



# VEMLIDY®

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

Venta Bajo Receta Archivada  
Industria Canadiense

Comprimidos recubiertos

## COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **VEMLIDY®** contiene:

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

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscaramelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico\*, Dióxido de titanio\*, Polietilenglicol\*, Talco\*, Óxido de hierro amarillo (C177492)\*.....c.s.  
\* Se refiere a los componentes del Opadry II amarillo 85F12002B.

**VEMLIDY®** contiene lactosa monohidrato.

## 1. ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

## 2. INDICACIONES Y USO

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

## 3. CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 3.1 Descripción

Comprimido recubierto.

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

### 3.2 Farmacología Clínica

#### 3.2.1 Mecanismo de acción

Tenofovir alafenamida es un profármaco fosfonamidato de tenofovir (análogo de 2' desoxiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamida entra en los hepatocitos primarios por difusión pasiva y mediante los transportadores de captación hepática OATP1B1 y OATP1B3. Tenofovir alafenamida se hidroliza primeramente para formar tenofovir por la carboxilesterasa 1 en los hepatocitos primarios. El tenofovir intracelular se fosforila posteriormente al metabolito farmacológicamente activo, tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la replicación del VHB mediante su incorporación al ADN viral por la transcriptasa inversa del VHB, lo que produce la terminación de la cadena de ADN.

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

#### 3.2.2 Propiedades farmacocinéticas

**Absorción.** Después de la administración oral de **VEMLIDY®** en ayunas en pacientes adultos con hepatitis B crónica, las concentraciones plasmáticas máximas de tenofovir alafenamida se observaron aproximadamente 0,48 horas después de la dosis. De acuerdo a los análisis farmacocinéticos en sujetos con HBC en la población de fase III, las medias en estado estacionario de 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>max</sub> en estado estacionario de tenofovir alafenamida y tenofovir fueron de 0,18 y 0,02 µg•h/ml, respectivamente. Con relación a las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de **VEMLIDY®** con una comida de alto contenido graso resultó en un aumento del 65 % en la exposición a tenofovir alafenamida.

**Distribución.** La unión de tenofovir alafenamida a las proteínas plasmáticas humanas en las muestras recogidas durante los ensayos clínicos fue de aproximadamente el 80 %. La unión de tenofovir a las proteínas plasmáticas humanas es inferior al 0,7 % y es independiente de la concentración en el intervalo de 0,01-25 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 CMSP y los macrófagos. *In vivo*, tenofovir alafenamida se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que es fosforilado al metabolito activo, tenofovir difosfato.

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

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

**Linealidad/no linealidad.** Las exposiciones a tenofovir alafenamida son proporcionales a la dosis a lo largo del intervalo de dosis de 8 a 125 mg.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

##### Edad, sexo y origen étnico

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

##### Insuficiencia hepática

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

##### Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clíni-



camente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o tenofovir entre sujetos sanos y pacientes con insuficiencia renal grave (CICr estimada >15 pero <30 ml/min) en los estudios de tenofovir alafenamida.

#### **Población pediátrica**

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

#### **3.2.3 Microbiología**

**Actividad antiviral.** La actividad antiviral de tenofovir alafenamida se evaluó en células HepG2 frente a un panel de VHB procedentes de aislados clínicos que representaban los genotipos AH. 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 un análisis agrupado de pacientes recibiendo **VELMIDY®**, se realizó un análisis de secuenciación de cepas de VHB en las dos muestras, la del momento basal y la muestra durante el tratamiento, en los pacientes que o bien presentaron un rebrote virológico hasta la semana 48 (2 visitas consecutivas con ADN de VHB  $\geq 69$  UI/ml después de haber sido <69 UI/ml, o un incremento superior o igual a 1,0 log<sub>10</sub> ADN de VHB desde la cifra mínima), o que tuvieran ADN de VHB  $\geq 69$  UI/ml en el momento de discontinuación prematura en la semana 24 o tras esta. No se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas a resistencia a **VELMIDY®** en 20 parejas de muestras estudiadas.

**Resistencia cruzada.** La actividad antiviral de tenofovir alafenamida se evaluó frente a un panel de cepas aisladas de VHB que contienen mutaciones frente a inhibidor nucleos(t)ídico de la transcriptasa inversa en cultivos de células HepG2. Las cepas de VHB que expresaban las mutaciones rtV173L, rL180M y rM204V/I, asociadas con resistencia a la lamivudina, siguieron siendo sensibles a tenofovir alafenamida (cambio <2 veces en  $CE_{50}$ ). Las cepas de VHB que expresaban las mutaciones rL180M, rM204V más rt184G, rS202G o rM250V, asociadas con resistencia al entecavir, siguieron siendo sensibles a tenofovir alafenamida. Las cepas de VHB que expresaban las mutaciones de resistencia rA181T, rA181V o rN236T asociadas a adefovir, siguieron siendo sensibles a tenofovir alafenamida; sin embargo, la cepa de VHB que expresaba rA181V más rN236T mostró una sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida (cambio de 3,7 veces en  $CE_{50}$ ). No se conoce la relevancia clínica de estas mutaciones.

