

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Vemlidy 25 mg comprimidos revestidos por película.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 95 mg de lactose (como mono-hidrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, amarelos, redondos, com 8 mm de diâmetro, gravados com “GSI” num lado do comprimido e com “25” no outro lado do comprimido.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Vemlidy é indicado para o tratamento da hepatite B crónica (HBC) em adultos e adolescentes (com 12 anos de idade ou mais, com um peso corporal de pelo menos 35 kg) (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da HBC.

#### Posologia

Adultos e adolescentes (com 12 anos de idade ou mais, com um peso corporal de pelo menos 35 kg): um comprimido uma vez por dia.

#### *Interrupção do tratamento*

A interrupção do tratamento pode ser considerada nas seguintes situações (ver secção 4.4):

- Nos doentes AgHBe-positivos sem cirrose, o tratamento deve ser administrado durante pelo menos 6-12 meses após a confirmação de seroconversão para anti-HBe (perda de AgHBe e perda de ADN-VHB com deteção de anti-HBe) ou até seroconversão para anti-HBs ou no caso de perda de eficácia (ver secção 4.4). Recomenda-se uma reavaliação regular após a interrupção do tratamento para detetar qualquer recidiva virológica.
- Nos doentes AgHBe-negativos sem cirrose, o tratamento deve ser administrado pelo menos até seroconversão para anti-HBs ou no caso de evidência de perda de eficácia. No tratamento prolongado durante mais de 2 anos, é recomendada uma reavaliação regular para confirmar que a continuação da terapêutica selecionada se mantém apropriada para o doente.

### *Dose esquecida*

Se um doente se esquecer de uma dose e tiverem passado menos de 18 horas após a hora em que é habitualmente tomada, o doente deve tomar este medicamento logo que possível e continuar com o seu esquema posológico normal. Se tiverem passado mais de 18 horas após a hora em que é habitualmente tomada, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve continuar simplesmente com o esquema posológico normal.

Se o doente vomitar no espaço de 1 hora após tomar o tratamento, deve tomar outro comprimido. Se o doente vomitar mais de 1 hora após tomar o tratamento, não necessita tomar outro comprimido.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não é necessário ajuste posológico deste medicamento em doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico deste medicamento em adultos ou adolescentes (com pelo menos 12 anos e com pelo menos 35 kg de peso corporal) com uma depuração de creatinina (ClCr) estimada  $\geq 15$  ml/min ou em doentes com ClCr  $< 15$  ml/min que estejam atualmente a fazer hemodiálise.

Nos dias da hemodiálise, este medicamento deve ser administrado após a conclusão do tratamento de hemodiálise (ver secção 5.2).

Não é possível efetuar recomendações posológicas em doentes com ClCr  $< 15$  ml/min que não estejam a fazer hemodiálise (ver secção 4.4).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico deste medicamento em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Vemlidy em crianças com menos de 12 anos de idade, e com  $< 35$  kg, não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Via oral. Vemlidy comprimidos revestidos por película deve ser tomado com alimentos (ver secção 5.2).

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Transmissão do vírus da hepatite B (VHB)

Os doentes têm de ser advertidos que este medicamento não previne o risco de transmissão de VHB a outros, através de contacto sexual ou contaminação com sangue. Têm de continuar a ser utilizadas as precauções adequadas.

### Doentes com doença hepática descompensada

Existem dados limitados sobre a segurança e eficácia de tenofovir alafenamida em doentes infetados por VHB com doença hepática descompensada e que tenham uma pontuação de Child-Pugh-Turcotte (CPT)  $> 9$  (isto é classe C). Estes doentes 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 doentes (ver secção 5.2).

### Exacerbação da hepatite

#### *Exacerbações durante o tratamento*

As exacerbações espontâneas na HBC 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 doentes. Em doentes com doença hepática compensada, estes aumentos da ALT sérica não são geralmente acompanhados de aumento da bilirrubina sérica ou descompensação hepática. Os doentes com cirrose podem estar em maior risco de descompensação hepática após exacerbação da hepatite, pelo que devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento.

#### *Exacerbações após interrupção do tratamento*

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

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

### Compromisso renal

#### *Doentes com depuração de creatinina < 30 ml/min*

A utilização de tenofovir alafenamida uma vez por dia em doentes com  $\text{ClCr} \geq 15$  ml/min e < 30 ml/min baseia-se nos dados da Semana 96 sobre a eficácia e a segurança da mudança de outro regime antiviral para tenofovir alafenamida, num estudo clínico aberto de doentes infetados pelo VHB crónicos virológicamente suprimidos (ver secções 4.8 e 5.1). Existem dados muito limitados sobre a segurança e a eficácia de tenofovir alafenamida em doentes infetados pelo VHB com  $\text{ClCr} < 15$  ml/min sujeitos a hemodiálise crónica (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2).

A utilização deste medicamento não é recomendada em doentes com  $\text{ClCr} < 15$  ml/min que não estejam a fazer hemodiálise (ver secção 4.2).

### Nefrotoxicidade

Foram notificados casos de compromisso renal no período pós-comercialização, incluindo insuficiência renal aguda e tubulopatia renal proximal com medicamentos que contêm tenofovir alafenamida. Não se pode excluir um risco potencial de nefrotoxicidade resultante da exposição crónica a níveis baixos de tenofovir resultantes da administração de tenofovir alafenamida (ver secção 5.3).

Recomenda-se a avaliação da função renal em todos os doentes antes ou aquando do início do tratamento com este medicamento, bem como a sua monitorização durante o tratamento em todos os doentes, conforme clinicamente adequado. Em doentes que desenvolvam uma diminuição clinicamente significativa da função renal ou evidências de tubulopatia renal proximal, deve considerar-se a descontinuação deste medicamento.

### Doentes coinfectados pelo VHB e pelo vírus da hepatite C ou D

Não existem dados sobre a segurança e eficácia de tenofovir alafenamida em doentes coinfectados pelo vírus da hepatite C (VHC) ou D (VHD). Devem ser seguidas as orientações sobre a coadministração para o tratamento da VHC (ver secção 4.5).

### VHB e coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)

Devem ser disponibilizados testes anti-VIH a todos os doentes infetados pelo VHB cujo estado de infeção por VIH-1 seja desconhecido antes de iniciarem o tratamento com este medicamento. Nos doentes coinfectados pelo VHB e VIH, Vemlidy deve ser coadministrado com outros medicamentos antirretrovirais para garantir que o doente recebe um regime apropriado para o tratamento do VIH (ver secção 4.5).

### Coadministração com outros medicamentos

Este medicamento não deve ser coadministrado com medicamentos contendo tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil ou adefovir dipivoxil.

A coadministração deste tratamento com determinados anticonvulsivantes (por ex., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoína), antimicobacterianos (por ex., rifampicina, rifabutina e rifapentina) ou hipericão não é recomendada, pois são indutores da glicoproteína P (gpP) e podem reduzir as concentrações plasmáticas de tenofovir alafenamida.

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

### Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Este medicamento não deve ser coadministrado com medicamentos contendo tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida ou adefovir dipivoxil.

