



# VEMLIDY® TENOFIVIR ALAFENAMIDA 25 mg

Ventla bajo receta profesional  
MEDICAMENTO CON VIGILANCIA ADICIONAL  
Industria canadiense

Comprimidos recubiertos

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

- NOMBRE DEL MEDICAMENTO**  
Vemlidy® 25 mg comprimidos recubiertos con película.
- 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.
- 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.

- DATOS CLÍNICOS**  
**4.1 Indicaciones terapéuticas**  
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) (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 hepatitis B crónica.

- 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 VHB**  
Se debe advertir a los pacientes que Vemlidy® no evita el riesgo de transmisión del VHB a otras personas por contacto sexual o contaminación por sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.  
**Pacientes con enfermedad hepática descompensada**  
No existen datos sobre la seguridad y eficacia de Vemlidy® en pacientes infectados por el VHB con enfermedad hepática descompensada y que tienen un nivel de Child-Pugh (CP) ≥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 (ver sección 5.2).  
**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 los niveles 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 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. 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 posttratamiento puede provocar una descompensación hepática. Los brotes hepáticos son especialmente graves, y a veces mortales en pacientes con enfermedad hepática descompensada.  
**Insuficiencia renal**  
**Pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min**  
El uso de Vemlidy® una vez al día en pacientes con CiCr ≥15 ml/min pero <30 ml/min y en pacientes con CiCr <15 ml/min que están recibiendo hemodiálisis está basado en datos farmacocinéticos muy limitados y en modelos y simulaciones. No hay datos de seguridad sobre el uso de Vemlidy® para el tratamiento de pacientes infectados por el VHB con CiCr <30 ml/min. No se recomienda el uso de Vemlidy® en pacientes con CiCr <15 ml/min que no estén recibiendo hemodiálisis (ver sección 4.2).  
**Neftrotoxicidad**  
No se puede descartar un posible riesgo de nefrototoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debido a la administración de tenofovir alafenamida (ver sección 5.3).  
**Pacientes coinfectados por VHB y el virus de la hepatitis C o D**  
No existen datos sobre la seguridad y eficacia de Vemlidy® en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C o D. Se debe seguir la guía acerca de la administración concomitante para el tratamiento de la hepatitis C (ver sección 4.5).  
**Coadministración por el virus de la hepatitis B y VHB**  
A todos los pacientes infectados por VHB cuyo estado de infección por VIH-1 sea desconocido se les debe ofrecer la posibilidad de que les realicen un análisis de anticuerpos de VIH antes de iniciar el tratamiento con Vemlidy®. En pacientes coinfectados por VHB y VIH, se debe administrar Vemlidy® de forma conjunta con otros antiretrovirales para garantizar que el paciente recibe una pauta adecuada para el tratamiento de VIH (ver sección 4.5).  
**Administración concomitante con otros medicamentos**  
No se debe administrar Vemlidy® de forma conjunta con productos medicinales que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil fumarato o adefovir dipivoxil.  
No se recomienda la administración concomitante de Vemlidy® con ciertos anticonvulsivos (por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicrobianos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina y rifapentina) o hierba de San Juan, los cuales son inductores de la glicoproteína P (P-gp) y pueden reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida. La administración concomitante de Vemlidy® con inhibidores potentes de la P-gp (por ejemplo, itraconazol y ketoconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida. No se recomienda la administración concomitante.  
**Intolerancia a la lactosa**  
Vemlidy® contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