#### **4. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

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

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

#### **Interrupción del tratamiento**

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

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

#### **Dosis omitida**

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

#### **Poblaciones especiales**

##### **Pacientes de edad avanzada**

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

##### **Insuficiencia renal**

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

En los días de hemodiálisis, **VELMIDY®** se debe administrar tras completar el tratamiento de hemodiálisis (ver sección 5.2). No pueden darse recomendaciones de dosis para pacientes con CICr <15 ml/min que no estén recibiendo hemodiálisis (ver sección 4.4).

##### **Insuficiencia hepática**

No se requiere ajustar la dosis de **VELMIDY®** 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 **VELMIDY®** en niños menores de 12 años de edad, o que pesen <35 kg. No se dispone de datos.

##### **Forma de administración**

Administración por vía oral. **VELMIDY®** comprimidos recubiertos con película se debe tomar con alimentos.

#### **5. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

##### **Comprimido recubierto.**

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

#### **6. CONTRAINDICACIONES**

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

#### **7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### **7.1 Generales**

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

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

##### **Exacerbaciones de la hepatitis**

##### **Brotos durante el tratamiento**

Las exacerbaciones espontáneas de la hepatitis B crónica son relativamente frecuentes y se caracterizan por aumentos transitorios de la alanina-aminotransferasa (ALT) sérica. Tras el inicio del tratamiento antiviral los niveles séricos de ALT

sérica pueden aumentar en algunos pacientes. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos incrementos en la ALT sérica generalmente no van acompañados de un aumento en las concentraciones de bilirrubina sérica ni descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras la exacerbación de la hepatitis, y por tanto deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento.

#### **Brotos después de interrumpir el tratamiento**

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

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

#### **Insuficiencia renal**

**Pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min**

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

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

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

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

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

**Administración concomitante con otros medicamentos.** No se debe administrar **VELMIDY** de forma conjunta con productos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil fumarato o adefovir dipivoxil. No se recomienda la administración concomitante de **VELMIDY** con ciertos anticonvulsivos (por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicrobianos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina y rifapentina) o hierba de San Juan, los cuales son inductores de la glicoproteína P (Pgp) y pueden reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida. La administración concomitante de **VELMIDY** con inhibidores potentes de la Pgp (por ejemplo, itraconazol y ketoconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida. No se recomienda la administración concomitante.

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

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

## **72 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

**Medicamentos que pueden afectar a tenofovir alafenamida.** Tenofovir alafenamida es transportado por la Pgp y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Se espera que los medicamentos inductores de la Pgp (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 **VELMIDY**. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con **VELMIDY**.

La administración concomitante de **VELMIDY** con medicamentos que inhiban la Pgp y/o la BCRP puede aumentar la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la Pgp con **VELMIDY**.

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

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

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

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

**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>max</sub> , C <sub>min</sub> .	Recomendación relativa a la administración concomitante con <b>VELMIDY</b> <sup>®</sup>
<b>ANTICONVULSIVOS</b>		
Carbamazepina (300 mg por vía oral, d.v.d.)	Tenofovir alafenamida ↓ C <sub>max</sub> 0,43 (0,36, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51)	No se recomienda la administración concomitante.
Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (25 mg por vía oral, d.u.)	Tenofovir ↓ C <sub>max</sub> 0,70 (0,65, 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74, 0,81)	
Oxcarbazepina Fenobarbital	Interacción no estudiada. Esperado: ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
Fenitoína	Interacción no estudiada. Esperado: ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.