### Medicamentos que podem afetar tenofovir alafenamida

O tenofovir alafenamida é transportado pela gpP e pela proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP). Prevê-se que os medicamentos que são indutores da gpP (por ex., rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão) diminuam as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida, o que pode levar à perda do efeito terapêutico de Vemlidy. A coadministração destes medicamentos com tenofovir alafenamida não é recomendada.

A coadministração de tenofovir alafenamida com medicamentos que inibem a gpP e 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 noutros medicamentos

O tenofovir alafenamida não é um inibidor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 *in vitro*. Não é inibidor ou indutor 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 interações medicamentosas entre Vemlidy e potenciais medicamentos concomitantes está resumida na Tabela 1 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.”). As interações medicamentosas descritas baseiam-se em estudos realizados com tenofovir alafenamida ou são interações medicamentosas potenciais que podem ocorrer com Vemlidy.

**Tabela 1: Interações entre Vemlidy e outros medicamentos**

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis de fármaco. <sup>a,b</sup> Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendação respeitante à coadministração com Vemlidy
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Carbamazepina (300 mg por via oral, b.i.d.)  Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (25 mg por via oral, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,43 (0,36, 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40, 0,51)  <i>Tenofovir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,70 (0,65, 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74, 0,81)	A coadministração não é recomendada.
Oxcarbazepina Fenobarbital	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	A coadministração não é recomendada.
Fenitoína	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	A coadministração não é recomendada.
Midazolam <sup>d</sup> (2,5 mg por via oral, s.d.)  Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (25 mg por via oral, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C <sub>max</sub> 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 intravenosa).
Midazolam <sup>d</sup> (1 mg por via intravenosa, s.d.)  Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (25 mg por via oral, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,89, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04, 1,14)	

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis de fármaco. <sup>a,b</sup> Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendação respeitante à coadministração com Vemlidy
<b>ANTIDEPRESSIVOS</b>		
Sertralina (50 mg por via oral, s.d.)  Tenofovir alafenamida <sup>e</sup> (10 mg por via oral, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,86, 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89, 1,03)  <i>Tenofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,00, 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C <sub>min</sub> 1,01 (0,99, 1,03)	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy ou de sertralina.
Sertralina (50 mg por via oral, s.d.)  Tenofovir alafenamida <sup>e</sup> (10 mg por via oral, q.d.)	<i>Sertralina</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (0,94, 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77, 1,13)	
<b>ANTIFÚNGICOS</b>		
Itraconazol Cetoconazol	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↑ Tenofovir alafenamida	A coadministração não é recomendada.
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifampicina Rifapentina	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	A coadministração não é recomendada.
Rifabutina	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	A coadministração não é recomendada.
<b>AGENTES ANTIVIRAIS CONTRA O VHC</b>		
Sofosbuvir (400 mg por via oral, q.d.)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy ou de sofosbuvir.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg por via oral, q.d.)  Tenofovir alafenamida <sup>f</sup> (25 mg por via oral, q.d.)	<i>Ledipasvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,97, 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,02 (0,98, 1,07)  <i>Sofosbuvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,96 (0,89, 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09)  <i>GS-331007<sup>g</sup></i> ↔ C <sub>max</sub> 1,08 (1,05, 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C <sub>min</sub> 1,10 (1,07, 1,12)  <i>Tenofovir alafenamida</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,94, 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25, 1,40)  <i>Tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,62 (1,56, 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69, 1,81) ↑ C <sub>min</sub> 1,85 (1,78, 1,92)	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy ou de ledipasvir/sofosbuvir.
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.

<b>Medicamento por áreas terapêuticas</b>	<b>Efeitos sobre os níveis de fármaco.<sup>a,b</sup> Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Recomendação respeitante à coadministração com Vemlidy</b>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg<sup>i</sup> por via oral, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamida<sup>f</sup> (25 mg por via oral, q.d.)</p>	<p><i>Sofosbuvir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,86, 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97, 1,06)</p> <p><i>GS-331007<sup>s</sup></i> ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01, 1,06)</p> <p><i>Velpatasvir</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,96, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,07) ↔ C<sub>min</sub> 1,01 (0,95, 1,09)</p> <p><i>Voxilaprevir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,84, 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84, 1,05) ↔ C<sub>min</sub> 1,02 (0,92, 1,12)</p> <p><i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,32 (1,17, 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43, 1,61)</p>	<p>Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy ou de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.</p>
<b>AGENTES ANTIRRETROVIRAIS CONTRA O VIH – INIBIDORES DA PROTEASE</b>		
<p>Atazanavir/cobicistate (300 mg/150 mg por via oral, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamida<sup>c</sup> (10 mg por via oral, q.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,80 (1,48, 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55, 1,98)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C<sub>max</sub> 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29, 3,67) ↑ C<sub>min</sub> 3,73 (3,54, 3,93)</p> <p><i>Atazanavir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,06, 1,31)</p> <p><i>Cobicistate</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,92, 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00, 1,09) ↑ C<sub>min</sub> 1,35 (1,21, 1,51)</p>	<p>A coadministração não é recomendada.</p>
<p>Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg por via oral, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamida<sup>c</sup> (10 mg por via oral, s.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,77 (1,28, 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55, 2,35)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C<sub>max</sub> 2,12 (1,86, 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14, 3,20)</p> <p><i>Atazanavir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,89, 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96, 1,01) ↔ C<sub>min</sub> 1,00 (0,96, 1,04)</p>	<p>A coadministração não é recomendada.</p>

<b>Medicamento por áreas terapêuticas</b>	<b>Efeitos sobre os níveis de fármaco.<sup>a,b</sup> Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Recomendação respeitante à coadministração com Vemlidy</b>
<p>Darunavir/cobicistate (800 mg/150 mg por via oral, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamida<sup>c</sup> (25 mg por via oral, q.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamida</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,72, 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,19)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C<sub>max</sub> 3,16 (3,00, 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C<sub>min</sub> 3,21 (2,90, 3,54)</p> <p><i>Darunavir</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,96, 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C<sub>min</sub> 0,97 (0,82, 1,15)</p> <p><i>Cobicistate</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (1,00, 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03, 1,15) ↔ C<sub>min</sub> 1,11 (0,98, 1,25)</p>	<p>A coadministração não é recomendada.</p>
<p>Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg por via oral, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamida<sup>c</sup> (10 mg por via oral, s.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C<sub>max</sub> 1,42 (0,96, 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84, 1,35)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C<sub>max</sub> 2,42 (1,98, 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54, 2,72)</p> <p><i>Darunavir</i> ↔ C<sub>max</sub> 0,99 (0,91, 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C<sub>min</sub> 1,13 (0,95, 1,34)</p>	<p>A coadministração não é recomendada.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg por via oral, q.d.)</p> <p>Tenofovir alafenamida<sup>c</sup> (10 mg por via oral, s.d.)</p>	<p><i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C<sub>max</sub> 2,19 (1,72, 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17, 1,85)</p> <p><i>Tenofovir</i> ↑ C<sub>max</sub> 3,75 (3,19, 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50, 4,96)</p> <p><i>Lopinavir</i> ↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,95, 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92, 1,09) ↔ C<sub>min</sub> 0,98 (0,85, 1,12)</p>	<p>A coadministração não é recomendada.</p>
<p>Tipranavir/ritonavir</p>	<p>Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Tenofovir alafenamida</p>	<p>A coadministração não é recomendada.</p>