- 4.5 Interacción con otros medicamentos y otros formas de interacción**  
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.  
No se debe administrar Vemlidy® de forma conjunta con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida o adefovir dipivoxil.  
**Medicamentos que pueden afectar a tenofovir alafenamida**  
Tenofovir alafenamida es transportado por la P-gp y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Se espera que los medicamentos inductores de la P-gp (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) reduzcan las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede ocasionar una pérdida del efecto terapéutico de Vemlidy®. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Vemlidy®. La administración concomitante de Vemlidy® con medicamentos que inhiban la P-gp o la BCRP puede aumentar la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la P-gp con Vemlidy®. Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3 *in vitro*. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y 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 CYP3A4 *in vivo*. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana *in vitro*. Se desconoce si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT. La información sobre las interacciones farmacológicas de Vemlidy® con posibles medicamentos concomitantes se resume en la Tabla 1 a continuación (el aumento está indicado como "↑", la disminución como "↓", la ausencia de cambios como "+/-", dosis única como "u", dos veces al día como "d.v.d.", una vez al día como "u.v.d.", y por vía intravenosa con "IV"). Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con tenofovir alafenamida, o son interacciones farmacológicas potenciales que pueden ocurrir con Vemlidy®.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. <sup>a</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 Vemlidy®
<b>ANTICONVULSIVOS</b>		
Carbamazepina (300 mg por vía oral, d.v.d.)	Tenofovir alafenamida ↓ C <sub>min</sub> 0,43 (0,20, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51)	No se recomienda la administración concomitante.
Tenofovir alafenamida (25 mg por vía oral, d.u.)	Tenofovir ↓ C <sub>min</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>b</sup> (2,5 mg por vía oral, d.u.)	Midazolam ↔ C <sub>min</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>a</sup> (25 mg por vía oral, u.v.d.)	Midazolam ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	
Midazolam <sup>b</sup> (1 mg IV, d.u.)	Midazolam ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	
Tenofovir alafenamida <sup>a</sup> (25 mg por vía oral, u.v.d.)		
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
Sertralina (50 mg por vía oral, d.u.)	Tenofovir alafenamida ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de sertralina.
Tenofovir alafenamida <sup>a</sup> (10 mg por vía oral, u.v.d.)	Tenofovir ↔ C <sub>min</sub> 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C <sub>min</sub> 1,01 (0,99, 1,03)	
Sertralina (50 mg por vía oral, d.u.)	Sertralina ↔ C <sub>min</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. Esperado: ↑ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
<b>ANTIMICROBACTERIANOS</b>		
Rifampicina Rifapentina	Interacción no estudiada. Esperado: ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
Rifabutina	Interacción no estudiada. Esperado: ↓ 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. Esperado: ↔ 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.)	Ledipasvir ↔ C <sub>min</sub> 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,02 (0,98, 1,07)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de ledipasvir/sofosbuvir.
Tenofovir alafenamida <sup>a</sup> (25 mg por vía oral, u.v.d.)	Tenofovir alafenamida ↔ C <sub>min</sub> 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09)	
	GS-331007 <sup>b</sup> ↔ C <sub>min</sub> 1,08 (1,05, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C <sub>min</sub> 1,10 (1,07, 1,12)	
	Tenofovir alafenamida ↔ C <sub>min</sub> 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40)	
	Tenofovir ↑ C <sub>min</sub> 1,62 (1,56, 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69, 1,81) ↑ C <sub>min</sub> 1,85 (1,78, 1,92)	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.)	Interacción no estudiada. Esperado: ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamida	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de sofosbuvir/velpatasvir.

## 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.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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 óp 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.

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

## 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)
- Macróglol (E1521)
- Talco (E553b)
- Oxido de hierro amarillo (E172)

### 6.2 Precauciones especiales de conservación

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

### 6.3 Naturaleza y contenido del envase

Vemlidy® comprimidos se envasan en 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 políester. 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.

### 6.4 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.

## 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.

- Conservar 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

- Qué es Vemlidy® y para qué se utiliza
- Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vemlidy®
- Cómo tomar Vemlidy®
- Posibles efectos adversos
- Conservación de Vemlidy®
- Contenido del envase e información adicional

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

Vemlidy® contiene el principio activo **tenofovir alafenamida**. Se trata de un medicamento antiviral, conocido como **inhibidor nucleotídico de la transcriptasa reversa** (NTR). Vemlidy® se utiliza para el **tratamiento crónico (a largo plazo) de la hepatitis B** en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores, que pesen al menos 35 kg. La hepatitis B es una infección que afecta al hígado, causada por el virus de la hepatitis B. En pacientes con hepatitis B, Vemlidy® controla la infección deteniendo la multiplicación del virus.

#### 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 usted 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. Vemlidy® no reduce el riesgo de transmisión de la hepatitis B a otras personas por contacto sexual o contaminación por sangre. Debe continuar tomando precauciones para evitar esto. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

**Informe a su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática.** Los pacientes con enfermedad hepática tratados para la hepatitis B con medicamentos antivirales, tienen un mayor riesgo de complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Puede que su médico necesite realizarle análisis de sangre para controlar su función hepática.

**Consulte a su médico o farmacéutico si ha tenido una enfermedad renal o si los análisis han mostrado problemas en sus riñones.** Antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, el médico puede solicitar análisis de sangre para controlar el funcionamiento de sus riñones.

