ESTA CARA A LA VISTA

15 mm

20413

10 mm

VEMLIDY®
TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg

Gador

Venta bajo receta profesional
Industria canadiense

Comprimidos recubiertos

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto con película contiene tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.
Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido contiene 95 mg de lactosa (como monohidrato).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA
Comprimido recubierto con película.
Comprimidos recubiertos con película amarillos, redondos, de 8 mm de diámetro, marcados con "GSI" en una cara del comprimido y "25" en la otra cara del comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS
4.1 Indicaciones terapéuticas
Vemlidy® está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica (HBC) en adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores que pesen al menos 25 kg (ver sección 5.1).
4.2 Posología y forma de administración
El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la HBC.
Posología
Adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores que pesen al menos 25 kg: un comprimido una vez al día.
Interrupción del tratamiento
Se puede contemplar la interrupción del tratamiento en los siguientes casos (ver sección 4.4):
- En pacientes AgHBe positivo sin cirrosis, el tratamiento 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 este medicamento lo antes posible y luego reanudar su pauta habitual de administración. Si se omite una dosis y han transcurrido más de 18 horas desde la hora habitual de administración, el paciente no debe tomar la dosis omitida sino simplemente reanudar la pauta habitual de administración.
Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar el tratamiento, debe tomar otro comprimido. Si el paciente vomita más de 1 hora después de tomar el tratamiento, no es necesario que tome otro comprimido.
Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
No se requiere ajustar la dosis de este medicamento en pacientes de 65 años de edad y mayores (ver sección 5.2).
Insuficiencia renal
No se requiere ajustar la dosis de este medicamento en adultos o adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con aclaramiento de creatinina estimado (ClCr) ≥15 ml/min o en pacientes con ClCr <15 ml/min que estén recibiendo hemodiálisis.
En los días de hemodiálisis, este medicamento se debe administrar tras completar el tratamiento de hemodiálisis (ver sección 5.2).
No pueden darse recomendaciones de dosis para pacientes con ClCr <15 ml/min que no estén recibiendo hemodiálisis (ver sección 4.4).
No hay datos disponibles para realizar recomendaciones de dosis en niños de menos de 12 años de edad de menos de 35 kg de peso corporal con insuficiencia renal.
Insuficiencia hepática
No se requiere ajustar la dosis de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.4 y 5.2).
Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Vemlidy® en niños menores de 6 años de edad, o que pesen <25 kg. No se dispone de datos.
Forma de administración
Administración por vía oral. Vemlidy® comprimidos recubiertos con película se debe tomar con alimentos (ver sección 5.2).
4.3 Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo
Transmisión del virus de la hepatitis B (VHB)
Se debe advertir a los pacientes que este medicamento no evita el riesgo de transmisión del VHB a otras personas por contacto sexual o contaminación por sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.
Pacientes con enfermedad hepática descompensada
Se cuenta con datos limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir alafenamida en pacientes infectados por el VHB con enfermedad hepática descompensada y que tienen un índice de Child Pugh Turcotte (CPT) >9 (es decir, de clase C). Estos pacientes pueden tener un riesgo mayor de experimentar reacciones adversas hepáticas o renales graves. Por lo tanto, los parámetros hepatobiliares y renales deben ser monitorizados estrechamente en esta población de pacientes (ver sección 5.2).
Exacerbaciones de la hepatitis
Brotes durante el tratamiento
Las exacerbaciones espontáneas de la HBC son relativamente frecuentes y se caracterizan por aumentos transitorios de la alanina-aminotransferasa (ALT) sérica. Tras el inicio del tratamiento antiviral los niveles séricos de ALT sérica pueden aumentar en algunos pacientes. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos incrementos en la ALT sérica generalmente no van acompañados de un aumento en las concentraciones de bilirrubina sérica ni descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras la exacerbación de la hepatitis, y por tanto deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento.
Brotes después de interrumpir el tratamiento
Se ha notificado exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes que han interrumpido el tratamiento de la HBC, por lo general asociada con aumentos en los niveles de ADN del VHB en plasma. En la mayoría de los casos son autolimitadas, pero pueden ocurrir exacerbaciones graves, incluyendo muertes, después de la interrupción del tratamiento de la HBC. La función hepática 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 HBC. Si es adecuado, se debe garantizar la reanudación del tratamiento de la HBC.
En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que la exacerbación de la hepatitis postratamiento puede provocar una descompensación hepática. Los brotes hepáticos son especialmente graves, y a veces mortales en pacientes con enfermedad hepática descompensada.
Insuficiencia renal
Pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min
El uso de tenofovir alafenamida una vez al día en pacientes con ClCr ≥15 ml/min y <30 ml/min está basado en los datos de la semana 96 sobre la eficacia y seguridad de cambiar otro esquema antiviral por el tratamiento con tenofovir alafenamida en un estudio clínico abierto donde participan pacientes con infección por el VHB que presentan supresión viral (ver las secciones 4.8 y 5.1). Se cuenta con datos muy limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir alafenamida en pacientes infectados por el VHB con valores de ClCr <15 ml/min sometidos a hemodiálisis crónica (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2).
No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con ClCr <15 ml/min que no estén recibiendo hemodiálisis (ver sección 4.2).
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 (ver sección 5.3).
Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con este tratamiento o al iniciarlo, y que también se controle clínicamente durante el tratamiento a todos los pacientes. En los pacientes que presenten disminuciones clínicamente significativas en la función renal o indicios de tubulopatía renal proximal, se debe considerar la suspensión del tratamiento con este medicamento.
Pacientes coinfectados por VHB y el virus de la hepatitis C o D
No existen datos sobre la seguridad y eficacia de tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC) o D (VHD). Se debe seguir la guía acerca de la administración concomitante para el tratamiento del VHC (ver sección 4.5).
Coinfección por el VHB y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
A todos los pacientes infectados por VHB cuyo estado de infección por VIH-1 sea desconocido se les debe ofrecer la posibilidad de que les realicen un análisis de anticuerpos de VIH antes de iniciar el tratamiento con este medicamento. En pacientes coinfectados por VHB y VIH, se debe administrar Vemlidy® de forma conjunta con otros medicamentos antirretrovirales para garantizar que el paciente recibe una pauta adecuada para el tratamiento de VIH (ver sección 4.5).
Administración concomitante con otros medicamentos
No se debe administrar este medicamento de forma conjunta con productos medicinales que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil o adefovir dipivoxil.
No se recomienda la administración concomitante de este tratamiento con ciertos anticonvulsivos (por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicobacterianos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina y rifapentina) o hierba de San Juan, los cuales son inductores de la glicoproteína P (P-gp) y pueden reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.
La administración concomitante de este tratamiento con inhibidores potentes de la P-gp (por ejemplo, itraconazol y ketoconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida. No se recomienda la administración concomitante.
Población pediátrica
Se han informado reducciones en la densidad mineral ósea (DMO ≥4%) de la columna lumbar y de todo el cuerpo en algunos pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con un peso de al menos 25 kg que recibieron tenofovir alafenamida durante 48 semanas (ver secciones 4.8 y 5.1). Los efectos a largo plazo de los cambios en la DMO en el hueso en crecimiento, incluido el riesgo de fractura, son inciertos. Se recomienda un enfoque multidisciplinario para decidir la supervisión adecuada durante el tratamiento.
Excipientes con efecto conocido
Este medicamento 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.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir que es prácticamente "libre de sodio".
4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.
No se debe administrar este medicamento de forma conjunta con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida o adefovir dipivoxil.
Medicamentos que pueden afectar a tenofovir alafenamida
Tenofovir alafenamida es transportado por la P-gp y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Se espera que los medicamentos inductores de la P-gp (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) reduzcan las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede ocasionar una pérdida del efecto terapéutico de Vemlidy®. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con tenofovir alafenamida.
La administración concomitante de tenofovir alafenamida con medicamentos que inhiban la P-gp y la BCRP puede aumentar la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la P-gp con tenofovir alafenamida.
Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3 *in vitro*. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y/o OATP1B3.
Efecto de tenofovir alafenamida sobre otros medicamentos
Tenofovir alafenamida no es un inhibidor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vitro*. No es un inhibidor ni un inductor de la CYP3A *in vivo*.
Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana *in vitro*. Se desconoce si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT.
La información sobre las interacciones farmacológicas de Vemlidy® con posibles medicamentos concomitantes se resume en la Tabla 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."). Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con tenofovir alafenamida, o son interacciones farmacológicas potenciales que pueden ocurrir con Vemlidy®.

Tabla 1: Interacciones entre Vemlidy® y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento.[a,b] Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90%) para AUC, $C_{máx.}$, $C_{mín.}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy®
ANTICONVULSIVOS		
Carbamazepina (300 mg por vía oral, d.v.d.) Tenofovir alafenamida[c] (25 mg por vía oral, d.u.)	*Tenofovir alafenamida* ↓ $C_{máx.}$ 0,43 (0,36 - 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40 - 0,51) *Tenofovir* ↓ $C_{máx.}$ 0,70 (0,65 - 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74 - 0,81)	No se recomienda la administración concomitante.
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[d] (2,5 mg por vía oral, d.u.) Tenofovir alafenamida[c] (25 mg por vía oral, u.v.d.)	*Midazolam* ↔ $C_{máx.}$ 1,02 (0,92 - 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04 - 1,23)	No se requiere ajustar la dosis de midazolam (administrado por vía oral o intravenosa).
Midazolam[d] (1 mg por vía intravenosa, d.u.) Tenofovir alafenamida[c] (25 mg por vía oral, u.v.d.)	*Midazolam* ↔ $C_{máx.}$ 0,99 (0,89 - 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04 - 1,14)	
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg por vía oral, d.u.) Tenofovir alafenamida[e] (10 mg por vía oral, u.v.d.)	*Tenofovir alafenamida* ↔ $C_{máx.}$ 1,00 (0,86 - 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89 - 1,03) *Tenofovir* ↔ $C_{máx.}$ 1,10 (1,00 - 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00 - 1,04) ↔ $C_{mín.}$ 1,01 (0,99 - 1,03)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de sertralina.
Sertralina (50 mg por vía oral, d.u.) Tenofovir alafenamida[e] (10 mg por vía oral, u.v.d.)	*Sertralina* ↔ $C_{máx.}$ 1,14 (0,94 - 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77 - 1,13)	
ANTIFÚNGICOS		
Itraconazol Ketoconazol	Interacción no estudiada. *Esperado:* ↑ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIMICOBACTERIANOS		
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.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VHC		
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.) Tenofovir alafenamida[f] (25 mg por vía oral, u.v.d.)	*Ledipasvir* ↔ $C_{máx.}$ 1,01 (0,97 - 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97 - 1,06) ↔ $C_{mín.}$ 1,02 (0,98 - 1,07) *Sofosbuvir* ↔ $C_{máx.}$ 0,96 (0,89 - 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01 - 1,09) *GS-331007*[g] ↔ $C_{máx.}$ 1,08 (1,05 - 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06 - 1,10) ↔ $C_{mín.}$ 1,10 (1,07 - 1,12) *Tenofovir alafenamida* ↔ $C_{máx.}$ 1,03 (0,94 - 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25 - 1,40) *Tenofovir* ↑ $C_{máx.}$ 1,62 (1,56 - 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69 - 1,81) ↑ $C_{mín.}$ 1,85 (1,78 - 1,92)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de ledipasvir/sofosbuvir.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.)	Interacción no estudiada. *Esperado:* ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamida	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de sofosbuvir/velpatasvir.
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg[i] por via oral u.v.d.) Tenofovir alafenamida[f] (25 mg por via oral, u.v.d.)	*Sofosbuvir* ↔ $C_{máx.}$ 0,95 (0,86 - 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97 - 1,06) *GS-331007*[g] ↔ $C_{máx.}$ 1,02 (0,98 - 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01 - 1,06) *Velpatasvir* ↔ $C_{máx.}$ 1,05 (0,96 - 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94 - 1,07) ↔ $C_{mín.}$ 1,01 (0,95 - 1,09) *Voxilaprevir* ↔ $C_{máx.}$ 0.96 (0.84 - 1.11) ↔ AUC 0.94 (0.84 - 1.05) ↔ $C_{mín.}$ 1.02 (0.92 - 1.12) *Tenofovir alafenamida* ↑ $C_{máx.}$ 1,32 (1,17 - 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43 - 1,61)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir.
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA PROTEASA		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida[c] (10 mg por vía oral, u.v.d.)	*Tenofovir alafenamida* ↑ $C_{máx.}$ 1,80 (1,48 - 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55 - 1,98) *Tenofovir* ↑ $C_{máx.}$ 3,16 (3,00 - 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29 - 3,67) ↑ $C_{mín.}$ 3,73 (3,54 - 3,93) *Atazanavir* ↔ $C_{máx.}$ 0,98 (0,94 - 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01 - 1,11) ↔ $C_{mín.}$ 1,18 (1,06 - 1,31) *Cobicistat* ↔ $C_{máx.}$ 0,96 (0,92 - 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00 - 1,09) ↑ $C_{mín.}$ 1,35 (1,21 - 1,51)	No se recomienda la administración concomitante.
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida[c] (10 mg por vía oral, d.u.)	*Tenofovir alafenamida* ↑ $C_{máx.}$ 1,77 (1,28 - 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55 - 2,35) *Tenofovir* ↑ $C_{máx.}$ 2,12 (1,86 - 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14 - 3,20) *Atazanavir* ↔ $C_{máx.}$ 0,98 (0,89 - 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96 - 1,01) ↔ $C_{mín.}$ 1,00 (0,96 - 1,04)	No se recomienda la administración concomitante.
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida[c] (25 mg por vía oral, u.v.d.)	*Tenofovir alafenamida* ↔ $C_{máx.}$ 0,93 (0,72 - 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80 - 1,19) *Tenofovir* ↑ $C_{máx.}$ 3,16 (3,00 - 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02 - 3,47) ↑ $C_{mín.}$ 3,21 (2,90 - 3,54) *Darunavir* ↔ $C_{máx.}$ 1,02 (0,96 - 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92 - 1,07) ↔ $C_{mín.}$ 0,97 (0,82 - 1,15) *Cobicistat* ↔ $C_{máx.}$ 1,06 (1,00 - 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03 - 1,15) ↔ $C_{mín.}$ 1,11 (0,98 - 1,25)	No se recomienda la administración concomitante.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida[c] (10 mg por vía oral, d.u.)	*Tenofovir alafenamida* ↑ $C_{máx.}$ 1,42 (0,96 - 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84 - 1,35) *Tenofovir* ↑ $C_{máx.}$ 2,42 (1,98 - 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54 - 2,72) *Darunavir* ↔ $C_{máx.}$ 0,99 (0,91 - 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96 - 1,06) ↔ $C_{mín.}$ 1,13 (0,95 - 1,34)	No se recomienda la administración concomitante.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida[c] (10 mg por vía oral, d.u.)	*Tenofovir alafenamida* ↑ $C_{máx.}$ 2,19 (1,72 - 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17 - 1,85) *Tenofovir* ↑ $C_{máx.}$ 3,75 (3,19 - 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50 - 4,96) *Lopinavir* ↔ $C_{máx.}$ 1,00 (0,95 - 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92 - 1,09) ↔ $C_{mín.}$ 0,98 (0,85 - 1,12)	No se recomienda la administración concomitante.
Tipranavir/ritonavir	Interacción no estudiada. *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] (10 mg por vía oral, d.u.)	*Tenofovir alafenamida* ↑ $C_{máx.}$ 1,24 (0,88 - 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96 - 1,48) *Tenofovir* ↔ $C_{máx.}$ 1,10 (0,96 - 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06 - 1,47) *Dolutegravir* ↔ $C_{máx.}$ 1,15 (1,04 - 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97 - 1,08) ↔ $C_{mín.}$ 1,05 (0,97 - 1,13)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de dolutegravir.
Raltegravir	Interacción no estudiada. *Esperado:* ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Raltegravir	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de raltegravir.

20413

15 mm

10 mm

Tabla 14: Disminuciones de la densidad mineral ósea del 4% o superiores para pacientes pediátricos en las semanas 24 y 48 (conjunto de análisis de DXA de todo el cuerpo/columna lumbar)

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

TAF = tenofovir alafenamida.
El denominador es la cantidad de pacientes con valores posteriores a la situación basal que no están faltantes.
a. N = 42 para el conjunto de análisis de DXA de columna lumbar en la cohorte 1 de TAF
b. Solamente se incluyó a los pacientes sin valores faltantes de densidad mineral ósea de todo el cuerpo en la situación basal en el conjunto de análisis de DXA de todo el cuerpo.
c. Solamente se incluyó a los pacientes sin valores faltantes de densidad mineral ósea de la columna lumbar en la situación basal en el conjunto de análisis de DXA de columna lumbar.

5.2 Propiedades farmacocinéticas
Absorción
Después de la administración oral de tenofovir alafenamida en ayunas en pacientes adultos con hepatitis B crónica, las concentraciones plasmáticas máximas de tenofovir alafenamida se observaron aproximadamente 0,48 horas después de la dosis. De acuerdo a los análisis farmacocinéticos en pacientes con hepatitis B crónica en la población de fase III, las medias en estado estacionario de AUC_{0-24} de tenofovir alafenamida (N = 698) y tenofovir (N = 856) fueron de 0,22 µg•hr/ml y 0,32 µg•hr/ml, respectivamente. Las $C_{máx.}$ en estado estacionario de tenofovir alafenamida y tenofovir fueron de 0,18 y 0,02 µg/ml, respectivamente. Con relación a las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de tenofovir alafenamida con una comida de alto contenido graso resultó en un aumento del 65% en la exposición a tenofovir alafenamida.
Distribución
La unión de tenofovir alafenamida a las proteínas plasmáticas humanas en las muestras recogidas durante los estudios clínicos fue de aproximadamente el 80%. La unión de tenofovir a las proteínas plasmáticas humanas es inferior al 0,7% y es independiente de la concentración en el intervalo de 0,01-25 µg/ml.
Biotransformación
El metabolismo es la ruta de eliminación principal de tenofovir alafenamida en los seres humanos, suponiendo >80% de una dosis oral. Los estudios *in vitro* han demostrado que tenofovir alafenamida se metaboliza a tenofovir (metabolito principal) por medio de la carboxilesterasa-1 en los hepatocitos; y por la catepsina A en las células mononucleares de sangre periférica (CMSPs) 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 vida media plasmática de 0,51 y 32,37 horas, respectivamente. Tenofovir se elimina del organismo a través de los riñones por filtración glomerular y secreción tubular activa.
Linealidad/no linealidad
Las exposiciones a tenofovir alafenamida son proporcionales a la dosis a lo largo del intervalo de dosis de 8 a 125 mg.
Farmacocinética en poblaciones especiales
Edad, sexo y origen étnico
No se han identificado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética en función de la edad o el origen étnico. Las diferencias en la farmacocinética en función del sexo no se consideraron clínicamente relevantes.
Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática grave, las concentraciones plasmáticas totales de tenofovir alafenamida y tenofovir son inferiores a las observadas en pacientes con función hepática normal. Cuando se retiró la parte unida a proteínas, las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida no unida (libre) en la insuficiencia hepática grave y en la función hepática normal son similares.
Insuficiencia renal
No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o tenofovir entre pacientes sanos y pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimada >15 pero <30 ml/min) en los estudios de tenofovir alafenamida (Tabla 15).
Las exposiciones al tenofovir en los pacientes con ERT (depuración de creatinina estimada <15 ml/min) sometidos a hemodiálisis crónica que recibieron tenofovir alafenamida (N = 5) fueron sustancialmente más altas que en los pacientes con función renal normal (Tabla 15). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética del tenofovir alafenamida en los pacientes con ERT sometidos a hemodiálisis crónica, en comparación con aquellos que tienen una función renal normal.

Tabla 15: Farmacocinética del tenofovir alafenamida y su metabolito tenofovir en pacientes con insuficiencia renal en comparación con los pacientes con función renal normal

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

CV = coeficiente de variación.
a. Mediante el método de Cockcroft-Gault.
b. La farmacocinética se evaluó con una dosis única de tenofovir alafenamida 25 mg en pacientes con función renal normal y en pacientes con insuficiencia renal grave en el estudio GS-US-120-0108.
c. La farmacocinética se evaluó antes de la hemodiálisis tras la administración de dosis múltiples de tenofovir alafenamida 25 mg en 5 pacientes infectados por el VHB en el estudio GS-US-320-4035. Estos pacientes tenían una mediana basal de TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault de 7,2 ml/min (intervalo: 4,8 a 12,0).
d. AUC_{inf}.
e. $AUC_{últ}$.
f. AUC_{tau}.

Población pediátrica
Se evaluó la farmacocinética en estado estacionario de tenofovir alafenamida y su metabolito tenofovir en pacientes pediátricos con infección por el VHB de 12 a <18 años de edad con un peso ≥35 kg y de 6 a <12 años de edad con un peso ≥25 kg (Tabla 16).

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

Parámetro medio (CV %)	De 6 a <12 años con un peso ≥ 25 kg[a]		De 12 a <18 años con un peso ≥ 35 kg[a]		Adultos[b]	
	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir
$C_{máx}$ (µg/ml)	0,185 (77,7)	0,017 (19,7)	0,169 (80,9)	0,015 (27,4)	0,178 (53,4)	0,017 (35,2)
AUC_{tau} (µg•h/ml)	0,206 (61,3)	0,298 (23,1)	0,215 (91,3)	0,251 (23,6)	0,216 (66,6)	0,322 (31,5)
$C_{mín}$ ((µg/ml)	N/A	0,010 (29,5)	N/A	0,009 (25,6)	N/A	(33,0)

CV = coeficiente de variación; TAF = tenofovir alafenamida; N/A = no aplicable
a. Parámetros derivados de la PK poblacional del *Estudio 1092* (de 6 a <12 años de edad con un peso ≥25 kg, N = 12; de 12 a <18 años con un peso ≥35 kg, N = 47).
b. Parámetros derivados de la PK poblacional de los *Estudios 108 y 110* (TAF: N = 698, tenofovir: N = 856).

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 ojo de perros con exposiciones a tenofovir alafenamida y tenofovir aproximadamente 4 y 17 veces superiores, respectivamente, a las esperadas después de la administración de tenofovir alafenamida.
Tenofovir alafenamida no fue mutagénico ni clastogénico en los estudios convencionales de genotoxicidad.
Dado que existe una menor exposición a tenofovir en ratas y ratones después de la administración de tenofovir alafenamida en comparación con tenofovir disoproxil, los estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-postnatal en ratas fueron realizados solamente con tenofovir disoproxil. Los estudios convencionales de potencial carcinogénico con tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) y 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 redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peri-postnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre. Un estudio carcinogenicidad a largo plazo por vía oral en ratones mostró una incidencia baja de tumores duodenales, que se consideraron probablemente relacionados con altas concentraciones locales en el tracto gastrointestinal a dosis altas de 600 mg/kg/día. El mecanismo de formación de tumores en ratones y su posible relevancia en seres humanos es desconocido.

6. DATOS FARMACÉUTICOS
6.1 Lista de excipientes
Núcleo del comprimido
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460[i])
Croscarmelosa sódica (E468)
Estearato de magnesio (E470b)
Cubierta pelicular
Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de hierro amarillo (E172)
6.2 Precauciones especiales de conservación
Conservar a temperatura ambiente (15-30 °C) en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.
6.3 Naturaleza y contenido del envase
Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con una cápsula de cierre de polipropileno y rosca continua, de seguridad a prueba de niños, recubiertos con una funda de lámina de aluminio activado por inducción. Cada frasco contiene secante de gel de sílice y un relleno de poliéster.
Están disponibles los siguientes tamaños de envases: cajas con 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.

Fabricado por Patheon Inc., Mississauga, Ontario, Canadá para Gilead Sciences Inc. EE. UU.
Representado, comercializado y distribuido por LABORATORIO GADOR S.A. N°259
La Paz 2257, Montevideo, Uruguay. Teléfono: 2401 6444 - Email: uy-info@gador.com
Dirección técnica: Quím. Farm. Christian Díaz
Registro MSP N° 45542

UY- OCT24-EU-MAY23

Prospecto: información para el paciente

Vemlidy® 25 mg comprimidos recubiertos con película
tenofovir alafenamida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
– Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
– Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
– Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
– Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

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

Si le han recetado Vemlidy® a su hijo, tenga en cuenta que toda la información de este prospecto está destinada a su hijo (en este caso, lea "su hijo", en lugar de "usted").

1. Qué es Vemlidy® y para qué se utiliza
Vemlidy® contiene el principio activo *tenofovir alafenamida*. Se trata de un *medicamento antiviral*, conocido como *inhibidor nucleotídico de la transcriptasa reversa* (INTR).
Vemlidy® se utiliza para **el tratamiento crónico (a largo plazo) de la hepatitis B** en adultos y niños de 6 años de edad o mayores, que pesen al menos 25 kg. La hepatitis B es una infección que afecta al hígado, causada por el virus de la hepatitis B. En pacientes con hepatitis B, este medicamento controla la infección deteniendo la multiplicación del virus.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vemlidy®
No tome Vemlidy®:
- **Si es alérgico** a tenofovir alafenamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

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

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

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

Niños y adolescentes
No administre este medicamento a niños menores de 6 años de edad o que pesen menos de 25 kg. No se ha probado en niños menores de 6 años o que pesan menos de 25 kg.
Problemas óseos. Se ha informado pérdida de masa ósea en algunos niños que recibieron Vemlidy®. Los efectos sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas en niños son inciertos. Su médico evaluará este posible riesgo. Informe a su médico si se produce dolor óseo o alguna fractura.

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

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección por hepatitis B
No debe tomar este medicamento con otros medicamentos que contengan:
- **tenofovir alafenamida**
- **tenofovir disoproxil**
- **adefovir dipivoxil**

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

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

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.
- Informe a su médico inmediatamente si queda embarazada.
- **No dé el pecho durante el tratamiento con Vemlidy®**. Se recomienda que no dé el pecho para evitar que tenofovir alafenamida o tenofovir pasen al bebé a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas
Vemlidy® puede provocar mareo. Si se siente mareado al tomar Vemlidy®, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

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

Vemlidy® contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir que es prácticamente "libre de sodio".

3. Cómo tomar Vemlidy®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.
La dosis recomendada es de **un comprimido una vez al día con alimentos.** Es mejor tomar Vemlidy® con alimentos para obtener los niveles correctos del principio activo en su cuerpo. El tratamiento debe continuar durante el tiempo que su médico le indique. Por lo general, suele ser durante al menos de 6 a 12 meses y puede ser durante muchos años.

Si toma más Vemlidy® del que debe
Si toma accidentalmente una cantidad mayor de Vemlidy® que la dosis recomendada puede correr mayor riesgo de experimentar efectos adversos con este medicamento (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*).
Consulte a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano para que le asesoren. Lleve consigo el frasco de comprimidos para que pueda describir fácilmente qué ha tomado.

Si olvidó tomar Vemlidy®
Es importante que no olvide ninguna dosis. Si olvida una dosis, determine 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 este medicamento, necesitará controles periódicos de salud y análisis de sangre durante varios meses para revisar su infección por hepatitis B.
- **Consulte a su médico** antes de dejar de tomar este medicamento por cualquier motivo, sobre todo si presenta algún efecto adverso o si tiene otra enfermedad.
- **Informe a su médico inmediatamente** acerca de síntomas nuevos o inusuales tras suspender el tratamiento, particularmente síntomas que asocie con la infección por hepatitis B.
- **Consulte a su médico** antes de reiniciar la toma de comprimidos de Vemlidy®.

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

4. Posibles efectos adversos
Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Muy frecuentes
(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Dolor de cabeza

Frecuentes
(pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)
- Diarrea.
- Vómitos
- Náuseas
- Mareo
- Dolor de estómago
- Dolor articular (artralgia)
- Erupción en la piel
- Prurito
- Sensación de hinchazón
- Gases (flatulencia)
- Sensación de cansancio

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

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o miembro del personal de enfermería, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A., enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.
Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Vemlidy®
Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en el embalaje después de {CAD}. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
Conservar a temperatura ambiente (15-30 °C) en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional
Composición de Vemlidy®
El principio activo es *tenofovir alafenamida*. Cada comprimido recubierto con película de Vemlidy® contiene tenofovir alafenamida fumarato, equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.
Los demás componentes son
Núcleo del comprimido:
Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (E460[i]), croscarmelosa sódica (E468), estearato de magnesio (E470b).
Cubierta pelicular:
Alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol (E1521), talco (E553b), óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase
Los comprimidos de Vemlidy® recubiertos con película son amarillos, redondos, con "GSI" impreso (o marcado) en una cara del comprimido y "25" en la otra cara del comprimido. Viene en frascos de 30 comprimidos (con un desecante de gel de sílice que se debe mantener en el frasco para ayudar a proteger sus comprimidos). El desecante de gel de sílice está contenido en un sobre o recipiente separado, y no se debe tragar.
Están disponibles los siguientes tamaños de envases: cajas con 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película y cajas con 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

GILEAD

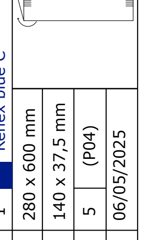
Gador
Al cuidado de la vida

320413-004

Elaborado por Patheon Inc., Mississauga, Ontario, Canadá, para Gilead Sciences Inc., Foster City, EE.UU.
Representante en Uruguay: LABORATORIO GADOR S.A. N°259.
La Paz 2257, Montevideo - Tel.: 2401 6444 - Email: uy-info@gador.com
Director Técnico: Quím. Farm. Christian Díaz. - Registro MSP N° 45542.
Acondicionado por Laboratorio Gador S.A.

UY-OCT24-EU-MAY23

Nomb. Producto:	VEMLIDY®	Presentación:	PROSPECTO
Cód. Interno:	320413-004	Pharmacode:	20413
Sustrato:	Obra 56 g		
Tintas CMYK:			
Tintas Pantone:	1	Reflex blue C	
Fto. Abierto:	280 x 600 mm		
Fto. Cerrado:	140 x 37,5 mm		
Dobleces:	5	(P04)	
Aprobación:	06/05/2025		



O.T. 4136

Classic Diseño & Fotografía

Classic grupo creativo
Alejandro Gallinal 2325

14/05/2025
Tel. 2525 2133 - 2522 3344

ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS		
Efavirenz (600 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida[h] (40 mg por vía oral, u.v.d.)	*Tenofovir alafenamida* ↓ $C_{máx.}$ 0,78 (0,58 - 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72 - 1,02) *Tenofovir* ↓ $C_{máx.}$ 0,75 (0,67 - 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73 - 0,87) ↔ $C_{mín.}$ 0,82 (0,75 - 0,89) *Esperado:* ↔ Efavirenz	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de efavirenz.
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 (25 mg por vía oral, u.v.d.)	*Tenofovir alafenamida* ↔ $C_{máx.}$ 1,01 (0,84 - 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94 - 1,09) *Tenofovir* ↔ $C_{máx.}$ 1,13 (1,02 - 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07 - 1,14) ↔ $C_{mín.}$ 1,18 (1,13 - 1,23) *Rilpivirina* ↔ $C_{máx.}$ 0,93 (0,87 - 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96 - 1,06) ↔ $C_{mín.}$ 1,13 (1,04 - 1,23)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de rilpivirina.
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DEL CCR5		
Maraviroc	Interacción no estudiada. *Esperado:* ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Maraviroc	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de maraviroc.
COMPLEMENTOS FITOTERAPÉUTICOS		
Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)*	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.) Etinilestradiol (0,025 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida[c] (25 mg por vía oral, u.v.d.)	*Norelgestromina* ↔ $C_{máx.}$ 1,17 (1,07 - 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07 - 1,17) ↔ $C_{mín.}$ 1,16 (1,08 - 1,24) *Norgestrel* ↔ $C_{máx.}$ 1,10 (1,02 - 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01 - 1,18) ↔ $C_{mín.}$ 1,11 (1,03 - 1,20) *Etinilestradiol* ↔ $C_{máx.}$ 1,22 (1,15 - 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07 - 1,16) ↔ $C_{mín.}$ 1,02 (0,93 - 1,12)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy® ni de norgestimato/etinilestradiol.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
Una cantidad moderada de datos sobre mujeres embarazadas expuestas a tenofovir alafenamida (entre 300 y 1000 embarazos) no indican malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.
Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).
En casos necesarios, se puede considerar el uso de tenofovir alafenamida durante el embarazo.
Lactancia
De acuerdo a los datos publicados, tenofovir alafenamida y tenofovir se excretan en la leche materna en bajos niveles en mujeres a las que se les administró tenofovir alafenamida. 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, el tenofovir alafenamida no debe utilizarse durante la lactancia.
Fertilidad
No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de tenofovir alafenamida sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de tenofovir alafenamida sobre la fertilidad.
4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Vemlidy® puede tener una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes que se ha notificado mareo durante el tratamiento con tenofovir alafenamida.
4.8 Reacciones adversas
Resumen del perfil de seguridad
La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos de estudios clínicos y en datos posteriores a la comercialización. En datos de seguridad agrupados de 2 estudios de fase III controlados (GS-US-320-0108 y GS-US-320-0110; *"Estudio 108"* y *"Estudio 110"*, respectivamente), las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en el análisis de la semana 96 fueron cefalea (12%), náuseas (6%) y fatiga (6%). Después de la semana 96, los pacientes permanecieron en su tratamiento ciego original hasta la semana 144 o bien recibieron tratamiento con tenofovir alafenamida abierto.
El perfil de seguridad de tenofovir alafenamida fue similar en pacientes con supresión viral que cambiaron de tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamida en el *Estudio 108*, el *Estudio 110* y en un estudio de fase III controlado GS-US-320-4018 *("Estudio 4018")*. Se observaron cambios en las pruebas lipídicas de laboratorio en estos estudios después de un cambio de tenofovir disoproxil (ver sección 5.1).
Tabla de reacciones adversas
Se han identificado las siguientes reacciones adversas con tenofovir alafenamida en pacientes con HBC (Tabla 2). Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clase de 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).

Tabla 2: Reacciones adversas identificadas con tenofovir alafenamida

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

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

En el estudio abierto de fase II (GS-US-320-4035; *"Estudio 4035"*) para evaluar la eficacia y la seguridad de cambiar de otro régimen antiviral a tenofovir alafenamida en pacientes con infección por el VHB con supresión viral, se observaron aumentos pequeños en la mediana del colesterol total en ayunas, la lipoproteína de baja densidad (LDL) directa, la lipoproteína de alta densidad (HDL) y los triglicéridos desde la situación basal hasta la semana 96 en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (cohorte 1 de la parte A) y en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (parte B), en consonancia con los cambios observados en los *Estudios 108 y 110*. Se observaron disminuciones medianas pequeñas en el colesterol total, la LDL y los triglicéridos en pacientes con ERT en hemodiálisis en la cohorte 2 de la parte A, mientras que se observaron aumentos medianos pequeños en la HDL desde la situación basal hasta la semana 96. El cambio mediano (Q1, Q3) desde la situación basal hasta la semana 96 en el cociente colesterol total/HDL fue de 0,1 (–0,4; 0,4) en el grupo con insuficiencia renal moderada o grave y de –0,4 (–0,8; –0,1) en pacientes con ERT en hemodiálisis y 0,1 (–0,2; 0,4) en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.
Parámetros metabólicos
Puede haber un aumento en el peso corporal y en los niveles de lípidos y glucosa en sangre durante el tratamiento.
Poblaciones especiales
En el *Estudio 4035* efectuado en pacientes con supresión viral que presentan insuficiencia renal de moderada a grave (TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault: 15 a 59 ml/min; parte A, cohorte 1, N = 78), enfermedad renal terminal (ERT) (TFGe <15 ml/min) sometidos a hemodiálisis (parte A, cohorte 2, N = 15) y/o insuficiencia hepática de moderada a grave (clase B o C de Child-Pugh en la selección o según los antecedentes; parte B, N = 31) que cambiaron otro esquema antiviral por el tratamiento con tenofovir alafenamida, no se identificaron otras reacciones adversas al tenofovir alafenamida hasta la semana 96.
Población pediátrica
Se evaluó la seguridad de tenofovir alafenamida en 88 pacientes pediátricos, sin tratamiento previo y con tratamiento previo, infectados con el VHB, de entre 12 y <18 años de edad con un peso ≥35 kg (grupo de tenofovir alafenamida N = 47, grupo de placebo N = 23) y de 6 a <12 años de edad con un peso ≥25 kg (grupo de tenofovir alafenamida N = 12, grupo de placebo N = 6) hasta la semana 24 en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo GS-US-320-1092 *("Estudio 1092")*. Después de la fase doble ciego, se cambió a los pacientes a tenofovir alafenamida abierto en la semana 24. El perfil de seguridad de tenofovir alafenamida en pacientes pediátricos fue similar al de los adultos. Se han informado disminuciones en la densidad mineral ósea (DMO ≥4%) de la columna lumbar y de todo el cuerpo en algunos pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con un peso de al menos 25 kg que recibieron tenofovir alafenamida durante hasta 48 semanas (ver secciones 4.4 y 5.1).
Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia de GADOR SA, enviando un correo electrónico a 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 tenofovir alafenamida consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente.
Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Se desconoce si tenofovir puede eliminarse mediante diálisis peritoneal.
"Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: **CIAT: Tel. 1722**.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
5.1 Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, inhibidores nucleósidos y nucleótidos de transcriptasa reversa; código ATC: J05AF13.
Mecanismo de acción
Tenofovir alafenamida es un profármaco fosfonamidato de tenofovir (análogo de 2' desoxiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamida entra en los hepatocitos primarios por difusión pasiva y mediante los transportadores de captación hepática OATP1B1 y OATP1B3. Tenofovir alafenamida se hidroliza primeramente para formar tenofovir por la carboxilesterasa 1 en los hepatocitos primarios. El tenofovir intracelular se fosforila posteriormente al metabolito farmacológicamente activo, tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la replicación del VHB mediante su incorporación al ADN viral por la transcriptasa reversa del VHB, lo que produce la terminación de la cadena de ADN.
El tenofovir tiene una actividad que es específica para el VHB y el VIH (VIH-1 y VIH-2). El tenofovir difosfato es un inhibidor débil de las ADN polimerasas de mamíferos que incluyen la ADN polimerasa γ mitocondrial y no hay evidencia de toxicidad mitocondrial *in vitro* de acuerdo a varios ensayos que incluyen 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_{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 los pacientes que recibieron tenofovir alafenamida, se realizó un análisis de secuenciación de cepas de VHB en las dos muestras, la del momento basal y la muestra durante el tratamiento, en los pacientes que o bien presentaron un rebrote virológico (2 visitas consecutivas con ADN de VHB ≥69 UI/ml después de haber sido <69 UI/ml, o un incremento superior o igual a 1,0 log_{10} ADN de VHB desde la cifra mínima), o pacientes con ADN de VHB ≥69 UI/ml en la semana 48 o la semana 96, o en el momento de discontinuación prematura en la semana 24 o tras esta.
En un análisis combinado de los pacientes que recibieron tenofovir alafenamida en el *Estudio 108* y el *Estudio 110* en la semana 48 (N = 20) y la semana 96 (N = 72), no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia al tenofovir alafenamida en estos aislamientos (análisis genotípicos y fenotípicos).
En los pacientes con supresión viral que recibieron tenofovir alafenamida tras cambiar el tratamiento con tenofovir disoproxil en el *Estudio 4018* hasta las 96 semanas de tratamiento con tenofovir alafenamida, un paciente en el grupo de tenofovir alafenamida-tenofovir alafenamida presentó elevación transitoria de la viremia (una visita con valores de ADN del VHB ≥69 UI/ml) y un paciente en el grupo de tenofovir disoproxil-tenofovir alafenamida presentó un rebrote virológico. No se detectaron sustituciones de aminoácidos del VHB asociadas con la resistencia a tenofovir alafenamida o tenofovir disoproxil hasta las 96 semanas de tratamiento.
En el *Estudio 1092* pediátrico, 30 pacientes de 12 a <18 años de edad y 9 pacientes de 6 a <12 años de edad que recibían tenofovir alafenamida reunieron las condiciones para el análisis de resistencia en la semana 24. No se detectaron sustituciones de aminoácidos del VHB asociadas con la resistencia a tenofovir alafenamida en las 24 semanas de tratamiento. En la semana 48, 31 pacientes de 12 a <18 años de edad y 12 pacientes de 6 a <12 años de edad reunieron las condiciones para el análisis de resistencia (tanto el grupo de tenofovir alafenamida como el grupo de placebo pasaron al grupo de tenofovir alafenamida en la semana 24). No se detectaron sustituciones de aminoácidos del VHB asociadas con la resistencia a tenofovir alafenamida en las 48 semanas de tratamiento.
Resistencia cruzada
La actividad antiviral de tenofovir alafenamida se evaluó frente a un panel de cepas aisladas de VHB que contienen mutaciones frente a inhibidor nucleos(t)ídico de la transcriptasa inversa en cultivos de células HepG2. Las cepas de VHB que expresaban las mutaciones rtV173L, rtL180M y rtM204V/I, asociadas con resistencia a la lamivudina, siguieron siendo sensibles a tenofovir alafenamida (cambio <2 veces en CE_{50}). Las cepas de VHB que expresaban las mutaciones rtL180M, rtM204V más rtT184G, rtS202G o rtM250V, asociadas con resistencia al entecavir, siguieron siendo sensibles a tenofovir alafenamida. Las cepas de VHB que expresaban las mutaciones de resistencia rtA181T, rtA181V o rtN236T asociadas a adefovir, siguieron siendo sensibles a tenofovir alafenamida; sin embargo, la cepa de VHB que expresaba rtA181V más rtN236T mostró una sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida (cambio de 3,7 veces en CE_{50}). No se conoce la relevancia clínica de estas mutaciones.
Datos clínicos
La eficacia y seguridad de tenofovir alafenamida en pacientes con HBC se basan en datos de 48 y 96 semanas de dos estudios aleatorizados, con doble ciego, controlados con tratamiento activo: *Estudio 108 y Estudio 110*. La seguridad de tenofovir alafenamida también está respaldada por los datos agrupados de los pacientes de los *Estudios 108 y 110* que permanecieron con tratamiento ciego desde la semana 96 hasta la semana 144 y adicionalmente de los pacientes de la fase abierta de los *estudios 108 y 110* desde la semana 96 hasta la semana 144 (N = 360 permanecieron con tenofovir alafenamida; N = 180 cambiaron desde tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamida en la semana 96).
En el *Estudio 108*, se aleatorizaron pacientes AgHBe negativo con y sin tratamiento previo y con la función hepática compensada, en una proporción de 2:1, para recibir tenofovir alafenamida (25 mg; N = 285) una vez al día o bien tenofovir disoproxil (245 mg; N = 140) una vez al día. La media de edad fue de 46 años, el 61% eran varones, el 72% eran asiáticos, el 25% eran de raza blanca y el 2% (8 pacientes) eran negros; un 24%, 38% y 31% tenían genotipo B, C y D del VHB, respectivamente. Un 21% había recibido tratamiento previo (tratamiento previo con antivirales orales, incluyendo entecavir (N = 41), lamivudina (N = 42), tenofovir disoproxil (N = 21) u otros (N = 18)). En el momento basal, la media de ADN del VHB en plasma era de 5,8 log_{10} UI/ml, la media de ALT sérico era de 94 U/l y un 9% de los pacientes tenían antecedentes de cirrosis.
En el *Estudio 110*, se aleatorizó a pacientes AgHBe positivo con y sin tratamiento previo y con la función hepática compensada, en una proporción de 2:1, para recibir tenofovir alafenamida (25 mg; N = 581) una vez al día o bien tenofovir disoproxil (245 mg; N = 292) una vez al día. La media de edad fue de 38 años, el 64% eran varones, el 82% eran asiáticos, el 17% eran de raza blanca y <1% (5 pacientes) eran negros. Un 17%, 52% y 23% tenían genotipo B, C y D del VHB, respectivamente. Un 26% había recibido tratamiento previo (tratamiento previo con fármacos antivirales orales, incluyendo adefovir (N = 42), entecavir (N = 117), lamivudina (N = 84), telbivudina (N = 25), tenofovir disoproxil (N = 70) u otros (N = 17)). En el momento basal, la media de ADN del VHB en plasma era de 7,6 log_{10} UI/ml, la media de ALT sérico era de 120 U/l y un 7% de los pacientes tenían antecedentes de cirrosis.
El parámetro principal de la eficacia en ambos estudios fue la proporción de pacientes con concentraciones plasmáticas de ADN del VHB inferiores a 29 UI/ml en la semana 48. El tenofovir alafenamida cumplió el criterio de no inferioridad al alcanzar un ADN del VHB inferior a 29 UI/ml comparado con tenofovir disoproxil. Los resultados de tratamiento del *Estudio 108* y del *Estudio 110* hasta la semana 48 están representados en la Tabla 3 y en la Tabla 4.

Tabla 3: Parámetros de eficacia sobre el ADN del VHB en la semana 48[a]

	***Estudio 108* (AgHBe negativo)**		***Estudio 110* (AgHBe positivo)**	
	TAF (N = 285)	**TDF** (N = 140)	**TAF** (N = 581)	**TDF** (N = 292)
ADN del VHB <29 UI/ml	94%	93%	64%	67%
Diferencia de tratamiento[b]	1,8% (IC del 95% = -3,6% a 7,2%)		-3,6% (IC del 95% = -9,8% a 2,6%)	
ADN del VHB ≥29 UI/ml	2%	3%	31%	30%
ADN del VHB basal <7 log_{10} UI/ml ≥7 log_{10} UI/ml	96% (221 / 230) 85% (47 / 55)	92% (107 / 116) 96% (23 / 24)	N/A	N/A
ADN del VHB basal <8 log_{10} UI/ml ≥8 log_{10} UI/ml	N/A	N/A	82% (254 / 309) 43% (117 / 272)	82% (123 / 150) 51% (72 / 142)
Sin nucleósidos previos[c] Con nucleósidos previos	94% (212 / 225) 93% (56 / 60)	93% (102 / 110) 93% (28 / 30)	68% (302 / 444) 50% (69 / 137)	70% (156 / 223) 57% (39 / 69)
Sin datos virológicos en la semana 48	4%	4%	5%	3%
Se interrumpió el fármaco del estudio debido a la falta de eficacia	0	0	<1%	0
Se interrumpió el fármaco del estudio debido a EA o muerte	1%	1%	1%	1%
Se interrumpió el fármaco del estudio debido a otras razones[d]	2%	3%	3%	2%
Faltan datos durante la ventana, pero en tratamiento con el fármaco del estudio	<1%	1%	<1%	0

N/A = no aplica.
TDF = tenofovir disoproxil.
TAF = tenofovir alafenamida.
a. Ausente = análisis fallido.
b. Ajustado por categorías de ADN del VHB basal en plasma y estratos de estado del tratamiento antiviral oral.
c. Los pacientes sin tratamiento previo recibieron <12 semanas de tratamiento antiviral oral con cualquier análogo de nucleósidos o nucleótidos, entre ellos tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamida.
d. Incluye a pacientes que suspendieron el tratamiento por razones distintas de un 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[a]

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

N/A = no aplicable.
TDF = tenofovir disoproxil.
TAF = tenofovir alafenamida.
a. Ausente = análisis fallido.
b. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima del límite superior de la normalidad (LSN) del intervalo del laboratorio central en el momento basal. Los LSN del laboratorio central para la ALT son los siguientes: ≤43 U/l para varones de 18 a <69 años y ≤35 U/l para varones ≥69 años; ≤34 U/l para mujeres de 18 a <69 años y ≤32 U/l para mujeres ≥69 años.
c. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima de los criterios de LSN de 2016 dispuestos por la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) (>30 U/l en varones y >19 U/l en mujeres) en el momento basal.
d. La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes con antígeno (AgHBe) positivo y anticuerpos negativos (AbHBe) 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[a]

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

N/A = no aplicable.
TDF = tenofovir disoproxil.
TAF = tenofovir alafenamida.
a. Ausente = análisis fallido.
b. Los pacientes sin tratamiento previo recibieron <12 semanas de tratamiento antiviral oral con cualquier análogo nucleosídico o nucleotídico, entre ellos tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamida.
c. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT encima del 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 2016 dispuestos por la AASLD (>30 U/l en hombres y >19 U/l en mujeres) en el momento basal.
e. La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes con antígeno (AgHBe) positivo y anticuerpos (AbHBe) negativos o ausentes en el momento basal.

Cambios en las medidas de la densidad mineral ósea en el Estudio 108 y el Estudio 110
En ambos estudios, tenofovir alafenamida se asoció con disminuciones porcentuales medias en la DMO (determinada por análisis de absorciometría de rayos x de energía dual [DEXA] de la cadera y de la columna lumbar) más pequeñas que con tenofovir disoproxil tras 96 semanas de tratamiento.
En los pacientes que permanecieron con tratamiento ciego más allá de la semana 96, el cambio porcentual medio en la DMO en cada grupo en la semana 144 fue similar al de la semana 96. En la fase abierta de ambos estudios, el cambio porcentual medio en la DMO desde la semana 96 hasta la semana 144 en los pacientes que permanecieron con tenofovir alafenamida fue del +0,4% en la columna lumbar y del –0,3% en la cadera total, en comparación con el +2,0% en la columna lumbar y el +0,9% en la cadera total en aquellos que cambiaron de tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamida en la semana 96.
Cambios en las medidas de la función renal en el Estudio 108 y el Estudio 110
En ambos estudios, tenofovir alafenamida se asoció con cambios en los parámetros de seguridad renal (la mediana de las reducciones más pequeñas en el ClCr estimado mediante Cockcroft-Gault y la mediana de los aumentos porcentuales más pequeños en la proporción de proteína de unión al retinol en orina frente a creatinina y de beta-2-microglobulina en orina frente a creatinina) más pequeños que con tenofovir disoproxil tras 96 semanas de tratamiento (ver también la sección 4.4).
En los pacientes que permanecieron con tratamiento ciego más allá de la semana 96 en los *Estudios 108 y 110*, el cambio con respecto al momento basal en los valores de los parámetros analíticos renales en cada grupo en la semana 144 fue similar al cambio de la semana 96. En la fase abierta de los *Estudios 108 y 110*, el cambio medio (DE) en la creatinina sérica desde la semana 96 hasta la semana 144 fue de +0,002 (0,0924) mg/dl en aquellos que permanecieron con tenofovir alafenamida, en comparación con –0,018 (0,0691) mg/dl en aquellos que cambiaron de tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamida en la semana 96. En la fase abierta, la mediana de cambio en la TFGe desde la semana 96 hasta la semana 144 fue de –1,2 ml/minuto en los pacientes que permanecieron con tenofovir alafenamida, en comparación con +4,2 ml/minuto en los pacientes que cambiaron de tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamida en la semana 96.
Cambios en las pruebas lipídicas de laboratorio en el Estudio 108 y el Estudio 110
En un análisis agrupado de los *Estudios 108 y 110*, se observaron cambios en la mediana en los parámetros lipídicos en ayunas desde la situación basal hasta la semana 96 en ambos grupos de tratamiento. Con respecto a los pacientes que cambiaron su tratamiento por tenofovir alafenamida abierto en la semana 96, en la Tabla 6 se presentan los cambios respecto de la situación basal doble ciego en los valores de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y cociente colesterol total/HDL correspondientes a los pacientes aleatorizados inicialmente al tenofovir alafenamida y al tenofovir disoproxil en la semana 96 y la semana 144. En la semana 96, el final de la fase doble ciego, se observaron disminuciones en la mediana del colesterol total y del HDL en ayunas y aumentos en la mediana del LDL directo y de los triglicéridos en ayunas en el grupo de tenofovir alafenamida, mientras que el grupo de tenofovir disoproxil demostró reducciones en la mediana en todos los parámetros.
En la fase abierta de los *Estudios 108 y 110*, donde los pacientes pasaron a tenofovir alafenamida abierto en la semana 96, los parámetros lipídicos en la semana 144 en pacientes que permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida fueron similares a aquellos de la semana 96, mientras que se observaron aumentos en la mediana en el colesterol total, LDL directo, HDL y triglicéridos en ayunas en pacientes que cambiaron de tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamida en la semana 96. En la fase abierta, el cambio en la mediana (Q1, Q3) desde la semana 96 hasta la semana 144 en el cociente colesterol total/HDL fue de 0,0 (–0,2; 0,4) en pacientes que permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida y de 0,2 (–0,2; 0,6) en pacientes que cambiaron de tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamida en la semana 96.

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

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

TAF = tenofovir alafenamida.
TDF = tenofovir disoproxil.
a. Se calculó el valor de ρ para el cambio en la semana 96 respecto de la situación basal doble ciego, derivado de una prueba de rangos con signo de Wilcoxon, y fue estadísticamente significativo (ρ <0,001).
b. Se calculó el valor de ρ para el cambio en la semana 144 respecto de la situación basal doble ciego, derivado de una prueba de rangos con signo de Wilcoxon, y fue estadísticamente significativo (ρ <0,001).

Pacientes adultos con supresión viral en el Estudio 4018
La eficacia y seguridad del tenofovir alafenamida en adultos con hepatitis B crónica que presentan supresión viral se basa en los datos obtenidos hasta la semana 48 en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo: *Estudio 4018* (N = 243 en tratamiento con tenofovir alafenamida; N = 245 en tratamiento con tenofovir disoproxil), incluidos datos de pacientes que participaron de la fase abierta del *Estudio 4018* desde la semana 48 hasta la semana 96 (N = 235 permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida [TAF-TAF]; N = 237 pasaron de tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamida en la semana 48 [TDF-TAF]).
En el *Estudio 4018*, se inscribieron adultos con hepatitis B crónica que presentaban supresión viral (N = 488) y que habían mantenido un tratamiento previo con 245 mg de tenofovir disoproxil una vez al día durante al menos 12 meses, con valores de ADN del VHB < límite inferior de cuantificación (LLOQ) según la evaluación del laboratorio local durante al menos 12 semanas antes de la selección y valores de ADN del VHB <20 UI/ml al momento de la selección. Los pacientes se estratificaron según su estado respecto del AgHBe (AgHBe-positivos o AgHBe-negativos) y su edad (≥50 o <50 años), y fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para cambiar al tratamiento con 25 mg de tenofovir alafenamida (N = 243) o para continuar el tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxil una vez al día (N = 245). La media etaria era de 51 años (el 22% tenía ≥60 años), el 71% era de sexo masculino, el 82% era de raza asiática, el 14% era de raza blanca, y el 68% era AgHBe-negativo. En la situación basal, la mediana de la duración del tratamiento previo con tenofovir disoproxil era de 220 y 224 semanas en el grupo de tenofovir alafenamida y el grupo de tenofovir disoproxil, respectivamente. El tratamiento previo con antivirales también incluía interferón (N = 63), lamivudina (N = 191), adefovir dipivoxil (N = 185), entecavir (N = 99), telbivudina (N = 48) u otro (N = 23). En la situación basal, la media de la ALT sérica era de 27 U/l, la mediana de la TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault era de 90,5 ml/min; el 16% de los pacientes tenía antecedentes de cirrosis.
El parámetro principal de la eficacia fue la proporción de pacientes con niveles plasmáticos de ADN del VHB ≥20 UI/ml en la semana 48 (determinada mediante el algoritmo instantáneo modificado definido por la Administración de Alimentos y Medicamentos [*Food and Drug Administration*, FDA] de los EE. UU.). Los parámetros adicionales de la eficacia incluyeron la proporción de pacientes con niveles de ADN del VHB <20 UI/ml, valores normales de ALT y normalización de la ALT, pérdida y seroconversión de AgHBs, y pérdida y seroconversión de AgHBe. El tenofovir alafenamida fue no inferior con respecto a la proporción de pacientes con valores de ADN del VHB ≥20 UI/ml en la semana 48 en comparación con el tenofovir disoproxil según la evaluación mediante el algoritmo instantáneo modificado definido por la FDA de los EE. UU. Los resultados de tratamiento (niveles de ADN del VHB <20 UI/ml según el análisis "ausente = fracaso") en la semana 48 entre los grupos de tratamiento fueron similares entre los subgrupos por edad, sexo, raza, estado basal respecto del AgHBe y ALT.
En la Tabla 7 y la Tabla 8 se presentan los resultados de tratamiento del *Estudio 4018* en la semana 48 y en la semana 96.

Tabla 7: Parámetros de eficacia sobre el ADN del VHB en la semana 48[a,b] y en la semana 96[b,c]

	TAF (N = 243)	**TDF** (N = 245)	**TAF-TAF** (N = 243)	**TDF-TAF** (N = 245)
	Semana 48		**Semana 96**	
ADN del VHB ≥20 UI/ml[b,d]	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Diferencia entre tratamientos[e]	0,0% (IC del 95% = −1,9% al 2,0%)		0,0% (IC del 95% = −1,9% al 1,9%)	
ADN del VHB <20 UI/ml	234 (96,3%)	236 (96,3%)	230 (94,7%)	230 (93,9%)
Diferencia entre tratamientos[e]	0,0% (IC del 95% = −3,7% al 3,7%)		0,9% (IC del 95% = −3,5% al 5,2%)	
Sin datos virológicos	8 (3,3%)	8 (3,3%)	12 (4,9%)	14 (5,7%)
Suspensión del fármaco del estudio debido a EA o muerte, y último valor disponible de ADN del VHB <20 UI/ml	2 (0,8%)	0	3 (1,2%)	1 (0,4%)
Suspensión del fármaco del estudio debido a otros motivos[f], y último valor disponible de ADN del VHB <20 UI/ml	6 (2,5%)	8 (3,3%)	7 (2,9%)	11 (4,5%)
Faltan datos durante la ventana, pero en tratamiento con el fármaco del estudio	0	0	2 (0,8%)	2 (0,8%)

TDF = tenofovir disoproxil.
TAF = tenofovir alafenamida.
a. La ventana de la semana 48 abarcó del día 295 al día 378 (inclusive).
b. Determinado mediante el algoritmo instantáneo modificado definido por la FDA de los EE. UU.
c. Fase abierta, el período de la semana 96 es entre el día 589 y el día 840 (inclusive).
d. Ningún paciente suspendió el tratamiento por falta de eficacia.
e. Ajustado según los grupos etarios basales (<50, ≥50 años) y los estratos de estado basal respecto del AgHBe.
f. Incluye a los pacientes que suspendieron el tratamiento por razones distintas de un EA, muerte o falta de eficacia, por ejemplo, retirada del consentimiento, pérdidas de seguimiento, etc.

Tabla 8: Parámetros de eficacia adicionales en la semana 48 y en la semana 96[a]

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

TDF = tenofovir disoproxil.
TAF = tenofovir alafenamida.
a. Análisis "ausente = fracaso".
b. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con valores de ALT por encima del límite superior de la normalidad (LSN) del intervalo del laboratorio central (>43 U/l en varones de 18 a <69 años y >35 U/l en varones ≥69 años; >34 U/l en mujeres de 18 a <69 años y >32 U/l en mujeres ≥69 años) en la situación basal.
c. Proporción de pacientes en la semana 48: TAF, 16/32; TDF, 7/19.
d. Proporción de pacientes en la semana 96: TAF, 18/32; TDF, 15/19.
e. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con valores de ALT por encima del LSN de los criterios de 2018 dispuestos por la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) (35 U/l en varones y 25 U/l en mujeres) en la situación basal.
f. Proporción de pacientes en la semana 48: TAF, 26/52; TDF, 14/53.
g. Proporción de pacientes en la semana 96: TAF, 29/52; TDF, 39/53.
h. La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes positivos para el antígeno (AgHBe) y negativos para el anticuerpo (AcHBe), o con datos faltantes en la situación basal.

Cambios en la densidad mineral ósea en el Estudio 4018
El cambio porcentual medio en la DMO desde la situación basal hasta la semana 48 según la evaluación mediante DXA fue de +1,7% con el tenofovir alafenamida en comparación con −0,1% con el tenofovir disoproxil en la columna lumbar, y de +0,7% en comparación con −0,5% en la cadera total. Se produjeron disminuciones de la DMO que superaron el 3% en la columna lumbar en el 4% de los pacientes tratados con tenofovir alafenamida y en el 17% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil en la semana 48. Se produjeron disminuciones de la DMO que superaron el 3% en la cadera total en el 2% de los pacientes tratados con tenofovir alafenamida y en el 12% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil en la semana 48.
En la fase abierta, el cambio porcentual en la media en la DMO desde la situación basal hasta la semana 96 en pacientes que permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida fue de +2,3% en la columna lumbar y +1,2% en la cadera total, en comparación con +1,7% en la columna lumbar y +0,2% en la cadera total en aquellos que cambiaron de tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamida en la semana 48.
Cambios en las pruebas renales de laboratorio en el Estudio 4018
El cambio en la mediana desde la situación basal hasta la semana 48 en los valores de TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault fue de +2,2 ml por minuto en el grupo de tenofovir alafenamida y de −1,7 ml por minuto en aquellos que recibieron tenofovir disoproxil. En la semana 48, se produjo un incremento en la mediana respecto de la situación basal en los valores de creatinina sérica entre los pacientes aleatorizados para continuar el tratamiento con tenofovir disoproxil (0,01 mg/dl), en comparación con una disminución en la mediana respecto de la situación basal entre aquellos que cambiaron al tenofovir alafenamida (–0,01 mg/dl).
En la fase abierta, el cambio en la mediana en la TFGe desde la situación basal hasta la semana 96 fue de 1,6 ml/min en pacientes que permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida en comparación con +0,5 ml/min en pacientes que cambiaron de tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamida en la semana 48. El cambio en la mediana en la creatinina sérica desde la situación basal hasta la semana 96 fue de –0,02 mg/dl en aquellos que permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida, en comparación con –0,01 mg/dl en aquellos que cambiaron de tenofovir disoproxil a tenofovir alafenamida en la semana 48.
Cambios en las pruebas lipídicas de laboratorio en el Estudio 4018
En la Tabla 9 se presentan los cambios desde la situación basal doble ciego hasta la semana 48 y la semana 96 en los valores de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y cociente colesterol total/HDL.

Tabla 9: Mediana de los cambios en las pruebas lipídicas de laboratorio en la semana 48 y la semana 96

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

TDF = tenofovir disoproxil.
TAF = tenofovir alafenamida.
a. Se calculó el valor de ρ para la diferencia entre el grupo de TAF y el grupo de TDF en la semana 48, derivado de una prueba de la suma de rangos de Wilcoxon, y fue estadísticamente significativo (ρ <0,001) para la mediana de los cambios (Q1, Q3) respecto de la situación basal en los valores de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y cociente colesterol total/HDL.
b. La cantidad de pacientes para los triglicéridos (en ayunas) para el grupo de TAF fue de N = 235 en la situación basal, N = 225 en la semana 48 y N = 218 para el grupo de TAF-TAF en la semana 96.

Insuficiencia renal y/o hepática en el Estudio 4035
El *Estudio 4035* fue un estudio clínico abierto para evaluar la eficacia y seguridad de cambiar otro esquema antiviral por el tratamiento con tenofovir alafenamida en pacientes con infección por el VHB que presentan supresión viral. La parte A del estudio incluyó a pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault: entre 15 y 59 ml/min; cohorte 1, N = 78) o ERT (TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault: <15 ml/min) sometidos a hemodiálisis (cohorte 2, N = 15). La parte B del estudio incluyó a pacientes (N = 31) con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh en la selección o antecedentes de puntuación de CPT ≥7 con cualquier puntuación de CPT ≤12 en la selección).
El parámetro principal fue la proporción de pacientes con ADN del VHB <20 UI/ml en la semana 24. Los parámetros secundarios de la eficacia en las semanas 24 y 96 incluyeron la proporción de pacientes con ADN del VHB <20 UI/ml y el objetivo detectado/no detectado (es decir, <LLOD), la proporción de pacientes con respuesta bioquímica (ALT normal y ALT normalizada), la proporción de pacientes con respuesta serológica (pérdida de AgHBs y seroconversión a anti-HBs y pérdida de AgHBe y seroconversión a anti-HBe en pacientes positivos para AgHBe) y el cambio desde la situación basal en las puntuaciones de CPT y modelo de enfermedad hepática terminal (MELD) para pacientes con insuficiencia hepática en la parte B.
Pacientes adultos con insuficiencia renal en la parte A del Estudio 4035
En la situación basal, el 98% (91/93) de los pacientes en la parte A tenía ADN del VHB <20 UI/ml y 66% (61/93) tenía un nivel de ADN del VHB indetectable. La edad mediana fue de 65 años, el 74% era de sexo masculino, el 77% era de raza asiática, el 16% era de raza blanca y el 83% era negativo para el AgHBe. Los antivirales orales como medicamentos para el VHB utilizados con mayor frecuencia incluyeron tenofovir disoproxil (N = 58), lamivudina (N = 46), adefovir dipivoxil (N = 46) y entecavir (N = 43). En la situación basal, el 97% y el 95% de los pacientes tenía ALT ≤LSN con base en los crtierios del laboratorio central y los criterios de la AASLD del año 2018, respectivamente; la mediana de la TFGe mediante Cockcroft-Gault fue de 43,7 ml/min (45,7 ml/min en la cohorte 1 y 7,32 ml/min en la cohorte 2) y el 34% de los pacientes tenía antecedentes de cirrosis.
Los resultados del tratamiento de la parte A del *Estudio 4035* en las semanas 24 y 96 se presentan en la Tabla 10.

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

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

a. La cohorte 1 de la parte A incluye a pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.
b. La cohorte 2 de la parte A incluye a pacientes con ERT en hemodiálisis.
c. Ausente = análisis fallido.
d. El denominador incluye a 12 pacientes (11 para la cohorte 1 y 1 para la cohorte 2) que discontinuaron el medicamento del estudio de forma prematura.
e. Criterios de la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) 2018

Pacientes adultos con insuficiencia hepática en la parte B del Estudio 4035
En la situación basal, el 100% (31/31) de los pacientes en la parte B tenía ADN del VHB en la situación basal <20 UI/ml y el 65% (20/31) tenía un nivel de ADN del VHB indetectable. La edad mediana de edad era de 57 años (19% ≥65 años), el 68% era de sexo masculino, el 81% era de raza asiática, el 13% era de raza blanca y el 90% era negativo para el AgHBe. Los antivirales orales como medicamentos para el VHB utilizados con mayor frecuencia incluyeron tenofovir disoproxil (N = 21), lamivudina (N = 14), entecavir (N = 14) y adefovir dipivoxil (N = 10). En la situación basal, el 87% y el 68% de los pacientes tenía ALT ≤LSN con base en los criterios del laboratorio central y los criterios de la AASLD del año 2018, respectivamente; la mediana de la TFGe mediante Cockcroft-Gault fue de 98,5 ml/min; el 97% de los pacientes tenía antecedentes de cirrosis, la puntuación de CPT mediana (rango) fue de 6 (5-10) y la puntuación de MELD mediana (rango) fue de 10 (6-17).
Los resultados del tratamiento de la parte B del *Estudio 4035* en las semanas 24 y 96 se presentan en la Tabla 11.

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

	Parte B (N = 31)	
	Semana 24	Semana 96[b]
ADN del VHB[a]		
ADN del VHB <20UI/ml	31/31 (100,0%)	24/31 (77,4%)
ALT[c]		
ALT normal (laboratorio central)	26/31 (83,9%)	22/31 (71,0%)
ALT normal (AASLD)[c]	25/31 (80,6%)	18/31 (58,1%)
Puntuación de CPT y MELD		
Media (DE) del cambio respecto de la situación basal en la puntuación de CPT	0 (1,1)	0 (1,2)
Media (DE) del cambio respecto de la situación basal en la puntuación de MELD	−0,6 (1,94)	−1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;
MELD = Modelo para la enfermedad hepática terminal.
a. Ausente = análisis fallido.
b. El denominador incluye a 6 pacientes que discontinuaron el medicamento del estudio de manera prematura.
c. Criterios de la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas 2018.

Cambios en los análisis de laboratorio lipídicos en el Estudio 4035
Los pequeños aumentos en la mediana desde la situación basal hasta la semana 24 y hasta la semana 96 en el colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol LDL, los triglicéridos y el cociente colesterol total/HDL entre pacientes con insuficiencia renal o hepática son coherentes cuando se los compara con los resultados observados de otros estudios que implican el cambio a tenofovir alafenamida (ver sección 5.1 para los *Estudios 108, 110 y 4018*), mientras que se observaron disminuciones desde la situación basal en el colesterol total, el colesterol LDL, los triglicéridos y el cociente colesterol total/HDL en pacientes con ERT en hemodiálisis en la semana 24 y en la semana 96.
Población pediátrica
En el *Estudio 1092*, se evaluaron la eficacia y la seguridad de tenofovir alafenamida en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de pacientes con infección por VHB sin tratamiento y con tratamiento previo entre los 12 y los <18 años de edad, con un peso ≥35 kg (cohorte 1; N = 47 tenofovir alafenamida, N = 23 placebo) y de 6 a <12 años de edad con un peso ≥25 kg (cohorte 2, grupo 1; N = 12 tenofovir alafenamida, N = 6 placebo). Se aleatorizó a los pacientes para recibir tenofovir alafenamida o placebo equivalente una vez al día. Las características demográficas y de la enfermedad por VHB de la situación basal fueron similares entre los dos grupos de tratamiento; el 58% era de sexo masculino, el 66% era de raza asiática y el 25% era de raza blanca; el 7%, 23%, 24% y 44% tenía genotipo A, B, C y D del VHB, respectivamente. En general, el 99% era positivo para AgHBe. En la situación basal, la mediana del ADN del VHB era de 8,1 log_{10} UI/ml, la media de la ALT era de 107 U/l, la mediana del AgHBs era de 4,5 log_{10} UI/ml. El tratamiento previo incluía antivirales orales (23%), incluidos entecavir (N = 10), lamivudina (N = 12) y tenofovir disoproxil (N = 3) y/o interferones (15%). Después de recibir tratamiento doble ciego durante 24 semanas (con tenofovir alafenamida o placebo), se pasó a los pacientes sin interrupción en el tratamiento a tenofovir alafenamida abierto.
El parámetro principal de eficacia fue la proporción de pacientes con ADN del VHB en plasma <20 UI/ml en la semana 24. Los parámetros de eficacia adicionales incluyeron el cambio desde la situación basal en el ADN del VHB y la ALT, la normalización de la ALT, la pérdida y seroconversión del AgHBe y la pérdida y seroconversión del AgHBs.
Los resultados del tratamiento del *Estudio 1092* en la semana 24 y en la semana 48 se presentan en la Tabla 12 y en la Tabla 13.

Tabla 12: Parámetros de eficacia para pacientes pediátricos en la semana 24

	TAF			**Placebo**		
	Cohorte 1 (N = 47)	**Cohorte 2 Grupo 1 (N =12)**	**Total (N = 59)**	**Cohorte 1 (N = 23)**	**Cohorte 2 Grupo 1 (N = 6)**	**Total (N = 29)**
ADN del VHB						
ADN del VHB <20 UI/ml[a]	10/47 (21%)	1/12 (8%)	11/59 (19%)	0/23 (0%)	0/6 (0%)	0/29 (0%)
Media (DE) del cambio respecto de la situacón basal en el ADN del VHB (log_{10}/UI/ml)	−5,04 (1,544)	−4,76 (1,466)	−4,98 (1,520)	−0,13 (0,689)	0,00 (0,346)	−0,10 (0,636)
ALT						
Mediana (Q1; Q3) del cambio respecto de la situación basal en la ALT (U/l)	−32,0 (−63,0; −13,0)	−29,0 (−81,0; −5,5)	−32,0 (65,0; −7,0)	1,0 (−10,0; 25,0)	−12,0 (22,0; −2,0)	−2,5 (15,0; 22,0)
ALT normalizada (laboratorio central)[a,b]	28/42 (67%)	7/10 (70%)	35/52 (67%)	1/21 (5%)	0/6	1/27 (4%)
ALT normalizada (AASLD)[a,c,d]	20/46 (44%)	5/10 (50%)	25/56 (45%)	0/22	0/6	0/28 (0%)
Serología[e]						
Pérdida y seroconversión del AgHBe[a,f]	3/46 (7%)	1/12 (8%)	4/58 (7%)	1/23 (4%)	0/6 (0%)	1/29 (3%)

TAF = tenofovir alafenamida.
a. Ausente = análisis fallido.
b. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solamente a pacientes con ALT sobre el LSN del rango del laboratorio central en la situación basal. Los LSN del laboratorio central para la ALT son los siguientes: 34 U/l para las pacientes de sexo femenino de 2 años de edad o mayores o los pacientes de sexo masculino de 1 a 9 años de edad y 43 U/l para los pacientes de sexo masculino de más de 9 años de edad.
c. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solamente a pacientes con ALT sobre el LSN de los criterios de la AASLD (30 U/l para pacientes de sexo masculino y femenino con base en el rango para los participantes pediátricos) en la situación basal.
d. Criterios de la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD).
e. Ningún paciente en ninguno de los grupos tuvo pérdida o servoconversión del AgHBs en la semana 24.
f. La población utilizada para el análisis de serología incluyó solamente a los pacientes positivos para el antígeno (AgHBe) y negativos para el anticuerpo (AbHBe) o con valores faltantes en la situación basal.

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

	TAF			**Cambio de placebo a TAF**		
	Cohorte 1 (N = 47)	**Cohorte 2 Grupo 1 (N = 12)**	**Total (N = 59)**	**Cohorte 1 (N = 23)**	**Cohorte 2 Grupo 1 (N = 6)**	**Total (N = 29)**
ADN del VHB						
ADN del VHB <20 UI/ml[a]	19/47 (40%)	3/12 (25%)	22/59 (37%)	5/23 (22%)	1/6 (17%)	6/29 (21%)
Media (DE) del cambio respecto de la situacón basal en el ADN del VHB (log_{10}/UI/ml)	−5,65 (1,779)	−5,88 (0,861)	−5,70 (1,626)	−5,06 (1,703)	−4,16 (2,445)	−4,88 (1,867)
ALT						
Mediana (Q1; Q3) del cambio respecto de la situación basal en la ALT (U/l)	−38,0 (−70,0; −12,0)	−30,0 (−82,0; −2,5)	−37,0 (−70,0; −8,0)	−26,0 (−55,0; −9,0)	−30,5 (−53,0; −12,0)	−26 (−54,0; −12,0)
ALT normalizada (laboratorio central)[a,b]	33/42 (79%)	7/10 (70%)	40/52 (77%)	13/21 (62%)	4/6 (67%)	17/27 (63%)
ALT normalizada (AASLD)[a,c,d]	25/46 (54%)	5/10 (50%)	30/56 (54%)	9/22 (41%)	2/6 (33%)	11/28 (39%)
Serología[e]						
Pérdida y seroconversión del AgHBe[a,f]	7/46 (15%)	3/12 (25%)	10/58 (17%)	2/23 (9%)	0/6 (0%)	2/29 (7%)

TAF = tenofovir alafenamida.
a. Ausente = análisis fallido.
b. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solamente a pacientes con ALT sobre el LSN del rango del laboratorio central en la situación basal. Los LSN del laboratorio central para la ALT son los siguientes: 34 U/l para las pacientes de sexo femenino de 2 años de edad o mayores o los pacientes de sexo masculino de 1 a 9 años de edad y 43 U/l para los pacientes de sexo masculino de más de 9 años de edad.
c. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solamente a pacientes con ALT sobre el LSN de los criterios de la AASLD (30 U/l para pacientes de sexo masculino y femenino con base en el rango para los participantes pediátricos) en la situación basal.
d. Criterios de la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD).
e. Ningún paciente en ninguno de los grupos tuvo pérdida o servoconversión del AgHBs en la semana 48.
f. La población utilizada para el análisis de serología incluyó solamente a los pacientes positivos para el antígeno (AgHBe) y negativos para el anticuerpo (AbHBe) o con valores faltantes en la situación basal.

Cambios en la densidad mineral ósea en el Estudio 1092
Entre los pacientes tratados con tenofovir alafenamida y placebo, el aumento porcentual en la media en la DMO desde la situación basal hasta la semana 24 fue +1,6% (N = 48) y +1,9% (N = 23) para la columna lumbar y +1,9% (N = 50) y +2,0% (N = 23) para todo el cuerpo, respectivamente. En la semana 24, los cambios medios respecto de las puntuaciones Z de DMO en la situación basal fueron +0,01 y –0,07 para la columna lumbar y –0,04 y –0,04 para todo el cuerpo para los grupos de tenofovir alafenamida y placebo, respectivamente.
En la fase abierta, el aumento porcentual en la media en la DMO desde la situación basal hasta la semana 48 para la columna lumbar y todo el cuerpo fue +3,8% (N = 52) y +3,0% (N = 54) en pacientes que permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida, en comparación con +2,8% (N = 27) y +3,7% (N = 27) en aquellos que cambiaron de placebo a tenofovir alafenamida en la semana 24, respectivamente. En la semana 48, los cambios en la media respecto de las puntuaciones Z de DMO en la situación basal para la columna lumbar y todo el cuerpo fueron –0,05 y –0,15 para pacientes que permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida, en comparación con –0,12 y –0,07 para aquellos que cambiaron a tenofovir alafenamida, respectivamente.
Las disminuciones de la DMO del 4% o superiores en la columna lumbar y en todo el cuerpo en la semana 24 y en la semana 48 se presentan en la Tabla 14.

Classic grupo creativo
Alejandro Gallinal 2325

14/05/2025
Tel. 2525 2133 - 2522 3344