



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-35970546-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-35970546-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR SA representante en Argentina de GILEAD SCIENCES, INC solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VEMLIDY / TENOFOVIR ALAFENAMIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TENOFOVIR ALAFENAMIDA (COMO TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO 28,04 mg) 25 mg; aprobada por Certificado N° 58539.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GADOR SA representante en Argentina de GILEAD SCIENCES, INC propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VEMLIDY / TENOFOVIR ALAFENAMIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TENOFOVIR ALAFENAMIDA (COMO TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO 28,04 mg) 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-07682715-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-07682773-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58539, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-35970546-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2022.02.23 11:56:51 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.02.23 11:56:56 -03:00

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

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense  
Comprimidos recubiertos

## 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  $\gamma$  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 tenofovir alafenamida 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 hepatitis B crónica en la población de fase III, las medias en estado estacionario de AUC<sub>0-24</sub> 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<sub>máx.</sub> 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 tenofovir alafenamida 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 estudios 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 catépsina A en las células mononucleares de sangre periférica 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 (CICr estimada >15 pero <30 ml/min) en los estudios de tenofovir alafenamida (Tabla 1).

Las exposiciones al tenofovir en los sujetos con ERT (depuración de creatinina estimada <15 ml/min) sometidos a hemodiálisis crónica que recibieron tenofovir alafenamida (N = 5) fueron sustancialmente más altas que en los sujetos con función renal normal (Tabla 1). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética del tenofovir alafenamida en los pacientes con ERT sometidos a hemodiálisis crónica, en comparación con aquellos que tienen una función renal normal.

**Tabla 1: Farmacocinética del tenofovir alafenamida y su metabolito tenofovir en sujetos con insuficiencia renal en comparación con los sujetos con función renal normal**

Depuración de creatinina <sup>a</sup>	AUC (mcg•hora por ml) Media (CV %)		
	Función renal normal ≥90 ml por minuto (N = 13) <sup>b</sup>	Insuficiencia renal grave 15-29 ml por minuto (N = 14) <sup>b</sup>	ERT con hemodiálisis <15 ml por minuto (N = 5) <sup>c</sup>
Tenofovir alafenamida	0,27 (49,2) <sup>d</sup>	0,51 (47,3) <sup>d</sup>	0,30 (26,7) <sup>e</sup>
Tenofovir	0,34 (27,2) <sup>d</sup>	2,07 (47,1) <sup>d</sup>	18,8 (30,4) <sup>f</sup>

CV = coeficiente de variación.

- Mediante el método de Cockcroft-Gault.
- La farmacocinética se evaluó con una dosis única de TAF 25 mg en sujetos con función renal normal y en sujetos con insuficiencia renal grave en el estudio GS-US-120-0108.
- La farmacocinética se evaluó antes de la hemodiálisis tras la administración de dosis múltiples de TAF 25 mg en 5 sujetos infectados por el VHB en el estudio GS-US-320-4035. Estos sujetos tenían una mediana basal de TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault de 7,2 ml/min (intervalo: 4,8 a 12,0).
- AUC<sub>inf</sub>.
- AUC<sub>últ</sub>.
- AUC<sub>0-∞</sub>.

### *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 elvitegravir, 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 CE<sub>50</sub> (concentración efectiva 50 %) para tenofovir alafenamida oscilaron entre 34,7 y 134,4 nM, con una media global de CE<sub>50</sub> de 86,6 nM. La CC<sub>50</sub> (concentración de citotoxicidad 50 %) en células HepG2 fue >44.400 nM.

#### Resistencia

En los pacientes que recibieron tenofovir alafenamida, 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 (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 log<sub>10</sub> ADN de VHB desde la cifra mínima), o pacientes con ADN de VHB ≥69 UI/ml en la semana 48 o en la semana 96, o el momento de discontinuación prematura en la semana 24 o tras esta.

En un análisis combinado de los pacientes que recibieron tenofovir alafenamida en el *Estudio 108* y el *Estudio 110* en la semana 48 (N = 20) y la semana 96 (N = 72), no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas a resistencia al tenofovir alafenamida en estas muestras aisladas (análisis genotípicos y fenotípicos).

En los pacientes con supresión viral que recibieron tenofovir alafenamida tras cambiar el tratamiento con tenofovir disoproxil en el *Estudio 4018*, ningún paciente presentó elevación transitoria de la viremia (una visita con valores de ADN del VHB  $\geq 69$  UI/ml), rebrote virológico o viremia persistente durante el tratamiento, y 0 de 243 (0,0 %) pacientes reunían las condiciones para el análisis de resistencia hasta las 48 semanas del tratamiento con tenofovir alafenamida.

#### *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 HepG2. 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  $CE_{50}$ ). 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  $CE_{50}$ ). 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 del 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 (CICr)  $\geq 15$  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.

#### 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

Existen datos limitados 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 ClCr  $\geq 15$  ml/min y  $< 30$  ml/min está basado en los datos provisionales de la semana 24 sobre la eficacia y seguridad de cambiar otro esquema antiviral por el tratamiento con tenofovir alafenamida en un estudio clínico abierto que se encuentra en curso donde participan pacientes con infección crónica por el VHB que presentan supresión viral (ver las secciones 4.8 y 5.1). Se cuenta con datos muy limitados sobre la seguridad y eficacia de Vemlidy en pacientes infectados por el VHB con ClCr  $< 15$  ml/min sometidos a hemodiálisis crónica (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

No se recomienda el uso de Vemlidy en pacientes con 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.

Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Vemlidy o al iniciarlo, así como supervisarla durante el tratamiento en todos los pacientes según corresponda desde el punto de vista clínico. En los pacientes que presenten disminuciones clínicamente significativas en la función renal o indicios de tubulopatía renal proximal, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Vemlidy.

### 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 medicinales que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil 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. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; es decir, esencialmente “exento de sodio”.

### 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 tenofovir alafenamida.

## **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, 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 tenofovir alafenamida 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 tenofovir alafenamida.

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 ni un inductor 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 2 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 2: Interacciones entre Vemlidy y otros medicamentos**

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. <sup>a,b</sup> Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C <sub>máx.</sub> , C <sub>mín.</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy
<b>ANTICONVULSIVOS</b>		
Carbamazepina (300 mg por vía oral, d.v.d.)  Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (25 mg por vía oral, d.u.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↓ C <sub>máx.</sub> 0,43 (0,36, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51)  <i>Tenofovir</i> ↓ C <sub>máx.</sub> 0,70 (0,65, 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74, 0,81)	No se recomienda la administración concomitante.
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 <sup>d</sup> (2,5 mg por vía oral, d.u.)  Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C <sub>máx.</sub> 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).
Midazolam <sup>d</sup> (1 mg IV, d.u.)  Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C <sub>máx.</sub> 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
Sertralina (50 mg por vía oral, d.u.)  Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (10 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↔ C <sub>máx.</sub> 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03)  <i>Tenofovir</i> ↔ C <sub>máx.</sub> 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C <sub>mín.</sub> 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 <sup>c</sup> (10 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Sertralina</i> ↔ C <sub>máx.</sub> 1,14 (0,94, 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77, 1,13)	

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

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. <sup>a,b</sup> Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C <sub>máx.</sub> , C <sub>mín.</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg<sup>l</sup> por vía oral u.v.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamida<sup>f</sup> (25 mg por vía oral, u.v.d.)</p>	<p>Sofosbuvir ↔ C<sub>máx</sub> 0,95 (0,86, 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,06)</p> <p>GS-331007<sup>g</sup> ↔ C<sub>máx</sub> 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01, 1,06)</p> <p><i>Velpatasvir</i> ↔ C<sub>máx</sub> 1,05 (0,96, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,07) ↔ C<sub>mín</sub> 1,01 (0,95, 1,09)</p> <p><i>Voxilaprevir</i> ↔ C<sub>máx</sub> 0,96 (0,84, 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84, 1,05) ↔ C<sub>mín</sub> 1,02 (0,92, 1,12)</p> <p><i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C<sub>máx</sub> 1,32 (1,17, 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43, 1,61)</p>	<p>No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir.</p>

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

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



<b>Medicamento por áreas terapéuticas</b>	<b>Efectos sobre las concentraciones del medicamento.<sup>a,b</sup> Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C<sub>máx.</sub>, C<sub>mín.</sub></b>	<b>Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy</b>
<b>ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS</b>		
Efavirenz (600 mg por vía oral, u.v.d.)  Tenofovir alafenamida <sup>h</sup> (40 mg por vía oral, u.v.d.)	<p><i>Tenofovir alafenamida</i> ↓ C<sub>máx.</sub> 0,78 (0,58, 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1,02)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↓ C<sub>máx.</sub> 0,75 (0,67, 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C<sub>mín.</sub> 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<sub>máx.</sub> 1,01 (0,84, 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,09)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↔ C<sub>máx.</sub> 1,13 (1,02, 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C<sub>mín.</sub> 1,18 (1,13, 1,23)</p> <p><i>Rilpivirina</i> ↔ C<sub>máx.</sub> 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C<sub>mín.</sub> 1,13 (1,04, 1,23)</p>	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de rilpivirina.
<b>ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DEL CCR5</b>		
Maraviroc	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Maraviroc	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de maraviroc.
<b>COMPLEMENTOS FITOTERAPÉUTICOS</b>		
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. <sup>a,b</sup> Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C <sub>máx.</sub> , C <sub>mín.</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
Norgestimato (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg por vía oral, u.v.d.)  Etinilestradiol (0,025 mg por vía oral, u.v.d.)  Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Norgestromina</i> ↔ C <sub>máx.</sub> 1,17 (1,07, 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C <sub>mín.</sub> 1,16 (1,08, 1,24)  <i>Norgestrel</i> ↔ C <sub>máx.</sub> 1,10 (1,02, 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01, 1,18) ↔ C <sub>mín.</sub> 1,11 (1,03, 1,20)  <i>Etinilestradiol</i> ↔ C <sub>máx.</sub> 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C <sub>mín.</sub> 1,02 (0,93, 1,12)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de norgestimato/etinilestradiol.

- 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.
- i. Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC

### 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, los estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-postnatal en ratas fueron realizados solamente con tenofovir disoproxil. Los estudios convencionales de potencial carcinogénico con tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) y toxicidad para 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 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 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 tenofovir alafenamida 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 recién nacidos/niños lactantes; por lo tanto, tenofovir alafenamida no debe utilizarse durante la lactancia.

### Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de tenofovir alafenamida 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 (ClCr)  $\geq 15$  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.