**Consulte a su médico si también tiene hepatitis C o D.** Vemlidy® no se ha probado en pacientes que tienen hepatitis C o D además de hepatitis B.

**Consulte a su médico si también tiene VIH.** Si no está seguro de si tiene el VIH, su médico debe ofrecerle la prueba del VIH antes de que comience a tomar Vemlidy® para la hepatitis B.  
 → Si cumple alguna de estas condiciones, **consulte a su médico antes de empezar a tomar Vemlidy®.**

#### Niños y adolescentes

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

#### Otros medicamentos

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

#### Medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección por hepatitis B

**No tome Vemlidy®** con otros medicamentos que contengan:

#### tenofovir alafenamida

#### tenofovir disoproxil fumarato

#### adefovir dipivoxil

#### Otros tipos de medicamentos

Consulte a su médico si está tomando:

**antibióticos** utilizados para tratar infecciones bacterianas incluyendo la tuberculosis, que contengan:

- rifabutina, rifampicina o rifapentina

**medicamentos antivirales utilizados para tratar el VIH,** tales como:

- darunavir, lopinavir o atazanavir potenciados con ritonavir o cobicistat

**anticonvulsivos** utilizados para tratar la epilepsia, tales como:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína

**medicamentos a base de plantas** utilizados para tratar la depresión y la ansiedad, que contengan:

- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

**medicamentos antifúngicos** utilizados para tratar las infecciones por hongos, que contengan:

- ketoconazol o itraconazol

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

#### Embarazo y lactancia

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

**• Tome medidas para evitar quedar embarazada** durante el tratamiento con Vemlidy®. Debe utilizar un método anticonceptivo efectivo. Informe a su médico inmediatamente si 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 mareos. Si se siente mareado al tomar Vemlidy®, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas. Vemlidy® contiene lactosa

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

#### 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**. El tratamiento debe continuar durante el tiempo que su médico le indique. Por lo general, suele ser durante al menos de 6 a 12 meses y puede ser durante muchos años.

#### Si toma más Vemlidy® del que debe

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

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

#### Si olvidó tomar Vemlidy®

Es importante que no olvide ninguna dosis de Vemlidy®. Si olvida una dosis, determine hace cuánto tiempo que debió tomarla. **Si han pasado menos de 18 horas** después de su toma habitual de Vemlidy®, tómela tan pronto como pueda, y luego tome su siguiente dosis a la hora habitual.

**Si han pasado más de 18 horas** después de su toma habitual de Vemlidy®, entonces no tome la dosis omitida. Espere y tome la siguiente dosis a su hora habitual. **No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

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

#### Si interrumpe el tratamiento con Vemlidy®

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

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

**Informe a su médico inmediatamente** acerca de síntomas nuevos o inusuales tras suspender el tratamiento, particularmente síntomas que asocie con la infección por hepatitis B.

**Consulte a su médico** antes de reiniciar la toma de comprimidos de Vemlidy®.

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

#### 4. Posibles efectos adversos

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

#### Efectos adversos muy frecuentes

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

#### Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

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

#### Efectos adversos poco frecuentes.

(Puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

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

Los análisis pueden mostrar también:

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

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

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg por vía oral, u.v.d.)	Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> : 0,95 (0,86, 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,06)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir.
Tenofovir alafenamida <sup>a</sup> (25 mg por vía oral, u.v.d.)	GS-331007 <sup>b</sup> ↔ C <sub>max</sub> : 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01, 1,06)	
	Velpatasvir ↔ C <sub>max</sub> : 0,96 (0,96, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,07) ↔ C <sub>min</sub> : 1,01 (0,95, 1,09)	
	Voxilaprevir ↔ C <sub>max</sub> : 0,96 (0,84, 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84, 1,05) ↔ C <sub>min</sub> : 1,02 (0,92, 1,12)	
	Tenofovir alafenamida ↑ C <sub>max</sub> : 1,32 (1,17, 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43, 1,61)	

ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA PROTEASA		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg por vía oral, u.v.d.)	Tenofovir alafenamida ↑ C <sub>max</sub> : 1,80 (1,48, 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55, 1,98)	No se recomienda la administración concomitante.
Tenofovir alafenamida <sup>a</sup> (10 mg por vía oral, u.v.d.)	Tenofovir ↑ C <sub>max</sub> : 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29, 3,67) ↑ C <sub>min</sub> : 3,73 (3,54, 3,93)	
	Atazanavir ↔ C <sub>max</sub> : 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C <sub>min</sub> : 1,18 (1,06, 1,31)	
	Cobicistat ↔ C <sub>max</sub> : 0,96 (0,92, 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00, 1,09) ↑ C <sub>min</sub> : 1,35 (1,21, 1,51)	
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.)	Tenofovir alafenamida ↑ C <sub>max</sub> : 1,77 (1,28, 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55, 2,35)	No se recomienda la administración concomitante.
Tenofovir alafenamida <sup>a</sup> (10 mg por vía oral, u.v.d.)	Tenofovir ↑ C <sub>max</sub> : 2,12 (1,96, 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14, 3,20)	
	Atazanavir ↔ C <sub>max</sub> : 0,98 (0,89, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96, 1,01) ↔ C <sub>min</sub> : 1,00 (0,96, 1,04)	
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg por vía oral, u.v.d.)	Tenofovir alafenamida ↔ C <sub>max</sub> : 0,93 (0,72, 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,19)	No se recomienda la administración concomitante.
Tenofovir alafenamida <sup>a</sup> (25 mg por vía oral, u.v.d.)	Tenofovir ↑ C <sub>max</sub> : 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C <sub>min</sub> : 3,21 (2,90, 3,54)	
	Darunavir ↔ C <sub>max</sub> : 1,02 (0,96, 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C <sub>min</sub> : 0,97 (0,82, 1,15)	
	Cobicistat ↔ C <sub>max</sub> : 1,06 (1,00, 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03, 1,15) ↔ C <sub>min</sub> : 1,11 (0,98, 1,25)	
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.)	Tenofovir alafenamida ↑ C <sub>max</sub> : 1,42 (0,96, 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84, 1,35)	No se recomienda la administración concomitante.
Tenofovir alafenamida <sup>a</sup> (10 mg por vía oral, d.u.)	Tenofovir ↑ C <sub>max</sub> : 2,42 (1,98, 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54, 2,72)	
	Darunavir ↔ C <sub>max</sub> : 0,99 (0,91, 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C <sub>min</sub> : 1,13 (0,95, 1,34)	
Logivir/ritonavir (800 mg/200 mg por vía oral, u.v.d.)	Tenofovir alafenamida ↑ C <sub>max</sub> : 2,19 (1,72, 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17, 1,85)	No se recomienda la administración concomitante.
Tenofovir alafenamida <sup>a</sup> (10 mg por vía oral, d.u.)	Tenofovir ↑ C <sub>max</sub> : 3,75 (3,19, 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50, 4,96)	
	Logivir ↔ C <sub>max</sub> : 1,00 (0,95, 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92, 1,09) ↔ C <sub>min</sub> : 0,98 (0,85, 1,12)	
Tipranavir/ritonavir	Interacción no estudiada. Esperado: ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.

ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA INTEGRASA		
Dolutegravir (50 mg por vía oral, u.v.d.)	Tenofovir alafenamida ↑ C <sub>max</sub> : 1,24 (0,88, 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de dolutegravir.
Tenofovir alafenamida <sup>a</sup> (10 mg por vía oral, d.u.)	Tenofovir ↔ C <sub>max</sub> : 1,10 (0,96, 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47)	
	Dolutegravir ↔ C <sub>max</sub> : 1,15 (1,04, 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08) ↔ C <sub>min</sub> : 1,05 (0,97, 1,13)	
Raltegravir	Interacción no estudiada. Esperado: ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Raltegravir	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de raltegravir.

ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS		
Elvirenz (600 mg por vía oral, u.v.d.)	Tenofovir alafenamida ↓ C <sub>max</sub> : 0,78 (0,58, 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1,02)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de elvirenz.
Tenofovir alafenamida <sup>a</sup> (40 mg por vía oral, u.v.d.)	Tenofovir ↓ C <sub>max</sub> : 0,75 (0,67, 0,85) ↔ AUC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C <sub>min</sub> : 0,82 (0,75, 0,89)	
	Esperado: ↔ Elvirenz	
Nevirapina	Interacción no estudiada. Esperado: ↔ 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 ↔ C <sub>max</sub> : 1,01 (0,84, 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,09)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de rilpivirina.
Tenofovir alafenamida (25 mg por vía oral, u.v.d.)	Tenofovir ↔ C <sub>max</sub> : 1,13 (1,02, 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C <sub>min</sub> : 1,18 (1,13, 1,23)	
	Rilpivirina ↔ C <sub>max</sub> : 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C <sub>min</sub> : 1,13 (1,04, 1,23)	

ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DEL CCR5		
Maraviroc	Interacción no estudiada. Esperado: ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Maraviroc	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de maraviroc.

