

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Vemlidy 25 mg comprimidos recubiertos con película.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

### Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 95 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película amarillos, redondos, de 8 mm de diámetro, marcados con “GSI” en una cara del comprimido y “25” en la otra cara del comprimido.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Vemlidy está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica (HBC) en adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores y con un peso corporal de al menos 25 kg (ver sección 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la HBC.

#### Posología

Adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores y con un peso corporal de al menos 25 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 se debe administrar 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 se debe administrar al menos hasta la seroconversión de HBs o hasta que haya evidencia de pérdida de eficacia. Cuando el tratamiento se prolongue durante más de 2 años, se recomienda una reevaluación periódica para confirmar que continuar con la terapia seleccionada es adecuado para el paciente.

### *Dosis omitida*

Si se omite una dosis y han transcurrido menos de 18 horas desde la hora habitual de administración, el paciente debe tomar este medicamento 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 el tratamiento, debe tomar otro comprimido. Si el paciente vomita más de 1 hora después de tomar el tratamiento, no es necesario que tome otro comprimido.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajustar la dosis de este medicamento 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, este medicamento 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).

No se dispone de datos para hacer recomendaciones de dosis en niños menores de 12 años de edad y de menos de 35 kg de peso corporal con insuficiencia renal.

#### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajustar la dosis de este medicamento 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 6 años de edad o que pesen  $< 25$  kg. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Vía oral. Vemlidy comprimidos recubiertos con película se debe tomar con alimentos (ver sección 5.2).

## **4.3 Contraindicaciones**

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

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Transmisión del virus de la hepatitis B (VHB)

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento 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 tenofovir alafenamida 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 se deben monitorizar estrechamente en esta población de pacientes (ver sección 5.2).

## Exacerbaciones de la hepatitis

### *Brotos durante el tratamiento*

Las exacerbaciones espontáneas de la HBC 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 se deben monitorizar cuidadosamente 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 HBC, 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 HBC. La función hepática se debe monitorizar a intervalos repetidos mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos 6 meses tras la interrupción del tratamiento de la HBC. Si es adecuado, puede estar justificada la reanudación del tratamiento de la HBC.

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 tenofovir alafenamida una vez al día en pacientes con  $\text{ClCr} \geq 15 \text{ ml/min}$  y  $< 30 \text{ ml/min}$  está basado en los datos de la semana 96 sobre la eficacia y la seguridad del cambio de otro tratamiento antiviral a tenofovir alafenamida en un estudio clínico abierto en pacientes con infección por el VHB con supresión virológica (ver las secciones 4.8 y 5.1). Existen datos muy limitados sobre la seguridad y la eficacia de tenofovir alafenamida en pacientes infectados por el VHB con  $\text{ClCr} < 15 \text{ ml/min}$  que estén recibiendo hemodiálisis de forma crónica (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con  $\text{ClCr} < 15 \text{ ml/min}$  que no estén recibiendo hemodiálisis (ver sección 4.2).

## Nefrotoxicidad

Se han notificado casos de insuficiencia renal durante la poscomercialización, incluyendo fallo renal agudo y tubulopatía renal proximal, con productos que contienen tenofovir alafenamida. 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 (ver sección 5.3).

Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, o al iniciarlo, y que también se controle durante el tratamiento en todos los pacientes según sea clínicamente apropiado. Se debe considerar suspender el tratamiento con este medicamento

en pacientes que desarrollan disminuciones clínicamente significativas de la función renal o signos de tubulopatía renal proximal.

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

No existen datos sobre la seguridad y eficacia de tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC) o D (VHD). Se deben seguir las recomendaciones acerca de la administración concomitante para el tratamiento del VHC (ver sección 4.5).

#### Coinfección por el VHB y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

A todos los pacientes infectados por el 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 este medicamento. En pacientes coinfectados por el VHB y VIH, se debe administrar Vemlidy de forma conjunta con otros medicamentos antirretrovirales para garantizar que el paciente recibe una pauta adecuada para el tratamiento del VIH (ver sección 4.5).

#### Administración concomitante con otros medicamentos

No se debe administrar este medicamento de forma conjunta con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilo o adefovir dipivoxilo.

No se recomienda la administración concomitante de este tratamiento 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 este tratamiento 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.

#### Población pediátrica

Se han notificado reducciones de la densidad mineral ósea ( $DMO \geq 4\%$ ) en la columna lumbar y en el resto del cuerpo en algunos pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores que pesaban al menos 25 kg y que recibieron tenofovir alafenamida durante 48 semanas (ver las secciones 4.8 y 5.1). Los efectos a largo plazo en los cambios de la DMO sobre el hueso en crecimiento, incluido el riesgo de fractura, son inciertos. Se recomienda un enfoque multidisciplinar para decidir el seguimiento adecuado durante el tratamiento.

#### Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

No se debe administrar este medicamento de forma conjunta con medicamentos que contengan tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida o adefovir dipivoxilo.

## 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 tenofovir alafenamida.

La administración concomitante de tenofovir alafenamida con medicamentos que inhiban la P-gp y la BCRP puede aumentar las concentraciones plasmáticas 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 1 a continuación (el aumento está indicado como “↑”, la disminución como “↓”, la ausencia de cambios como “↔”; dos veces al día como “d.v.d.”, dosis única como “d.u.”, una vez al día como “u.v.d.”). Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con tenofovir alafenamida, o son interacciones farmacológicas potenciales que pueden ocurrir con Vemlidy.

**Tabla 1. Interacciones entre Vemlidy y otros medicamentos**

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. <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>Prevista:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
Fenitoína	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</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 intravenosa).

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>min.</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy
Midazolam <sup>d</sup> (1 mg por vía intravenosa, 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>min.</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>ANTIFÚNGICOS</b>		
Itraconazol Ketoconazol	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifampicina Rifapentina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
Rifabutina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</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>Prevista:</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>min.</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>min.</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>min.</sub> 1,85 (1,78; 1,92)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de ledipasvir/sofosbuvir.

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
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamida	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de sofosbuvir/velpatasvir.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg <sup>i</sup> por vía oral, u.v.d.)  Tenofovir alafenamida <sup>f</sup> (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Sofosbuvir</i> ↔ C <sub>máx</sub> 0,95 (0,86; 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06)  <i>GS-331007<sup>s</sup></i> ↔ C <sub>máx</sub> 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01; 1,06)  <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)  <i>Voxicilaprevir</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)  <i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C <sub>máx</sub> 1,32 (1,17; 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43; 1,61)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir.
<b>ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA PROTEASA</b>		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg por vía oral, u.v.d.)  Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (10 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C <sub>máx.</sub> 1,80 (1,48; 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98)  <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)  <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)  <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)	No se recomienda la administración concomitante.
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.)  Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (10 mg por vía oral, d.u.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C <sub>máx.</sub> 1,77 (1,28; 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35)  <i>Tenofovir</i> ↑ C <sub>máx.</sub> 2,12 (1,86; 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20)  <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)	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
<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>	No se recomienda la administración concomitante.
<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>	No se recomienda la administración concomitante.
<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>	No se recomienda la administración concomitante.
<p>Tipranavir/ritonavir</p>	<p>Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida</p>	No se recomienda la administración concomitante.
<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>	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de dolutegravir.