Midazolam <sup>d</sup> (2,5 mg por vía oral, d.u.)	<i>Midazolam</i> ↔ C <sub>máx</sub> 1,02 (0,92, 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04, 1,23)	No se requiere ajustar la dosis de midazolam (administrado por vía oral o IV).
Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (25 mg por vía oral, u.v.d.)		
Midazolam <sup>d</sup> (1 mg IV, d.u.)	<i>Midazolam</i> ↔ C <sub>máx</sub> 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	
Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (25 mg por vía oral, u.v.d.)		
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
Sertralina (50 mg por vía oral, d.u.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↔ C <sub>máx</sub> 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03)	No se requiere ajustar la dosis de <b>VELIDY</b> <sup>®</sup> ni de sertralina.
Tenofovir alafenamida <sup>a</sup> (10 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Tenofovir</i> ↔ C <sub>máx</sub> 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C <sub>mín</sub> 1,01 (0,99, 1,03)	
Sertralina (50 mg por vía oral, d.u.)	<i>Sertralina</i> ↔ C <sub>máx</sub> 1,14 (0,94, 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77, 1,13)	
Tenofovir alafenamida <sup>a</sup> (10 mg por vía oral, u.v.d.)		
<b>ANTIFÚNGICOS</b>		
Itraconazol Ketoconazol	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↑ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifampicina Rifapentina	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
Rifabutina	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VHC</b>		
Sofosbuvir (400 mg por vía oral, u.v.d.)	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	No se requiere ajustar la dosis de <b>VELIDY</b> <sup>®</sup> ni de sofosbuvir.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Ledipasvir</i> ↔ C <sub>máx</sub> 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C <sub>mín</sub> 1,02 (0,98, 1,07)	No se requiere ajustar la dosis de <b>VELIDY</b> <sup>®</sup> ni de ledipasvir/sofosbuvir.
Tenofovir alafenamida <sup>d</sup> (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Sofosbuvir</i> ↔ C <sub>máx</sub> 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09) <i>GS-331007</i> ↔ C <sub>máx</sub> 1,08 (1,05, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C <sub>mín</sub> 1,10 (1,07, 1,12)	
	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↔ C <sub>máx</sub> 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40)	
	<i>Tenofovir</i> ↑ C <sub>máx</sub> 1,62 (1,56, 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69, 1,81) ↑ C <sub>mín</sub> 1,85 (1,78, 1,92)	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.)	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamida	No se requiere ajustar la dosis de <b>VELIDY</b> <sup>®</sup> ni de sofosbuvir/velpatasvir.
<b>ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA PROTEASA</b>		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 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)	No se recomienda la administración concomitante.
Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (10 mg por vía oral, u.v.d.)	<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>	

	<p>↔ C<sub>máx</sub> 0,98 (0,94, 1,02)  ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,11)  ↔ C<sub>min</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>min</sub> 1,35 (1,21, 1,51)</p>	
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (10 mg por vía oral, d.u.)	<p><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>min</sub> 1,00 (0,96, 1,04)</p>	No se recomienda la administración concomitante.
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<p><i>Tenofovir alafenamida</i>  ↔ C<sub>máx</sub> 0,93 (0,72, 1,21)  ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,19)  <i>Tenofovir</i>  ↑ C<sub>máx</sub> 3,16 (3,00, 3,33)  ↑ AUC 3,24 (3,02, 3,47)  ↑ C<sub>min</sub> 3,21 (2,90, 3,54)  <i>Darunavir</i>  ↔ C<sub>máx</sub> 1,02 (0,96, 1,09)  ↔ AUC 0,99 (0,92, 1,07)  ↔ C<sub>min</sub> 0,97 (0,82, 1,15)  <i>Cobicistat</i>  ↔ C<sub>máx</sub> 1,06 (1,00, 1,12)  ↔ AUC 1,09 (1,03, 1,15)  ↔ C<sub>min</sub> 1,11 (0,98, 1,25)</p>	No se recomienda la administración concomitante.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (10 mg por vía oral, d.u.)	<p><i>Tenofovir alafenamida</i>  ↑ C<sub>máx</sub> 1,42 (0,96, 2,09)  ↔ AUC 1,06 (0,84, 1,35)  <i>Tenofovir</i>  ↑ C<sub>máx</sub> 2,42 (1,98, 2,95)  ↑ AUC 2,05 (1,54, 2,72)  <i>Darunavir</i>  ↔ C<sub>máx</sub> 0,99 (0,91, 1,08)  ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06)  ↔ C<sub>min</sub> 1,13 (0,95, 1,34)</p>	No se recomienda la administración concomitante.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (10 mg por vía oral, d.u.)	<p><i>Tenofovir alafenamida</i>  ↑ C<sub>máx</sub> 2,19 (1,72, 2,79)  ↑ AUC 1,47 (1,17, 1,85)  <i>Tenofovir</i>  ↑ C<sub>máx</sub> 3,75 (3,19, 4,39)  ↑ AUC 4,16 (3,50, 4,96)  <i>Lopinavir</i>  ↔ C<sub>máx</sub> 1,00 (0,95, 1,06)  ↔ AUC 1,00 (0,92, 1,09)  ↔ C<sub>min</sub> 0,98 (0,85, 1,12)</p>	No se recomienda la administración concomitante.
Tipranavir/ritonavir	<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>		
Dolutegravir (50 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (10 mg por vía oral, d.u.)	<p><i>Tenofovir alafenamida</i>  ↑ C<sub>máx</sub> 1,24 (0,88, 1,74)  ↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48)  <i>Tenofovir</i>  ↔ C<sub>máx</sub> 1,10 (0,96, 1,25)  ↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47)  <i>Dolutegravir</i>  ↔ C<sub>máx</sub> 1,15 (1,04, 1,27)  ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08)  ↔ C<sub>min</sub> 1,05 (0,97, 1,13)</p>	No se requiere ajustar la dosis de <b>VEMLIDY</b> <sup>®</sup> ni de dolutegravir.
Raltegravir	<p>Interacción no estudiada.  <i>Esperado:</i>  ↔ Tenofovir alafenamida  ↔ Raltegravir</p>	No se requiere ajustar la dosis de <b>VEMLIDY</b> <sup>®</sup> 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>Esperado:</i> ↔ Efavirenz	No se requiere ajustar la dosis de <b>VELLDY</b> <sup>®</sup> ni de efavirenz.
Nevirapina	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Nevirapina	No se requiere ajustar la dosis de <b>VELLDY</b> <sup>®</sup> 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 <b>VELLDY</b> <sup>®</sup> ni de rilpivirina.
<b>ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DEL CCR5</b>		
Maraviroc	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Maraviroc	No se requiere ajustar la dosis de <b>VELLDY</b> <sup>®</sup> ni de maraviroc.
<b>COMPLEMENTOS FITOTERAPÉUTICOS</b>		
Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
<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>Norgestimato</i> ↔ C <sub>máx</sub> 1,17 (1,07, 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C <sub>mín</sub> 1,16 (1,08, 1,24) <i>Norgestrel</i> ↔ C <sub>máx</sub> 1,10 (1,02, 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01, 1,18) ↔ C <sub>mín</sub> 1,11 (1,03, 1,20) <i>Etinilestradiol</i> ↔ C <sub>máx</sub> 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C <sub>mín</sub> 1,02 (0,93, 1,12)	No se requiere ajustar la dosis de <b>VELLDY</b> <sup>®</sup> 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.