<b>Medicamento por áreas terapêuticas</b>	<b>Efeitos sobre os níveis de fármaco.<sup>a,b</sup> Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Recomendação respeitante à coadministração com Vemlidy</b>
<b>AGENTES ANTIRRETROVIRAIS CONTRA O VIH – INIBIDORES DA INTEGRASE</b>		
Dolutegravir (50 mg por via oral, q.d.)  Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (10 mg por via oral, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,24 (0,88, 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48)  <i>Tenofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (0,96, 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47)  <i>Dolutegravir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (1,04, 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08) ↔ C <sub>min</sub> 1,05 (0,97, 1,13)	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.
<b>AGENTES ANTIRRETROVIRAIS CONTRA O VIH – INIBIDORES NÃO NUCLEOSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA</b>		
Efavirenz (600 mg por via oral, q.d.)  Tenofovir alafenamida <sup>h</sup> (40 mg por via oral, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,78 (0,58, 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1,02)  <i>Tenofovir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,75 (0,67, 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C <sub>min</sub> 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 <sub>max</sub> 1,01 (0,84, 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,09)  <i>Tenofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,02, 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C <sub>min</sub> 1,18 (1,13, 1,23)  <i>Rilpivirina</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,13 (1,04, 1,23)	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy ou de rilpivirina.
<b>AGENTES ANTIRRETROVIRAIS CONTRA O VIH – ANTAGONISTA DO RECETOR CCR5</b>		
Maraviroc	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Maraviroc	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy ou de maraviroc.
<b>MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS</b>		
Hiperião ( <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. <sup>a,b</sup> Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendação respeitante à coadministração com Vemlidy
<b>CONTRACETIVOS ORAIS</b>		
Norgestimato (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg por via oral, q.d.)  Etinilestradiol (0,025 por via oral, q.d.)  Tenofovir alafenamida <sup>c</sup> (25 mg por via oral, q.d.)	<i>Norelgestromina</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,17 (1,07, 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07, 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 1,16 (1,08, 1,24)  <i>Norgestrel</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,02, 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01, 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,11 (1,03, 1,20)  <i>Etinilestradiol</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,22 (1,15, 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C <sub>min</sub> 1,02 (0,93, 1,12)	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy ou de norgestimato/etinilestradiol.

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 doentes infetados pelo VHC.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

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

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

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

##### 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 os recém-nascidos/lactentes amamentados; por conseguinte, 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 nefastos do tenofovir alafenamida sobre a fertilidade.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Vemlidy pode ter influência reduzida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser informados de que foram notificadas tonturas durante o tratamento com tenofovir alafenamida.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

A avaliação das reações adversas baseia-se nos dados de estudos clínicos e dados de pós-comercialização. Nos dados de segurança agrupados de 2 estudos de Fase 3 controlados (GS-US-320-0108 e GS-US-320-0110; “*Estudo 108*” e “*Estudo 110*”, respetivamente), as reações adversas notificadas mais frequentemente na análise da semana 96 foram cefaleias (12%), náuseas (6%) e fadiga (6%). Após a semana 96, os doentes permaneceram no seu tratamento original em ocultação até à semana 144 ou receberam tenofovir alafenamida em regime aberto.

O perfil de segurança de tenofovir alafenamida foi similar em doentes virologicamente suprimidos que mudaram de tenofovir disoproxil para tenofovir alafenamida no *Estudo 108*, no *Estudo 110* e num estudo de fase 3 controlado GS-US-320-4018 (*Estudo 4018*). Foram observadas alterações nas análises laboratoriais dos lípidos nestes estudos, no seguimento de uma mudança desde tenofovir disoproxil (ver secção 5.1).

##### Resumo tabelar das reações adversas

Foram identificadas as seguintes reações adversas com tenofovir alafenamida em doentes com HBC (Tabela 2). 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 frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ou pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tabela 2: Reações adversas identificadas com tenofovir alafenamida**

<i>Classes de sistemas de órgãos</i>	
<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Muito frequentes	Cefaleias
Frequentes	Tonturas
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Frequentes	Diarreia, vômitos, náuseas, dores abdominais, distensão abdominal, flatulência
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Frequentes	ALT aumentada
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Frequentes	Erupção cutânea, prurido
Pouco frequentes	Angioedema <sup>1</sup> , urticária <sup>1</sup>
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Frequentes	Artralgia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes	Fadiga

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

No estudo de fase 2, em regime aberto, (GS-US-320-4035; “*Estudo 4035*”) para avaliar a eficácia e a segurança de mudar desde outro regime antiviral para tenofovir alafenamida em doentes infetados pelo VHB de forma crónica virologicamente suprimidos, foram observados, em jejum, pequenos aumentos medianos no colesterol total, LDL direto, HDL e triglicérideos desde o início do estudo até à semana 96 em indivíduos com compromisso renal moderado ou grave (Coorte 1 da Parte A) e indivíduos com compromisso hepático moderado ou grave (Parte B), consistentes com as alterações observadas nos *Estudos 108 e 110*. Foram observadas pequenas diminuições medianas no colesterol total, LDL e triglicérideos em indivíduos com doença renal em fase terminal (DRFT) 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 compromisso renal moderado ou grave, -0,4 (-0,8; -0,1) em indivíduos com DRFT submetidos a hemodiálise e 0,1 (-0,2; 0,4) em indivíduos com compromisso hepático moderado ou grave.

#### *Parâmetros metabólicos*

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

#### Outras populações especiais

No *Estudo 4035* em doentes virologicamente suprimidos com compromisso renal moderado a grave (TFGe através do método de *Cockcroft-Gault* de 15 a 59 ml/min; Parte A, Coorte 1, N = 78), DRFT (TFGe < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise (Parte A, Coorte 2, N = 15) e/ou compromisso hepático moderado a grave (Classe B ou C de Child-Pugh no rastreio 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 à semana 96.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

*Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)*

*ou através dos seguintes contactos:*

*Direção de Gestão do Risco de Medicamentos*

*Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53*

*1749-004 Lisboa*

*Tel: +351 21 798 73 73*

*Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)*

*E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)*

## **4.9 Sobredosagem**

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para evidência de toxicidade (ver secção 4.8).

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

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.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico, 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 primeiro lugar hidrolisado para formar o tenofovir pela carboxilesterase-1 nos hepatócitos primários. O tenofovir intracelular é subsequentemente fosforilado dando origem ao metabolito farmacologicamente ativo tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a replicação do VHB por incorporação no ADN viral através da transcriptase reversa do VHB, o que resulta na terminação da cadeia de ADN.

O tenofovir apresenta atividade específica contra o VHB e o VIH (VIH-1 e VIH-2). O tenofovir difosfato é um inibidor fraco das polimerases do ADN dos mamíferos que incluem a polimerase  $\gamma$  do ADN mitocondrial, não existindo evidência de toxicidade mitocondrial *in vitro* com base em diversos ensaios que incluíram análises de ADN 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<sub>50</sub> (concentração eficaz a 50%) para o tenofovir alafenamida encontravam-se no intervalo de 34,7 a 134,4 nM, com uma CE<sub>50</sub> média global de 86,6 nM. A CC<sub>50</sub> (concentração citotóxica a 50%) em células HepG2 foi > 44.400 nM.