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
Raltegravir	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Raltegravir	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de raltegravir.
<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.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↓ C <sub>máx.</sub> 0,78 (0,58; 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72; 1,02)  <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)  <i>Prevista:</i> ↔ Efavirenz	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de efavirenz.
Nevirapina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</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.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↔ C <sub>máx.</sub> 1,01 (0,84; 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09)  <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)  <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)	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>Prevista:</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>Prevista:</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>min.</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>Norelgestromina</i> ↔ C <sub>máx.</sub> 1,17 (1,07; 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07; 1,17) ↔ C <sub>min.</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>min.</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>min.</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.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Existe un número moderado de datos sobre mujeres embarazadas expuestas a tenofovir alafenamida (entre 300-1000 resultados de embarazos) que no indican 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

Según los datos publicados, tenofovir alafenamida y tenofovir se excretan en la leche materna a concentraciones bajas en las mujeres a las que se administra tenofovir alafenamida. No hay datos suficientes sobre los efectos de 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.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Vemlidy puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes que se ha notificado mareo durante el tratamiento con tenofovir alafenamida.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos de estudios clínicos y datos poscomercialización. En los datos de seguridad agrupados de 2 estudios fase 3 controlados (GS-US-320-0108 y GS-US-320-0110; «*Estudio 108*» y «*Estudio 110*», respectivamente), las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en el análisis de la semana 96 fueron cefalea (12 %), náuseas (6 %) y fatiga (6 %). Después de la semana 96, los pacientes permanecieron en su tratamiento ciego original hasta la semana 144 o bien recibieron tratamiento abierto con tenofovir alafenamida.

El perfil de seguridad de tenofovir alafenamida fue similar en pacientes con supresión virológica que cambiaron de tenofovir disoproxilo a tenofovir alafenamida en el *Estudio 108*, *Estudio 110* y en un estudio de fase 3 controlado, GS-US-320-4018, («*Estudio 4018*»). Se observaron cambios en los análisis lipídicos en estos estudios después del cambio de tenofovir disoproxilo (ver sección 5.1).

##### Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con tenofovir alafenamida en pacientes con HBC (Tabla 2). Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, según el análisis de la semana 96. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) o poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

**Tabla 2: Reacciones adversas identificadas con tenofovir alafenamida**

<i>Clasificación por órganos y sistemas</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 hepato biliares</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

<sup>1</sup> Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia poscomercialización de medicamentos que contenían tenofovir alafenamida.

En el estudio abierto de fase 2 (GS-US-320-4035; «*Estudio 4035*») para evaluar la eficacia y la seguridad de cambiar de otro tratamiento antiviral a tenofovir alafenamida en pacientes con infección por el VHB con supresión virológica, se observaron pequeños aumentos de la mediana del colesterol total, de la lipoproteína de baja densidad (LDL) directa, de la lipoproteína de alta densidad (HDL) y de los triglicéridos en ayunas desde el inicio hasta la semana 96 en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (Parte A Cohorte 1) y en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Parte B), consistentes con los cambios observados en los *estudios 108* y *110*. Se observaron pequeñas

disminuciones de la mediana del colesterol total, LDL y triglicéridos en pacientes con NT que recibían hemodiálisis en Parte A Cohorte 2, mientras que se observaron pequeños aumentos de la mediana del HDL desde el inicio hasta la semana 96. La mediana del cambio (Q1, Q3) desde el inicio hasta la semana 96 en la proporción de colesterol total frente a HDL fue 0,1 (-0,4, 0,4) en el grupo de insuficiencia renal moderada o grave, y -0,4 (-0,8, -0,1) en pacientes con NT que recibían hemodiálisis y 0,1 (-0,2, 0,4) en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

#### *Parámetros metabólicos*

El peso corporal y las concentraciones de lípidos y glucosa en sangre pueden aumentar durante el tratamiento.

#### Poblaciones especiales

En el estudio 4035 en pacientes con supresión virológica con insuficiencia renal de moderada a grave (TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault de 15 a 59 ml/min; parte A, cohorte 1, N = 78), nefropatía terminal (NT) (TFGe < 15 ml/min) que recibían 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 histórico; parte B, N = 31) que cambiaron de otro tratamiento antiviral a tenofovir alafenamida, no se identificaron reacciones adversas adicionales a tenofovir alafenamida hasta la semana 96.

#### Poblacion pediátrica

Se evaluó la seguridad de tenofovir alafenamida en 88 pacientes pediátricos infectados por el VHB, sin tratamiento previo y con tratamiento previo, con edades comprendidas entre los 12 y < 18 años y que pesaban  $\geq 35$  kg (grupo tenofovir alafenamida N = 47, grupo placebo N = 23) y entre los 6 y < 12 años y que pesaban  $\geq 25$  kg (grupo tenofovir alafenamida N = 12, grupo placebo N = 6) hasta la semana 24 en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, GS-US-320-1092 («Estudio 1092»). Tras la fase doble ciego, se cambió a los pacientes a tenofovir alafenamida abierto en la semana 24. El perfil de seguridad de tenofovir alafenamida en pacientes pediátricos fue comparable al de los adultos. Se han notificado reducciones de la densidad mineral ósea (DMO  $\geq 4$  %) de la columna lumbar y en el resto del cuerpo en algunos pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores que pesaban al menos 25 kg y que recibieron tenofovir alafenamida durante un máximo de 48 semanas (ver las secciones 4.4 y 5.1).

#### 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 notificación incluido en el Apéndice V.

### **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 4.8).

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.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

#### 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.

Tenofovir tiene una actividad que es específica para el VHB y el VIH (VIH-1 y VIH-2). 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.

#### 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  $CE_{50}$  (concentración efectiva 50 %) para tenofovir alafenamida oscilaron entre 34,7 y 134,4 nM, con una media global de  $CE_{50}$  de 86,6 nM. La  $CC_{50}$  (concentración de citotoxicidad 50 %) en células HepG2 fue  $> 44.400$  nM.

#### Resistencia

En pacientes que recibían tenofovir alafenamida, se realizó un análisis de secuenciación de cepas de VHB en las dos muestras, la del inicio y la muestra durante el tratamiento, en los pacientes que o bien presentaron un rebrote virológico (2 visitas consecutivas con ADN de VHB  $\geq 69$  UI/ml después de haber sido  $< 69$  UI/ml, o un incremento superior o igual a  $1,0 \log_{10}$  ADN de VHB desde la cifra mínima), o pacientes con ADN de VHB  $\geq 69$  UI/ml en la semana 48 o la semana 96 o en el momento de discontinuación prematura en la semana 24 o tras esta.

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

En pacientes con supresión virológica que recibían tenofovir alafenamida tras el cambio del tratamiento con tenofovir disoproxilo en el *Estudio 4018*, durante 96 semanas de tratamiento con tenofovir alafenamida, un paciente en el grupo tenofovir alafenamida-tenofovir alafenamida experimentó un brote virológico puntual (una visita con ADN del VHB  $\geq 69$  UI/ml) y un paciente en el grupo tenofovir disoproxilo-tenofovir alafenamida experimentó un rebrote virológico. No se detectaron sustituciones de aminoácidos del VHB asociadas a resistencia a tenofovir alafenamida o tenofovir disoproxilo durante 96 semanas de tratamiento.

En el *Estudio 1092* pediátrico, 30 pacientes con edades comprendidas entre los 12 y  $< 18$  años y 9 pacientes con edades comprendidas entre los 6 y  $< 12$  años que recibían tenofovir alafenamida cumplieron los requisitos para someterse a un análisis de resistencia en la semana 24. No se detectaron sustituciones de aminoácidos del VHB asociadas a resistencia a tenofovir alafenamida durante las 24 semanas de tratamiento. En la semana 48, 31 pacientes con edades comprendidas entre los 12 y

< 18 años y 12 pacientes con edades comprendidas entre los 6 y < 12 años cumplieron los requisitos para un análisis de resistencia (tanto el grupo tenofovir alafenamida como el grupo placebo pasaron al grupo tenofovir alafenamida en la semana 24). No se detectaron sustituciones de aminoácidos del VHB asociadas a resistencia a tenofovir alafenamida durante las 48 semanas de tratamiento.

