1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vemlidy 25 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 95 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vemlidy está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica (HBC) en adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores y con un peso corporal de al menos 25 kg (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la HBC.

Posología

Adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores y con un peso corporal de al menos 25 kg: un comprimido una vez al día.

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

- En pacientes AgHBe positivo sin cirrosis, el tratamiento se debe administrar durante al menos 6-12 meses después de que se confirme la seroconversión de HBe (pérdida del AgHBe y del ADN del VHB con detección de anti-HBe) o hasta la seroconversión de HBs o hasta que haya pérdida de eficacia (ver sección 4.4). Se recomienda la reevaluación periódica después de la interrupción del tratamiento para detectar una recaída virológica.

- En pacientes AgHBe negativo sin cirrosis, el tratamiento se debe administrar al menos hasta la seroconversión del HBs o hasta que haya evidencia de pérdida de eficacia. Cuando el tratamiento se prolongue durante más de 2 años, se recomienda una reevaluación periódica para confirmar que continuar con la terapia seleccionada es adecuado para el paciente.

Dosis omitida
Si se omite una dosis y han transcurrido menos de 18 horas desde la hora habitual de administración, el paciente debe tomar este medicamento lo antes posible y luego reanudar su pauta habitual de administración. Si se omite una dosis y han transcurrido más de 18 horas desde la hora habitual de administración, el paciente no debe tomar la dosis omitida sino simplemente reanudar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar el tratamiento, debe tomar otro comprimido. Si el paciente vomita más de 1 hora después de tomar el tratamiento, no es necesario que tome otro comprimido.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se requiere ajustar la dosis de este medicamento en pacientes de 65 años de edad y mayores (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
No se requiere ajustar la dosis de este medicamento en adultos o adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con aclaramiento de creatinina estimado (ClCr) ≥ 15 ml/min o en pacientes con ClCr < 15 ml/min que estén recibiendo hemodiálisis.

En los días de hemodiálisis, este medicamento se debe administrar tras completar el tratamiento de hemodiálisis (ver sección 5.2).

No pueden darse recomendaciones de dosis para pacientes con ClCr < 15 ml/min que no estén recibiendo hemodiálisis (ver sección 4.4).

No se dispone de datos para hacer recomendaciones de dosis en niños menores de 12 años de edad y de menos de 35 kg de peso corporal con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática
No se requiere ajustar la dosis de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Vemlidy en niños menores de 6 años de edad o que pesen < 25 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral. Vemlidy comprimidos recubiertos con película se debe tomar con alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Transmisión del virus de la hepatitis B (VHB)

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

Pacientes con enfermedad hepática descompensada

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir alafenamida en pacientes infectados por el VHB con enfermedad hepática descompensada y que tienen un índice de Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9 (es decir, de clase C). Estos pacientes pueden tener un riesgo mayor de experimentar reacciones adversas hepáticas o renales graves. Por lo tanto, los parámetros hepatobiliares y renales se deben monitorizar estrechamente en esta población de pacientes (ver sección 5.2).

Exacerbaciones de la hepatitis

Brotes durante el tratamiento
Las exacerbaciones espontáneas de la HBC son relativamente frecuentes y se caracterizan por aumentos transitorios de la alanina-aminotransferasa (ALT) sérica. Tras el inicio del tratamiento antiviral los niveles séricos de ALT sérica pueden aumentar en algunos pacientes. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos incrementos en la ALT sérica generalmente no van acompañados de un aumento en las concentraciones de bilirrubina sérica ni descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras la exacerbación de la hepatitis, y por tanto se deben monitorizar cuidadosamente durante el tratamiento.

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

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

Insuficiencia renal

Pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min
El uso de tenofovir alafenamida una vez al día en pacientes con ClCr ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min está basado en los datos de la semana 96 sobre la eficacia y la seguridad del cambio de otro tratamiento antiviral a tenofovir alafenamida en un estudio clínico abierto en pacientes con infección por el VHB con supresión virológica (ver las secciones 4.8 y 5.1). Existen datos muy limitados sobre la seguridad y la eficacia de tenofovir alafenamida en pacientes infectados por el VHB con ClCr < 15 ml/min que estén recibiendo hemodiálisis de forma crónica (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con ClCr < 15 ml/min que no estén recibiendo hemodiálisis (ver sección 4.2).