## Resistência

Em doentes a receber tenofovir alafenamida, foi realizada uma análise sequencial em isolados de VHB emparelhados no início do estudo e durante o tratamento de doentes que apresentaram recidiva virológica (2 consultas consecutivas com ADN-VHB  $\geq$  69 UI/ml depois de terem apresentado < 69 UI/ml, ou 1,0 log<sub>10</sub> ou mais de ADN-VHB acima do nadir) ou doentes com ADN-VHB  $\geq$  69 UI/ml na semana 48, na semana 96 ou na descontinuação precoce na semana 24 ou após.

Numa análise agrupada de doentes a receber tenofovir alafenamida no *Estudo 108* e *Estudo 110* realizada na semana 48 (N = 20) e na semana 96 (N = 72), não foram identificadas substituições de aminoácidos associadas à resistência ao tenofovir alafenamida nestes isolados (análises genotípicas e fenotípicas).

Entre os doentes virológicamente suprimidos a receber tenofovir alafenamida após mudarem do tratamento com tenofovir disoproxil no *Estudo 4018*, durante 96 semanas de tratamento com tenofovir alafenamida, um doente no grupo de TAF-TAF apresentou viremia detetável transitória (uma consulta com ADN-VHB  $\geq$  69 UI/ml) e um doente no grupo de TDF-TAF apresentou uma recidiva virológica. Não foram detetadas 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, rL180M e rM204V/I associadas à resistência à lamivudina permaneceram com sensibilidade ao tenofovir alafenamida (alteração < 2 vezes na CE<sub>50</sub>). Os isolados de VHB que expressavam as substituições de rL180M, rM204V mais rT184G, rS202G ou rM250V associadas à resistência ao entecavir permaneceram com sensibilidade ao tenofovir alafenamida. Os isolados de VHB que expressavam as substituições individuais de rA181T, rA181V ou rN236T associadas à resistência ao adefovir permaneceram com sensibilidade ao tenofovir alafenamida; no entanto, o isolado de VHB expressando rA181V mais rN236T apresentou sensibilidade reduzida ao tenofovir alafenamida (alteração de 3,7 vezes na CE<sub>50</sub>). A relevância clínica destas mutações é desconhecida.

## Dados clínicos

A eficácia e a segurança de tenofovir alafenamida em doentes com HBC baseiam-se em dados às 48 e às 96 semanas de dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com comparador ativo, *Estudo 108* e *Estudo 110*. A segurança de tenofovir alafenamida é também apoiada por dados agrupados de doentes nos *Estudos 108* e *110* que permaneceram no tratamento em ocultação desde a semana 96 até à semana 144 e, adicionalmente, de doentes na fase em regime aberto dos *Estudos 108* e *110* desde a semana 96 até à semana 144 (N = 360 permaneceram com tenofovir alafenamida; N = 180 mudaram de tenofovir disoproxil para tenofovir alafenamida na semana 96).

No *Estudo 108*, doentes AgHBe-negativos sem experiência prévia a tratamento e com experiência prévia a tratamento, com função hepática compensada foram aleatorizados numa razão de 2:1 para receberem tenofovir alafenamida (25 mg; N = 285) uma vez por dia ou tenofovir disoproxil (245 mg; N = 140) uma vez por dia. A idade média era 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, respetivamente. 21% tinham experiência prévia a tratamento (tratamento anterior com antivirais orais, incluindo entecavir (N = 41), lamivudina (N = 42), tenofovir disoproxil (N = 21), ou outro (N = 18)). No início do estudo, o ADN-VHB plasmático médio era 5,8 log<sub>10</sub> UI/ml, a ALT sérica média era 94 U/l, e 9% dos doentes tinham história de cirrose.

No *Estudo 110*, doentes AgHBe-positivos sem experiência prévia a tratamento e com experiência prévia a tratamento, com função hepática compensada foram aleatorizados numa razão de 2:1 para receberem tenofovir alafenamida (25 mg; N = 581) uma vez por dia ou tenofovir disoproxil (245 mg; N = 292) uma vez por dia. A idade média era 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, respetivamente. 26% tinham experiência prévia a tratamento (tratamento anterior com antivirais orais, incluindo adefovir (N = 42), entecavir (N = 117), lamivudina (N = 84), telbivudina (N = 25), tenofovir disoproxil (N = 70), ou outro (N = 17)). No início do estudo, o ADN-VHB plasmático médio era 7,6 log<sub>10</sub> UI/ml, a ALT sérica média era 120 U/l, e 7% dos doentes tinham história de cirrose.

O parâmetro de avaliação primário em ambos os estudos era a proporção de doentes com níveis de ADN-VHB plasmático inferiores a 29 UI/ml na semana 48. Tenofovir alafenamida atingiu os critérios de não inferioridade ao alcançar ADN-VHB inferior a 29 UI/ml quando comparado com o tenofovir disoproxil. Os resultados de tratamento do *Estudo 108* e do *Estudo 110* até à semana 48 são apresentados na Tabela 3 e Tabela 4.

**Tabela 3: Parâmetros de eficácia do ADN-VHB na semana 48<sup>a</sup>**

	<i>Estudo 108</i> (AgHBe-negativo)		<i>Estudo 110</i> (AgHBe-positivo)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
<b>ADN-VHB &lt; 29 UI/ml</b>	94%	93%	64%	67%
Diferença entre tratamentos <sup>b</sup>	1,8% (IC de 95% = -3,6% a 7,2%)		-3,6% (IC de 95% = -9,8% a 2,6%)	
<b>ADN-VHB ≥ 29 UI/ml</b>	2%	3%	31%	30%
<b>ADN-VHB no início do estudo</b>				
< 7 log <sub>10</sub> UI/ml	96% (221/230)	92% (107/116)	N/A	N/A
≥ 7 log <sub>10</sub> UI/ml	85% (47/55)	96% (23/24)		
<b>ADN-VHB no início do estudo</b>				
< 8 log <sub>10</sub> UI/ml	N/A	N/A	82% (254/309)	82% (123/150)
≥ 8 log <sub>10</sub> UI/ml			43% (117/272)	51% (72/142)
Sem experiência prévia a nucleosídeos <sup>c</sup>	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)
<b>Sem dados virológicos na semana 48</b>	4%	4%	5%	3%
Medicamento do estudo descontinuado devido a falta de eficácia	0	0	< 1%	0

Medicamento do estudo descontinuado devido a um acontecimento adverso ou morte	1%	1%	1%	1%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões <sup>d</sup>	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 disoproxil

TAF = tenofovir alafenamida

a Análise em falta = falência.

b Ajustado por categorias de ADN-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 disoproxil ou tenofovir alafenamida.

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

**Tabela 4: Parâmetros de eficácia adicionais na semana 48<sup>a</sup>**

	<b>Estudo 108 (AgHBe-negativo)</b>		<b>Estudo 110 (AgHBe-positivo)</b>	
	<b>TAF</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>TAF</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>ALT</b>				
ALT normalizada (laboratório central) <sup>b</sup>	83%	75%	72%	67%
ALT normalizada (AASLD) <sup>c</sup>	50%	32%	45%	36%
<b>Serologia</b>				
Perda/seroconversão AgHBe <sup>d</sup>	N/A	N/A	14%/10%	12%/8%
Perda/seroconversão AgHBs	0/0	0/0	1%/1%	< 1%/0

N/A = não aplicável

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamida

a Análise em falta = falência.

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

d A população utilizada para a análise serológica incluía apenas doentes com antígeno (AgHBe) positivo e anticorpo (AcHBe) 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 serológicas com a continuação do tratamento com tenofovir alafenamida (ver Tabela 5).

**Tabela 5: Parâmetros de eficácia do ADN-VHB e parâmetros de eficácia adicionais na semana 96<sup>a</sup>**

	<b>Estudo 108 (AgHBe-negativo)</b>		<b>Estudo 110 (AgHBe-positivo)</b>	
	<b>TAF</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>TAF</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>ADN-VHB &lt; 29 UI/ml</b>	90%	91%	73%	75%
<b>ADN-VHB no início do estudo</b>			N/A	N/A
< 7 log <sub>10</sub> UI/ml	90% (207/230)	91% (105/116)		
≥ 7 log <sub>10</sub> UI/ml	91% (50/55)	92% (22/24)		
<b>ADN-VHB no início do estudo</b>	N/A	N/A		
< 8 log <sub>10</sub> UI/ml			84% (260/309)	81% (121/150)
≥ 8 log <sub>10</sub> UI/ml			60% (163/272)	68% (97/142)
Sem experiência prévia a nucleosídeos <sup>b</sup>	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)

<b>ALT</b>				
ALT normalizada (laboratório central) <sup>c</sup>	81%	71%	75%	68%
ALT normalizada (AASLD) <sup>d</sup>	50%	40%	52%	42%
<b>Serologia</b>				
Perda de AgHBe/seroconversão <sup>e</sup>	N/A	N/A	22% / 18%	18% / 12%
Perda de AgHBs/seroconversão	<1% / <1%	0 / 0	1% / 1%	1% / 0

N/A = não aplicável

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamida

a Análise em falta = falência.

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 disoproxil ou tenofovir alafenamida.

c A população utilizada para a análise da normalização da ALT incluía apenas doentes com ALT acima do ULN 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 doentes com ALT acima do limite superior do normal dos critérios de 2016 da AASLD (> 30 U/l homens e > 19 U/l mulheres) no início do estudo.

e A população utilizada para a análise serológica incluiu apenas doentes com antígeno (AgHBe) positivo e anticorpo (AcHBe) negativo ou ausentes no início do estudo.

#### *Alterações na determinação da densidade mineral óssea no Estudo 108 e Estudo 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] da anca e da coluna lombar) em comparação com tenofovir disoproxil após 96 semanas de tratamento.

Nos doentes que permaneceram no tratamento em ocultação depois da semana 96, a alteração percentual média na DMO, em cada grupo na semana 144, foi semelhante à da semana 96. Na fase em regime aberto de ambos os estudos, a alteração percentual média na DMO desde a semana 96 até à semana 144 nos doentes que permaneceram com tenofovir alafenamida foi de +0,4% na coluna lombar e de -0,3% na anca total, em comparação com +2,0% na coluna lombar e +0,9% na anca total nos doentes que mudaram de tenofovir disoproxil para tenofovir alafenamida na semana 96.

#### *Alterações na determinação da função renal no Estudo 108 e Estudo 110*

Em ambos os estudos, o tenofovir alafenamida foi associado a menores alterações dos parâmetros de segurança renal (menores reduções medianas da ClCr estimada por *Cockcroft-Gault* e menores percentagens medianas de aumento da razão entre a proteína de ligação ao retinol na urina e a creatinina e a razão entre a beta-2-microglobulina na urina e a creatinina), em comparação com tenofovir disoproxil após 96 semanas de tratamento (ver também secção 4.4).

Nos doentes que permaneceram no tratamento em ocultação depois da semana 96 nos *estudos 108 e 110*, as alterações desde o início do estudo nos valores dos parâmetros laboratoriais renais em cada grupo na semana 144 foram semelhantes às da semana 96. Na fase em regime aberto dos *estudos 108 e 110*, a alteração média (DP) na creatinina sérica desde a semana 96 até à semana 144 foi de +0,002 (0,0924) mg/dl nos doentes que permaneceram com tenofovir alafenamida, em comparação com -0,018 (0,0691) mg/dl nos doentes que mudaram de tenofovir disoproxil para tenofovir alafenamida na semana 96. Na fase em regime aberto, a alteração mediana na TFGe desde a semana 96 até à semana 144 foi de -1,2 ml/min nos doentes que permaneceram com tenofovir alafenamida, em comparação com +4,2 ml/min nos doentes que mudaram de tenofovir disoproxil para tenofovir alafenamida na semana 96.

#### *Alterações nas análises laboratoriais dos lípidos no Estudo 108 e Estudo 110*

Numa análise agrupada dos *Estudos 108 e 110*, foram observadas alterações medianas nos parâmetros lipídicos, em jejum, desde o início do estudo até à semana 96 em ambos os grupos de tratamento. Para os doentes que mudaram para tenofovir alafenamida em regime aberto na semana 96, as alterações desde o início do estudo em dupla ocultação para os doentes aleatorizados inicialmente para tenofovir alafenamida e tenofovir disoproxil na semana 96 e na semana 144, no colesterol total, no colesterol associado a lípidos de alta densidade (HDL), no colesterol associado a lípidos baixa densidade (LDL), nos triglicéridos e na razão colesterol total/HDL, são apresentadas na Tabela 6. Na semana 96, o final

da fase em dupla ocultação, observaram-se reduções nas medianas do colesterol total e do HDL, em jejum, bem como aumentos nas medianas do LDL direto e dos triglicéridos, em jejum, no grupo de tenofovir alafenamida, enquanto o grupo de tenofovir disoproxil demonstrou reduções medianas em todos os parâmetros.

Na fase em regime aberto dos *Estudos 108 e 110*, em que os doentes mudaram para tenofovir alafenamida em regime aberto na semana 96, os parâmetros dos lípidos na semana 144 em doentes que permaneceram com tenofovir alafenamida foram semelhantes aos da semana 96, enquanto que nos doentes que mudaram de tenofovir disoproxil para tenofovir alafenamida na semana 96, foram observados aumentos medianos, em jejum, no colesterol total, LDL direto, HDL e triglicéridos. Na fase em regime aberto, a alteração mediana (Q1, Q3) desde a semana 96 até à semana 144 na razão colesterol total/HDL foi de 0,0 (-0,2, 0,4) em doentes que permaneceram com tenofovir alafenamida e de 0,2 (-0,2, 0,6) em doentes que mudaram de tenofovir disoproxil para tenofovir alafenamida na semana 96.

**Tabela 6: Alterações medianas desde o início do estudo em dupla ocultação nas análises laboratoriais dos lípidos nas semanas 96 e 144 para doentes que mudaram para tenofovir alafenamida em regime aberto na semana 96**

	TAF-TAF (N = 360)		
	Início do estudo em dupla ocultação	Semana 96	Semana 144
	Mediana (Q1, Q3) (mg/dl)	Alteração mediana (Q1, Q3) (mg/dl)	Alteração mediana (Q1, Q3) (mg/dl)
Colesterol total (jejum)	185 (166, 210)	0 (-18, 17)	0 (-16, 18)
Colesterol HDL (jejum)	59 (49, 72)	-5 (-12, 1) <sup>a</sup>	-5 (-12, 2) <sup>b</sup>
Colesterol LDL (jejum)	113 (95, 137)	6 (-8, 21) <sup>a</sup>	8 (-6, 24) <sup>b</sup>
Triglicéridos (jejum)	87 (67, 122)	8 (-12, 28) <sup>a</sup>	11 (-11, 40) <sup>b</sup>
Razão colesterol total/HDL	3,1 (2,6, 3,9)	0,2 (0,0, 0,6) <sup>a</sup>	0,3 (0,0, 0,7) <sup>b</sup>
	TDF-TAF (N = 180)		
	Início do estudo em dupla ocultação	Semana 96	Semana 144
	Mediana (Q1, Q3) (mg/dl)	Alteração mediana (Q1, Q3) (mg/dl)	Alteração mediana (Q1, Q3) (mg/dl)
Colesterol total (jejum)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1) <sup>a</sup>	1 (-17, 20)
Colesterol HDL (jejum)	61 (49, 72)	-12 (-19, -3) <sup>a</sup>	-8 (-15, -1) <sup>b</sup>
Colesterol LDL (jejum)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8) <sup>a</sup>	9 (-5, 26) <sup>b</sup>
Triglicéridos (jejum)	89 (69, 114)	-11 (-31, 11) <sup>a</sup>	14 (-10, 43) <sup>b</sup>
Razão colesterol total/HDL	3,1 (2,5, 3,7)	0,2 (-0,1, 0,7) <sup>a</sup>	0,4 (0,0, 1,0) <sup>b</sup>

TAF = tenofovir alafenamida

TDF = tenofovir disoproxil

a O valor p foi calculado para a alteração desde o início do estudo em dupla ocultação na semana 96, a partir do teste Wilcoxon Signed Rank e foi estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ).

b O valor p foi calculado para a alteração desde o início do estudo em dupla ocultação na semana 144, a partir do teste Wilcoxon Signed Rank e foi estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ).

#### *Doentes adultos virologicamente suprimidos no Estudo 4018*

A eficácia e a segurança de tenofovir alafenamida em adultos virologicamente suprimidos com hepatite B crónica baseiam-se em dados de 48 semanas de um estudo aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por comparador ativo, o *Estudo 4018* (N = 243 tratados com tenofovir alafenamida; N = 245 tratados com tenofovir disoproxil), incluindo dados de doentes que participaram na fase em regime aberto do *Estudo 4018* da semana 48 até à semana 96 (N = 235 permaneceram tratados com tenofovir alafenamida [TAF-TAF]; N = 237 mudaram de tenofovir disoproxil para tenofovir alafenamida na semana 48 [TDF-TAF]).

No *Estudo 4018* foram incluídos adultos virologicamente suprimidos com hepatite B crónica (N = 488) que tinham sido previamente mantidos com 245 mg de tenofovir disoproxil, uma vez por dia, durante pelo menos 12 meses, com ADN-VHB < limite inferior de quantificação (LIQ) de acordo

com a avaliação do laboratório local, durante pelo menos 12 semanas antes do rastreio e ADN-VHB < 20 UI/ml no rastreio. Os doentes foram estratificados por estado de AgHBe (AgHBe-positivo ou AgHBe-negativo) e idade ( $\geq 50$  ou < 50 anos) e aleatorizados numa razão de 1:1 para mudarem para 25 mg de tenofovir alafenamida (N = 243) ou permanecerem com 245 mg de tenofovir disoproxil uma vez por dia (N = 245). A idade média foi de 51 anos (22% tinham  $\geq 60$  anos), 71% eram homens, 82% eram asiáticos, 14% eram caucasianos e 68% eram AgHBe-negativos. No início do estudo, a duração mediana do tratamento anterior com tenofovir disoproxil foi de 220 e 224 semanas nos grupos de tenofovir alafenamida e tenofovir disoproxil, respetivamente. O tratamento anterior com antivirais também incluiu interferão (N = 63), lamivudina (N = 191), adefovir dipivoxil (N = 185), entecavir (N = 99), telbivudina (N = 48) ou outro (N = 23). No início do estudo, a ALT sérica média foi de 27 U/l, a TFGe mediana pelo método de *Cockcroft-Gault* foi de 90,5 ml/min; 16% dos doentes tinham história de cirrose.

O objetivo de eficácia primário foi a proporção de doentes com níveis plasmáticos de ADN-VHB  $\geq 20$  UI/ml na semana 48 (determinado pelo algoritmo instantâneo modificado da FDA dos EUA). Os objetivos de eficácia adicionais incluíram a proporção de doentes com níveis de ADN-VHB < 20 UI/ml, ALT normal e normalização de ALT, perda e seroconversão de AgHBs, e perda e seroconversão de AgHBe. O tenofovir alafenamida foi não-inferior na proporção de indivíduos com ADN-VHB  $\geq 20$  UI/ml na semana 48, quando comparado com tenofovir disoproxil, avaliado pelo algoritmo instantâneo modificado da FDA dos EUA. Os resultados do tratamento (ADN-VHB < 20 UI/ml por análise em falta = falência) na semana 48 entre os grupos de tratamento foram semelhantes em todos os subgrupos por idade, género, raça, estado de AgHBe no início do estudo e ALT.

Os resultados do tratamento do *Estudo 4018* na semana 48 e na semana 96 são apresentados na Tabela 7 e Tabela 8.

**Tabela 7: Parâmetros de eficácia do ADN-VHB na semana 48<sup>a,b</sup> e na semana 96<sup>b,c</sup>**

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	<b>Semana 48</b>		<b>Semana 96</b>	
<b>ADN-VHB <math>\geq 20</math> UI/ml<sup>b,d</sup></b>	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Diferença entre tratamentos <sup>e</sup>	0,0% (IC de 95% = -1,9% a 2,0%)		0,0% (IC de 95% = -1,9% a 1,9%)	
<b>ADN-VHB &lt; 20 UI/ml</b>	234 (96,3%)	236 (96,3%)	230 (94,7%)	230 (93,9%)
Diferença entre tratamentos <sup>e</sup>	0,0% (IC de 95% = -3,7% a 3,7%)		0,9% (IC de 95% = -3,5% a 5,2%)	
<b>Sem dados virológicos</b>	8 (3,3%)	8 (3,3%)	12 (4,9%)	14 (5,7%)
Medicamento do estudo descontinuado devido a AA ou Morte e Último Valor Disponível ADN-VHB < 20 UI/ml	2 (0,8%)	0	3 (1,2%)	1 (0,4)
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões <sup>f</sup> e Último Valor Disponível ADN-VHB < 20 UI/ml	6 (2,5%)	8 (3,3%)	7 (2,9%)	11 (4,5%)
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	0	0	2 (0,8%)	2 (0,8%)

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamida

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

b Conforme determinado pelo algoritmo instantâneo modificado da FDA dos EUA.