## 8. ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y seguridad de tenofovir alafenamida en pacientes con hepatitis B crónica se basan en datos de 48 y 96 semanas de dos estudios aleatorizados, con doble ciego, controlados con tratamiento activo: el *Estudio 108* y el *Estudio 110*. La seguridad de tenofovir alafenamida también está respaldada por los datos agrupados de los pacientes de los estudios *108* y *110* que permanecieron con tratamiento ciego desde la semana 96 hasta la semana 144 y adicionalmente de los pacientes de la fase abierta de los estudios *108* y *110* desde la semana 96 hasta la semana 144 (N = 360 permanecieron con tenofovir alafenamida; N = 180 cambiaron desde tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamida en la semana 96).

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 tenofovir alafenamida (25 mg; N = 285) una vez al día o bien tenofovir disoproxil (245 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 (N = 21) u otros (N = 18)). En el momento basal, la media de ADN del VHB en plasma era de 5,8 log<sub>10</sub> UI/ml, la media de ALT sérica 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 tenofovir alafenamida (25 mg; N = 581) una vez al día o bien tenofovir disoproxil (245 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 (N = 70) u otros (N = 17)). En el momento basal, la media de ADN del VHB en plasma era de 7,6 log<sub>10</sub> UI/ml, la media de ALT sérica era de 120 U/l y un 7 % de los pacientes tenían antecedentes de cirrosis.

El parámetro principal de la eficacia en ambos estudios fue la proporción de pacientes con concentraciones plasmáticas de ADN del VHB inferiores a 29 UI/ml en la semana 48. El tenofovir alafenamida cumplió el criterio de no inferioridad al alcanzar un ADN del VHB inferior a 29 UI/ml comparado con tenofovir disoproxil.

Los resultados de tratamiento del *Estudio 108* y del *Estudio 110* hasta la semana 48 están representados en la Tabla 3 y en la Tabla 4.

**Tabla 3: Parámetros de eficacia sobre el ADN del VHB en la semana 48<sup>a</sup>**

	<i>Estudio 108</i> (AgHBe negativo)		<i>Estudio 110</i> (AgHBe positivo)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
<b>ADN del VHB &lt;29 UI/ml</b>	94 %	93 %	64 %	67 %
Diferencia de tratamiento <sup>b</sup>	1,8 % (IC del 95 % = -3,6 % a 7,2 %)		-3,6 % (IC del 95 % = -9,8 % a 2,6 %)	
<b>ADN del VHB ≥29 UI/ml</b>	2 %	3 %	31 %	30 %
<b>ADN del VHB basal</b> <7 log <sub>10</sub> UI/ml ≥7 log <sub>10</sub> UI/ml	96 % (221/230) 85 % (47/55)	92 % (107/116) 96 % (23/24)	N/A	N/A
<b>ADN del VHB basal</b> <8 log <sub>10</sub> UI/ml ≥8 log <sub>10</sub> UI/ml	N/A	N/A	82 % (254/309) 43 % (117/272)	82 % (123/150) 51 % (72/142)
Sin nucleósidos previos <sup>c</sup> Con nucleósidos previos	94 % (212/225) 93 % (56/60)	93 % (102/110) 93 % (28/30)	68 % (302/444) 50 % (69/137)	70 % (156/223) 57 % (39/69)
<b>Sin datos virológicos en la semana 48</b>	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 <sup>d</sup>	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.

TAF = tenofovir alafenamida.

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 o tenofovir alafenamida.

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

**Tabla 4: Parámetros de eficacia adicionales en la semana 48<sup>a</sup>**

	<i>Estudio 108 (AgHBe negativo)</i>		<i>Estudio 110 (AgHBe positivo)</i>	
	<b>TAF</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>TAF</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>ALT</b>				
ALT normalizada (laboratorio central) <sup>b</sup>	83 %	75 %	72 %	67 %
ALT normalizada (AASLD) <sup>c</sup>	50 %	32 %	45 %	36 %
<b>Serología</b>				
Pérdida/seroconversión de AgHBe <sup>d</sup>	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.

TAF = tenofovir alafenamida.

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 2016 dispuestos por la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) (>30 U/l en varones y >19 U/l en mujeres) en el momento basal.

d. La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes con antígeno (AgHBe) positivo y anticuerpos negativos (AcHBe) 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 96, la supresión viral, así como las respuestas bioquímicas y serológicas, se mantuvieron con el tratamiento continuado con tenofovir alafenamida (ver Tabla 5).