### 7.3 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

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

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

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

### 7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproduc-

ción (ver sección 5.3).

En casos necesarios, se puede considerar el uso de **VEMLIDY®** durante el embarazo.

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

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

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

**Pacientes de edad avanzada**

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

**Insuficiencia renal**

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

En los días de hemodiálisis, **VEMLIDY®** se debe administrar tras completar el tratamiento de hemodiálisis (ver sección 5.2). No pueden darse recomendaciones de dosis para pacientes con ClCr  $< 15$  ml/min que no estén recibiendo hemodiálisis (ver sección 4.4).

**Insuficiencia hepática**

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

**Población pediátrica**

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

## 8. ESTUDIOS CLÍNICOS

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

En el *Estudio 108*, se aleatorizaron pacientes AgHBe negativo con y sin tratamiento previo y con la función hepática compensada, en una proporción de 2:1, para recibir **VEMLIDY®** (25 mg; N = 285) una vez al día o bien tenofovir disoproxil fumarato (300 mg; N = 140) una vez al día. La media de edad fue de 46 años, el 61 % eran varones, el 72 % eran asiáticos, el 25 % eran de raza blanca y el 2 % (8 pacientes) eran negros; un 24 %, 38 % y 31 % tenían genotipo B, C y D del VHB, respectivamente. Un 21 % había recibido tratamiento previo (tratamiento previo con antivirales orales, incluyendo entecavir (N = 41), lamivudina (N = 42), tenofovir disoproxil fumarato (N = 21) u otros (N = 18)). En el momento basal, la media de ADN del VHB en plasma era de 5,8 log<sub>10</sub> UI/ml, la media de ALT sérico era de 94 UI/l y un 9 % de los pacientes tenían antecedentes de cirrosis.