COMPLEMENTOS FITOTERAPÉUTICOS		
Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interacción no estudiada. Esperado: ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg por vía oral, u.v.d.)	Norelgestromina ↔ C <sub>max</sub> : 1,17 (1,07, 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C <sub>min</sub> : 1,16 (1,08, 1,24)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de norgestimatol/etilestradiol.
Etinilestradiol (0,025 mg por vía oral, u.v.d.)	Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> : 1,10 (1,02, 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01, 1,16) ↔ C <sub>min</sub> : 1,11 (1,03, 1,20)	
Tenofovir alafenamida <sup>a</sup> (25 mg por vía oral, u.v.d.)	Etinilestradiol ↔ C <sub>max</sub> : 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C <sub>min</sub> : 1,02 (0,93, 1,12)	

- Todos los estudios de interacciones se realizan en voluntarios sanos.
- Todos los límites sin efecto son del 70% - 143%.
- Estudio realizado con un comprimido combinado a dosis fija de emtricitabina/tenofovir alafenamida.
- Un sustrato sensible de la CYP3A4.
- Estudio realizado con un comprimido combinado a dosis fija de elvirenz/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida.
- Estudio realizado con un comprimido combinado a dosis fija de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.
- El metabolismo nucleosídico predominante en circulación de sofosbuvir.
- Estudio realizado con tenofovir alafenamida 40 mg y emtricitabina 200 mg.
- Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VIH.

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**  
**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 no está asociado con malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).  
En casos necesarios, se puede considerar el uso de Vemlidy® durante el embarazo.  
**Lactancia**  
Se desconoce si tenofovir alafenamida se excreta en la leche materna. Sin embargo, en estudios con animales se ha demostrado que tenofovir se excreta en la leche. No hay datos suficientes sobre los efectos del tenofovir en recién nacidos/siños 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.

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**  
La influencia de Vemlidy® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe informar a los pacientes que se ha notificado mareo durante el tratamiento con Vemlidy®.  
**4.8 Reacciones adversas**  
**Resumen del perfil de seguridad**  
La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos de seguridad agrupados de 2 estudios de fase III controlados en los cuales 865 pacientes infectados por VHB recibieron 25 mg de tenofovir alafenamida una vez al día en forma de doble ciegos hasta la semana 96 (mediana de la duración de la exposición ciega al medicamento de estudio de 104 semanas) y de la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefalea (12%), náuseas (6%) y fatiga (6%). Después de la semana 96, los pacientes permanecieron en su tratamiento ciego original o bien recibieron tratamiento abierto de Vemlidy®. No se identificaron reacciones adversas adicionales a Vemlidy® desde la semana 96 hasta la semana 120 en la fase de doble ciegos ni en el subconjunto de sujetos que recibieron el tratamiento de Vemlidy® abierto (ver la Sección 5.1).  
**Tabla de reacciones adversas**  
Se han identificado las siguientes reacciones adversas con tenofovir alafenamida en pacientes con hepatitis B crónica (Tabla 2). Las reacciones adversas se enumeran a continuación por los órganos y sistemas y frecuencia en base al análisis de la semana 96. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10) o poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100).