**Tabla 5: ADN del VHB y parámetros adicionales de eficacia en la semana 96<sup>a</sup>**

	<i>Estudio 108 (AgHBe negativo)</i>		<i>Estudio 110 (AgHBe positivo)</i>	
	<b>TAF</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>TAF</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>ADN del VHB &lt;29 UI/ml</b>	90 %	91 %	73 %	75 %
<b>ADN del VHB basal</b>				
<7 log <sub>10</sub> UI/ml	90 % (207/230)	91 % (105/116)	N/A	N/A
≥7 log <sub>10</sub> UI/ml	91 % (50/55)	92 % (22/24)		
<b>ADN del VHB basal</b>				
<8 log <sub>10</sub> UI/ml	N/A	N/A	84 % (260/309)	81 % (121/150)
≥8 log <sub>10</sub> UI/ml			60 % (163/272)	68 % (97/142)
Sin nucleósidos previos <sup>b</sup>	90 % (203/225)	92 % (101/110)	75 % (331/444)	75 % (168/223)
Con nucleósidos previos	90 % (54/60)	87 % (26/30)	67 % (92/137)	72 % (50/69)
<b>ALT</b>				
ALT normalizada (lab. central) <sup>c</sup>	81 %	71 %	75 %	68 %
ALT normalizada (AASLD) <sup>d</sup>	50 %	40 %	52 %	42 %
<b>Serología</b>				
Pérdida/seroconversión de AgHBe <sup>e</sup>	N/A	N/A	22 % / 18 %	18 % / 12 %
Pérdida/seroconversión de AgHBs	<1 % / <1 %	0 / 0	1 % / 1 %	1 % / 0

N/A = no aplicable.

TDF = tenofovir disoproxil.

TAF = tenofovir alafenamida

- 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 o tenofovir alafenamida.
- c. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT LSN del intervalo del laboratorio central en el momento basal. Los LSN del laboratorio central para la ALT son los siguientes:  $\leq 43$  U/l para varones de 18 a <69 años y  $\leq 35$  U/l para varones  $\geq 69$  años;  $\leq 34$  U/l para mujeres de 18 a <69 años y  $\leq 32$  U/l para mujeres  $\geq 69$  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 2016 dispuestos por la AASLD ( $>30$  U/l en hombres y  $>19$  U/l en mujeres) en el momento basal.
- e. La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes con antígeno (AgHBe) positivo y anticuerpos (AcHBe) negativos o ausentes en el momento basal.

#### *Cambios en las medidas de la densidad mineral ósea en el Estudio 108 y el Estudio 110*

En ambos estudios, tenofovir alafenamida se asoció con menores 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 tras 96 semanas de tratamiento.

En los pacientes que permanecieron con tratamiento ciego más allá de la semana 96, el cambio porcentual medio en la DMO en cada grupo en la semana 144 fue similar al de la semana 96. En la fase abierta de ambos estudios, el cambio porcentual medio en la DMO desde la semana 96 hasta la semana 144 en los pacientes que permanecieron con tenofovir alafenamida fue de +0,4 % en la columna lumbar y de -0,3 % en la cadera total, en comparación con +2,0 % en la columna lumbar y +0,9 % en la cadera total en aquellos que cambiaron de tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamida en la semana 96.

#### *Cambios en las medidas de la función renal en el Estudio 108 y el Estudio 110*

En ambos estudios, tenofovir alafenamida se asoció con cambios en los parámetros de seguridad renal (la mediana de las reducciones más pequeñas en el ClCr estimado mediante Cockcroft-Gault y la mediana de los aumentos porcentuales más pequeños en la proporción de proteína de unión al retinol en orina frente a creatinina y de  $\beta$ -2-microglobulina en orina frente a creatinina) que con tenofovir disoproxil tras 96 semanas de tratamiento (ver también la sección 7.1).

En los pacientes que permanecieron con tratamiento ciego más allá de la semana 96 en los Estudios 108 y 110, el cambio con respecto al momento basal en los valores de los parámetros analíticos renales en cada grupo en la semana 144 fue similar al cambio de la semana 96. En la fase abierta de los Estudios 108 y 110, el cambio medio (DE) en la creatinina sérica desde la semana 96 hasta la semana 144 fue de +0,002 (0,0924) mg/dl en aquellos que permanecieron con tenofovir alafenamida, en comparación con -0,018 (0,0691) mg/dl en aquellos que cambiaron de tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamida en la semana 96. En la fase abierta, la mediana de cambio en la TFGe desde la semana 96 hasta la semana 144 fue de -1,2 ml/minuto en los pacientes que permanecieron con tenofovir alafenamida, en comparación con +4,2 ml/minuto en los pacientes que cambiaron de tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamida en la semana 96.

#### *Cambios en las pruebas lipídicas de laboratorio en el Estudio 108 y el Estudio 110*

Con respecto a los pacientes que cambiaron su tratamiento por tenofovir alafenamida abierto en la semana 96, en la Tabla 6 se presentan los cambios respecto de la situación basal doble ciego en los valores de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y cociente colesterol total/HDL correspondientes a los pacientes aleatorizados inicialmente al tenofovir alafenamida y al tenofovir disoproxil en la semana 96 y la semana 144.

**Tabla 6: Mediana de los cambios respecto de la situación basal doble ciego en las pruebas lipídicas de laboratorio de las semanas 96 y 144 para los pacientes que cambiaron al tenofovir alafenamida abierto en la semana 96**