#### *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<sub>50</sub>). Las cepas de VHB que expresaban las mutaciones rtL180M, rtM204V más rtT184G, rtS202G o rtM250V, asociadas con resistencia a 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<sub>50</sub>). No se conoce la relevancia clínica de estas mutaciones.

#### Datos clínicos

La eficacia y seguridad de tenofovir alafenamida en pacientes con HBC 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 = 80 cambiaron de tenofovir disoproxilo 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 disoproxilo (245 mg; N = 140) una vez al día. La media de edad fue de 46 años, el 61 % eran hombres, 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 disoproxilo (N = 21) u otros (N = 18)). En el inicio, la media de ADN del VHB en plasma era de 5,8 log<sub>10</sub> UI/ml, la media de ALT sérico era de 94 U/l y un 9 % de los pacientes tenían antecedentes de cirrosis.

En el *Estudio 110*, se aleatorizó a pacientes AgHBe positivo con y sin tratamiento previo y con la función hepática compensada, en una proporción de 2:1, para recibir tenofovir alafenamida (25 mg; N = 581) una vez al día o bien tenofovir disoproxilo (245 mg; N = 292) una vez al día. La media de edad fue de 38 años, el 64 % eran hombres, 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 disoproxilo (N = 70) u otros (N = 17)). En el inicio, la media de ADN del VHB en plasma era de 7,6 log<sub>10</sub> UI/ml, la media de ALT sérico era de 120 U/l y un 7 % de los pacientes tenían antecedentes de cirrosis.

La variable primaria 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. Tenofovir alafenamida cumplió el criterio de no inferioridad al alcanzar un ADN del VHB inferior a 29 UI/ml comparado con tenofovir disoproxilo. 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 (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>	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 pacientes 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 acontecimiento adverso (AA) (acontecimiento adverso), 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 inicio. Los LSN del laboratorio central para la ALT son los siguientes: ≤ 43 U/l para hombres de 18 a < 69 años de edad y ≤ 35 U/l para hombres ≥ 69 años de edad; ≤ 34 U/l para mujeres de 18 a < 69 años de edad y ≤ 32 U/l para mujeres ≥ 69 años de edad.

- c La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima del criterio de 2016 de LSN de la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) (> 30 U/l en hombres y > 19 U/l en mujeres) en el inicio.
- d La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes con antígeno (AgHBe) positivo y anticuerpos negativos (AbHBe) o ausentes en el inicio.

#### *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 disoproxilol.

TAF = tenofovir alafenamida

a Ausente = análisis fallido.

b Los pacientes sin tratamiento previo recibieron < 12 semanas de tratamiento antiviral oral con cualquier análogo de nucleósidos o nucleótidos, incluyendo tenofovir disoproxilol 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 inicio. Los LSN del laboratorio central para la ALT son los siguientes: ≤ 43 U/l para hombres de 18 a < 69 años y ≤ 35 U/l para hombres ≥ 69 años; ≤ 34 U/l para mujeres de 18 a < 69 años y ≤ 32 U/l para mujeres ≥ 69 años.

d La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima del criterio de 2016 de LSN de la AASLD (> 30 U/l en hombres y > 19 U/l en mujeres) en el inicio.

e La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes con antígeno (AgHBe) positivo y anticuerpos (AbHBe) negativos o ausentes en el inicio.

#### *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 medias en la DMO (determinada por análisis de absorciometría de rayos x de energía dual [DEXA] de la cadera y de la columna lumbar) que con tenofovir disoproxilol 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 del +0,4 % en la columna lumbar y del -0,3 % en la cadera total, en comparación con el +2,0 % en la columna lumbar y el +0,9 % en la cadera total en aquellos que cambiaron de tenofovir disoproxilol 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 menores en los parámetros de seguridad renal (menor descenso de la mediana de la ClCr estimada mediante crockroft-Gault y menor

aumento de la mediana de la tasa en orina de la proteína de unión al retinol frente a la creatinina, y de la tasa en orina de la beta 2 microglobulina frente a la creatinina) que con tenofovir disoproxilo tras 96 semanas de tratamiento (ver también la sección 4.4).

En los pacientes que permanecieron con tratamiento ciego más allá de la semana 96 en los estudios 108 y 110, los cambios con respecto al inicio en los valores de los parámetros analíticos renales en cada grupo en la semana 144 fueron similares a los 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 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 disoproxilo a tenofovir alafenamida en la semana 96. En la fase abierta, la mediana de cambio en la FGGe 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 disoproxilo a tenofovir alafenamida en la semana 96.

#### *Cambios en los análisis lipídicos de laboratorio en el Estudio 108 y el Estudio 110*

En un análisis agrupado de los Estudios 108 y 110, se observaron cambios en la mediana de los parámetros lipídicos en ayunas desde el inicio del estudio hasta la semana 96 en ambos grupos de tratamiento. Para los pacientes que cambiaron a tenofovir alafenamida no ciego en la semana 96, los cambios desde el inicio del doble ciego para los pacientes asignados al azar inicialmente a tenofovir alafenamida y tenofovir disoproxilo en la semana 96 y la semana 144 en el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, y proporción de colesterol total frente a HDL se muestran en la Tabla 6. En la semana 96, el final de la fase doble ciego, se observaron disminuciones en la mediana del colesterol total y HDL en ayunas, y aumentos en la mediana del LDL directo y de los triglicéridos en ayunas en el grupo de tenofovir alafenamida, mientras que el grupo de tenofovir disoproxilo mostró disminuciones de la mediana en todos los parámetros.

En la fase abierta de los Estudios 108 y 110, en la que los pacientes cambiaron a tenofovir alafenamida en tratamiento abierto en la semana 96, los parámetros lipídicos en la semana 144 en pacientes que permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida fueron similares a los de la semana 96, mientras que se observaron aumentos en la mediana del colesterol total, LDL directo, HDL y triglicéridos en ayunas en pacientes que cambiaron de tenofovir disoproxilo a 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 la proporción de colesterol total frente a HDL fue 0,0 (-0,2, 0,4) en pacientes que permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida y 0,2 (-0,2, 0,6) en pacientes que cambiaron de tenofovir disoproxilo a tenofovir alafenamida en la semana 96.

**Tabla 6. Cambios en la mediana desde el inicio del doble ciego en los análisis lipídicos de laboratorio en las semanas 96 y 144 para los pacientes que cambiaron a tenofovir alafenamida no ciego en la semana 96**

	TAF-TAF (N = 360)		
	Inicio 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>
Proporción colesterol total frente a 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>

	<b>TDF-TAF (N = 180)</b>		
	<b>Inicio del doble ciego</b>	<b>Semana 96</b>	<b>Semana 144</b>
	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>
Proporción colesterol total frente a 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

- Se calculó el valor de p para el cambio desde el inicio del doble ciego en la semana 96, a partir de la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon y fue estadísticamente significativo. ( $p < 0,001$ ).
- Se calculó el valor de p para el cambio desde el inicio del doble ciego en la semana 144, a partir de la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon y fue estadísticamente significativo. ( $p < 0,001$ ).

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

La eficacia y la seguridad de tenofovir alafenamida en adultos con supresión virológica con hepatitis B crónica se basan en datos de 48 semanas de un estudio aleatorizado, doble ciego y con control activo, el *Estudio 4018* (N = 243 en tratamiento con tenofovir alafenamida; N = 245 en tratamiento con tenofovir disoproxil), incluidos los datos de los pacientes que participaron en la fase abierta del *Estudio 4018* desde la semana 48 hasta la semana 96 (N = 235 permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida [TAF-TAF]; N = 237 cambiaron de tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamida en la semana 48 [TDF-TAF]).

