos estudios, tenofovir alafenamida se asoció con disminuciones porcentuales en la densidad mineral ósea (DMO; determinada por análisis de absorciometría de rayos x de energía dual [DEXA] de la cadera y de la columna lumbar) más pequeñas que con tenofovir disoproxil fumarato tras 72 semanas de tratamiento.

Cambios en las medidas de la función renal

En ambos estudios, tenofovir alafenamida se asoció con cambios en los parámetros de seguridad renal (reducciones más pequeñas en el CICr estimado mediante Cockcroft-Gault y aumentos porcentuales más pequeños en la proporción de proteinuria frente a creatinina y de albuminuria frente a creatinina) más pequeños que con tenofovir disoproxil fumarato tras 72 semanas de tratamiento (ver también la sección 7.1).

9. REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos de seguridad procedentes del análisis realizado hasta la semana 72 (mediana de duración de la exposición de 88 semanas), de 2 estudios de fase III en los cuales 866 pacientes infectados por VHB recibieron 25 mg de tenofovir alafenamida una vez al día. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefalea (11 %), náuseas (6 %) y fatiga (6 %).

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con tenofovir alafenamida en pacientes con hepatitis B crónica (Tabla 5). Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clase de órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 5: Reacciones adversas medicamentosas identificadas con tenofovir alafenamida

<i>Sistema de clasificación de órganos</i>	
Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes	Fatiga
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes	Erupción cutánea, prurito
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Frecuentes	Aumento de la ALT
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuentes	Artralgia

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR SA, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com ó llamando al teléfono 0800 220 2273.

10. SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 9).

El tratamiento de la sobredosis de Vemlidy consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente.

Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54 %. Se desconoce si tenofovir puede eliminarse mediante diálisis peritoneal.

11. PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

El frasco contiene un gel desecante para protegerlo de la humedad.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura ambiente hasta 30°C.
Conservar en su envase original. Proteger de la humedad. Mantener el frasco bien cerrado.

© 2017 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

AR-MAY17-EU-JAN17 (v1.0)

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”
“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Elaborado en: Patheon Inc, Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá.

Acondicionamiento secundario: Gador S.A., Darwin 429, C.A.B.A., Argentina.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fecha de última revisión: __/__/__


GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973


Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

VEMLIDY®

**TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg (equiv. a 28,04 mg de TENOFOVIR
ALAFENAMIDA FUMARATO)**

30 Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir alafenamida (equivalente a 28,04 mg de tenofovir alafenamida fumarato) 25 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscaramelosa sódica,
Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico*, Dióxido de titanio*, Polietilenglicol*, Talco*,
Óxido de hierro amarillo (CI N°77492)*.....c.s.

* Se refiere a los componentes del Opadry II amarillo 85F120028.

Este medicamento contiene lactosa monohidrato.

POSOLOGÍA: según prescripción médica.

LOTE:

VENCIMIENTO:

CONSERVACIÓN: Mantener a temperatura ambiente hasta 30°C.

Conservar en su envase original. Proteger de la humedad. Mantener el frasco bien cerrado.

El frasco contiene un gel desecante para protegerlo de la humedad.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Elaborado en: Elaborado en: Patheon Inc, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá.

Acondicionamiento secundario: Gador S.A., Darwin 429, C.A.B.A., Argentina.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

E.M.A.M.S. Certificado N°

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat

GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973


anmat

Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia


anmat

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

VEMLIDY®

**TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg (equiv. a 28,04 mg de TENOFOVIR
ALAFENAMIDA FUMARATO)**

30 Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir, alafenamida (equivalente a 28,04 mg de tenofovir alafenamida fumarato).25 mg
Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscaramelosa sódica,
Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico*, Dióxido de titanio*, Polietilenglicol*, Talco*,
Óxido de hierro amarillo (CI N°77492)*.....c.s.

* Se refiere a los componentes del Opadry II amarillo 85F120028.

Este medicamento contiene lactosa monohidrato.

Averigüe cuáles son los medicamentos que no deben administrarse con Vemlidy®

POSOLOGÍA: según prescripción médica.

LOTE:

VENCIMIENTO:

CONSERVACIÓN: Mantener a temperatura ambiente hasta 30°C.

Conservar en su envase original. Proteger de la humedad. Mantener el frasco bien cerrado.

El frasco contiene un gel desecante para protegerlo de la humedad.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Elaborado en: Elaborado en: Patheon Inc, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá.

Acondicionamiento secundario: Gador S.A., Darwin 429, C.A.B.A., Argentina.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A. C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Sa

CHIALE Carlos Alberto
in 4495 Carlos Alberto
CUIT 20120911113



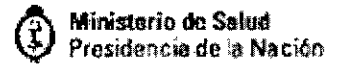
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973



Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia



o N°



13 de diciembre de 2017

DISPOSICIÓN N° 12612

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58539

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000165-17-7

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
TENOFIVIR ALAFENAMIDA 25 mg COMO TENOFIVIR ALAFENAMIDA FUMARATO 28,04 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	649400

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Buenos Aires, 12 DE DICIEMBRE DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 12612

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58539

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: GILEAD SCIENCES, INC.

Representante en el país: GADOR SA

N° de Legajo de la empresa: 6073

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VEMLIDY

Nombre Genérico (IFA/s): TENOFOVIR ALAFENAMIDA

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg COMO TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO 28,04 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 94,96 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 60 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 14 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 3,2 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,56 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,62 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,3 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,32 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA + DESECANTE

Contenido por envase primario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por envase secundario: UN FRASCO CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Y GEL DESECANTE

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL. PROTEGER DE LA HUMEDAD. MANTENER EL FRASCO BIEN CERRADO.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

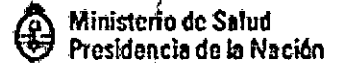
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Código ATC: J05AF13

Acción terapéutica: Antivirales de uso sistémico, nucleósidos y nucleótidos inhibidores de transcriptasa reversa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Vemlidy está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 35 kg).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON INC.	2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA, ONTARIO.		CANADÁ (CANADÁ)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON INC.	2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA, ONTARIO.		CANADÁ (CANADÁ)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

d) Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

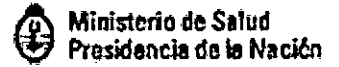
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	1256-16	DARWIN 429	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: CANADÁ (CANADÁ)

País de origen: CANADÁ (CANADÁ)

País de procedencia del producto: CANADÁ (CANADÁ) - ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA) - IRLANDA (IRLANDA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000165-17-7



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA