

Vemlidy®
(tenofovir alafenamida)
Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda
Comprimidos revestidos 25 mg

BULA AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Vemlidy®

tenofovir alafenamida

APRESENTAÇÃO

Vemlidy® é apresentado em frascos contendo 30 comprimidos revestidos. Cada comprimido revestido contém hemifumarato de tenofovir alafenamida que equivale a 25 mg de tenofovir alafenamida. Cada frasco contém um dissecante de sílica gel.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 28,04 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida que equivale a 25 mg de tenofovir alafenamida.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Vemlidy® é indicado para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de tenofovir alafenamida em pacientes com hepatite B crônica baseiam-se em dados referentes a 48 e 96 semanas de dois estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com comparador ativo, “*Estudo 108*” e “*Estudo 110*”. A segurança do tenofovir alafenamida é também suportada por dados agrupados dos Estudos 108 e 110, de pacientes que permaneceram no tratamento cego a partir da semana 96 até a semana 144 e adicionalmente dos pacientes na fase aberta dos estudos 108 e 110 a partir da semana 96 até a semana 144 (n=360 permaneceram com tenofovir alafenamida; n=180 trocaram de tenofovir desoproxila para tenofovir alafenamida na semana 96).

No *Estudo 108*, pacientes AgHBe-negativos sem experiência prévia ao tratamento e com experiência prévia ao tratamento, com função hepática compensada foram randomizados numa razão de 2:1 para receberem tenofovir alafenamida (25 mg; n = 285) uma vez por dia ou tenofovir desoproxila (245 mg; n = 140) uma vez por dia. A idade média foi de 46 anos, 61% eram do sexo masculino, 72% eram asiáticos, 25% eram caucasianos e 2% (8 indivíduos) eram negros; 24%, 38% e 31% tinham VHB de genótipo B, C e D, respectivamente. 21% tinham experiência prévia ao tratamento (tratamento anterior com antivirais orais, incluindo entecavir (n = 41), lamivudina (n = 42), tenofovir desoproxila (n = 21), ou outro (n = 18)). No início do estudo, o DNA-VHB plasmático médio era 5,8 log₁₀ UI/mL, a ALT sérica média era 94 U/L, e 9% dos pacientes tinham histórico de cirrose.

No *Estudo 110*, pacientes AgHBe-positivos sem experiência prévia ao tratamento e com experiência prévia ao tratamento, com função hepática compensada foram randomizados numa razão de 2:1 para receberem tenofovir alafenamida (25 mg; n = 581) uma vez por dia ou tenofovir desoproxila (245 mg; N = 292) uma vez por dia. A idade média foi de 38 anos, 64% eram do sexo masculino, 82% eram asiáticos, 17% eram caucasianos e < 1% (5 indivíduos) eram negros. 17%, 52% e 23% tinham VHB de genótipo B, C e D, respectivamente. 26% tinham experiência prévia ao tratamento (tratamento anterior com antivirais orais, incluindo adefovir (n = 42), entecavir (n = 117), lamivudina (n = 84), telbivudina (n = 25), tenofovir desoproxila (n = 70), ou outro (n = 17)). No início do estudo, o DNA-VHB plasmático médio era 7,6 log₁₀ UI/mL, a ALT sérica média era 120 U/L, e 7% dos pacientes tinham história de cirrose.

O desfecho primário de eficácia em ambos os estudos era a proporção de pacientes com níveis de DNA-VHB plasmático inferiores a 29 UI/mL na semana 48. A não-inferioridade foi avaliada usando uma abordagem de intervalo de confiança de 95% com uma margem de não inferioridade pré-especificada de 10%. A determinação do tamanho da amostra baseou-se nos resultados da Semana 48 de ensaios clínicos de fase 3 anteriores em pacientes AgHBe-positivos e AgHBe-negativos com infecção crônica pelo VHB comparando tenofovir desoproxila com adefovir dipivoxila (Estudos GS-US-174-0103 e GS-US-174-0102) e comparando adefovir dipivoxila com placebo (Estudos GS-98-437 e GS-98-438). Vemlidy® foi determinado para atingir os critérios de não-inferioridade se o limite inferior do intervalo de confiança bilateral de 95% da diferença de tratamento (grupo Vemlidy® - grupo Viread®) na proporção de pacientes que atingiram DNA-VHB inferior a 29 UI/mL na Semana 48 for maior que -10%.

Os resultados de tratamento do *Estudo 108* e do *Estudo 110* até a semana 48 são apresentados na Tabela 1 e Tabela 2.

Tabela 1: Parâmetros de eficácia do DNA-VHB na semana 48^a

	<i>Estudo 108 (AgHBe-negativo)</i>		<i>Estudo 110 (AgHBe-positivo)</i>	
	TAF (n = 285)	TDF (n = 140)	TAF (n = 581)	TDF (n = 292)
DNA-VHB < 29 UI/mL	94%	93%	64%	67%
Diferença entre tratamentos ^d	1,8% (IC de 95% = -3,6% a 7,2%)		-3,6% (IC de 95% = -9,8% a 2,6%)	
DNA-VHB ≥ 29 UI/mL	2%	3%	31%	30%
DNA-VHB no início do estudo				
< 7 log ₁₀ UI/mL	96% (221/230)	92% (107/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ UI/mL	85% (47/55)	96% (23/24)		
DNA-VHB no início do estudo				
< 8 log ₁₀ UI/mL	N/A	N/A	82% (254/309)	82% (123/150)
≥ 8 log ₁₀ UI/mL			43% (117/272)	51% (72/142)
Sem experiência prévia a nucleosídeos ^c	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	70% (156/223)
Com experiência prévia a nucleosídeos	93% (56/60)	93% (28/30)	50% (69/137)	57% (39/69)
Sem dados virológicos na semana 48	4%	4%	5%	3%
Medicamento do estudo descontinuado devido a falta de eficácia	0	0	< 1%	0
Medicamento do estudo descontinuado devido a um evento adverso ou morte	1%	1%	1%	1%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões ^d	2%	3%	3%	2%
Falta de dados durante a janela, embora em tratamento com o medicamento do estudo	< 1%	1%	< 1%	0

N/A = não aplicável

TDF = tenofovir desoproxila

TAF = tenofovir alafenamida

a. Análise em falta = falha.

b. Ajustado por categorias de DNA-VHB plasmático no início do estudo e estratos de tratamento antiviral por via oral.

c. Os indivíduos sem experiência prévia a tratamento receberam < 12 semanas de tratamento antiviral por via oral com qualquer análogo nucleosídeo ou nucleotídeo, incluindo tenofovir desoproxila ou tenofovir alafenamida.

d. Inclui pacientes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso, morte ou falta ou perda de eficácia; por ex., retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

Tabela 2: Parâmetros de eficácia adicionais na semana 48^a

	Estudo 108 (AgHBe-negativo)		p-value	Estudo 110 (AgHBe-positivo)		p-value
	TAF (n = 285)	TDF (n = 140)		TAF (n = 581)	TDF (n = 292)	
ALT						
ALT normalizada (laboratório central) ^b	83%	75%	0,076	72%	67%	0,18
ALT normalizada (AASLD) ^c	50%	32%	<0,001	45%	36%	0,014
Sorologia						
Perda/oroconversão AgHBe ^d	N/A	N/A	N/A	14%/10%	12%/8%	0,47/0,32
Perda/oroconversão AgHBs	0/0	0/0	NC/NC	1%/1%	< 1%/0	0,52/0,22

N/A = não aplicável

NC/NC = não calculável

TDF = tenofovir desopoxila

TAF= tenofovir alafenamida

a. Análise em falta = falha.

b. A população utilizada para a análise da normalização da ALT incluía apenas pacientes com ALT acima do limite superior do normal (ULN-Upper Limit of Normal) do intervalo do laboratório central no início do estudo. Os ULN do laboratório central para a ALT são os seguintes: ≤ 43 U/L para homens com 18 a < 69 anos e ≤ 35 U/L para homens com ≥ 69 anos; ≤ 34 U/L para mulheres com 18 a < 69 anos e ≤ 32 U/L para mulheres com ≥ 69 anos.

c. A população utilizada para a análise da normalização da ALT incluía apenas pacientes com ALT acima do limite superior do normal dos critérios da AASLD (2016 American Association for the Study of Liver Diseases) no início do estudo (> 30 U/L homens e > 19 U/L mulheres).

d. A população utilizada para a análise sorológica incluía apenas pacientes com antígeno (AgHBe) positivo e anticorpo (anti-HBe) negativo ou ausentes no início do estudo.

Experiência após 48 semanas no Estudo 108 e no Estudo 110

Na semana 96, manteve-se a supressão viral, bem como as respostas bioquímicas e sorológicas com a continuação do tratamento com tenofovir alafenamida (ver Tabela 3).

Tabela 3: Parâmetros de eficácia do DNA-VHB e parâmetros de eficácia adicionais na semana 96^a

	Estudo 108 (AgHBe-negativo)		Estudo 110 (AgHBe-positivo)	
	TAF (n = 285)	TDF (n = 140)	TAF (n = 581)	TDF (n = 292)
DNA-VHB < 29 UI/mL	90%	91%	73%	75%
DNA-VHB no início do estudo				
< 7 log ₁₀ UI/mL	90% (207/230)	91% (105/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ UI/mL	91% (50/55)	92% (22/24)		
DNA-VHB no início do estudo				
< 8 log ₁₀ UI/mL	N/A	N/A	84% (260/309)	81% (121/150)
≥ 8 log ₁₀ UI/mL			60% (163/272)	68% (97/142)
Sem experiência prévia a nucleosídeos ^d	90% (203/225)	92% (101/110)	75% (331/444)	75% (168/223)
Com experiência prévia a nucleosídeos	90% (54/60)	87% (26/30)	67% (92/137)	72% (50/69)
ALT				
ALT normalizada (laboratório central) ^c	81%	71%	75%	68%
ALT normalizada (AASLD) ^d	50%	40%	52%	42%
Sorologia				
AgHBe queda/ soroconversão ^e	N/A	N/A	22% / 18%	18% / 12%
AgHBe queda/ soroconversão	<1% / <1%	0 / 0	1% / 1%	1% / 0

N/A = não aplicável

TDF = tenofovir desopoxila

TAF= tenofovir alafenamida

a. Análise em falta = falha.

b. Os indivíduos sem experiência prévia a tratamento receberam < 12 semanas de tratamento antiviral por via oral com qualquer análogo nucleosídeo ou nucleotídeo, incluindo tenofovir desopoxila ou tenofovir alafenamida.

c. A população utilizada para a análise da normalização da ALT incluía apenas pacientes com ALT acima do limite superior do normal (ULN-Upper Limit of Normal) do intervalo do laboratório central no início do estudo. Os ULN do laboratório central para a ALT são os

seguintes: ≤ 43 U/l para homens com 18 a < 69 anos e ≤ 35 U/l para homens com ≥ 69 anos; ≤ 34 U/l para mulheres com 18 a < 69 anos e ≤ 32 U/l para mulheres com ≥ 69 anos.

d. A população utilizada para a análise da normalização da ALT incluía apenas pacientes com ALT acima do limite superior do normal dos critérios da AASLD (2016 *American Association of the Study of Liver Diseases*) (> 30 U/l homens e > 19 U/l mulheres) no início do estudo.

e. A população utilizada para a análise sorológica incluiu somente pacientes com antígeno (AgHBe) positivo e anticorpo (anti-HBe) negativo ou ausente na linha de base.

Alterações na determinação da densidade mineral óssea nos estudos 108 e 110

Em ambos os estudos, o tenofovir alafenamida foi associado a menores percentagens médias de redução da densidade mineral óssea (DMO; determinada por absorciometria por duplo feixe de raio X [DXA] do quadril e da coluna lombar) em comparação com tenofovir desoproxila após 96 semanas de tratamento ($p < 0,001$).

Em pacientes que permaneceram em tratamento cego além da semana 96, a variação percentual média da DMO, em cada grupo na 144 semana foi similar àquela da semana 96. Na fase aberta de ambos os estudos, a variação percentual média da DMO da semana 96 para a semana 144 nos pacientes que permaneceram com tenofovir alafenamida foi +0,4% na coluna lombar e -0,3% no quadril, em comparação com +2,0% na coluna lombar e +0,9% no quadril naqueles que trocaram de tenofovir desoproxila para tenofovir alafenamida na semana 96.

Alterações na determinação da função renal nos estudos 108 e 110

Em ambos os estudos, o tenofovir alafenamida foi associado a menores alterações dos parâmetros de segurança renal (menores reduções mediana da ClCr estimada por Cockcroft-Gault e menores percentagens mediana de aumento da razão entre a ligação da proteína retinol na urina e a creatinina e a razão entre a beta-2-microglobulina na urina e a creatinina) em comparação com tenofovir desoproxila após 96 semanas de tratamento ($p < 0,001$) (ver também item 5. Advertências e Precauções).

Em pacientes que permaneceram em tratamento cego além da semana 96 nos Estudos 108 e 110, a alteração na linha de base nos valores de parâmetro laboratorial renal em cada grupo na semana 144 foram similares aqueles na semana 96. Na fase aberta dos Estudos 108 e 110, a alteração de média (\pm SD) de creatinina sérica da semana 96 para a semana 144 foi de +0,002 (0,0924) mg/dL naqueles que permaneceram com tenofovir alafenamida, em comparação com -0,018 (0,0691) mg/dL com aqueles que trocaram de tenofovir desoproxila para tenofovir alafenamida na semana 96. Na fase aberta, a alteração mediana de eGFR da semana 96 para a semana 144 foi -1,2 mL/min nos pacientes que permaneceram com tenofovir alafenamida, comparado à +4,2 mL/min nos pacientes que trocaram de tenofovir desoproxila para tenofovir alafenamida na semana 96.

Alterações nos exames laboratoriais lipídicos nos estudos 108 e 110

Para pacientes que mudaram para tenofovir alafenamida na fase aberta do estudo na semana 96, as alterações no valor basal na fase duplo-cega para os pacientes randomizados inicialmente para tenofovir alafenamida e tenofovir desoproxila nas semanas 96 e semana 144 em colesterol total, colesterol HDL, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicérides e a relação colesterol total/HDL são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4: Alterações medianas no valor basal na fase duplo-cega, nos exames laboratoriais lipídicos, nas semanas 96 e 144 para pacientes que mudaram para tenofovir alafenamida na fase aberta, na semana 96

	TAF-TAF (n=360)		
	Valor basal na fase duplo-cega	Semana 96	Semana 144
	Mediana (Q1; Q3) (mg/dL)	Alteração mediana (Q1; Q3) (mg/dL)	Alteração mediana (Q1; Q3) (mg/dL)
Colesterol total (em jejum)	185 (166; 210)	0 (-18; 17)	0 (-16; 18)
Colesterol-HDL (em jejum)	59 (49; 72)	-5 (-12; 1) ^a	-5 (-12; 2) ^b
Colesterol-LDL (em jejum)	113 (95; 137)	6 (-8; 21) ^a	8 (-6; 24) ^b
Triglicérides (em jejum)	87 (67; 122)	8 (-12; 28) ^a	11 (-11; 40) ^b
Relação 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)		
	Valor basal na fase duplo-cega	Semana 96	Semana 144
	Mediana (Q1; Q3) (mg/dL)	Alteração mediana (Q1; Q3) (mg/dL)	Alteração mediana (Q1; Q3) (mg/dL)
Colesterol total (em jejum)	189 (163; 215)	-23 (-40; -1) ^a	1 (-17; 20)
Colesterol-HDL (em jejum)	61 (49; 72)	-12 (-19; -3) ^a	-8 (-15; -1) ^b
Colesterol-LDL (em jejum)	120 (95; 140)	-7 (-25; 8) ^a	9 (-5; 26) ^b
Triglicérides (em jejum)	89 (69; 114)	-11 (-31; 11) ^a	14 (-10; 43) ^b
Relação 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 desoproxila

a. O valor de p foi calculado para a mudança do valor basal na fase duplo-cega na semana 96, a partir do teste Wilcoxon Signed Rank e foi estatisticamente significativa (p < 0,001).

b. O valor de p foi calculado para a mudança do valor basal na fase duplo-cega na semana 144, a partir do teste Wilcoxon Signed Rank e foi estatisticamente significativa (p < 0,001).

Pacientes adultos virologicamente suprimidos no Estudo 4018

A eficácia e segurança do Vemlidy® em adultos virologicamente suprimidos com hepatite B crônica é baseada em dados de 48 semanas de um estudo randomizado, duplo-cego e ativo-controlado, Estudo 4018 (n=243 em tenofovir alafenamida; n=245 em tenofovir desoproxila), incluindo dados de pacientes que participaram da fase em regime aberto do Estudo 4018 da semana 48 até a semana 96 (n=235 permaneceram tratados com tenofovir alafenamida [TAF-TAF]; n= 237 ou mudaram de tenofovir desoproxila para tenofovir alafenamida na semana 48 [TDF-TAF]).

No estudo 4018, foram incluídos adultos virologicamente suprimidos com hepatite B crônica (n = 488) que haviam sido previamente mantidos em 245 mg de tenofovir desoproxila uma vez ao dia, por pelo menos 12 meses, com DNA do VHB <limite inferior de quantificação (LLOQ) por avaliação laboratorial local pelo menos 12 semanas antes da triagem e HBV DNA <20 UI/mL na triagem. Os pacientes foram estratificados pela situação de AgHBe (AgHBe positivo ou AgHBe negativo) e idade (≥ 50 ou <50 anos) e randomizados em uma proporção de 1: 1 para mudar para 25 mg de tenofovir alafenamida (n = 243) ou permanecer em 245 mg tenofovir desoproxila uma vez ao dia (n = 245). A idade média foi de 51 anos (22% eram ≥ 60 anos), 71% eram homens, 82% eram asiáticos, 14% eram brancos e 68% eram negativos para AgHBe. No início do estudo, a duração média do tratamento prévio com tenofovir desoproxila foi de 220 e 224 semanas nos grupos tenofovir alafenamida e tenofovir desoproxila, respectivamente. O tratamento anterior com antivirais também incluiu interferon (n = 63), lamivudina (n = 191), adefovir dipivoxila (n = 185), entecavir (n = 99), telbivudina (n = 48) ou outro (n = 23). No início, a ALT sérica média foi de 27 U/L, a TFG média por Cockcroft-Gault foi de 90,5 mL/min; 16% dos pacientes tinham histórico de cirrose.

O desfecho primário da eficácia foi a proporção de pacientes com níveis plasmáticos de DNA HBV ≥ 20 UI/mL na semana 48 (conforme determinado pelo algoritmo Snapshot da FDA EUA modificado). Os parâmetros de eficácia adicionais incluíram a proporção de pacientes com níveis de DNA do HBV <20 UI/mL, normalização da ALT e normalização da ALT, perda e soroconversão de AgHBs e perda e soroconversão de AgHBe. O tenofovir alafenamida não foi inferior na proporção de indivíduos com DNA do VHB ≥ 20 UI / mL na semana 48, quando comparado ao tenofovir desoproxila, conforme avaliado pelo algoritmo Snapshot da FDA EUA modificado. Os resultados do tratamento (DNA do HBV <20 UI / mL por falta = falha) na semana 48 entre os grupos de tratamento foram semelhantes entre os subgrupos por idade, sexo, raça, status basal do AgHBe e ALT.