	TAF-TAF (N = 360)		
	Situación basal doble ciego	Semana 96	Semana 144
	Mediana (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediana del cambio (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediana del cambio (Q1; Q3) (mg/dl)
Colesterol total (en ayunas)	185 (166; 210)	0 (-18; 17)	0 (-16; 18)
Colesterol HDL (en ayunas)	59 (49; 72)	-5 (-12; 1) <sup>a</sup>	-5 (-12; 2) <sup>b</sup>
Colesterol LDL (en ayunas)	113 (95; 137)	6 (-8; 21) <sup>a</sup>	8 (-6; 24) <sup>b</sup>
Triglicéridos (en ayunas)	87 (67; 122)	8 (-12; 28) <sup>a</sup>	11 (-11; 40) <sup>b</sup>
Cociente colesterol total/HDL	3,1 (2,6; 3,9)	0,2 (0,0; 0,6) <sup>a</sup>	0,3 (0,0; 0,7) <sup>b</sup>
	TDF-TAF (N = 180)		
	Situación basal doble ciego	Semana 96	Semana 144
	Mediana (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediana del cambio (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediana del cambio (Q1; Q3) (mg/dl)
Colesterol total (en ayunas)	189 (163; 215)	-23 (-40; -1) <sup>a</sup>	1 (-17; 20)
Colesterol HDL (en ayunas)	61 (49; 72)	-12 (-19; -3) <sup>a</sup>	-8 (-15; -1) <sup>b</sup>
Colesterol LDL (en ayunas)	120 (95; 140)	-7 (-25; 8) <sup>a</sup>	9 (-5; 26) <sup>b</sup>
Triglicéridos (en ayunas)	89 (69; 114)	-11 (-31; 11) <sup>a</sup>	14 (-10; 43) <sup>b</sup>
Cociente colesterol total/HDL	3,1 (2,5; 3,7)	0,2 (-0,1; 0,7) <sup>a</sup>	0,4 (0,0; 1,0) <sup>b</sup>

TAF = tenofovir alafenamida.

TDF = tenofovir disoproxil.

- a. Se calculó el valor de  $p$  para el cambio respecto de la situación basal doble ciego en la semana 96, derivado de una prueba de rangos con signo de Wilcoxon, y fue estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ).
- b. Se calculó el valor de  $p$  para el cambio respecto de la situación basal doble ciego en la semana 144, derivado de una prueba de rangos con signo de Wilcoxon, y fue estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ).

#### *Pacientes adultos con supresión viral en el Estudio 4018*

La eficacia y seguridad del tenofovir alafenamida en adultos con hepatitis B crónica que presentan supresión viral se basa en los datos obtenidos hasta la semana 48 en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo que se encuentra en curso: *Estudio 4018*.



En el *Estudio 4018*, se inscribieron adultos con hepatitis B crónica que presentaban supresión viral (N = 488) y que habían mantenido un tratamiento previo con 245 mg de tenofovir disoproxil una vez al día durante al menos 12 meses, con valores de ADN del VHB < límite inferior de cuantificación (LLOQ) según la evaluación del laboratorio local durante al menos 12 semanas antes de la selección y valores de ADN del VHB <20 UI/ml en la selección. Los pacientes se estratificaron según su estado respecto del AgHBe (AgHBe-positivos o AgHBe-negativos) y su edad ( $\geq 50$  o  $< 50$  años), y fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para cambiar al tratamiento con 25 mg de tenofovir alafenamida (N = 243) o para continuar el tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxil una vez al día (N = 245). La media etaria era de 51 años (el 22 % tenía  $\geq 60$  años), el 71 % era de sexo masculino, el 82 % era de raza asiática, el 14 % era de raza blanca y el 68 % era AgHBe-negativo. En la situación basal, la mediana de la duración del tratamiento previo con tenofovir disoproxil era de 220 y 224 semanas en el grupo de tenofovir alafenamida y el grupo de tenofovir disoproxil, respectivamente. El tratamiento previo con antivirales también incluía interferón (N = 63), lamivudina (N = 191), adefovir dipivoxil (N = 185), entecavir (N = 99), telbivudina (N = 48) u otro (N = 23). En la situación basal, la media de la ALT sérica era de 27 U/l, la mediana de la TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault era de 90,5 ml/min; el 16 % de los pacientes tenía antecedentes de cirrosis.

El parámetro principal de la eficacia fue la proporción de pacientes con niveles plasmáticos de ADN del VHB  $\geq 20$  UI/ml en la semana 48 (determinada mediante el algoritmo de instantáneas modificado por la Administración de Alimentos y Medicamentos [*Food and Drug Administration, FDA*] de los EE. UU.). Los parámetros adicionales de la eficacia incluyeron la proporción de pacientes con niveles de ADN del VHB <20 UI/ml, valores normales de ALT y normalización de la ALT, pérdida y seroconversión de AgHBs, y pérdida y seroconversión de AgHBe. El tenofovir alafenamida fue no inferior con respecto a la proporción de sujetos con valores de ADN del VHB  $\geq 20$  UI/ml en la semana 48 en comparación con el tenofovir disoproxil según la evaluación mediante el algoritmo de instantáneas modificado por la FDA de los EE. UU. Los resultados de tratamiento (niveles de ADN del VHB <20 UI/ml según el análisis “ausente = fracaso”) en la semana 48 entre los grupos de tratamiento fueron similares entre los subgrupos por edad, sexo, raza, estado basal respecto del AgHBe y ALT.

En la Tabla 7 y la Tabla 8 se presentan los resultados de tratamiento del *Estudio 4018* en la semana 48.