Nefrotoxicidad

Se han notificado casos de insuficiencia renal durante la poscomercialización, incluyendo fallo renal agudo y tubulopatía renal proximal, con productos que contienen tenofovir alafenamida. No se puede descartar un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debido a la administración de tenofovir alafenamida (ver sección 5.3).

Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con este tratamiento, o al iniciarlo, y que también se controle durante el tratamiento en todos los pacientes según sea clínicamente apropiado. Se debe considerar suspender el tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollan disminuciones clínicamente significativas de la función renal o signos de tubulopatía renal proximal.

Pacientes coinfectados por el VHB y el virus de la hepatitis C o D

No existen datos sobre la seguridad y eficacia de tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC) o D (VHD). Se deben seguir las recomendaciones acerca de la administración concomitante para el tratamiento del VHC (ver sección 4.5).

Coinfección por el VHB y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

A todos los pacientes infectados por el VHB cuyo estado de infección por VIH-1 sea desconocido se les debe ofrecer la posibilidad de que les realicen un análisis de anticuerpos de VIH antes de iniciar el tratamiento con este medicamento. En pacientes coinfectados por el VHB y VIH, se debe administrar Vemlidy de forma conjunta con otros medicamentos antirretrovirales para garantizar que el paciente recibe una pauta adecuada para el tratamiento del VIH (ver sección 4.5).

Administración concomitante con otros medicamentos

No se debe administrar este medicamento de forma conjunta con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilo o adefovir dipivoxilo.

No se recomienda la administración concomitante de este tratamiento con ciertos anticonvulsivos (por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicobacterianos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina y rifapentina) o hierba de San Juan, los cuales son inductores de la glicoproteína P (P-gp) y pueden reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.

La administración concomitante de este tratamiento con inhibidores potentes de la P-gp (por ejemplo, itraconazol y ketoconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida. No se recomienda la administración concomitante.

Población pediátrica

Se han notificado reducciones de la densidad mineral ósea (DMO ≥ 4 %) en la columna lumbar y en el resto del cuerpo en algunos pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores que pesaban al menos 25 kg y que recibieron tenofovir alafenamida durante 48 semanas (ver las secciones 4.8 y 5.1). Los efectos a largo plazo en los cambios de la DMO sobre el hueso en crecimiento, incluido el riesgo de

fractura, son inciertos. Se recomienda un enfoque multidisciplinar para decidir el seguimiento adecuado durante el tratamiento.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

No se debe administrar este medicamento de forma conjunta con medicamentos que contengan tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida o adefovir dipivoxilo.

Medicamentos que pueden afectar a tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la P-gp y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Se espera que los medicamentos inductores de la P-gp (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) reduzcan las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede ocasionar una pérdida del efecto terapéutico de Vemlidy. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con tenofovir alafenamida.

La administración concomitante de tenofovir alafenamida con medicamentos que inhiban la P-gp y la BCRP puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida. No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la P-gp con tenofovir alafenamida.

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

Efecto de tenofovir alafenamida sobre otros medicamentos

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vitro*. No es un inhibidor ni un inductor de la CYP3A *in vivo*.

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

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

Tabla 1. Interacciones entre Vemlidy y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones del medicamento.[a,b] Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, $C_{máx.}$, $C_{mín.}$**	**Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy**
ANTICONVULSIVOS		
Carbamazepina (300 mg por vía oral, d.v.d.) Tenofovir alafenamida[c] (25 mg por vía oral, d.u.)	*Tenofovir alafenamida* ↓ $C_{máx.}$ 0,43 (0,36; 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51) *Tenofovir* ↓ $C_{máx.}$ 0,70 (0,65; 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74; 0,81)	No se recomienda la administración concomitante.
Oxcarbazepina Fenobarbital	Interacción no estudiada. *Prevista:* ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
Fenitoína	Interacción no estudiada. *Prevista:* ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
Midazolam[d] (2,5 mg por vía oral, d.u.) Tenofovir alafenamida[c] (25 mg por vía oral, u.v.d.)	*Midazolam* ↔ $C_{máx.}$ 1,02 (0,92; 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04; 1,23)	No se requiere ajustar la dosis de midazolam (administrado por vía oral o intravenosa).
Midazolam[d] (1 mg por vía intravenosa, d.u.) Tenofovir alafenamida[c] (25 mg por vía oral, u.v.d.)	*Midazolam* ↔ $C_{máx.}$ 0,99 (0,89; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04; 1,14)	
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg por vía oral, d.u.) Tenofovir alafenamida[e] (10 mg por vía oral, u.v.d.)	*Tenofovir alafenamida* ↔ $C_{máx.}$ 1,00 (0,86; 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89; 1,03) *Tenofovir* ↔ $C_{máx.}$ 1,10 (1,00; 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00; 1,04) ↔ $C_{mín.}$ 1,01 (0,99; 1,03)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de sertralina.
Sertralina (50 mg por vía oral, d.u.) Tenofovir alafenamida[e] (10 mg por vía oral, u.v.d.)	*Sertralina* ↔ $C_{máx.}$ 1,14 (0,94; 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	
ANTIFÚNGICOS		
Itraconazol Ketoconazol	Interacción no estudiada. *Prevista:* ↑ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina Rifapentina	Interacción no estudiada. *Prevista:* ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones del medicamento.[a,b]** **Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, $C_{máx.}$, $C_{mín.}$**	**Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy**
Rifabutina	Interacción no estudiada. *Prevista:* ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VHC		
Sofosbuvir (400 mg por vía oral, u.v.d.)	Interacción no estudiada. *Prevista:* ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de sofosbuvir.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida[f] (25 mg por vía oral, u.v.d.)	*Ledipasvir* ↔ $C_{máx.}$ 1,01 (0,97; 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,06) ↔ $C_{mín.}$ 1,02 (0,98; 1,07) *Sofosbuvir* ↔ $C_{máx.}$ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) *GS-331007*[g] ↔ $C_{máx.}$ 1,08 (1,05; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06; 1,10) ↔ $C_{mín.}$ 1,10 (1,07; 1,12) *Tenofovir alafenamida* ↔ $C_{máx.}$ 1,03 (0,94; 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40) *Tenofovir* ↑ $C_{máx.}$ 1,62 (1,56; 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69; 1,81) ↑ C_{min} 1,85 (1,78; 1,92)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de ledipasvir/sofosbuvir.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.)	Interacción no estudiada. *Prevista:* ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofovir alafenamida	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de sofosbuvir/velpatasvir.