Os resultados do tratamento do Estudo 4018 na semana 48 e na semana 96 são apresentados na Tabela 5 e na Tabela 6.

Tabela 5: Parâmetros de eficácia do DNA de HBV na semana 48^{a,b} e semana 96^{b,c}

	TAF (n=243)	TDF (n=245)	TAF (n=243)	TDF (n=245)
	Semana 48		Semana 96	
HBV DNA \geq 20 IU/mL^{b,d}	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Diferença de tratamento ^e	0,0% (IC de 95% = -1,9% to 2,0%)		0,0% (IC de 95% = -1,9% to 1,9%)	
HBV DNA < 20 IU/mL	234 (96,3%)	236 (96,3%)	230 (94,7%)	230 (93,9%)
Diferença de tratamento ^e	0,0% (IC de 95% = -3,7% to 3,7%)		0,9% (IC de 95% = -3,5% to 5,2%)	
Sem dados virológicos	8 (3,3%)	8 (3,3%)	12 (4,9%)	14 (5,7%)
Descontinuação do estudo devido a EA ou morte e último DNA disponível para HBV <20 UI / mL	2 (0,8%)	0	3 (1,2%)	1 (0,4%)
Descontinuação do estudo devido a outras razões ^f e último DNA disponível para HBV <20 UI/mL	6 (2,5%)	8 (3,3%)	7 (2,9%)	11 (4,5%)
Dados ausentes durante a janela, mas com o medicamento em estudo	0	0	2 (0,8%)	2 (0,8%)

TDF = tenofovir desoproxila

TAF = tenofovir alafenamida

a. A janela da semana 48 foi entre o dia 295 e 378 (inclusive).

b. Conforme determinado pelo algoritmo Snapshot da FDA EUA modificado.

c. A janela da semana 96 da fase em regime aberto encontra-se entre os dias 589 e 840 (inclusive).

d. Nenhum paciente interrompeu o tratamento devido à falta de eficácia.

e. Ajustado por faixas etárias basais (<50, \geq 50 anos) e estratos basais do status AgHBe.

f. Inclui pacientes que descontinuaram por outros motivos que não um EA, morte ou falta de eficácia, por exemplo, desistência de consentimento, perda de acompanhamento etc.

Tabela 6: Parâmetros adicionais de eficácia na semana 48 e semana 96^a

	TAF (n=243)	TDF (n=245)	TAF-TAF (n=243)	TDF-TAF (n=245)
	Semana 48		Semana 96	
ALT				
ALT normal (laboratório central)	89%	85%	88%	91%
ALT normal (AASLD)	79%	75%	81%	87%
ALT normalizado (laboratório central) ^{b, c, d}	50%	37%	56%	79%
ALT normalizado (AASLD) ^{e, f, g}	50%	26%	56%	74%
Sorologia				
Perda / soroconversão de AgHBe ^h	8% / 3%	6% / 0	18% / 5%	9% / 3%
Perda / soroconversão de AgHBs	0 / 0	2% / 0	2% / 1%	2% / < 1%

TDF = tenofovir desoproxila

TAF = tenofovir alafenamida

a. Falta = falha na análise

b. A população utilizada para análise da normalização da ALT incluiu apenas pacientes com ALT acima do limite superior do normal (LSN) da faixa do laboratório central (> 43 U/L do sexo masculino entre 18 e <69 anos e > 35 U/L do sexo masculino \geq 69 anos; > 34 mulheres U / L de 18 a <69 anos e > 32 mulheres U / L \geq 69 anos) no valor basal.

c. Proporção de pacientes na semana 48: TAF, 16/32; TDF, 7/19.

d. Proporção de pacientes na semana 96: TAF, 18/32; TDF, 15/19.

e. A população usada para a análise da normalização da ALT incluiu apenas pacientes com ALT acima do LSN do critério de 2018 da Associação Americana para Estudo de Doenças do Fígado (AASLD) (35 U/L do sexo masculino e 25 U/L do sexo feminino) no início do estudo.

f. Proporção de pacientes na semana 48: TAF, 26/52; TDF, 14/53.

g. Proporção de pacientes na semana 96: TAF, 29/52; TDF, 39/53.

h. A população utilizada para a análise sorológica incluiu apenas pacientes com antígeno (AgHBe) positivo e anticorpo (Anti-HBe) negativo ou ausente no início do estudo.

Alterações na densidade mineral óssea no Estudo 4018

A alteração percentual média na DMO no valor basal para a Semana 48, avaliada pelo DXA, foi de +1,7% com tenofovir alafenamida em comparação com -0,1% com tenofovir desoproxila na coluna lombar e +0,7% em comparação com -0,5% no quadril total. Declínios de DMO acima de 3% na coluna lombar foram observados por 4% dos pacientes com tenofovir alafenamida e 17% dos pacientes com tenofovir desoproxila na semana 48. Declínios de DMO superior a 3% no quadril total foram observados por 2% de pacientes com tenofovir alafenamida e 12% dos pacientes com tenofovir desoproxila na semana 48.

Na fase em regime aberto, a alteração percentual média na DMO do valor basal até a Semana 96 em pacientes que permaneceram tratados com tenofovir alafenamida foi de +2,3% na coluna lombar e +1,2% no quadril total, comparado à +1,7% na coluna lombar e +0,2% no quadril total naqueles que trocaram de tenofovir desoproxila para tenofovir alafenamida na semana 48.

Alterações nos exames laboratoriais renais no Estudo 4018

A mudança mediana no valor basal para a Semana 48 no TFGe pelo método de Cockcroft-Gault foi de +2,2 mL por minuto no grupo tenofovir alafenamida e -1,7 mL por minuto naqueles que receberam tenofovir desoproxila. Na semana 48, houve um aumento mediano em relação ao valor basal na creatinina sérica entre os pacientes randomizados para continuar o tratamento com tenofovir desoproxila (0,01 mg/dL) em comparação com uma diminuição mediana no valor basal entre os pacientes que foram alterados para tenofovir alafenamida (0,01 mg/dL).

Na fase em regime aberto do estudo, a alteração mediana na TFGe, desde o valor basal até a Semana 96 foi 1,6 mL/min nos pacientes que permaneceram com tenofovir alafenamida, comparado à +0,5 mL/min em pacientes que mudaram do tenofovir desoproxila para o tenofovir alafenamida na semana 48. A mudança mediana em relação ao valor basal para a semana 96 na creatinina sérica foi de -0,02 mg/dL naqueles que permaneceram com tenofovir alafenamida, comparado à -0,01 mg/dL naqueles que alteraram de tenofovir desoproxila para o tenofovir alafenamida na semana 48.

Alterações nos exames laboratoriais lipídicos no Estudo 4018

Alterações desde o valor basal em duplo-cego até a Semana 48 e Semana 96 em colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicérides e relação colesterol total/HDL tenofovir desoproxila são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Alterações medianas nos exames laboratoriais lipídicos na semana 48 e semana 96

	TAF (n=236)	TAF (n=226)	TAF-TAF (n=220)	TDF (n=230)	TDF (n=222)	TDF-TAF n=219)
	Basal	Semana 48	Semana 96	Basal	Semana 48	Semana 96
	(Q1, Q3) (mg/dL)	Alteração mediana ^a (Q1, Q3) (mg/dL)	Alteração mediana (Q1, Q3) (mg/dL)	(Q1, Q3) (mg/dL)	Alteração mediana ^a (Q1, Q3) (mg/dL)	Alteração mediana (Q1, Q3) (mg/dL)
Colesterol total (em jejum)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
Colesterol-HDL (em jejum)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
Colesterol-LDL (em jejum)	102 (87, 123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Triglicérides (em jejum)	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Relação 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 desoproxila

TAF = tenofovir alafenamida

- a. O valor de p foi calculado para a diferença entre os grupos TAF e TDF na semana 48, do teste de Wilcoxon Rank Sum e foi estatisticamente significativo (p <0,001) para alterações medianas (Q1, Q3) no valor basal de colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicérides e relação colesterol total/HDL.

- b. Número de pacientes para triglicérides (em jejum) para o grupo TAF foi n=235 no valor basal, n=225 na semana 48 e n=218 para o grupo TAF-TAF na semana 96.

Insuficiência renal e/ou hepática no Estudo 4035

O Estudo 4035 foi um estudo clínico aberto para avaliar a eficácia e a segurança de trocar de outro regime antiviral para tenofovir alafenamida em pacientes virológicamente suprimidos infectados cronicamente pelo VHB. A Parte A do estudo incluiu pacientes com insuficiência renal moderada a grave (TFGe através do método de *Cockcroft-Gault* entre 15 e 59 mL/min; Coorte 1, n = 78) ou Doença renal terminal (TFGe através do método de *Cockcroft-Gault* < 15 mL/min) em hemodiálise (Coorte 2, n = 15). A Parte B do estudo incluiu pacientes (n = 31) com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh classe B ou C na triagem ou um histórico de pontuação de CPT ≥ 7 com qualquer pontuação de CPT ≤ 12 na triagem).

O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de indivíduos com DNA-VHB < 20 UI/mL na semana 24. Os parâmetros de avaliação da eficácia secundários nas semanas 24 e 96 incluíram a proporção de indivíduos com DNA-VHB < 20 UI/mL e objetivo detectado/não detectado (ou seja, < limite inferior de detecção [LID]), a proporção de indivíduos com resposta bioquímica (ALT normal e ALT normalizada), a proporção de indivíduos com resposta serológica (perda de AgHBs e seroconversão para anti-HBs e perda de AgHBe e seroconversão para anti-HBe em indivíduos AgHBe-positivos) e alteração desde o início do estudo nas pontuações de CPT e no índice do Modelo para Doença Hepática em fase final (*Model for End Stage Liver Disease*, MELD) para indivíduos com insuficiência hepática na Parte B.

Pacientes adultos com insuficiência renal no Estudo 4035, Parte A

No início do estudo, 98% (91/93) dos pacientes na Parte A tinham DNA-VHB < 20 IU/ml e 66% (61/93) tinham um nível de DNA-VHB indetectável. A idade mediana era de 65 anos, 74% eram do sexo masculino, 77% eram asiáticos, 16% eram caucasianos e 83% eram AgHBe-negativos. Os antivirais orais para o VHB utilizados mais frequentemente incluíram TDF (n = 58), lamivudina (n = 46), adefovir dipivoxila (n = 46) e entecavir (n = 43). No início do estudo, 97% e 95% dos pacientes tinham ALT \leq LSN com base nos critérios do laboratório central e nos critérios da AASLD de 2018, respectivamente; a TFGe mediana segundo *Cockcroft-Gault* era de 43,7 mL/min (45,7 mL/min na Coorte 1 e 7,32 mL/min na Coorte 2); e 34% dos pacientes tinham história de cirrose.

Os resultados do tratamento da Parte A do Estudo 4035 nas semanas 24 e 96 são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Parâmetros de eficácia para pacientes com insuficiência renal nas semanas 24 e 96

	Coorte 1 ^a (n=78)		Coorte 2 ^b (n= 15)		Total (n=93)	
	Semana 24	Semana 96	Semana 24	Semana 96	Semana 24	Semana 96 ^d
DNA-VHB^c						
DNA-VHB < 20 IU/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 (laboratório 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. A Coorte 1 da Parte A inclui pacientes com insuficiência renal moderada ou grave

b. A Coorte 2 da Parte A inclui pacientes com Doença renal terminal submetidos a hemodiálise

c. Faltando = análise falhada

d. O denominador inclui 12 indivíduos (11 para a Coorte 1 e 1 para a Coorte 2) que descontinuaram prematuramente o medicamento do estudo

e. Critérios da *American Association of the Study of Liver Diseases* (AASLD) de 2018

Pacientes adultos com insuficiência hepática no Estudo 4035, Parte B

No início do estudo, 100% (31/31) dos pacientes na Parte B tinham DNA-VHB < 20 IU/mL e 65% (20/31) tinham um nível de DNA-VHB indetectável. A idade mediana era de 57 anos (19% \geq 65 anos), 68% eram do sexo masculino, 81% eram asiáticos, 13% eram caucasianos e 90% eram AgHBe-negativos. Os antivirais orais para o VHB utilizados mais frequentemente incluíram TDF (n = 21), lamivudina (n = 14), entecavir (n = 14) e adefovir dipivoxila (N = 10). No início do estudo, 87% e 68% dos pacientes tinham ALT \leq LSN com base nos critérios do laboratório central e nos critérios da AASLD de 2018, respectivamente; a TFGe mediana segundo *Cockcroft-Gault* era de 98,5 mL/min; 97% dos pacientes

tinham história de cirrose, a mediana da pontuação de CPT (intervalo) era de 6 (5–10) e a mediana do índice de MELD (intervalo) era de 10 (6–17).

Os resultados do tratamento da Parte B do *Estudo 4035* nas semanas 24 e 96 são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9: Parâmetros de eficácia para pacientes com insuficiência hepática nas semanas 24 e 96

	Parte B (n=31)	
	Semana 24	Semana 96 ^b
DNA-VHB^a		
DNA-VHB < 20 IU/ml	31/31 (100,0%)	24/31 (77,4%)
ALT^a		
ALT normal (laboratório central)	26/31 (83,9%)	22/31 (71,0%)
ALT normal (AASLD) ^c	25/31 (80,6%)	18/31 (58,1%)
Pontuação de CPT e índice de MELD		
Alteração média desde o início do estudo na pontuação de CPT (DP)	0 (1,1)	0 (1,2)
Alteração média desde o início do estudo no índice de MELD (DP)	-0,6 (1,94)	-1,0 (1,61)

CPT = Child-Pugh Turcotte;

MELD = Modelo para doença hepática em fase final (*Model for End-Stage Liver Disease*)

a. Em falta = análise falhada

b. O denominador inclui 6 indivíduos que descontinuaram prematuramente o medicamento do estudo

c. Critérios da *American Association of the Study of Liver Diseases* (AASLD) de 2018

Alterações nas análises laboratoriais dos lípidos no Estudo 4035

Pequenos aumentos medianos desde o início do estudo até a semana 24 e 96 no colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicerídeos e razão colesterol total/HDL em pacientes com insuficiência renal ou hepática são consistentes quando comparados com os resultados observados de outros estudos que envolvem mudar para TAF (ver item 2.Resultados de eficácia, *Estudos 0108, 0110 e 4018*), enquanto foram observadas diminuições desde o início do estudo no colesterol total, colesterol-LDL, triglicerídeos e razão colesterol total/HDL em pacientes com Doença renal terminal submetidos a hemodiálise na semana 24 e na semana 96.

Referências

- Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang W-L, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide tenofovir disoproxil fumarate vs. for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:196–206.
- Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, noninferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:185-195.
- Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96 weeks treatment of Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepativertis B virus infection. *J Hepatol*. 2018;68:672-681.
- Lampertico P, Buti M, Fung S, Ahn SH, Chuang WL, Tak WY, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B: a randomised, double-blind, phase 3, multicentre non inferiority study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020;5(5):441-453.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistêmico, inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa, código ATC: J05AF13.

Mecanismo de ação

O tenofovir alafenamida é um pró-fármaco fosfonoamidato do tenofovir (análogo 2'-deoxiadenosina monofosfato). O tenofovir alafenamida penetra nos hepatócitos primários através de difusão passiva e dos transportadores hepáticos OATP1B1 e OATP1B3. O tenofovir alafenamida é em primeiramente hidrolisado para formar o tenofovir pela carboxilesterase-1 nos hepatócitos primários. O tenofovir intracelular é subsequentemente fosforilado dando origem ao metabólito farmacologicamente ativo tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a replicação do VHB por incorporação no DNA viral através da transcriptase reversa do VHB, o que resulta na terminação da cadeia de DNA.

O tenofovir apresenta atividade específica contra o vírus da hepatite B e o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2). O tenofovir difosfato é um inibidor fraco das polimerases do DNA dos mamíferos que incluem a polimerase γ do DNA mitocondrial, não existindo evidência de toxicidade mitocondrial *in vitro* com base em diversos ensaios que incluíram análises de DNA mitocondrial.

Atividade antiviral

A atividade antiviral do tenofovir alafenamida contra um painel de isolados clínicos do VHB representando os genótipos A-H foi avaliada em células HepG2. Os valores da CE_{50} (concentração eficaz a 50%) para o tenofovir alafenamida encontravam-se no intervalo de 34,7 a 134,4 nM, com uma CE_{50} média global de 86,6 nM. A CC_{50} (concentração citotóxica a 50%) em células HepG2 foi > 44.400 nM.

Resistência

Em pacientes recebendo tenofovir alafenamida, foi realizada uma análise sequencial em isolados de VHB emparelhados no início do estudo e durante o tratamento de pacientes que apresentaram recidiva virológica (2 consultas consecutivas com DNA-VHB ≥ 69 UI/mL depois de terem apresentado < 69 UI/mL, ou 1,0 log₁₀ ou mais de DNA-VHB acima do nadir) ou pacientes com DNA-VHB ≥ 69 UI/mL na semana 48 ou semana 96 ou na descontinuação precoce na semana 24 ou após.

Na análise agrupada de pacientes recebendo tenofovir alafenamida nos Estudos 108 e 110, na semana 48 (n=20) e na semana 96 (n=72), não foram identificadas substituições de aminoácidos associadas à resistência à tenofovir alafenamida nesses isolados (análise genotípica e fenotípica).

Em pacientes virologicamente suprimidos que receberam tenofovir alafenamida após a troca do tratamento com tenofovir desoproxila no Estudo 4018, durante 96 semanas do tratamento com tenofovir alafenamida um paciente do grupo TAF-TAF apresentou viremia detectável transitória (uma consulta com HBV DNA ≥ 69 UI/mL) e um paciente do grupo TDF-TAF apresentou uma recidiva virológica. Não foram detectadas quaisquer substituições de aminoácidos do VHB associadas a resistência a TAF ou TDF durante 96 semanas de tratamento.

Resistência cruzada

A atividade antiviral de tenofovir alafenamida foi avaliada contra um painel de isolados contendo mutações associadas a resistência a inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa em células HepG2. Os isolados de VHB que expressavam as substituições de rtV173L, rtL180M e rtM204V/I associadas à resistência à lamivudina permaneceram com sensibilidade ao tenofovir alafenamida (alteração < 2 vezes na CE_{50}). Os isolados de VHB que expressavam as substituições de rtL180M, rtM204V mais rtT184G, rtS202G ou rtM250V associadas à resistência ao entecavir permaneceram com sensibilidade ao tenofovir alafenamida. Os isolados de VHB que expressavam as substituições individuais de rtA181T, rtA181V ou rtN236T associadas à resistência ao adefovir permaneceram com sensibilidade ao tenofovir alafenamida; no entanto, o isolado de VHB expressando rtA181V mais rtN236T apresentou sensibilidade reduzida ao tenofovir alafenamida (alteração de 3,7 vezes na CE_{50}). A relevância clínica destas mutações é desconhecida.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral de tenofovir alafenamida, em jejum, em pacientes adultos com hepatite B crônica, observaram-se concentrações plasmáticas máximas de tenofovir alafenamida aproximadamente 0,48 horas após a administração. Com base na análise farmacocinética populacional de Fase 3 em indivíduos com hepatite B crônica, a AUC₀₋₂₄ média no estado

estacionário do tenofovir alafenamida ($n = 698$) e do tenofovir ($n = 856$) foi respectivamente de $0,22 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ e $0,32 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$. As C_{max} no estado estacionário do tenofovir alafenamida e do tenofovir foram, respectivamente, $0,18$ e $0,02 \mu\text{g/mL}$. Em relação ao estado de jejum, a administração de uma dose única de tenofovir alafenamida com uma refeição com teor alto em gordura resultou num aumento de 65% da exposição ao tenofovir alafenamida.

Distribuição

A ligação do tenofovir alafenamida às proteínas plasmáticas humanas, em amostras recolhidas durante os ensaios clínicos, foi de aproximadamente 80%. A ligação do tenofovir às proteínas plasmáticas humanas foi inferior a 0,7% e é independente da concentração no intervalo $0,01$ a $25 \mu\text{g/mL}$.

Biotransformação

O metabolismo é uma importante via de eliminação do tenofovir alafenamida no ser humano, sendo responsável por $> 80\%$ de uma dose oral. Estudos *in vitro* demonstraram que o tenofovir alafenamida é metabolizado, dando origem ao tenofovir (metabolito principal) pela carboxilesterase-1 nos hepatócitos e pela catepsina A nas CsMSP e nos macrófagos. *In vivo*, o tenofovir alafenamida é hidrolisado nas células de modo a formar tenofovir (metabolito principal), o qual é fosforilado dando origem ao metabolito ativo tenofovir difosfato.

In vitro, o tenofovir alafenamida não é metabolizado pelo CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, ou CYP2D6. O tenofovir alafenamida é minimamente metabolizado pelo CYP3A4.

Eliminação

A excreção renal do tenofovir alafenamida intacto é uma via menor, em que $< 1\%$ da dose é eliminada na urina. O tenofovir alafenamida é eliminado principalmente após o metabolismo de tenofovir.

O tenofovir alafenamida e o tenofovir têm uma meia-vida plasmática mediana de $0,51$ e $32,37$ horas, respectivamente. O tenofovir é eliminado do organismo pelos rins, tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa.

Linearidade/não linearidade

As exposições ao tenofovir alafenamida são proporcionais à dose num intervalo de doses de 8 a 125 mg .

Farmacocinética em populações especiais

Idade, gênero e etnia

Não foram identificadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de acordo com a idade ou etnia. As diferenças na farmacocinética de acordo com o gênero não foram consideradas clinicamente relevantes.

Insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática grave, as concentrações plasmáticas totais de tenofovir alafenamida e tenofovir são inferiores às observadas em indivíduos com função hepática normal. Quando corrigidas para a ligação às proteínas, as concentrações plasmáticas não ligadas (livres) de tenofovir alafenamida na insuficiência hepática grave e na função hepática normal são semelhantes.

Insuficiência renal

Não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir alafenamida ou tenofovir entre indivíduos saudáveis e indivíduos com insuficiência renal grave (ClCr estimada > 15 mas $< 30 \text{ mL/min}$) em estudos com o tenofovir alafenamida (tabela 10).

As exposições de tenofovir em indivíduos com Doença renal terminal (depuração de creatinina estimada $< 15 \text{ mL/min}$) sujeitos a hemodiálise crônica que receberam tenofovir alafenamida ($N = 5$) foram substancialmente mais elevadas do que em indivíduos com função renal normal (Tabela 10). Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de tenofovir alafenamida em pacientes com Doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crônica comparativamente com indivíduos com função renal normal.

Tabela 10: Farmacocinética do tenofovir alafenamida e respectivo metabólito em indivíduos com insuficiência renal comparativamente com indivíduos com função renal normal

Depuração de creatinina estimada ^a	AUC (µg·hora por mL) Média (CV%)		
	Função renal normal ≥ 90 mL por minuto (n = 13) ^b	Insuficiência renal grave 15–29 mL por minuto (n = 14) ^b	Doença renal terminal sujeitos a hemodiálise < 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 variação

a Através do método de Cockcroft-Gault.

b Farmacocinética avaliada numa dose única de TAF 25 mg em indivíduos com função renal normal e em indivíduos com insuficiência renal grave no Estudo GS-US-120-0108.

c Farmacocinética avaliada antes da hemodiálise após a administração de múltiplas doses de TAF 25 mg em 5 indivíduos infectados pelo VHB no Estudo GS-US-320-4035. Estes indivíduos apresentaram uma TFGe basal mediana através do método de *Cockcroft-Gault* de 7,2 ml/min (intervalo, 4,8 a 12,0).

d AUC_{inf}.

e AUC_{last}.

f AUC_{tau}.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos em ratos e cães revelaram que o osso e o rim são os órgãos alvo primários de toxicidade. A toxicidade óssea foi observada como redução da DMO em ratos e cães, com exposições de tenofovir pelo menos quatro vezes superiores às que são esperadas após a administração de tenofovir alafenamida. Observou-se a presença de uma infiltração mínima de histiócitos no olho em cães, com exposições de tenofovir alafenamida e tenofovir aproximadamente 4 e 17 vezes superiores, respectivamente, aquelas esperadas após a administração de tenofovir alafenamida.

O tenofovir alafenamida não foi mutagênico nem clastogênico em estudos convencionais de genotoxicidade.

Apenas foram realizados estudos de carcinogenicidade e um estudo peri/pós-natal em ratos com o tenofovir desoproxila, uma vez que a exposição de tenofovir é menor em ratos e camundongos após a administração de tenofovir alafenamida, em comparação com o tenofovir desoproxila. Não se demonstraram riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de potencial carcinogênico com tenofovir desoproxila (como fumarato), e de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento com tenofovir desoproxila (como fumarato) ou tenofovir alafenamida. Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não demonstraram alterações nos parâmetros de acasalamento, fertilidade, gravidez ou nos parâmetros fetais. No entanto, o tenofovir desoproxila reduziu o índice de viabilidade e o peso das crias num estudo de toxicidade peri/pós-natal com doses tóxicas maternas. Um estudo a longo prazo de carcinogenicidade de administração por via oral em camundongos demonstrou uma baixa incidência de tumores do duodeno, considerados provavelmente relacionados com as altas concentrações locais no trato gastrointestinal na dose elevada de 600 mg/kg/dia. O mecanismo de formação dos tumores nos camundongos e a potencial relevância para o ser humano são incertos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados no item Composição.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Transmissão de VHB

Os pacientes devem ser advertidos que Vemlidy® não previne o risco de transmissão de VHB a outras pessoas, através do contato sexual ou contaminação com sangue. As precauções adequadas devem continuar sendo utilizadas.

Pacientes com doença hepática descompensada

Existem dados limitados sobre a segurança e eficácia de Vemlidy em pacientes infectados pelo VHB com doença hepática descompensada e que tenham uma pontuação de Child Pugh Turcotte (CPT) ≥7 (isto é classe B ou C). Estes pacientes

podem ter um risco mais elevado de reações adversas hepáticas ou renais graves. Assim, os parâmetros hepatobiliares e renais devem ser cuidadosamente monitorizados nesta população de pacientes (ver item 3. Características farmacológicas).

Exacerbação da hepatite B

Exacerbações durante o tratamento

As exacerbações espontâneas na hepatite B crônica são relativamente frequentes e caracterizam-se por aumentos transitórios da alanina aminotransferase (ALT) sérica. Após o início da terapêutica antiviral, os níveis séricos de ALT podem aumentar em alguns pacientes. Em pacientes com doença hepática compensada, estes aumentos da ALT sérica não são geralmente acompanhados de aumento da bilirrubina sérica ou descompensação hepática. Os pacientes com cirrose podem estar em maior risco de descompensação hepática após exacerbação da hepatite, e devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento.

Exacerbações após interrupção do tratamento

Tem sido notificada exacerbação aguda da hepatite, em pacientes que interromperam o tratamento da hepatite B, normalmente em associação com um aumento dos níveis plasmáticos de DNA-VHB. A maioria dos casos é autolimitada, mas podem ocorrer exacerbações graves, inclusive resultados fatais, após a descontinuação do tratamento da hepatite B. A função hepática deve ser monitorada em intervalos regulares, com acompanhamento clínico e laboratorial durante pelo menos 6 meses após interrupção do tratamento da hepatite B. Se apropriado, pode justificar-se o recomeço da terapêutica da hepatite B.

Em pacientes com doença hepática avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento não é recomendada uma vez que a exacerbação da hepatite após a interrupção do tratamento pode levar a descompensação hepática. As exacerbações hepáticas são particularmente graves, e por vezes fatais em pacientes com doença hepática descompensada.