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

d Nenhum doente descontinuou o tratamento devido a falta de eficácia.

e Ajustada por grupos etários no início do estudo (< 50,  $\geq 50$  anos) e estratos de estado de AgHBe no início do estudo.

f Inclui doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta de eficácia; por ex., retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

**Tabela 8: Parâmetros de eficácia adicionais na semana 48 e na semana 96<sup>a</sup>**

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

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamida

a Análise em falta = falência

b A população utilizada para a análise da normalização da ALT incluiu apenas doentes com ALT acima do limite superior do normal (ULN) do intervalo do laboratório central (> 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) no início do estudo.

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

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

e A população utilizada para a análise da normalização da ALT incluiu apenas doentes com ALT acima do ULN dos critérios de 2018 da AASLD (*American Association of the Study of Liver Diseases*) (35 U/l para homens e 25 U/l para mulheres) no início do estudo.

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

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

h A população utilizada para a análise serológica incluiu apenas doentes com antígeno (AgHBe) positivo e anticorpo (AcHBe) negativo ou ausentes no início do estudo.

#### *Alterações na densidade mineral óssea no Estudo 4018*

A alteração percentual média na DMO desde o início do estudo até à semana 48 conforme determinada por DXA foi de +1,7% com tenofovir alafenamida em comparação com -0,1% com tenofovir disoproxil na coluna lombar e de +0,7% em comparação com -0,5% na anca total. Na semana 48, 4% dos doentes a tomar tenofovir alafenamida e 17% dos doentes a tomar tenofovir disoproxil apresentaram declínios da DMO superiores a 3% na coluna lombar. Na semana 48, 2% dos doentes a tomar tenofovir alafenamida e 12% dos doentes a tomar tenofovir disoproxil apresentaram declínios da DMO superiores a 3% na anca total.

Na fase em regime aberto, a alteração percentual média na DMO desde o início do estudo até à semana 96 em doentes que permaneceram tratados com tenofovir alafenamida foi de +2,3% na coluna lombar e de +1,2% na anca total, em comparação com +1,7% na coluna lombar e +0,2% na anca total nos doentes que mudaram de tenofovir disoproxil para tenofovir alafenamida na semana 48.

#### *Alterações nas análises laboratoriais da função renal no Estudo 4018*

A alteração mediana desde o início do estudo até à semana 48 na TFG<sub>e</sub> estimada pelo método de *Cockcroft-Gault* foi de +2,2 ml por minuto no grupo de tenofovir alafenamida e de -1,7 ml por minuto nos doentes que receberam tenofovir disoproxil. Na semana 48, houve um aumento mediano, em relação ao início do estudo, no valor da creatinina sérica entre os doentes aleatorizados para continuar o tratamento com tenofovir disoproxil (0,01 mg/dl), em comparação com uma diminuição mediana, em relação ao início do estudo, entre os doentes que foram mudados para tenofovir alafenamida (-0,01 mg/dl).

Na fase em regime aberto, a alteração mediana na TFG<sub>e</sub>, desde o início do estudo até à semana 96, foi de 1,6 ml/min em doentes que permaneceram tratados com tenofovir alafenamida, em comparação com +0,5 ml/min em doentes que mudaram de tenofovir disoproxil para tenofovir alafenamida na semana 48. A alteração mediana na creatinina sérica, desde o início do estudo até à semana 96, foi de -0,02 mg/dL nos doentes que permaneceram tratados com tenofovir alafenamida, em comparação com

-0,01 mg/dL em doentes que mudaram de tenofovir disoproxil para tenofovir alafenamida na semana 48.

#### *Alterações nas análises laboratoriais dos lípidos no Estudo 4018*

As alterações desde o início do estudo em dupla ocultação até à semana 48 e semana 96 no colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos e na razão colesterol total/HDL são apresentadas na Tabela 9.

**Tabela 9: Alterações mediana nas análises laboratoriais dos lípidos 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)
	Início do estudo	Semana 48	Semana 96	Início do estudo	Semana 48	Semana 96
	(Q1, Q3) (mg/dl)	Alteração mediana <sup>a</sup> (Q1, Q3) (mg/dl)	Alteração mediana (Q1, Q3) (mg/dl)	(Q1, Q3) (mg/dl)	Alteração mediana <sup>a</sup> (Q1, Q3) (mg/dl)	Alteração mediana (Q1, Q3) (mg/dl)
Colesterol total (jejum)	166 (147, 189)	19 (6, 33)	16 (3, 30)	169 (147, 188)	-4 (-16, 8)	15 (1, 28)
Colesterol HDL (jejum)	48 (41, 56)	3 (-1, 8)	4 (-1, 10)	48 (40, 57)	-1 (-5, 2)	4 (0, 9)
Colesterol LDL (jejum)	102 (87, 123)	16 (5, 27)	17 (6, 28)	103 (87, 120)	1 (-8, 12)	14 (3, 27)
Triglicéridos (jejum) <sup>b</sup>	90 (66, 128)	16 (-3, 44)	9 (-8, 28)	89 (68, 126)	-2 (-22, 18)	8 (-8, 38)
Razão 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 O valor p foi calculado para a diferença entre os grupos de TAF e TDF na semana 48, a partir do teste Wilcoxon Rank Sum e foi estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ) para as alterações medianas (Q1, Q3), desde o início do estudo, no colesterol total, no colesterol HDL, no colesterol LDL, nos triglicéridos e na razão colesterol total/HDL.

b O número de doentes para triglicéridos (em jejum) para o grupo de TAF foi de N = 235 no início do estudo, N = 225 na semana 48 e N = 218 para o grupo TAF-TAF na semana 96.

#### Compromisso renal e/ou hepático no Estudo 4035

O Estudo 4035 foi um estudo clínico aberto para avaliar a eficácia e a segurança de mudar de outro regime antiviral para tenofovir alafenamida em doentes infetados pelo VHB crónicos virologicamente suprimidos. A Parte A do estudo incluiu doentes com compromisso renal moderado a grave (TFGe através do método de *Cockcroft-Gault* entre 15 e 59 ml/min; Coorte 1, N = 78) ou DRFT (TFGe através do método de *Cockcroft-Gault* < 15 ml/min) sujeitos a hemodíalise (Coorte 2, N = 15). A Parte B do estudo incluiu doentes (N = 31) com compromisso hepático moderado ou grave (Classe B ou C de Child-Pugh no rastreio ou histórico de pontuação de CPT  $\geq 7$  com qualquer pontuação de CPT  $\leq 12$  no rastreio).

O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de indivíduos com ADN-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 ADN-VHB < 20 UI/ml e alvo detetado/não detetado (ou seja, < limite inferior de deteção [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 terminal (*Model for End Stage Liver Disease*, MELD) para indivíduos com compromisso hepático na Parte B.

### Doentes adultos com compromisso renal no Estudo 4035, Parte A

No início do estudo, 98% (91/93) dos doentes na Parte A tinham ADN-VHB < 20 IU/ml e 66% (61/93) tinham um nível de ADN-VHB indetetável. 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 dipivoxil (N = 46) e entecavir (N = 43). No início do estudo, 97% e 95% dos doentes tinham ALT ≤ ULN com base nos critérios do laboratório central e nos critérios da AASLD de 2018, respetivamente; 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 doentes tinham história de cirrose.

Os resultados do tratamento da Parte A do *Estudo 4035* nas semanas 24 e 96 são apresentados na Tabela 10.