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones del medicamento.[a,b] Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, $C_{máx.}$, $C_{mín.}$**	**Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy**
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg[i] por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida[f] (25 mg por vía oral, u.v.d.)	*Sofosbuvir* ↔ $C_{máx}$ 0,95 (0,86; 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06) *GS-331007*[g] ↔ $C_{máx}$ 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01; 1,06) *Velpatasvir* ↔ $C_{máx}$ 1,05 (0,96; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,07) ↔ $C_{mín}$ 1,01 (0,95; 1,09) *Voxilaprevir* ↔ $C_{máx}$ 0,96 (0,84; 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84; 1,05) ↔ $C_{mín}$ 1,02 (0,92; 1,12) *Tenofovir alafenamida* ↑ $C_{máx}$ 1,32 (1,17; 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43; 1,61)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA PROTEASA		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida[c] (10 mg por vía oral, u.v.d.)	*Tenofovir alafenamida* ↑ $C_{máx.}$ 1,80 (1,48; 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98) *Tenofovir* ↑ $C_{máx.}$ 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29; 3,67) ↑ $C_{mín}$ 3,73 (3,54; 3,93) *Atazanavir* ↔ $C_{máx.}$ 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,11) ↔ $C_{mín.}$ 1,18 (1,06; 1,31) *Cobicistat* ↔ $C_{máx.}$ 0,96 (0,92; 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00; 1,09) ↑ $C_{mín}$ 1,35 (1,21; 1,51)	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones del medicamento.[a,b] Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, $C_{máx.}$, $C_{mín.}$**	**Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy**
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida[c] (10 mg por vía oral, d.u.)	*Tenofovir alafenamida* ↑ $C_{máx.}$ 1,77 (1,28; 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35) *Tenofovir* ↑ $C_{máx.}$ 2,12 (1,86; 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20) *Atazanavir* ↔ $C_{máx.}$ 0,98 (0,89; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96; 1,01) ↔ $C_{mín.}$ 1,00 (0,96; 1,04)	No se recomienda la administración concomitante.
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida[c] (25 mg por vía oral, u.v.d.)	*Tenofovir alafenamida* ↔ $C_{máx.}$ 0,93 (0,72; 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,19) *Tenofovir* ↑ $C_{máx.}$ 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02; 3,47) ↑ $C_{mín}$ 3,21 (2,90; 3,54) *Darunavir* ↔ $C_{máx.}$ 1,02 (0,96; 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92; 1,07) ↔ $C_{mín.}$ 0,97 (0,82; 1,15) *Cobicistat* ↔ $C_{máx.}$ 1,06 (1,00; 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03; 1,15) ↔ $C_{mín.}$ 1,11 (0,98; 1,25)	No se recomienda la administración concomitante.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida[c] (10 mg por vía oral, d.u.)	*Tenofovir alafenamida* ↑ $C_{máx.}$ 1,42 (0,96; 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84; 1,35) *Tenofovir* ↑ $C_{máx.}$ 2,42 (1,98; 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54; 2,72) *Darunavir* ↔ $C_{máx.}$ 0,99 (0,91; 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ $C_{mín.}$ 1,13 (0,95; 1,34)	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones del medicamento.[a,b] Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, $C_{máx.}$, $C_{mín.}$**	**Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy**
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida[c] (10 mg por vía oral, d.u.)	*Tenofovir alafenamida* ↑ $C_{máx.}$ 2,19 (1,72; 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17; 1,85) *Tenofovir* ↑ $C_{máx.}$ 3,75 (3,19; 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50; 4,96) *Lopinavir* ↔ $C_{máx.}$ 1,00 (0,95; 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92; 1,09) ↔ $C_{mín.}$ 0,98 (0,85; 1,12)	No se recomienda la administración concomitante.
Tipranavir/ritonavir	Interacción no estudiada. *Esperado:* ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA INTEGRASA		
Dolutegravir (50 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida[c] (10 mg por vía oral, d.u.)	*Tenofovir alafenamida* ↑ $C_{máx.}$ 1,24 (0,88; 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96; 1,48) *Tenofovir* ↔ $C_{máx.}$ 1,10 (0,96; 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06; 1,47) *Dolutegravir* ↔ $C_{máx.}$ 1,15 (1,04; 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08) ↔ $C_{mín.}$ 1,05 (0,97; 1,13)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de dolutegravir.
Raltegravir	Interacción no estudiada. *Prevista:* ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Raltegravir	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de raltegravir.
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS		
Efavirenz (600 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida[h] (40 mg por vía oral, u.v.d.)	*Tenofovir alafenamida* ↓ $C_{máx.}$ 0,78 (0,58; 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72; 1,02) *Tenofovir* ↓ $C_{máx.}$ 0,75 (0,67; 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73; 0,87) ↔ $C_{mín.}$ 0,82 (0,75; 0,89) *Prevista:* ↔ Efavirenz	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de efavirenz.
Nevirapina	Interacción no estudiada. *Prevista:* ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Nevirapina	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de nevirapina.

Medicamento por áreas terapéuticas	**Efectos sobre las concentraciones del medicamento.[a,b] Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, $C_{máx.}$, $C_{mín.}$**	**Recomendación relativa a la administración concomitante con Vemlidy**
Rilpivirina (25 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida (25 mg por vía oral, u.v.d.)	*Tenofovir alafenamida* ↔ $C_{máx.}$ 1,01 (0,84; 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09) *Tenofovir* ↔ $C_{máx.}$ 1,13 (1,02; 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,14) ↔ $C_{mín.}$ 1,18 (1,13; 1,23) *Rilpivirina* ↔ $C_{máx.}$ 0,93 (0,87; 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ $C_{mín.}$ 1,13 (1,04; 1,23)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de rilpivirina.
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DEL CCR5		
Maraviroc	Interacción no estudiada. *Prevista:* ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Maraviroc	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de maraviroc.
COMPLEMENTOS FITOTERAPÉUTICOS		
Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)*	Interacción no estudiada. *Prevista:* ↓ Tenofovir alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg por vía oral, u.v.d.) Etinilestradiol (0,025 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida[c] (25 mg por vía oral, u.v.d.)	*Norelgestromina* ↔ $C_{máx.}$ 1,17 (1,07; 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07; 1,17) ↔ $C_{mín.}$ 1,16 (1,08; 1,24) *Norgestrel* ↔ $C_{máx.}$ 1,10 (1,02; 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01; 1,18) ↔ $C_{mín.}$ 1,11 (1,03; 1,20) *Etinilestradiol* ↔ $C_{máx.}$ 1,22 (1,15; 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,16) ↔ $C_{mín.}$ 1,02 (0,93; 1,12)	No se requiere ajustar la dosis de Vemlidy ni de norgestimato/etinilestradiol.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existe un número moderado de datos sobre mujeres embarazadas expuestas a tenofovir alafenamida (entre 300-1000 resultados de embarazos) que no indican malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