Insuficiência renal

Pacientes com depuração de creatinina < 30 mL/min

A utilização de Vemlidy® uma vez por dia em pacientes com $\text{ClCr} \geq 15 \text{ mL/min}$ e $< 30 \text{ mL/min}$ baseia-se nos dados da Semana 96 sobre a eficácia e a segurança da troca de outro regime antiviral para tenofovir alafenamida, em um estudo clínico aberto em pacientes virologicamente suprimidos infectados cronicamente pelo VHB (ver itens 2. Resultados de eficácia, 3. Características farmacológicas e 9. Reações adversas). Existem dados muito limitados sobre a segurança e eficácia de Vemlidy® em pacientes infectados pelo VHB com $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$ em hemodiálise crônica (ver itens 2. Resultados de eficácia, 3. Características farmacológicas e 9. Reações adversas).

A utilização de Vemlidy® não é recomendada em pacientes com $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$ que não estejam fazendo hemodiálise (ver item 8. Posologia e modo de usar).

Nefrotoxicidade

Não se pode excluir um risco potencial de nefrotoxicidade resultante da exposição crônica a níveis baixos de tenofovir resultantes da administração de tenofovir alafenamida (ver item 3. Características farmacológicas).

Pacientes coinfectados pelo VHB e pelo vírus da hepatite C ou D

Não existem dados sobre a segurança e eficácia de Vemlidy® em pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite C ou D. Devem ser seguidas as orientações sobre a coadministração para o tratamento da hepatite C (ver item 6. Interações medicamentosas).

Hepatite B e coinfeção pelo HIV

Devem ser disponibilizados testes anti-HIV a todos os pacientes infectados pelo VHB cujo estado de infecção por HIV-1 seja desconhecido antes de iniciarem o tratamento com Vemlidy®. Nos pacientes coinfectados pelo VHB e HIV, Vemlidy® deve ser coadministrado com outros antirretrovirais para garantir que o paciente receba um regime apropriado para o tratamento do HIV (ver item 6. Interações medicamentosas).

Coadministração com outros medicamentos

Vemlidy® não deve ser coadministrado com medicamentos contendo tenofovir alafenamida, tenofovir desoproxila ou adefovir dipivoxila.

A coadministração de Vemlidy® com determinados anticonvulsivantes (por ex., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoína), antimicobacterianos (por ex., rifampicina, rifabutina e rifapentina) ou Erva-de-São João (*Hypericum perforatum*) não é recomendada, pois são indutores da glicoproteína P (gpP) e podem reduzir as concentrações plasmáticas de tenofovir alafenamida.

A coadministração de Vemlidy® com inibidores fortes da gpP (por ex., itraconazol e cetoconazol) pode aumentar as concentrações plasmáticas de tenofovir alafenamida. A coadministração não é recomendada.

Intolerância à lactose

Vemlidy® contém lactose monoidratada. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém LACTOSE.

Uso em Populações Especiais

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de tenofovir alafenamida em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 grávidas expostas) ou inexistente. Contudo, uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 1.000 grávidas expostas) indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com tenofovir desoproxila.

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva (ver item 3. Características farmacológicas).

A utilização de tenofovir alafenamida pode ser considerada durante a gravidez, se necessário.

Categoria B de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Desconhece-se se o tenofovir alafenamida é excretado no leite humano. No entanto, em estudos em animais demonstrou-se que o tenofovir é excretado no leite. Existe informação insuficiente sobre os efeitos de tenofovir em recém-nascidos/lactentes.

Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente, portanto, tenofovir alafenamida não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados no ser humano sobre o efeito de tenofovir alafenamida na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos do tenofovir alafenamida sobre a fertilidade.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia de Vemlidy® em pacientes abaixo de 18 anos não foram estabelecidas.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vemlidy® sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Os pacientes devem ser informados de que foram notificadas tonturas durante o tratamento com tenofovir alafenamida.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação medicamentosa só foram realizados em adultos.

Vemlidy® não deve ser coadministrado com medicamentos contendo tenofovir desoproxila, tenofovir alafenamida ou adefovir dipivoxila.

Medicamentos que podem afetar o tenofovir alafenamida

O tenofovir alafenamida é transportado pela glicoproteína P (gpP) e pela proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP). Prevê-se que os medicamentos que são indutores da gpP (por ex., rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital ou Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*)) diminuem as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida, o que pode levar à perda do efeito terapêutico de Vemlidy®. A coadministração destes medicamentos com Vemlidy® não é recomendada.

A coadministração de tenofovir alafenamida com medicamentos que inibem a gpP e/ou a BCRP pode aumentar as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida. A coadministração de inibidores fortes da gpP com tenofovir alafenamida não é recomendada.

O tenofovir alafenamida é um substrato do OATP1B1 e do OATP1B3 *in vitro*. A distribuição do tenofovir alafenamida no organismo pode ser afetada pela atividade do OATP1B1 e/ou do OATP1B3.

Efeito do tenofovir alafenamida em outros medicamentos

O tenofovir alafenamida não é um inibidor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 *in vitro*. Não é inibidor do CYP3A *in vivo*.

O tenofovir alafenamida não é um inibidor da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) 1A1 humana *in vitro*. Não se sabe se o tenofovir alafenamida é inibidor de outras enzimas UGT.

A informação sobre as interações medicamentosas entre Vemlidy® e potenciais medicamentos concomitantes está resumida na Tabela 11 abaixo (um aumento é indicado como “↑”, uma diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”; duas vezes por dia como “b.i.d.”, dose única como “s.d.”, uma vez por dia como “q.d.”; e via intravenosa como “IV”). As interações medicamentosas descritas baseiam-se em estudos realizados com tenofovir alafenamida ou são interações medicamentosas potenciais que podem ocorrer com Vemlidy®.

Tabela 11: Interações entre Vemlidy® e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis de fármaco. ^{a,b} Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação em relação à coadministração com Vemlidy®
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina (300 mg por via oral, b.i.d.)	Tenofovir alafenamida ↓ C _{max} 0,43 (0,36, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51)	A coadministração não é recomendada.
Tenofovir alafenamida ^c (25 mg por via oral, s.d.)	Tenofovir ↓ C _{max} 0,70 (0,65, 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74, 0,81)	
Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis de fármaco.^{a,b} Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação em relação à coadministração com Vemlidy®
Oxcarbazepina Fenobarbital	Interação não estudada. Previsto: ↓ Tenofovir alafenamida	A coadministração não é recomendada.
Fenitoína	Interação não estudada. Previsto: ↓ Tenofovir alafenamida	A coadministração não é recomendada.
Midazolam ^d (2,5 mg por via oral, s.d.)	Midazolam ↔ C _{max} 1,02 (0,92, 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04, 1,23)	Não são necessários ajustes posológicos de midazolam (administrado por via oral ou IV).
Tenofovir alafenamida ^c (25 mg por via oral, q.d.)		

Midazolam ^d (1 mg por IV, s.d.)	Midazolam ↔ C _{max} 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	
Tenofovir alafenamida ^c (25 mg por via oral, q.d.)		
ANTIDEPRESSIVOS		
Sertralina (50 mg por via oral, s.d.)	Tenofovir alafenamida ↔ C _{max} 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03)	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy® ou de sertralina.
Tenofovir alafenamida ^c (10 mg por via oral, q.d.)	Tenofovir ↔ C _{max} 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C _{min} 1,01 (0,99, 1,03)	
Sertralina (50 mg por via oral, s.d.)	Sertralina ↔ C _{max} 1,14 (0,94, 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77, 1,13)	
Tenofovir alafenamida ^c (10 mg por via oral, q.d.)		
ANTIFÚNGICOS		
Itraconazol Cetoconazol	Interação não estudada. Previsto: ↑ Tenofovir alafenamida	A coadministração não é recomendada.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina Rifapentina	Interação não estudada. Previsto: ↓ Tenofovir alafenamida	A coadministração não é recomendada.
Rifabutina	Interação não estudada. Previsto: ↓ Tenofovir alafenamida	A coadministração não é recomendada.
AGENTES ANTIVIRAIS CONTRA O VHC		
Sofosbuvir (400 mg por via oral, q.d.)	Interação não estudada. Previsto: ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy® ou de sofosbuvir.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis de fármaco. ^{a,b} Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação em relação à coadministração com Vemlidy®
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg por via oral, q.d.) Tenofovir alafenamida ^f (25 mg por via oral, q.d.)	<i>Ledipasvir</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C _{min} 1,02 (0,98, 1,07) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09) <i>GS-331007^s</i> ↔ C _{max} 1,08 (1,05, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C _{min} 1,10 (1,07, 1,12) <i>Tenofovir alafenamida</i> ↔ C _{max} 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 1,62 (1,56, 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69, 1,81) ↑ C _{min} 1,85 (1,78, 1,92)	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy® ou de ledipasvir/sofosbuvir.
AGENTES ANTIVIRAIS CONTRA O VHC		
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg por via oral, q.d.)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamida	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy® ou de sofosbuvir/velpatasvir.
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg ⁱ por via oral, q.d.) Tenofovir alafenamida ^f (25 mg por via oral, q.d.)	<i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{max} 0,95 (0,86, 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,06) <i>GS-331007^s</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01, 1,06) <i>Velpatasvir</i> ↔ C _{max} 1,05 (0,96, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,07) ↔ C _{min} 1,01 (0,95, 1,09) <i>Voxilaprevir</i> ↔ C _{max} 0,96 (0,84, 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84, 1,05) ↔ C _{min} 1,02 (0,92, 1,12) <i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C _{max} 1,32 (1,17, 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43, 1,61)	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy ou de sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir.
AGENTES ANTIRRETROVIRAIS CONTRA O HIV – INIBIDORES DA PROTEASE		