En el *Estudio 4018* se incluyeron adultos con supresión virológica con hepatitis B crónica (N = 488) que se habían mantenido previamente en tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxil una vez al día durante al menos 12 meses, con ADN del VHB < límite inferior de cuantificación (LLOQ) mediante un análisis de laboratorio local durante al menos 12 semanas antes de la selección, y ADN del VHB < 20 UI/ml en la selección. Los pacientes fueron estratificados por el estado de AgHBe (AgHBe positivo o AgHBe negativo) y la edad ( $\geq 50$  o  $< 50$  años) y aleatorizados en una proporción de 1:1 para cambiar a 25 mg de tenofovir alafenamida (N = 243) o permanecer con 245 mg de tenofovir disoproxil una vez al día (N = 245). La media de edad fue de 51 años (el 22 % eran  $\geq 60$  años), el 71 % eran hombres, el 82 % eran asiáticos, el 14 % eran blancos, y el 68 % eran negativos al AgHBe. Al inicio del estudio, la mediana de la duración del tratamiento anterior con tenofovir disoproxil era de 220 y 224 semanas en los grupos de tenofovir alafenamida y tenofovir disoproxil, respectivamente. El tratamiento previo con antivirales también incluyó interferón (N = 63), lamivudina (N = 191), adefovir dipivoxil (N = 185), entecavir (N = 99), telbivudina (N = 48), u otro (N = 23). En el inicio, la media de ALT sérica era de 27 U/l, la mediana de TFG<sub>e</sub> según Cockcroft-Gault fue 90,5 ml/min; el 16 % de los pacientes tenían un historial de cirrosis.

La variable primaria de la eficacia fue la proporción de pacientes con concentraciones de ADN del VHB en plasma  $\geq 20$  UI/ml en la Semana 48 (según lo determinado por el algoritmo *Snapshot* modificado de la FDA de los EE. UU). Las variables de la eficacia adicionales incluyeron la proporción de pacientes con concentraciones de ADN del VHB < 20 UI/ml, ALT normal y normalización de la ALT, pérdida y seroconversión de AgHBs, y pérdida y seroconversión de AgHBe. Tenofovir alafenamida no fue inferior a tenofovir disoproxil en la proporción de pacientes con ADN del VHB  $\geq 20$  UI/ml en la Semana 48, evaluado por el algoritmo *Snapshot* modificado de la FDA de los EE. UU. Los resultados del tratamiento (ADN del VHB < 20 UI/ml por ausente=fracaso) en la Semana 48 entre los grupos de tratamiento fueron similares entre los subgrupos por edad, sexo, raza, estado de AgHBe al en el inicio, y ALT.

Los resultados del tratamiento del *Estudio 4018* en la Semana 48 y la Semana 96 se muestran en la Tabla 7 y en la Tabla 8.

**Tabla 7. Parámetros de eficacia del ADN del VHB en la semana 48<sup>a,b</sup> y la semana 96<sup>b,c</sup>**

	<b>TAF (N = 243)</b>	<b>TDF (N = 245)</b>	<b>TAF-TAF (N = 243)</b>	<b>TDF-TAF (N = 245)</b>
	<b>Semana 48</b>		<b>Semana 96</b>	
<b>ADN del VHB ≥ 20 UI/ml<sup>b,d</sup></b>	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Diferencia de tratamiento <sup>e</sup>	0,0 % (IC del 95 % = -1,9 % a 2,0 %)		0,0% (IC del 95 % = -1,9 % a 1,9 %)	
<b>ADN del VHB &lt; 20 UI/ml</b>	234 (96,3 %)	236 (96,3 %)	230 (94,7 %)	230 (93,9 %)
Diferencia de tratamiento <sup>e</sup>	0,0 % (IC del 95 % = -3,7 % a 3,7 %)		0,9 % (IC del 95 % = -3,5% a 5,2 %)	
<b>Sin datos virológicos</b>	8 (3,3 %)	8 (3,3 %)	12 (4,9 %)	14 (5,7 %)
Discontinuaciones del fármaco del estudio debido a EA o muerte y último ADN del VHB disponible < 20 UI/ml	2 (0,8 %)	0	3 (1,2 %)	1 (0,4 %)
Discontinuaciones del fármaco del estudio debido a otras razones <sup>f</sup> y último ADN del VHB disponible < 20 UI/ml	6 (2,5 %)	8 (3,3 %)	7 (2,9 %)	11 (4,5 %)
Falta de datos durante un periodo, pero en tratamiento con el fármaco del estudio	0	0	2 (0,8 %)	2 (0,8 %)

TDF = tenofovir disoproxilo

TAF = tenofovir alafenamida

a. La ventana de la semana 48 estaba comprendida entre el Día 295 y 378 (ambos incluidos).

b. Según lo determinado por el algoritmo snapshot modificado definido por la FDA de los EE. UU.

c. Fase abierta, la ventana de la semana 96 está comprendida entre el Día 589 y 840 (ambos incluidos).

d. Ningún paciente discontinuó el tratamiento por falta de eficacia.

e. Ajustado por grupos de edad en el inicio (< 50, ≥ 50 años) y estratos del estado de AgHBe en el inicio.

f. Incluye pacientes que discontinuaron el tratamiento por razones distintas a un EA, muerte o falta de eficacia, p.ej. retirada del consentimiento, pérdidas de seguimiento, etc.

**Tabla 8. Parámetros de eficacia adicionales en la semana 48 y la semana 96<sup>a</sup>**

	<b>TAF (N = 243)</b>	<b>TDF (N = 245)</b>	<b>TAF-TAF (N = 243)</b>	<b>TDF-TAF (N = 245)</b>
	<b>Semana 48</b>		<b>Semana 96</b>	
<b>ALT</b>				
ALT normal (lab. central)	89 %	85 %	88 %	91 %
ALT normal (AASLD)	79 %	75 %	81 %	87 %
ALT normalizada (lab. central) <sup>b,c,d</sup>	50 %	37 %	56 %	79 %
ALT normalizada (AASLD) <sup>e,f,g</sup>	50 %	26 %	56 %	74 %
<b>Serología</b>				
Pérdida/seroconversión de AgHBe <sup>h</sup>	8 % / 3 %	6 % / 0	18 % / 5 %	9 % / 3 %
Pérdida/seroconversión de AgHBs	0 / 0	2 % / 0	2 % / 1 %	2 % / <1 %

TDF = tenofovir disoproxilo

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 normalidad (LSN) del intervalo del laboratorio central ( $> 43$  U/l hombres de 18 a  $< 69$  años y  $> 35$  U/l hombres  $\geq 69$  años;  $> 34$  U/l mujeres de 18 a  $< 69$  años y  $> 32$  U/l mujeres  $\geq 69$  años) en el inicio.
- c. Proporción de pacientes en la semana 48: TAF, 16/32; TDF, 7/19.
- d. Proporción de pacientes en la semana 96: TAF, 18/32; TDF, 15/19.
- e. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima de los criterios de 2018 de LSN de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) (35 U/l para los hombres y 25 U/l para las mujeres) en el inicio.
- f. Proporción de pacientes en la semana 48: TAF, 26/52; TDF, 14/53.
- g. Proporción de pacientes en la semana 96: TAF, 29/52; TDF, 39/53.
- h. La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes con antígeno (AgHBe) positivo y anticuerpos (AbHBe) negativos o ausentes en el inicio.