**Tabla 7: Parámetros de eficacia sobre el ADN del VHB en la semana 48<sup>a,b</sup>**

	<b>TAF (N = 243)</b>	<b>TDF (N = 245)</b>
<b>ADN del VHB <math>\geq 20</math> UI/ml<sup>b,c</sup></b>	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Diferencia entre tratamientos <sup>d</sup>	0,0 % (IC del 95 % = -1,9 % al 2,0 %)	
<b>ADN del VHB &lt;20 UI/ml</b>	234 (96,3 %)	236 (96,3 %)
Diferencia entre tratamientos <sup>d</sup>	0,0 % (IC del 95 % = -3,7 % al 3,7 %)	
<b>Sin datos virológicos en la semana 48</b>	8 (3,3 %)	8 (3,3 %)
Suspensión del fármaco del estudio debido a EA o muerte, y último valor disponible de ADN del VHB <20 UI/ml	2 (0,8 %)	0
Suspensión del fármaco del estudio debido a otros motivos <sup>e</sup> , y último valor disponible de ADN del VHB <20 UI/ml	6 (2,5 %)	8 (3,3 %)
Faltan datos durante la ventana, pero en tratamiento con el fármaco del estudio	0	0

TDF = tenofovir disoproxil.

TAF = tenofovir alafenamida.

a. La ventana de la semana 48 abarcó del día 295 al día 378 (inclusive).

- b. Determinado mediante el algoritmo de instantáneas modificado por la FDA de los EE. UU.
- c. Ningún paciente suspendió el tratamiento por falta de eficacia.
- d. Ajustado según los grupos etarios basales (<50, ≥50 años) y los estratos de estado basal respecto del AgHBe.
- e. Incluye a los pacientes que suspendieron el tratamiento por razones distintas de un EA, muerte o falta de eficacia, por ejemplo, retirada del consentimiento, pérdidas de seguimiento, etc.

**Tabla 8: Parámetros de eficacia adicionales en la semana 48<sup>a</sup>**

	<b>TAF (N = 243)</b>	<b>TDF (N = 245)</b>
<b>ALT</b>		
ALT normal (lab. central)	89 %	85 %
ALT normal (AASLD)	79 %	75 %
ALT normalizada (lab. central) <sup>b,c</sup>	50 %	37 %
ALT normalizada (AASLD) <sup>d,e</sup>	50 %	26 %
<b>Serología</b>		
Pérdida/seroconversión de AgHBe <sup>f</sup>	8 %/3 %	6 %/0
Pérdida/seroconversión de AgHBs	0/0	2 %/0

TDF = tenofovir disoproxil.

TAF = tenofovir alafenamida.

- a. Análisis "ausente = fracaso".
- b. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con valores de ALT por encima del límite superior de la normalidad (LSN) del intervalo del laboratorio central (>43 U/l en varones de 18 a <69 años y >35 U/l en varones ≥69 años; >34 U/l en mujeres de 18 a <69 años y >32 U/l en mujeres ≥69 años) en la situación basal.
- c. Proporción de pacientes en la semana 48: TAF, 16/32; TDF, 7/19.
- d. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con valores de ALT por encima del LSN de los criterios de 2018 dispuestos por la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) (35 U/l en varones y 25 U/l en mujeres) en la situación basal.
- e. Proporción de pacientes en la semana 48: TAF, 26/52; TDF, 14/53.
- f. La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes positivos para el antígeno (AgHBe) y negativos para el anticuerpo (AcHBe), o con datos faltantes en la situación basal.

#### *Cambios en la densidad mineral ósea en el Estudio 4018*

El cambio porcentual medio en la DMO desde la situación basal hasta la semana 48 según la evaluación mediante DXA fue de +1,7 % con el tenofovir alafenamida en comparación con -0,1 % con el tenofovir disoproxil en la columna lumbar, y de +0,7 % en comparación con -0,5 % en la cadera total. Se produjeron disminuciones de la DMO que superaron el 3 % en la columna lumbar en el 4 % de los pacientes tratados con tenofovir alafenamida y en el 17 % de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil en la semana 48. Se produjeron disminuciones de la DMO que superaron el 3 % en la cadera total en el 2 % de los pacientes tratados con tenofovir alafenamida y en el 12 % de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil en la semana 48.

#### *Cambios en las pruebas renales de laboratorio en el Estudio 4018*

El cambio en la mediana desde la situación basal hasta la semana 48 en los valores de TFG<sub>e</sub> mediante el método de Cockcroft-Gault fue de +0,9 ml por minuto en el grupo de tenofovir alafenamida y de -2,7 ml por minuto en aquellos que recibieron tenofovir disoproxil. En la semana 48, se produjo un incremento en la mediana respecto de la situación basal en los valores de creatinina sérica entre los pacientes aleatorizados para continuar el tratamiento con tenofovir disoproxil (0,02 mg/dl), en comparación con una ausencia de cambios en la mediana respecto de la situación basal entre aquellos que cambiaron al tenofovir alafenamida (0,00 mg/dl). Asimismo, se observaron reducciones porcentuales en la mediana respecto de la situación basal correspondiente al grupo de tenofovir alafenamida en la semana 48 para el cociente de proteína de unión al retinol/creatinina en orina y el cociente de beta-2-microglobulina/creatinina en orina, en comparación con incrementos porcentuales en la mediana respecto de la situación basal para estos dos parámetros renales correspondientes al grupo de tenofovir disoproxil.

*Cambios en las pruebas lipídicas de laboratorio en el Estudio 4018*

En la Tabla 9 se presentan los cambios desde la situación basal hasta la semana 48 en los valores de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y cociente colesterol total/HDL entre los sujetos tratados con tenofovir alafenamida y tenofovir disoproxil.