<p>Atazanavir/cobicistate (300 mg/150 mg por via oral, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamida^c (10 mg por via oral, q.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C_{max} 1,80 (1,48, 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55, 1,98)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29, 3,67) ↑ C_{min} 3,73 (3,54, 3,93)</p> <p><i>Atazanavir</i> ↔ C_{max} 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C_{min} 1,18 (1,06, 1,31)</p> <p><i>Cobicistate</i> ↔ C_{max} 0,96 (0,92, 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00, 1,09) ↑ C_{min} 1,35 (1,21, 1,51)</p>	<p>A coadministração não é recomendada.</p>
--	--	---

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis de fármaco. ^{a,b} Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação em relação à coadministração com Vemlidy®
AGENTES ANTIRRETROVIRAIS CONTRA O HIV – INIBIDORES DA PROTEASE		
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg por via oral, q.d.) Tenofovir alafenamida ^c (10 mg por via oral, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C _{max} 1,77 (1,28, 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55, 2,35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 2,12 (1,86, 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14, 3,20) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{max} 0,98 (0,89, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96, 1,01) ↔ C _{min} 1,00 (0,96, 1,04)	A coadministração não é recomendada.
Darunavir/cobicistate (800 mg/150 mg por via oral, q.d.) Tenofovir alafenamida ^c (25 mg por via oral, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,72, 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,19) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C _{min} 3,21 (2,90, 3,54) <i>Darunavir</i> ↔ C _{max} 1,02 (0,96, 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C _{min} 0,97 (0,82, 1,15) <i>Cobicistate</i> ↔ C _{max} 1,06 (1,00, 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03, 1,15) ↔ C _{min} 1,11 (0,98, 1,25)	A coadministração não é recomendada.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg por via oral, q.d.) Tenofovir alafenamida ^c (10 mg por via oral, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C _{max} 1,42 (0,96, 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84, 1,35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 2,42 (1,98, 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54, 2,72) <i>Darunavir</i> ↔ C _{max} 0,99 (0,91, 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (0,95, 1,34)	A coadministração não é recomendada.

Vemlidy® (tenofovir alafenamida)

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis de fármaco. ^{a,b} Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação em relação à coadministração com Vemlidy®
AGENTES ANTIRRETROVIRAIS CONTRA O HIV – INIBIDORES DA PROTEASE		
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg por via oral, q.d.) Tenofovir alafenamida ^c (10 mg por via oral, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C _{max} 2,19 (1,72, 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17, 1,85) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{max} 3,75 (3,19, 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50, 4,96) <i>Lopinavir</i> ↔ C _{max} 1,00 (0,95, 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92, 1,09) ↔ C _{min} 0,98 (0,85, 1,12)	A coadministração não é recomendada.
Tipranavir/ritonavir	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	A coadministração não é recomendada.
AGENTES ANTIRRETROVIRAIS CONTRA O HIV – INIBIDORES DA INTEGRASE		
Dolutegravir (50 mg por via oral, q.d.) Tenofovir alafenamida ^c (10 mg por via oral, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C _{max} 1,24 (0,88, 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (0,96, 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47) <i>Dolutegravir</i> ↔ C _{max} 1,15 (1,04, 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08) ↔ C _{min} 1,05 (0,97, 1,13)	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy® ou de dolutegravir.
Raltegravir	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Raltegravir	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy® ou de raltegravir.

Vemlidy® (tenofovir alafenamida)

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis de fármaco. ^{a,b} Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação em relação à coadministração com Vemlidy®
AGENTES ANTIRRETROVIRAIS CONTRA O HIV – INIBIDORES NÃO NUCLEOSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA		
Efavirenz (600 mg por via oral, q.d.) Tenofovir alafenamida ^h (40 mg por via oral, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↓ C _{max} 0,78 (0,58, 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1,02) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,75 (0,67, 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C _{min} 0,82 (0,75, 0,89) <i>Previsto:</i> ↔ Efavirenz	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy® ou de efavirenz.
Nevirapina	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Nevirapina	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy® ou de nevirapina.
Rilpivirina (25 mg por via oral, q.d.) Tenofovir alafenamida (25 mg por via oral, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,84, 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,09) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,13 (1,02, 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C _{min} 1,18 (1,13, 1,23) <i>Rilpivirina</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (1,04, 1,23)	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy® ou de rilpivirina.
AGENTES ANTIRRETROVIRAIS CONTRA O HIV – ANTAGONISTA DO RECEPTOR CCR5		
Maraviroc	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Maraviroc	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy® ou de maraviroc.
MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS		
Erva-de-São João (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	A coadministração não é recomendada.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis de fármaco. ^{a,b} Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação em relação à coadministração com Vemlidy®
CONTRACETIVOS ORAIS		
Norgestimato (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg por via oral, q.d.)	<i>Norelgestromina</i> ↔ C _{max} 1,17 (1,07, 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C _{min} 1,16 (1,08, 1,24)	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy® ou de norgestimato/etinilestradiol.
Etinilestradiol (0,025 por via oral, q.d.)	<i>Norgestrel</i> ↔ C _{max} 1,10 (1,02, 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01, 1,18) ↔ C _{min} 1,11 (1,03, 1,20)	
Tenofovir alafenamida ^c (25 mg por via oral, q.d.)	<i>Etinilestradiol</i> ↔ C _{max} 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C _{min} 1,02 (0,93, 1,12)	

- a. Todos os estudos de interação são realizados em voluntários saudáveis
b. Todos os Limites Sem Efeito estão entre 70% - 143%
c. Estudo realizado com comprimido de associação de dose fixa de emtricitabina/tenofovir alafenamida
d. Um substrato sensível a CYP3A4
e. Estudo realizado com elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida na forma de comprimido de associação de dose fixa
f. Estudo realizado com emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida na forma de comprimido de associação de dose fixa
g. O metabolito nucleosídeo circulante predominante do sofosbuvir
h. Estudo realizado com tenofovir alafenamida 40 mg e emtricitabina 200 mg
i. Estudo realizado com 100 mg de voxilaprevir adicionais para atingir as exposições ao voxilaprevir esperadas em pacientes infectados pelo VHC.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Vemlidy® é um comprimido revestido amarelo, redondo, com a inscrição “GSI” de um lado e “25” do outro. Cada frasco contém 30 comprimidos, um dissecante de sílica gel, um chumaço de poliéster e é fechado com uma tampa com trava de segurança para crianças.

Armazenar em temperatura ambiente, entre 15°C e 30 °C. Proteger da umidade.

Dispensar apenas na embalagem original.

Não utilizar se o lacre estiver rompido ou quebrado ou faltando.

Prazo de validade: 36 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da hepatite B crônica.

Posologia

Adultos: Um comprimido uma vez por dia com alimento.

Dose esquecida

Se um paciente se esquecer de uma dose e tiverem passado menos de 18 horas após o horário de costume, o paciente deve tomar Vemlidy® logo que possível e continuar com o seu esquema posológico normal. Se tiverem passado mais de 18 horas após o horário de costume, o paciente não deve tomar a dose esquecida e deve continuar simplesmente com o esquema posológico normal.

Se o paciente vomitar no espaço de 1 hora após tomar Vemlidy®, deve tomar outro comprimido. Se o paciente vomitar mais de 1 hora após tomar Vemlidy®, não é necessário tomar outro comprimido.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico de Vemlidy® em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos (ver Item 3. Características farmacológicas).

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste posológico de Vemlidy® em pacientes com uma depuração de creatinina (ClCr) estimada ≥ 15 ml/min ou em pacientes com ClCr < 15 ml/min que estejam atualmente fazendo hemodiálise.

Nos dias da hemodiálise, Vemlidy® deve ser administrado após a conclusão do tratamento de hemodiálise (ver item 3. Características farmacológicas).

Não é possível efetuar recomendações posológicas em pacientes com ClCr < 15 ml/min que não estejam fazendo hemodiálise (ver item 5. Advertências e precauções).

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste posológico de Vemlidy® em pacientes com insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática grave, as concentrações plasmáticas totais de tenofovir alafenamida e tenofovir são inferiores às observadas em indivíduos com função hepática normal. Quando corrigidas para a ligação às proteínas, as concentrações plasmáticas não ligadas (livres) de tenofovir alafenamida na insuficiência hepática grave e na função hepática normal são semelhantes.

Existem dados limitados sobre a segurança e eficácia de Vemlidy em pacientes infectados pelo VHB com doença hepática descompensada e que tenham uma pontuação de Child Pugh Turcotte (CPT) ≥ 7 (isto é classe B ou C). Estes pacientes podem ter um risco mais elevado de reações adversas hepáticas ou renais graves. Assim, os parâmetros hepatobiliares e renais devem ser cuidadosamente monitorizados nesta população de pacientes.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vemlidy® em pacientes com menos de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas.

Modo de administração

Via oral. Vemlidy® comprimido revestido deve ser tomado com alimentos.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A exacerbação aguda grave da Hepatite B é discutida no item “5. Advertências e Precauções” desta bula.