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

El cambio porcentual medio en la DMO desde el inicio hasta la Semana 48, evaluado mediante DEXA fue +1,7 % con tenofovir alafenamida en comparación con -0,1 % con tenofovir disoproxilato en la columna lumbar y +0,7 % en comparación con -0,5 % en la cadera total. Un 4 % de pacientes tratados con tenofovir alafenamida y un 17 % de los pacientes tratados con tenofovir disoproxilato presentaron disminuciones de la DMO superiores al 3 % en la columna lumbar en la Semana 48. Un 2 % de pacientes tratados con tenofovir alafenamida y un 12 % de pacientes tratados con tenofovir disoproxilato presentaron disminuciones de la DMO superiores al 3 % en la cadera total en la Semana 48.

En la fase abierta, el cambio porcentual medio en la DMO desde el inicio hasta la Semana 96 en pacientes que permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida fue de +2,3 % en la columna lumbar y +1,2 % en la cadera total, en comparación con +1,7 % en la columna lumbar y +0,2 % en la cadera total en aquellos que cambiaron de tenofovir disoproxilato a tenofovir alafenamida en la Semana 48.

#### *Cambios en las analíticas renales en el Estudio 4018*

La mediana del cambio desde el inicio hasta la Semana 48 en la TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault fue +2,2 ml por minuto en el grupo tratado con tenofovir alafenamida y -1,7 ml por minuto para quienes recibieron tenofovir disoproxilato. En la Semana 48, hubo un aumento de la mediana de la creatinina sérica desde el inicio entre los pacientes asignados aleatoriamente a continuar el tratamiento con tenofovir disoproxilato (0,01 mg/dl) en comparación con la disminución en la mediana desde el inicio entre los que cambiaron a tenofovir alafenamida (-0,01 mg/dl).

En la fase abierta, la mediana del cambio en la TFGe desde el inicio hasta la Semana 96 fue de 1,6 ml/min en los pacientes que permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida, en comparación con +0,5 ml/min en los pacientes que cambiaron de tenofovir disoproxilato a tenofovir alafenamida en la Semana 48. La mediana del cambio en la creatinina sérica desde el inicio hasta la Semana 96 fue de -0,02 mg/dl en los pacientes que permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida, en comparación con -0,01 mg/dl en los que cambiaron de tenofovir disoproxilato a tenofovir alafenamida en la Semana 48.

#### *Cambios en los análisis lipídicos de laboratorio en el Estudio 4018*

Los cambios desde el inicio del doble ciego hasta la semana 48 y la semana 96 en colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, y proporción de colesterol total frente a HDL se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 9. Medianas de los cambios en los análisis lipídicos de laboratorio en la semana 48 y la semana 96**

	TAF (N = 236)	TAF (N = 226)	TAF-TAF (N = 220)	TDF (N = 230)	TDF (N = 222)	TDF-TAF (N = 219)
	Inicio	Semana 48	Semana 96	Inicio	Semana 48	Semana 96
	(Q1, Q3) (mg/dl)	Mediana del cambio <sup>a</sup> (Q1, Q3) (mg/dl)	Mediana del cambio (Q1, Q3) (mg/dl)	(Q1, Q3) (mg/dl)	Mediana del cambio <sup>a</sup> (Q1, Q3) (mg/dl)	Mediana del cambio (Q1, Q3) (mg/dl)
Colesterol total (en ayunas)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
Colesterol HDL (en ayunas)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
Colesterol LDL (en ayunas)	102 (87, 123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Triglicéridos (en ayunas) <sup>b</sup>	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Proporción colesterol total frente a HDL	3,4 (2,9, 4,2)	0,2 (-0,1, 0,5)	0,0 (-0,3, 0,3)	3,4 (2,9, 4,2)	0,0 (-0,3, 0,3)	0,0 (-0,3, 0,3)

TDF = tenofovir disoproxilato

TAF = tenofovir alafenamida

- Se calculó el valor de  $p$  para la diferencia entre los grupos TAF y TDF en la Semana 48, a partir de la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon y fue estadísticamente significativo. ( $p < 0,001$ ) para las medianas del cambio (Q1, Q3) desde el inicio en el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y proporción de colesterol total frente a HDL.
- El número de pacientes para los triglicéridos (en ayunas) para el grupo TAF fue  $N = 235$  al inicio del estudio,  $N = 225$  en la Semana 48 y  $N = 218$  para el grupo TAF-TAF en la Semana 96.

#### Estudio 4035 sobre insuficiencia renal y/o hepática

El estudio 4035 fue un estudio clínico abierto para evaluar la eficacia y la seguridad de cambiar de otro tratamiento antiviral a tenofovir alafenamida en pacientes con infección por el VHB con supresión virológica. La parte A del estudio incluyó 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 NT (TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault  $< 15$  ml/min) recibiendo hemodiálisis (cohorte 2,  $N = 15$ ). La parte B del estudio incluyó pacientes ( $N = 31$ ) con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh en la selección o antecedentes de puntuación CPT  $\geq 7$  con alguna puntuación CPT  $\leq 12$  en la selección).

La variable primaria fue la proporción de pacientes con ADN del VHB  $< 20$  UI/ml en la semana 24. Las variables secundarias de eficacia en las semanas 24 y 96 incluyeron la proporción de pacientes con ADN del VHB  $< 20$  UI/ml y objetivo detectado/no detectado (es decir,  $< \text{LID}$ ), la proporción de pacientes con respuesta bioquímica (ALT normal y ALT normalizada), la proporción de pacientes con respuesta serológica (pérdida del HBsAg y seroconversión a anti-HBs y pérdida del HBeAg y seroconversión a anti-HBe en pacientes HBeAg-positivo) y el cambio con respecto al inicio en las puntuaciones CPT y del Modelo para la nefropatía terminal (MELD) en pacientes con insuficiencia hepática en la Parte B.

#### *Pacientes adultos con insuficiencia renal en el estudio 4035, parte A*

Al inicio del estudio, el 98 % (91/93) de los pacientes de la Parte A tenían ADN del VHB  $< 20$  UI/ml y el 66 % (61/93) tenía una concentración de ADN del VHB indetectable. La mediana de la edad fue de 65 años, el 74 % eran hombres, el 77 % eran asiáticos, el 16 % eran blancos y el 83% eran HBeAg negativos. Los medicamentos antivirales orales contra el VHB más frecuentemente utilizados incluyeron tenofovir disoproxilato ( $N = 58$ ), lamivudina ( $N = 46$ ), adefovir dipivoxilo ( $N = 46$ ) y entecavir ( $N = 43$ ). Al inicio del estudio, el 97 % y el 95 % de los pacientes tenían ALT  $\leq$  LSN según los criterios del laboratorio central y los criterios AASLD de 2018, respectivamente; la mediana de la TFGe según Cockcroft-Gault fue de 43,7 ml/min (45,7 ml/min en la cohorte 1 y 7,32 ml/min en la cohorte 2); y el 34 % de los pacientes tenían antecedentes de cirrosis.

En la Tabla 10 se presentan los resultados del tratamiento de la Parte A del estudio 4035 en las semanas 24 y 96.