**Tabla 9: Mediana de los cambios en las pruebas lipídicas de laboratorio en la semana 48**

	TAF (N = 243)		TDF (N = 245)	
	Situación basal (Q1; Q3) (mg/dl)	Semana 48 Mediana del cambio <sup>a</sup> (Q1; Q3) (mg/dl)	Situación basal (Q1; Q3) (mg/dl)	Semana 48 Mediana del cambio <sup>a</sup> (Q1; Q3) (mg/dl)
Colesterol total (en ayunas)	166 (147; 189)	19 (6; 33)	169 (147; 188)	-4 (-16; 8)
Colesterol HDL (en ayunas)	48 (41; 56)	3 (-1; 8)	48 (40; 57)	-1 (-5; 2)
Colesterol LDL (en ayunas)	102 (87; 123)	16 (5; 27)	103 (87; 120)	1 (-8; 12)
Triglicéridos (en ayunas)	90 (66; 128)	16 (-3; 44)	89 (68; 126)	-2 (-22; 18)
Cociente colesterol total/HDL	3,4 (2,9; 4,2)	0,2 (-0,1; 0,5)	3,4 (2,9; 4,2)	0,0 (-0,3; 0,3)

TDF = tenofovir disoproxil.

TAF = tenofovir alafenamida.

- a. Se calculó el valor de  $p$  para la diferencia entre el grupo de TAF y el grupo de TDF, derivado de una prueba de la suma de rangos de Wilcoxon, y fue estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ) para la mediana de los cambios (Q1, Q3) respecto de la situación basal en los valores de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y cociente colesterol total/HDL.

*Insuficiencia renal y/o hepática en el Estudio 4035*

El *Estudio 4035* es un estudio clínico abierto que se encuentra en curso para evaluar la eficacia y seguridad de cambiar otro esquema antiviral por el tratamiento con tenofovir alafenamida en pacientes con infección crónica por el VHB que presentan supresión viral. La parte A del estudio incluye a pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault: entre 15 y 59 ml/min; cohorte 1, N = 78) o ERT (TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault: <15 ml/min) sometidos a hemodiálisis (cohorte 2, N = 15). La parte B del estudio incluye a pacientes (N = 31) con insuficiencia hepática de moderada a grave (clase B o C de Child-Pugh en la selección o antecedentes de puntuación de CPT  $\geq 7$  con cualquier puntuación de CPT  $\leq 12$  en la selección). Los resultados clínicos y de laboratorio finales se informarán una vez que se complete el estudio en la semana 96.

## 9. REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos de seguridad agrupados de 2 estudios de fase III controlados (GS-US-320-0108 y GS-US-320-0110; “*Estudio 108*” y “*Estudio 110*”, respectivamente) en los cuales 866 pacientes virémicos infectados por VHB con niveles elevados de ALT sérica recibieron 25 mg de tenofovir alafenamida una vez al día en forma de doble ciego hasta la semana 96 (mediana de la duración de la exposición ciega al fármaco del estudio de 104 semanas) y de la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefalea (12 %), náuseas (6 %) y fatiga (6 %). Después de la semana 96, los pacientes permanecieron en su tratamiento ciego original o bien recibieron tratamiento con tenofovir alafenamida abierto. Se observaron cambios en las pruebas lipídicas de laboratorio en el *Estudio 108* y el *Estudio 110*. No se identificaron reacciones adversas adicionales a tenofovir alafenamida desde la semana 96 hasta la semana 144 en la fase de doble ciego ni en el subconjunto de sujetos que recibieron el tratamiento con tenofovir alafenamida abierto (ver la sección 3.2).

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con principio activo que se encuentra en curso (GS-US-320-4018; “*Estudio 4018*”) efectuado en sujetos con supresión viral que cambiaron su tratamiento con tenofovir disoproxil por 25 mg de tenofovir alafenamida (N = 243), se observaron cambios en las pruebas lipídicas de laboratorio. No se identificaron otras reacciones adversas al tenofovir alafenamida hasta la semana 48.

### Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con tenofovir alafenamida en pacientes con hepatitis B crónica (Tabla 10). 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  $< 1/100$ ),

**Tabla 10: Reacciones adversas medicamentosas identificadas con tenofovir alafenamida**

<i>Sistema de clasificación de órganos</i>	
<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Frecuentes	Aumento de la ALT
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes	Erupción cutánea, prurito
Poco frecuentes	Angioedema <sup>1</sup> , urticaria <sup>1</sup>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuentes	Artralgia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes	Fatiga

1. Reacción adversa identificada mediante la vigilancia posterior a la comercialización de productos que contienen tenofovir alafenamida