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

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

**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 Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A., enviando un correo electrónico a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com).  
**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 Vemlidy® consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente.  
Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Se desconoce si tenofovir puede eliminarse mediante diálisis peritoneal.  
**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**  
**5.1 Propiedades farmacodinámicas**  
Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de transcriptasa reversa; código ATC: J05AF13.  
**Mecanismo de acción**  
Tenofovir alafenamida es un profármaco fosfonamido 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 reversa 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 (VHB-1 y VHB-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 el 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<sub>50</sub> (concentración efectiva 50%) para tenofovir alafenamida oscilaron entre 34,7 y 134,4 nM, con una media global de CE<sub>50</sub> de 86,6 nM. La CC<sub>50</sub> (concentración de citotoxicidad 50%) en células HepG2 fue >44.400 nM.  
**Resistencia**  
En un análisis agrupado de pacientes recibiendo Vemlidy®, se realizó un análisis de secuenciación de cepas de VHB en las dos muestras, la del momento basal y la muestra durante el tratamiento, en los pacientes que o bien presentaron un recorte virológico (2 veces consecutivas con ADN de VHB ≥69 UI/ml, o un incremento superior o igual a 1,0 log<sub>10</sub> ADN de VHB desde la cifra mínima), o pacientes con ADN de VHB ≥69 UI/ml en la semana 96 o en el momento de discontinuación prematura en la semana 24 o tras esta. En los análisis de la semana 48 (N = 20) y la semana 96 (N = 72) no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas a resistencia a Vemlidy® en estas muestras (análisis genotípicos y fenotípicos).  
**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 nucleosídico de la transcriptasa inversa en cultivos de células HepG2. Las cepas de VHB que expresaban las mutaciones rV173L, rL180M y rM204V, 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 rL160M, rM204V más rT184C, rS223C 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<sub>50</sub>). No se conoce la relevancia clínica de estas mutaciones.  
**Datos clínicos**  
La eficacia y seguridad de Vemlidy® en pacientes con hepatitis B crónica se basan en datos de 48 y 96 semanas de dos estudios aleatorizados, con doble ciegos, con tratamiento activo, GS-US-320-0108 (*Estudio 108*) y GS-US-320-0110 (*Estudio 110*). La seguridad de Vemlidy® 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 120 y adicionalmente de los pacientes de la fase abierta de los estudios 108 y 110 desde la semana 96 hasta la semana 120 (N = 361 permanecieron con Vemlidy®, N = 180 cambiaron desde tenofovir disoproxil fumarato a Vemlidy® 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 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 = 42), lamivudina (N = 22), 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 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 y un 7% de los pacientes tenían antecedentes de cirrosis.  
El principal parámetro 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. 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 3 y en la Tabla 4.

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

	<i>Estudio 108</i> (AgHBe negativo)		<i>Estudio 110</i> (AgHBe positivo)	
	Vemlidy® (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy® (N = 581)	TDF (N = 292)
ADN del VHB <29 UI/ml	94%	93%	64%	67%
Diferencia de tratamiento <sup>b</sup>	1,8% (IC del 95% = -3,6% a 7,2%)			
ADN del VHB ≥29 UI/ml	2%	3%	31%	30%
ADN del VHB basal <7 log <sub>10</sub> UI/ml	96% (221/230)	92% (107/116)	N/A	N/A
>=7 log <sub>10</sub> UI/ml	85% (47/55)	96% (23/24)		
ADN del VHB basal <8 log <sub>10</sub> UI/ml	N/A	N/A	82% (254/309)	82% (123/150)
>=8 log <sub>10</sub> UI/ml			43% (117/272)	51% (72/142)
Sin nucleosídeos previos <sup>c</sup>	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	70% (156/223)
Con nucleosídeos 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 estudio de la droga debido a la falta de eficacia	0	0	<1%	0
Se interrumpió el estudio de la droga debido a AA o muerte	1%	1%	1%	1%
Se interrumpió el estudio de la droga 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 aplica.  
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 analogo nucleosídico o nucleotídico, entre ellos tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamida.  
d. Incluye a pacientes que suspendieron el tratamiento por razones distintas de un EA (evento 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</i> (AgHBe negativo)		<i>Estudio 110</i> (AgHBe positivo)	
	Vemlidy® (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy® (N = 581)	TDF (N = 292)
ALT normalizada (laboratorio central) <sup>b</sup>	83%	75%	72%	67%
ALT normalizada (AASLD) <sup>c</sup>	50%	32%	45%	36%
Serología 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 UI/ml para varones de 18 a <69 años; <35 UI/ml para varones ≥69 años; <34 UI/ml para mujeres de 18 a <69 años; <35 UI/ml 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 Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) (>30 UI/ml en varones y >19 UI/ml en mujeres) en el momento basal.  
d. La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes con antígeno (AgHBe) positivo y anticuerpos negativos (AntiHBe) o ausentes en el momento basal.

**Experiencia más allá de las 48 semanas en el Estudio 108 y en el Estudio 110**  
En la semana 96, la supresión viral, así como las respuestas bioquímicas y serológicas, se mantuvieron con el tratamiento continuado con tenofovir alafenamida (ver Tabla 5).

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

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