**Tabla 10. Parámetros de eficacia para pacientes con insuficiencia renal en las semanas 24 y 96**

	Cohorte 1 <sup>a</sup> (N = 78)		Cohorte 2 <sup>b</sup> (N = 15)		Total (N = 93)	
	Semana 24	Semana 96	Semana 24	Semana 96	Semana 24	Semana 96 <sup>d</sup>
<b>ADN del VHB<sup>c</sup></b>						
ADN del VHB <20 UI/ml	76/78 (97,4 %)	65/78 (83,3 %)	15/15 (100,0 %)	13/15 (86,7 %)	91/93 (97,8 %)	78/93 (83,9 %)
<b>ALT<sup>c</sup></b>						
ALT normal (Lab. central)	72/78 (92,3 %)	64/78 (82,1 %)	14/15 (93,3 %)	13/15 (86,7 %)	86/93 (92,5 %)	77/93 (82,8 %)
ALT normal (AASLD) <sup>e</sup>	68/78 (87,2 %)	58/78 (74,4 %)	14/15 (93,3 %)	13/15 (86,7 %)	82/93 (88,2 %)	71/93 (76,3 %)

a. La Parte A de la cohorte 1 incluye pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

b. La Parte A de la cohorte 2 incluye pacientes con NT que recibían hemodiálisis

c. Ausente= análisis de fallos

d. El denominador incluye 12 pacientes (11 para la cohorte 1 y 1 para la cohorte 2) que interrumpieron de forma prematura el fármaco del estudio.

e. Criterios de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) 2018

*Pacientes adultos con insuficiencia hepática en el estudio 4035, parte B*

Al inicio del estudio, el 100 % (31/31) de los pacientes de la Parte B tenían una concentración de ADN del VHB inicial <20 UI/ml y el 65 % (20/31) tenían una concentración de ADN del VHB indetectable. La mediana de la edad fue de 57 años (19 % ≥65 años), el 68 % eran hombres, el 81 % eran asiáticos, el 13 % eran blancos y el 90 % eran HBeAg negativos. Los medicamentos antivirales orales contra el VHB más frecuentemente utilizados incluyeron tenofovir disoproxil (N = 21), lamivudina (N = 14), entecavir (N = 14) y adefovir dipivoxilo (N = 10). Al inicio del estudio, el 87 % y el 68 % de los pacientes tenían ALT ≤ LSN según los criterios del laboratorio central y los criterios AASLD de 2018, respectivamente; la mediana de la TFGe según Cockcroft-Gault fue de 98,5 ml/min; el 97 % de los pacientes tenían antecedentes de cirrosis, la mediana de la puntuación (intervalo) de CPT fue 6 (5–10) y la mediana de la puntuación (intervalo) MELD fue 10 (6–17).

En la Tabla 11 se presentan los resultados del tratamiento de la Parte B del estudio 4035 en las semanas 24 y 96.

**Tabla 11. Parámetros de eficacia para pacientes con insuficiencia hepática en las semanas 24 y 96**

	Parte B (N = 31)	
	Semana 24	Semana 96 <sup>b</sup>
<b>ADN del VHB<sup>a</sup></b>		
ADN del VHB <20 UI/ml	31/31 (100,0 %)	24/31 (77,4 %)
<b>ALT<sup>a</sup></b>		
ALT normal (Lab. central)	26/31 (83,9 %)	22/31 (71,0 %)
ALT normal (AASLD) <sup>c</sup>	25/31 (80,6 %)	18/31 (58,1 %)
<b>Puntuación CPT y MELD</b>		
Media del cambio desde el inicio en la puntuación CPT (DE)	0 (1,1)	0 (1,2)
Media del cambio desde el inicio en la puntuación MELD (DE)	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;

MELD = Modelo para la enfermedad hepática terminal

a. Ausente = análisis de fallos

b. El denominador incluye 6 pacientes que discontinuaron de forma prematura el fármaco del estudio.

c. Criterios de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) de 2018

### *Cambios en los análisis lipídicos de laboratorio en el estudio 4035*

Los pequeños aumentos en la mediana desde el inicio hasta la semana 24 y la semana 96 en el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y la proporción entre el colesterol total y el HDL entre los pacientes con insuficiencia renal o hepática son consistentes cuando se comparan con los resultados observados en otros estudios que incluyen un cambio a tenofovir alafenamida (ver sección 5.1 para los *estudios 108, 110 y 4018*), mientras que se observaron descensos desde el inicio en el colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y la proporción de colesterol total frente a HDL en pacientes con NT que recibían hemodiálisis en la semana 24 y la semana 96.

### Población pediátrica

En el *Estudio 1092*, se evaluaron la eficacia y la seguridad de tenofovir alafenamida en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes infectados por el VHB sin tratamiento previo y tratamiento previo con edades comprendidas entre los 12 y < 18 años que pesaban  $\geq 35$  kg (Cohorte 1; N = 47 tenofovir alafenamida, N = 23 placebo), y entre los 6 y < 12 años que pesaban  $\geq 25$  kg (Cohorte 2 Grupo 1; N = 12 tenofovir alafenamida, N = 6 placebo). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tenofovir alafenamida o placebo una vez al día. Los datos demográficos al inicio y las características de la enfermedad por el VHB fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento; el 58 % eran varones, el 66 % asiáticos y el 25 % de raza blanca; el 7 %, el 23 %, el 24 % y el 44 % tenían genotipos A, B, C y D del VHB, respectivamente. En general, el 99 % eran HBeAg positivos. Al inicio del estudio, la mediana de ADN del VHB era de 8,1  $\log_{10}$  UI/ml, la mediana de ALT era de 107 U/l y la mediana de HBsAg era de 4,5  $\log_{10}$  UI/ml. El tratamiento previo incluía antivirales orales (23 %), entre ellos entecavir (N = 10), lamivudina (N = 12) y tenofovir disoproxilo (N = 3) y/o interferones (15 %). Después de recibir tratamiento doble ciego durante 24 semanas (tenofovir alafenamida o placebo), los pacientes pasaron sin interrupción al tratamiento abierto con tenofovir alafenamida.

La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes con ADN del VHB < 20 UI/ml en plasma en la semana 24. Otras variables de eficacia fueron el cambio respecto al valor inicial en el ADN del VHB y la ALT, la normalización de la ALT, la pérdida y seroconversión de HBeAg, y la pérdida y seroconversión de HBsAg.

Los resultados del tratamiento del *Estudio 1092* en la semana 24 y en la semana 48 se presentan en las Tablas 12 y 13.

**Tabla 12. Parámetros de eficacia en pacientes pediátricos en la semana 24**

	TAF			Placebo		
	Cohorte 1 (N = 47)	Cohorte 2 Grupo 1 (N = 12)	Total (N = 59)	Cohorte 1 (N = 23)	Cohorte 2 Grupo 1 (N = 6)	Total (N = 29)
<b>ADN del VHB</b>						
ADN del VHB < 20 IU/ml <sup>a</sup>	10/47 (21 %)	1/12 (8 %)	11/59 (19 %)	0/23 (0 %)	0/6 (0 %)	0/29 (0 %)
Media (DE) del cambio desde el inicio en el ADN del VHB (log <sub>10</sub> UI/ml)	-5,04 (1,544)	-4,76 (1,466)	-4,98 (1,520)	-0,13 (0,689)	0,00 (0,346)	-0,10 (0,636)
<b>ALT</b>						
Mediana (T1, T3) del cambio desde el inicio en ALT (U/l)	-32,0 (-63,0, -13,0)	-29,0 (-81,0, -5,5)	-32,0 (-65,0, -7,0)	1,0 (-10,0, 25,0)	-12,0 (-22,0, -2,0)	-2,5 (-15,0, 22,0)
ALT normalizada (lab. central) <sup>a,b</sup>	28/42 (67 %)	7/10 (70 %)	35/52 (67 %)	1/21 (5 %)	0/6	1/27 (4 %)
ALT normalizada (AASLD) <sup>a,c,d</sup>	20/46 (44 %)	5/10 (50 %)	25/56 (45 %)	0/22	0/6	0/28 (0 %)
<b>Serología<sup>e</sup></b>						
Pérdida y seroconversión de HBeAg <sup>a,f</sup>	3/46 (7 %)	1/12 (8 %)	4/58 (7 %)	1/23 (4 %)	0/6 (0 %)	1/29 (3 %)

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 LSN del rango del laboratorio central en el inicio. Los LSN del laboratorio central para ALT son los siguientes: 34 U/l para mujeres de 2 años de edad o mayores u hombres de 1-9 años de edad y 43 U/l para hombres mayores de 9 años de edad.

c. La población utilizada para el análisis de normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima del LSN de los criterios de la AASLD (30 U/l para los hombres y mujeres según el rango para participantes pediátricos) en el inicio.

d. Criterios de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD).

e. Ningún paciente de ninguno de los grupos presentó pérdida o seroconversión del HBsAg en la semana 24.

f. La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes con antígeno (HBeAg) positivo y anticuerpos (HBeAb) negativos o ausentes en el inicio.