En el *Estudio 110*, se aleatorizó a pacientes AgHBe positivo con y sin tratamiento previo y con la función hepática compensada, en una proporción de 2:1, para recibir **VEMLIDY®** (25 mg; N = 581) una vez al día o bien tenofovir disoproxil fumarato (300 mg; N = 292) una vez al día. La media de edad fue de 38 años, el 64 % eran varones, el 82 % eran asiáticos, el 17 % eran de raza blanca y  $< 1$  % (5 pacientes) eran negros. Un 17 %, 52 % y 23 % tenían genotipo B, C y D del VHB, respectivamente. Un 26 % había recibido tratamiento previo (tratamiento previo con fármacos antivirales orales, incluyendo adefovir (N = 42), entecavir (N = 117), lamivudina (N = 84), telbivudina (N = 25), tenofovir disoproxil fumarato (N = 70) u otros (N = 17)). En el momento basal, la media de ADN del VHB en plasma era de 7,6 log<sub>10</sub> UI/ml, la media de ALT sérico era de 120 UI/l y un 7 % de los pacientes tenían antecedentes de cirrosis.

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

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

**Tabla 2: Parámetros de eficacia sobre el ADN del VHB en la semana 48<sup>a</sup>**

	Estudio 108 (AgHBe negativo)		Estudio 110 (AgHBe positivo)	
	VEMLIDY® (N = 285)	TDF (N = 140)	VEMLIDY® (N = 581)	TDF (N = 292)
<b>ADN del VHB <math>&lt; 29</math> 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 <math>\geq 29</math> UI/ml</b>	2 %	3 %	31 %	30 %
<b>ADN del VHB basal</b>				
$< 7$ log <sub>10</sub> UI/ml	96 % (221/230)	92 % (107/116)	N/A	N/A
$\geq 7$ log <sub>10</sub> UI/ml	85 % (47/55)	96 % (23/24)		
<b>ADN del VHB basal</b>				
$< 8$ log <sub>10</sub> UI/ml			82 % (254/309)	82 % (123/150)
$\geq 8$ log <sub>10</sub> UI/ml	N/A	N/A	43 % (117/272)	51 % (72/142)
Sin nucleósidos previos <sup>c</sup>	94 % (212/225)	93 % (102/110)	68 % (302/444)	70 % (156/223)
Con nucleósidos previos	93 % (56/60)	93 % (28/30)	50 % (69/137)	57 % (39/69)
<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 fumarato.

a. Ausente = análisis fallido.

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

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

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

**Tabla 3: Parámetros de eficacia adicionales en la semana 48<sup>a</sup>**

	Estudio 108 (AgHBe negativo)		Estudio 110 (AgHBe positivo)	
	VEMLIDY® (N = 285)	TDF (N = 140)	VEMLIDY® (N = 581)	TDF (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 fumarato.

a. Ausente = análisis fallido. b. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima del límite superior de la normalidad (LSN) del intervalo del laboratorio central en el momento basal. Los LSN del laboratorio central para la ALT son los siguientes: <43 U/l para varones de 18 a <69 años y <35 U/l para varones ≥69 años; <34 U/l para mujeres de 18 a <69 años y <32 U/l para mujeres ≥69 años. c. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima de los criterios de LSN de la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) en el momento basal. Los criterios de LSN de la AASLD para la ALT son los siguientes: <30 U/l para los varones y <19 U/l para las mujeres. d. La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes con antígeno positivo y anticuerpos negativos o ausentes en el momento basal.

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

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

**Tabla 4: ADN del VHB y parámetros adicionales de eficacia en la semana 72<sup>a</sup>**

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

N/A = no aplicable. TDF = tenofovir disoproxil fumarato.

a. Ausente = análisis fallido.

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

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

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

*Cambios en las medidas de la densidad mineral ósea*

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

*Cambios en las medidas de la función renal*

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

## 9. REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

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

### Tabla de reacciones adversas

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



**Tabla 5: Reacciones adversas medicamentosas identificadas con tenofovir alafenamida**

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

**Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

**10. SOBREDOSIFICACIÓN**

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 9). El tratamiento de la sobredosis de **VELMIDY®** 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.  
*"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777**

**Optativamente otros Centros de Intoxicaciones:**

**11. PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.  
 El frasco contiene un gel desecante para protegerlo de la humedad.

**CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

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

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

**"Gilead, y el logo Gilead son marcas registradas de Gilead Sciences, Inc. o sus compañías relacionadas ©2017 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados"**

**"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**



Gador  
*Al Cuidado de la Vida*

*Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)  
o solicítela por correo electrónico: [info@gador.com.ar](mailto:info@gador.com.ar)*

---

# Gador

Gador S.A.

Elaborado en: Patheon Inc, Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá, para Gilead Sciences Inc. EE.UU.

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

Importado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A.

Tel.: 4858-9000. D.T.: Olga N. Greco, Farmacéutica.

E.M.A.M.S. Certificado N° 58.539

Fecha de última revisión: 12/2017

G00200400-00

Material



Reciclable