### *Cambios en las pruebas lipídicas de laboratorio*

En un análisis combinado de los *Estudios 108* y *110*, se observaron cambios en la mediana de los parámetros lipídicos en ayunas desde la situación basal hasta la semana 96 en ambos grupos de tratamiento. En el grupo de tenofovir alafenamida, se observaron reducciones en la mediana de los valores de colesterol total y HDL en ayunas, junto con incrementos en la mediana de los valores de LDL directo y triglicéridos en ayunas, mientras que el grupo de tenofovir disoproxil mostró reducciones en la mediana de todos los parámetros (ver la Tabla 6). En los pacientes aleatorizados inicialmente al tenofovir alafenamida y que cambiaron dicho tratamiento para recibir tenofovir alafenamida abierto en la semana 96, la mediana (Q1, Q3) de los cambios desde la situación basal doble ciego hasta la semana 144 mostró los siguientes valores (mg/dl): colesterol total de 0 (-16, 18); LDL de 8 (-6, 24); HDL de -5 (-12, 2); triglicéridos de 11(-11, 40); cociente colesterol total/HDL de 0,3 (0,0; 0,7). En los pacientes aleatorizados inicialmente al tenofovir disoproxil y que cambiaron su tratamiento por tenofovir alafenamida abierto en la semana 96, la mediana (Q1, Q3) de los cambios desde la situación basal doble ciego hasta la semana 144 mostró los siguientes valores (mg/dl): colesterol total de 1 (-17, 20); LDL de 9 (-5, 26); HDL de -8 (-15, -1); triglicéridos de 14 (-10, 43); cociente colesterol total/HDL de 0,4 (0,0; 1,0).

En la fase abierta de los *Estudios 108* y *110*, donde los pacientes cambiaron su tratamiento por tenofovir alafenamida abierto en la semana 96, los parámetros lipídicos en la semana 144 para los pacientes que mantuvieron el tratamiento con tenofovir alafenamida fueron similares a los parámetros en la semana 96, mientras que se observaron incrementos en la mediana de los valores de colesterol total, LDL directo, HDL y triglicéridos en ayunas en los pacientes que cambiaron su tratamiento con tenofovir disoproxil por tenofovir alafenamida en la semana 96. En la fase abierta, la mediana (Q1, Q3) del cambio desde la semana 96 hasta la semana 144 en el cociente colesterol total/HDL fue de 0,0 (-0,2; 0,4) en los pacientes que mantuvieron el tratamiento con tenofovir alafenamida y de 0,2 (-0,2; 0,6) en los pacientes que cambiaron su tratamiento con tenofovir disoproxil por tenofovir alafenamida en la semana 96.

En el *Estudio 4018*, se observaron cambios en la mediana de los parámetros lipídicos en ayunas desde la situación basal hasta la semana 48 en ambos grupos de tratamiento. En el grupo que cambió el tenofovir disoproxil por tenofovir alafenamida, se observaron incrementos en la mediana de los valores de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos en ayunas, mientras que el grupo que continuó el tratamiento con tenofovir disoproxil presentó reducciones en la mediana de los valores de colesterol total, HDL y triglicéridos en ayunas, junto con un incremento mínimo en la mediana de LDL ( $p < 0,001$  para la diferencia entre los grupos de tratamiento en todos los parámetros). La mediana (Q1, Q3) del cambio en la semana 48 respecto de la situación basal en el cociente colesterol total/HDL fue de 0,2 (-0,1; 0,5) en el grupo de tenofovir alafenamida y de 0,0 (-0,3; 0,3) en el grupo de tenofovir disoproxil ( $p < 0,001$  para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

### *Parámetros metabólicos*

Puede haber un aumento en el peso corporal y en los niveles de lípidos y glucosa en sangre durante el tratamiento.

### Otras poblaciones especiales

En un estudio de fase 2 abierto que se encuentra en curso (GS-US-320-4035; “*Estudio 4035*”) efectuado en pacientes con supresión viral que presentan insuficiencia renal de moderada a grave (TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault: 15 a 59 ml/min; parte A, cohorte 1, N = 78), enfermedad renal terminal (ERT) (TFGe <15 ml/min) sometidos a hemodiálisis (parte A, cohorte 2, N = 15) y/o insuficiencia hepática de moderada a grave (clase B o C de Child-Pugh en la selección o según los antecedentes; parte B, N = 31) que cambiaron otro esquema antiviral por el tratamiento con tenofovir alafenamida, no se identificaron otras reacciones adversas al tenofovir alafenamida hasta la semana 24.

### 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 del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:**

**<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com) o telefónicamente al 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 tenofovir alafenamida 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.

© 2021 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

**AR-MAR21-EU-SEP20**

---

**“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, 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.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.539

Fecha de última revisión: /



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-35970546 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.01.25 19:42:46 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.01.25 19:42:48 -03:00



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense  
Comprimidos recubiertos

#### 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.

- 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

Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, comuníquese con él antes de tomar este medicamento.

**Vemlidy contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; es decir que es, esencialmente “exento de sodio”.

**¿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 o durante el tratamiento.** Antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento con Vemlidy, 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 con alimentos**. 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**
- **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

**Efectos adversos poco frecuentes.**

*(Puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas)*

- Hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (angioedema)
- Erupción/ Ronchas (urticaria)

*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.**

Durante el tratamiento del VHB, puede haber un incremento de peso y de los niveles sanguíneos de lípidos y/o glucosa en ayunas. Su médico le realizará análisis para detectar tales cambios.

**Comunicación de efectos adversos**

**Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:**

**<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.**

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 el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR SA, enviando un correo electrónico a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com) o 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.

**¿Cómo 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, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.

*Cubierta del núcleo:*

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

© 2021 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

**AR-MAR21-EU-SEP20**

**“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, 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.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.539

Fecha de última revisión: \_\_/\_\_/\_\_



HILAL Rosana Maria  
CUIL 27213100233



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-35970546 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.01.25 19:43:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.01.25 19:43:02 -03:00