**Tabla 13. Parámetros de eficacia para pacientes pediátricos en la semana 48**

	TAF			Placebo pasa a TAF		
	Cohorte 1 (N = 47)	Cohorte 2 Grupo 1 (N = 12)	Total (N = 59)	Cohorte 1 (N = 23)	Cohorte 2 Grupo 1 (N = 6)	Total (N = 29)
<b>ADN del VHB</b>						
ADN del VHB < 20 IU/ml <sup>a</sup>	19/47 (40 %)	3/12 (25 %)	22/59 (37 %)	5/23 (22 %)	1/6 (17 %)	6/29 (21 %)
Media (DE) del cambio desde el inicio en el ADN del VHB (log <sub>10</sub> UI/ml)	-5,65 (1,779)	-5,88 (0,861)	-5,70 (1,626)	-5,06 (1,703)	-4,16 (2,445)	-4,88 (1,867)
<b>ALT</b>						
Mediana (T1, T3) del cambio desde el inicio en ALT (U/l)	-38,0 (-70,0, -12,0)	-30,0 (-82,0, -2,5)	-37,0 (-70,0, -8,0)	-26,0 (-55,0, -9,0)	-30,5 (-53,0, -12,0)	-26 (-54,0, -12,0)
ALT normalizada (lab. central) <sup>a,b</sup>	33/42 (79 %)	7/10 (70 %)	40/52 (77 %)	13/21 (62 %)	4/6 (67 %)	17/27 (63 %)
ALT normalizada (AASLD) <sup>a,c,d</sup>	25/46 (54 %)	5/10 (50 %)	30/56 (54 %)	9/22 (41 %)	2/6 (33 %)	11/28 (39 %)
<b>Serología<sup>e</sup></b>						
Pérdida y seroconversión de HBeAg <sup>a,f</sup>	7/46 (15 %)	3/12 (25 %)	10/58 (17 %)	2/23 (9 %)	0/6 (0 %)	2/29 (7 %)

TAF = tenofovir alafenamida

a. Ausente = análisis fallido

b. La población utilizada para el análisis de normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima del LSN del rango del laboratorio central en el inicio. Los LSN del laboratorio central para ALT son los siguientes: 34 U/l para mujeres de 2 años de edad o mayores u hombres de 1-9 años de edad y 43 U/l para hombres mayores de 9 años de edad.

c. La población utilizada para el análisis de normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima del LSN de los criterios de la AASLD (30 U/l para los hombres y para las mujeres según el rango para participantes pediátricos) en el inicio.

d. Criterios de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD).

e. Ningún paciente de ninguno de los grupos presentó pérdida o seroconversión del HBsAg en la semana 48.

f. La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes con antígeno (HBeAg) positivo y anticuerpos (HBeAb) negativos o ausentes en el inicio.

#### *Cambios en la densidad mineral ósea en el Estudio 1092*

Entre los pacientes tratados con tenofovir alafenamida y placebo, el aumento porcentual medio de la DMO desde el inicio hasta la semana 24 fue +1,6 % (N = 48) y +1,9 % (N = 23) para la columna lumbar, y +1,9 % (N = 50) y +2,0 % (N = 23) para el resto del cuerpo, respectivamente. En la semana 24, los cambios medios en las puntuaciones Z de la DMO con respecto al valor inicial fueron de +0,01 y -0,07 para la columna lumbar, y -0,04 y -0,04 para el resto del cuerpo, en los grupos de tenofovir alafenamida y placebo, respectivamente.

En la fase abierta, el aumento porcentual medio de la DMO desde el inicio hasta la semana 48 para la columna lumbar y el resto del cuerpo fue +3,8 % (N = 52) y +3,0 % (N = 54) en los pacientes que continuaron tomando tenofovir alafenamida, en comparación con +2,8 % (N = 27) y +3,7 % (N = 27) en los que cambiaron de placebo a tenofovir alafenamida en la semana 24, respectivamente. En la semana 48, los cambios medios en las puntuaciones Z de la DMO de la columna lumbar y en el resto del cuerpo con respecto al valor inicial fueron -0,05 y -0,15 para los pacientes que continuaron tomando tenofovir alafenamida, en comparación con -0,12 y -0,07 para los que cambiaron a tenofovir alafenamida, respectivamente.

La disminución de la DMO del 4 % o más en la columna lumbar y en el resto del cuerpo en la semana 24 y en la semana 48 se presentan en la Tabla 14.

**Tabla 14. Disminuciones de la densidad mineral ósea del 4 % o superiores en pacientes pediátricos en las semanas 24 y 48 (conjunto de análisis mediante DEXA de cuerpo entero/columna lumbar)**

	TAF			Placebo pasa a TAF en la semana 24		
	Cohorte 1 (N = 44 <sup>a</sup> )	Cohorte 2 Grupo 1 (N = 12)	Total (N = 56)	Cohorte 1 (N = 21)	Cohorte 2 Grupo 1 (N = 6)	Total (N = 27)
<b>Semana 24</b>						
Disminución de al menos un 4 % en todo el cuerpo <sup>b</sup>	0/39	1/11 (9,1 %)	1/50 (2,0 %)	0/18	0/5	0/23
Disminución de al menos un 4 % en la columna lumbar <sup>c</sup>	0/37	3/11 (27,3 %)	3/48 (6,3 %)	0/18	0/5	0/23
<b>Semana 48</b>						
Disminución de al menos un 4 % en todo el cuerpo <sup>b</sup>	1/42 (2,4 %)	0/12	1/54 (1,9 %)	1/21 (4,8 %)	0/6	1/27 (3,7 %)
Disminución de al menos un 4 % en la columna lumbar <sup>c</sup>	0/40	2/12 (16,7 %)	2/52 (3,8 %)	0/21	1/6 (16,7 %)	1/27 (3,7 %)

TAF = tenofovir alafenamida

El denominador es el número de pacientes con valores no ausentes posteriores al inicio.

- N = 42 para el conjunto de análisis mediante DEXA de columna lumbar en la Cohorte 1 de TAF.
- Sólo se incluyeron en el conjunto de análisis mediante DEXA de cuerpo entero los pacientes con densidad mineral ósea de cuerpo entero no ausente al inicio.
- Sólo se incluyeron en el conjunto de análisis mediante DEXA de columna lumbar los pacientes con densidad mineral ósea de columna lumbar no ausente al inicio.

## 5.2 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 pacientes 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 µg•h/ml y 0,32 µg•h/ml, respectivamente. Las C<sub>máx.</sub> en estado estacionario de tenofovir alafenamida y tenofovir fueron de 0,18 y 0,02 µg/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 µg/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 catepsina A en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) 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 pacientes 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 pacientes sanos y pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimada > 15 pero < 30 ml/min) en los estudios de tenofovir alafenamida (Tabla 15).

Las exposiciones a tenofovir en pacientes con NT (aclaramiento de creatinina estimado < 15 ml/min) que estaban recibiendo hemodiálisis crónica y que recibieron tenofovir alafenamida (N = 5) fueron considerablemente mayores que en los pacientes con función renal normal (Tabla 15). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida en pacientes con NT que estaban recibiendo hemodiálisis crónica en comparación con aquellos con función renal normal.