Resumo do perfil de segurança

A avaliação das reações adversas baseia-se nos dados de segurança agrupados, de 2 estudos controlados de Fase 3 (GS-US-320-0108 e GS-US-320-0110; "Estudo 108" e "Estudo 110", respectivamente), nos quais 866 pacientes virêmicos infectados pelo VHB, com níveis séricos elevados de ALT, receberam 25 mg de tenofovir alafenamida, uma vez por dia, de forma duplo-cega durante 96 semanas (duração média da exposição ao medicamento no estudo cego em 104 semanas). As reações adversas notificadas mais frequentemente foram cefaleias (12%), náuseas (6%) e fadiga (6%). Após a Semana 96, os pacientes permaneceram em seu tratamento cego original ou receberam tenofovir alafenamida de forma aberta. Alterações nos exames laboratoriais lipídicos foram observadas no "Estudo 108" e no "Estudo 110". Não foram identificadas reações adversas adicionais ao tenofovir alafenamida desde a Semana 96 até a Semana 144 na fase duplo-cega e no subconjunto de pacientes que receberam tratamento com tenofovir alafenamida de forma aberta (ver item 3.Características farmacológicas).

Em um estudo duplo-cego, randomizado e ativo-controlado (GS-US-320-4018; “Estudo 4018”) em indivíduos virológicamente suprimidos que trocaram tenofovir desoproxila para tenofovir alafenamida 25 mg (n = 243), foram observadas alterações nos exames laboratoriais lipídicos.

Resumo tabular das reações adversas

Foram identificadas as seguintes reações adversas medicamentosas com tenofovir alafenamida em pacientes com hepatite B crônica (Tabela 12). As reações adversas estão indicadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência com base na análise da semana 96. As frequências são definidas como se segue: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) ou muito raros ($< 1/10.000$).

Tabela 12: Reações adversas medicamentosas identificadas com tenofovir alafenamida

<i>Classes de sistemas de órgãos</i>	
Frequência	Reação adversa
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Comuns	Diarreia, vômitos, náuseas, dores abdominais, distensão abdominal, flatulência
<i>Desordens gerais e alterações no local de administração</i>	
Comuns	Fadiga
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Muito comuns	Cefaleia
Comuns	Tonturas
<i>Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Comuns	Erupção cutânea, prurido
Incomum	Angioedema ¹ , urticária ¹
<i>Doenças hepatobiliares</i>	
Comuns	ALT aumentada
<i>Doenças musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Comuns	Artralgia, Dor nas costas
<i>Doenças respiratórias</i>	
Comum	Tosse

¹ Reação adversa identificada através da vigilância pós-comercialização de medicamentos contendo tenofovir alafenamida.

Alterações nos exames laboratoriais lipídicos

Numa análise conjunta dos Estudos 108 e 110, foram observadas alterações medianas nos parâmetros lipídicos em jejum, no valor basal, à Semana 96 em ambos os grupos de tratamento. No grupo tenofovir alafenamida, foram observadas reduções na mediana de colesterol total e HDL em jejum e aumentos na mediana de LDL direto e triglicérides em jejum, enquanto o grupo tenofovir desoproxila demonstrou reduções medianas em todos os parâmetros (vide Tabela 4). Em pacientes randomizados inicialmente para receber tenofovir alafenamida e trocados por tenofovir alafenamida em estudo aberto na semana 96, as alterações medianas (Q1; Q3) no valor basal na fase duplo-cega para a semana 144 foi a seguinte (mg/dL): colesterol total foi 0 (-16; 18); LDL foi 8 (-6; 24); HDL foi de -5 (-12; 2); triglicérides foram 11 (-11; 40); a relação colesterol total/HDL foi de 0,3 (0,0; 0,7). Em pacientes randomizados inicialmente para tenofovir desoproxila e trocados por tenofovir alafenamida em estudo aberto na Semana 96, as alterações medianas (Q1; Q3) no valor basal na fase duplo-cega para a semana 144 foi a seguinte (mg/dL): o colesterol total foi de 1 (-17; 20); LDL foi 9 (-5; 26); HDL foi de -8 (-15; -1); triglicérides foi 14 (-10; 43); a relação colesterol total/HDL foi de 0,4 (0,0; 1,0).

Na fase aberta dos estudos 108 e 110, em que os pacientes mudaram para tenofovir alafenamida na semana 96, os parâmetros lipídicos na semana 144 nos pacientes que permaneceram com tenofovir alafenamida foram semelhantes aos da semana 96, enquanto os aumentos médios de colesterol total em jejum, LDL direto, HDL e triglicérides foram observados em pacientes que trocaram de tenofovir desoproxila para tenofovir alafenamida na semana 96. Na fase aberta, a mediana (Q1; Q3) mudou da semana 96 para a semana 144 para a relação colesterol total/HDL que foi de 0,0 (-0,2; 0,4) em pacientes que permaneceram com tenofovir alafenamida e de 0,2 (-0,2; 0,6) em pacientes que passaram de tenofovir desoproxila para tenofovir alafenamida na semana 96.

No Estudo 4018, foram observadas alterações nas medianas dos parâmetros lipídicos em jejum desde o início até a Semana 48 em ambos os grupos de tratamento. No grupo que mudou de tenofovir desoproxila para tenofovir alafenamida, foram observados aumentos medianos no colesterol total em jejum, LDL, HDL e triglicérides, enquanto o grupo que continuou o tratamento com tenofovir desoproxila demonstrou reduções medianas no colesterol total em jejum, HDL e triglicérides e um aumento mediano mínimo no LDL ($p < 0,001$

para a diferença entre os grupos de tratamento em todos os parâmetros, Tabela 7, item 2. Resultados de eficácia). tenofovir desoproxila

Na fase em regime aberto do Estudo 4018, em que os pacientes mudaram para tenofovir alafenamida na semana 48, os parâmetros lipídicos na semana 96 nos pacientes que permaneceram com tenofovir alafenamida foram semelhantes aos da semana 48, enquanto que na semana 96 foram observados aumentos medianos no colesterol total, LDL direto, HDL e triglicérides em jejum nos pacientes que trocaram de tenofovir desoproxila para tenofovir alafenamida na semana 48 (Tabela 7, item 2. Resultados de eficácia).

No estudo de fase 2, em regime aberto, (GS-US-320-4035; “Estudo 4035”) para avaliar a eficácia e a segurança de trocar de outro regime antiviral para tenofovir alafenamida em pacientes infectados pelo VHB de forma crônica virologicamente suprimidos, foram observados, em jejum, pequenos aumentos medianos no colesterol total, LDL direto, HDL e triglicérides desde o início do estudo até à semana 96 em indivíduos com insuficiência renal moderada ou grave (Coorte 1 da Parte A) e indivíduos com insuficiência hepática moderada ou grave (Parte B), consistentes com as alterações observadas nos Estudos 108 e 110. Foram observadas pequenas diminuições medianas no colesterol total, LDL e triglicérides em indivíduos com Doença renal terminal submetidos a hemodiálise na Coorte 2 da Parte A, enquanto foram observados pequenos aumentos medianos no HDL desde o início do estudo até à semana 96. A alteração mediana (Q1; Q3) desde o início do estudo na semana 96 na razão colesterol total/HDL foi de 0,1 (-0,4; 0,4) no grupo de insuficiência renal moderada ou grave, -0,4 (-0,8; -0,1) em indivíduos com Doença renal terminal submetidos a hemodiálise e 0,1 (-0,2; 0,4) em indivíduos com insuficiência hepática moderada ou grave.

Parâmetros metabólicos

O peso corporal e os níveis de lipídios e glicose no sangue podem aumentar durante o tratamento.

Outras populações especiais

No *Estudo 4035* em pacientes virologicamente suprimidos com insuficiência renal moderada a grave (TFGe através do método de *Cockcroft-Gault* de 15 a 59 ml/min; Parte A, Coorte 1, n = 78), Doença renal terminal (TFGe < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise (Parte A, Coorte 2, n = 15) e/ou insuficiência hepática moderada a grave (Child-Pugh Classe B ou C na inclusão ou pelo histórico; Parte B, n = 31) que mudaram de outro regime antiviral para tenofovir alafenamida, não foram identificadas reações adversas adicionais ao tenofovir alafenamida até a semana 96.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Se ocorrer sobredosagem, o paciente deve ser monitorado para evidência de toxicidade (ver item 9. Reações adversas).

O tratamento da superdose com tenofovir alafenamida consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do paciente.

O tenofovir é removido de forma eficaz por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Desconhece-se se o tenofovir pode ser removido por diálise peritoneal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III - DIZERES LEGAIS

Registro M.S. – 1.0929.0006

Fabricado por:

Patheon, Inc., Mississauga, Ontário, Canadá

Registrado e Importado por:

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda

Av. Dr. Chucri Zaidan, 1240, 15º andar, Vila São Francisco

São Paulo - SP

CNPJ 15.670.288/0001-89

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 7710744

sac@gilead.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

OU

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – PROIBIDA A VENDA.



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/11/2023.

BR-NOV23-EUSEP21-USAPR17

Histórico de Alterações da Bula

VEMLIDY®

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados da alteração de bula		
Data do expediente	No do expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data de aprovação	Ítems de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/11/2023	N/A	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2021	8436997/21-3	11119 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	06/11/2023	1. INDICAÇÕES 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
23/11/2021	4645276/21-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2021	N/A	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2021	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	25 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
26/11/2020	4175993/20-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	26/11/2020	4175993/20-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2020	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30

		RDC 60/12							
24/07/2020	2421152/20-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/07/2020	2421152/20-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/07/2020	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	25 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
01/05/2020	1351977/20-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/05/2020	1351977/20-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/05/2020	1. INDICAÇÕES	VP/VPS	25 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30
Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados da alteração de bula			
Data do expediente	No do expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/09/2019	2240654/19-9	10458 – Medicamento Novo – Inclusão Inicial de Texto de bula – RDC 60/12	23/09/2019	2240654/19-9	10458 – Medicamento Novo – Inclusão Inicial de Texto de bula – RDC 60/12	23/09/2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	25 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30