**Tabela 10: Parâmetros de eficácia para doentes com compromisso renal nas semanas 24 e 96**

	Coorte 1 <sup>a</sup> (N=78)		Coorte 2 <sup>b</sup> (N= 15)		Total (N=93)	
	Semana 24	Semana 96	Semana 24	Semana 96	Semana 24	Semana 96 <sup>d</sup>
<b>ADN-VHB<sup>c</sup></b>						
ADN-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%)
<b>ALT<sup>c</sup></b>						
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) <sup>e</sup>	68/78 (87,2%)	58/78 (74,4%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	82/93 (88,2%)	71/93 (76,3%)

- A Coorte 1 da Parte A inclui doentes com compromisso renal moderado ou grave
- A Coorte 2 da Parte A inclui doentes com DRFT submetidos a hemodiálise
- Em falta = análise falhada
- O denominador inclui 12 indivíduos (11 para a Coorte 1 e 1 para a Coorte 2) que descontinuaram prematuramente o medicamento do estudo
- Crítérios da *American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD)* de 2018

### Doentes adultos com compromisso hepático no Estudo 4035, Parte B

No início do estudo, 100% (31/31) dos doentes na Parte B tinham ADN-VHB < 20 IU/ml e 65% (20/31) tinham um nível de ADN-VHB indetetável. A idade mediana era de 57 anos (19% ≥ 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 dipivoxil (N = 10). No início do estudo, 87% e 68% dos doentes tinham ALT ≤ ULN com base nos critérios do laboratório central e nos critérios da AASLD de 2018, respetivamente; a TFGe mediana segundo *Cockcroft-Gault* era de 98,5 ml/min; 97% dos doentes tinham história de cirrose, a pontuação de CPT mediana (intervalo) era de 6 (5–10) e o índice de MELD mediano (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 11.

**Tabela 11: Parâmetros de eficácia para doentes com compromisso hepático nas semanas 24 e 96**

	Parte B (N=31)	
	Semana 24	Semana 96 <sup>b</sup>
<b>ADN-VHB<sup>a</sup></b>		
ADN-VHB < 20 IU/ml	31/31 (100,0%)	24/31 (77,4%)
<b>ALT<sup>a</sup></b>		
ALT normal (laboratório central)	26/31 (83,9%)	22/31 (71,0%)
ALT normal (AASLD) <sup>c</sup>	25/31 (80,6%)	18/31 (58,1%)
<b>Pontuação de CPT e índice de MELD</b>		
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 terminal (*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*

Os pequenos aumentos medianos desde o início do estudo até à semana 24 e 96 no colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicerídeos e razão colesterol total/HDL em doentes com compromisso renal ou hepático são consistentes quando comparados com os resultados observados de outros estudos que envolvem mudar para TAF (ver secção 5.1 para os *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 doentes com DRFT submetidos a hemodiálise na semana 24 e na semana 96.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Vemlidy em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da hepatite B crónica (ver secções 4.2 e 5.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após administração oral de tenofovir alafenamida, em jejum, em doentes adultos com hepatite B crónica, 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 crónica, a  $AUC_{0-24}$  média no estado estacionário do tenofovir alafenamida (N = 698) e do tenofovir (N = 856) foi respetivamente de 0,22  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  e 0,32  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . As  $C_{\text{max}}$  no estado estacionário do tenofovir alafenamida e do tenofovir foram, respetivamente, 0,18 e 0,02  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . 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 estudos 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  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

## Biotransformação

O metabolismo é uma importante via de eliminação para o 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 células mononucleares do sangue periférico (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 semivida plasmática mediana de 0,51 e 32,37 horas, respetivamente. 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, género 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 género não foram consideradas clinicamente relevantes.

### *Compromisso hepático*

Em doentes com compromisso hepático 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 no compromisso hepático grave e na função hepática normal são semelhantes.

### *Compromisso renal*

Não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir alafenamida ou tenofovir entre indivíduos saudáveis e indivíduos com compromisso renal grave (ClCr estimada > 15 mas < 30 ml/min) em estudos do tenofovir alafenamida (Tabela 12).

As exposições de tenofovir em indivíduos com DRFT (depuração de creatinina estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica que receberam tenofovir alafenamida (N = 5) foram substancialmente mais elevadas do que em indivíduos com função renal normal (Tabela 12). Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de tenofovir alafenamida em doentes com DRFT sujeitos a hemodiálise crónica comparativamente com indivíduos com função renal normal.

**Tabela 12: Farmacocinética de tenofovir alafenamida e respetivo metabolito em indivíduos com compromisso renal comparativamente com indivíduos com função renal normal**

Depuração de creatinina estimada <sup>a</sup>	AUC (µg•hora por ml) Média (CV%)		
	Função renal normal ≥ 90 ml por minuto (N = 13) <sup>b</sup>	Compromisso renal grave 15–29 ml por minuto (N = 14) <sup>b</sup>	DRFT sujeitos a hemodiálise < 15 ml por minuto (N = 5) <sup>c</sup>
Tenofovir alafenamida	0,27 (49,2) <sup>d</sup>	0,51 (47,3) <sup>d</sup>	0,30 (26,7) <sup>e</sup>
Tenofovir	0,34 (27,2) <sup>d</sup>	2,07 (47,1) <sup>d</sup>	18,8 (30,4) <sup>f</sup>

CV = coeficiente de 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 compromisso 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 infetados 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  $AUC_{tau}$ .

### População pediátrica

A farmacocinética do tenofovir alafenamida e do tenofovir foram avaliadas em adolescentes infetados pelo VIH-1, sem experiência prévia a tratamento que receberam tenofovir alafenamida (10 mg) administrado com elvitegravir, cobicistate e emtricitabina na forma de um comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF; Genvoya). Não se observaram alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir alafenamida ou do tenofovir entre os adolescentes e adultos infetados pelo VIH-1.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos no rato e no cão revelaram que o osso e o rim são os órgãos alvo primários de toxicidade. A toxicidade óssea foi observada como redução da DMO no rato e no cão, 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, respetivamente, às que são esperadas após a administração de tenofovir alafenamida.

O tenofovir alafenamida não foi mutagénico nem clastogénico em estudos convencionais de genotoxicidade.

Apenas foram realizados estudos de carcinogenicidade e um estudo peri/pós-natal no rato com o tenofovir disoproxil, uma vez que a exposição de tenofovir é menor no rato e no ratinho após a administração de tenofovir alafenamida, em comparação com o tenofovir disoproxil. Não se demonstraram riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de potencial carcinogénico com tenofovir disoproxil (como fumarato), e de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento com tenofovir disoproxil (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 disoproxil 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 ratinhos 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 ratinhos e a potencial relevância para o ser humano são incertos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina (E460(i))  
Croscarmelose sódica (E468)  
Estearato de magnésio (E470b)

#### Revestimento por película

Álcool polivinílico (E1203)  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talco (E553b)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos de polietileno de alta densidade (PEAD), fechados com uma cápsula de fecho de polipropileno de rosca contínua, resistente à abertura por crianças, revestidos com um revestimento de folha de alumínio com ativação por indução. Cada frasco contém exsicante de sílica gel e um tampão de poliéster.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película e embalagens contendo 90 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 30).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1154/001

EU/1/16/1154/002

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 09 de janeiro de 2017

Data da última renovação: 16 de dezembro de 2021

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

08/2022

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.