**Tabla 15. Farmacocinética de tenofovir alafenamida y su metabolito tenofovir en pacientes con insuficiencia renal en comparación con los pacientes con función renal normal**

Aclaramiento de creatinina estimado <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>	NT en 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.

a. Mediante el método de Cockcroft-Gault.

b. FC evaluada con una dosis única de tenofovir alafenamida 25 mg en pacientes con función renal normal y en pacientes con insuficiencia renal grave en el estudio GS-US-120-0108.

c. FC evaluada antes de la hemodiálisis después de la administración de múltiples dosis de tenofovir alafenamida 25 mg en 5 pacientes infectados por el VHB en el estudio GS-US-320-4035. Estos pacientes tenían una mediana basal de TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault de 7,2 ml/min (rango: 4,8 a 12,0).

d. AUC<sub>inf</sub>.

e. AUC<sub>últ</sub>.

f. AUC<sub>tau</sub>.

### Población pediátrica

Se evaluó la farmacocinética en estado de estacionario de tenofovir alafenamida y su metabolito tenofovir en pacientes pediátricos infectados por el VHB de 12 a < 18 años de edad que pesaban ≥ 35 kg y de 6 a < 12 años de edad que pesaban ≥ 25 kg (Tabla 16).

**Tabla 16. Farmacocinética de tenofovir alafenamida y su metabolito tenofovir en pacientes pediátricos de 6 a < 18 años de edad y adultos**

Media del parámetro (CV%)	6 a < 12 años de edad que pesaban ≥ 25 kg <sup>a</sup>		12 a < 18 años de edad que pesaban ≥ 35 kg <sup>a</sup>		Adultos <sup>b</sup>	
	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir
C <sub>máx</sub> (µg/ml)	0,185 (77,7)	0,017 (19,7)	0,169 (80,9)	0,015 (27,4)	0,178 (53,4)	0,017 (35,2)
AUC <sub>tau</sub> (µg·h/ml)	0,206 (61,3)	0,298 (23,1)	0,215 (91,3)	0,251 (23,6)	0,216 (66,6)	0,322 (31,5)
C <sub>min</sub> (µg/ml)	NP	0,010 (29,5)	NP	0,009 (25,6)	NP	0,011 (33,0)

CV = coeficiente de variación; TAF = tenofovir alafenamida; NP = no procede

a. Parámetros de FC poblacional derivados del *Estudio 1092* (de 6 a < 12 años de edad que pesaban ≥ 25 kg, N = 12; de 12 a < 18 años de edad que pesaban ≥ 35 kg, N = 47).

b. Parámetros de FC poblacional derivados de los *Estudios 108 y 110* (TAF: N = 698, Tenofovir: N = 856).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios preclínicos 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 disoproxilo, los estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-postnatal en ratas fueron realizados solamente con tenofovir disoproxilo. Los estudios convencionales de potencial carcinogénico con tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) y de

toxicidad para la reproducción y el desarrollo con tenofovir disoproxilo (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 disoproxilo 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 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina (E460[i])  
Croscarmelosa sódica (E468)  
Estearato de magnesio (E470b)

#### Cubierta pelicular

Alcohol polivinílico (E1203)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talco (E553b)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

4 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con una cápsula de cierre de polipropileno y rosca continua, de seguridad a prueba de niños, recubiertos con una funda de lámina de aluminio activado por inducción. Cada frasco contiene secante de gel de sílice y un relleno de poliéster.

Están disponibles los siguientes tamaños de envases: envases de 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película y envases de 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 09 de enero de 2017  
Fecha de la última renovación: 16/diciembre/2021

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO Y DE LA CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Vemlidy 25 mg comprimidos recubiertos con película  
Tenofovir alafenamida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película.

90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No ingerir el secante.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1154/001 30 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/16/1154/002 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Vemlidy [sólo en el embalaje exterior]

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Vemlidy 25 mg comprimidos recubiertos con película tenofovir alafenamida

**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.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Vemlidy y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vemlidy
3. Cómo tomar Vemlidy
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vemlidy
6. Contenido del envase e información adicional

**Si le han recetado Vemlidy a su niño, tenga en cuenta que toda la información de este prospecto va dirigida a su niño (en este caso, lea “su niño” en lugar de “usted”).**

#### 1. Qué es Vemlidy y para qué se utiliza

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 niños de 6 años de edad y mayores, que pesen al menos 25 kg. La hepatitis B es una infección que afecta al hígado, causada por el virus de la hepatitis B. En pacientes con hepatitis B, este medicamento controla la infección deteniendo la multiplicación del virus.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a 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.**

##### 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. Este medicamento 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 u orina para controlar el funcionamiento de sus riñones.
- **Consulte a su médico si también tiene hepatitis C o D.** Este medicamento 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 este medicamento para la hepatitis B.

→ Si cumple alguna de estas condiciones, **consulte a su médico antes de empezar a tomar Vemlidy.**

Existe la posibilidad de que pueda experimentar problemas renales si toma Vemlidy durante un periodo de tiempo prolongado (ver *Advertencias y precauciones*).

### Niños y adolescentes

**No administre este medicamento a niños menores de 6 años de edad o que pesen menos de 25 kg.** No se ha probado en niños menores de 6 años o que pesan menos de 25 kg.

**Problemas en los huesos.** Se ha notificado pérdida de masa ósea en algunos niños que recibieron Vemlidy. Los efectos a largo plazo sobre la salud ósea y el riesgo futuro de fracturas en niños son inciertos. Su médico controlará este posible riesgo. Informe a su médico si se produce algún dolor óseo o fractura.

### 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 debe tomar este medicamento con otros medicamentos que contengan:

- **tenofovir alafenamida**
- **tenofovir disoproxilo**
- **adefovir dipivoxilo**

### 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.**

### **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 o farmacéutico 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 indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **Vemlidy contiene sodio**

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

## **3. 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**. Es mejor tomar Vemlidy con alimentos para alcanzar las concentraciones adecuadas de principio activo en su organismo. 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. Si olvida una dosis, determine cuánto tiempo hace que debió tomarla.

- **Si han pasado menos de 18 horas** desde el momento en que toma Vemlidy habitualmente, debe tomarlo lo antes posible, y luego tome su siguiente dosis a la hora habitual.

- **Si han pasado más de 18 horas** desde el momento en que toma Vemlidy habitualmente, 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 este medicamento, 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 este medicamento 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.

#### **4. Posibles efectos adversos**

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

##### **Muy frecuentes**

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

- Dolor de cabeza

##### **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

##### **Poco frecuentes**

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

- Hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta (*angioedema*)
- Habones (*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 contra el VHB puede haber un aumento de peso, de las concentraciones de lípidos y/o de glucosa en sangre en ayunas. Su médico evaluará estos cambios.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Vemlidy**

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en el embalaje después de {CAD}.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje 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.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Vemlidy**

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

### **Los demás componentes son**

*Núcleo del comprimido:*

Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (E460[i]), croscarmelosa sódica (E468), estearato de magnesio (E470b).

*Cubierta pelicular:*

Alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol (E1521), talco (E553b), óxido de hierro amarillo (E172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

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. Viene en frascos de 30 comprimidos (con un desecante de gel de sílice que se debe mantener en el frasco para ayudar a proteger sus comprimidos). El desecante de gel de sílice está contenido en un sobre o recipiente separado, y no se debe tragar.

Están disponibles los siguientes tamaños de envases: envases con 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película y envases con 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**Responsable de la fabricación**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

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

**Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: +353 (0) 1 686 1888

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 (0) 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

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

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Fecha de la última revisión de este prospecto {MM/AAAA}.**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.