En casos necesarios, se puede considerar el uso de tenofovir alafenamida durante el embarazo.

Lactancia

Según los datos publicados, tenofovir alafenamida y tenofovir se excretan en la leche materna a concentraciones bajas en las mujeres a las que se administra tenofovir alafenamida. No hay datos suficientes sobre los efectos de tenofovir en recién nacidos/niños lactantes.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños lactantes; por lo tanto, tenofovir alafenamida no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Vemlidy puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes que se ha notificado mareo durante el tratamiento con tenofovir alafenamida.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos de estudios clínicos y datos poscomercialización. En los datos de seguridad agrupados de 2 estudios fase 3 controlados (GS-US-320-0108 y GS-US-320-0110; «*Estudio 108*» y «*Estudio 110*», respectivamente), las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en el análisis de la semana 96 fueron cefalea (12 %), náuseas (6 %) y fatiga (6 %). Después de la semana 96, los pacientes permanecieron en su tratamiento ciego original hasta la semana 144 o bien recibieron tratamiento abierto con tenofovir alafenamida.

El perfil de seguridad de tenofovir alafenamida fue similar en pacientes con supresión virológica que cambiaron de tenofovir disoproxilo a tenofovir alafenamida en el *Estudio 108, Estudio 110* y en un estudio de fase 3 controlado, GS-US-320-4018, *(«Estudio 4018»).* Se observaron cambios en los análisis lipídicos en estos estudios después del cambio de tenofovir disoproxilo (ver sección 5.1).

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con tenofovir alafenamida en pacientes con HBC (Tabla 2). Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, según el análisis de la semana 96. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) o poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100).

Tabla 2: Reacciones adversas identificadas con tenofovir alafenamida

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

1 Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia poscomercialización de medicamentos que contenían tenofovir alafenamida.

En el estudio abierto de fase 2 (GS-US-320-4035; *"Estudio 4035")* para evaluar la eficacia y la seguridad de cambiar de otro tratamiento antiviral a tenofovir alafenamida en pacientes con infección por el VHB con supresión virológica, se observaron pequeños aumentos de la mediana del colesterol total, de la lipoproteína de baja densidad (LDL) directa, de la lipoproteína de alta densidad (HDL) y de los triglicéridos en ayunas desde el inicio hasta la semana 96 en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (Parte A Cohorte 1) y en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Parte B), consistentes con los cambios observados en los *estudios 108 y 110*. Se observaron pequeñas disminuciones de la mediana del colesterol total, LDL y triglicéridos en pacientes con NT que recibían hemodiálisis en Parte A Cohorte 2, mientras que se observaron pequeños aumentos de la mediana del HDL desde el inicio hasta la semana 96. La mediana del cambio (Q1, Q3) desde el inicio hasta la semana 96 en la proporción de colesterol total frente a HDL fue 0,1 (-0,4, 0,4) en el grupo de insuficiencia renal moderada o grave, y -0,4 (-0,8, -0,1) en pacientes con NT que recibían hemodiálisis y 0,1 (-0,2, 0,4) en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Parámetros metabólicos
El peso corporal y las concentraciones de lípidos y glucosa en sangre pueden aumentar durante el tratamiento.

Poblaciones especiales

En el *estudio 4035* en pacientes con supresión virológica con insuficiencia renal de moderada a grave (TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault de 15 a 59 ml/min; parte A, cohorte 1, N = 78), nefropatía terminal (NT) (TFGe < 15 ml/min) que recibían hemodiálisis (parte A, cohorte 2, N = 15) y/o

insuficiencia hepática de moderada a grave (Clase B o C de Child-Pugh en la selección o histórico; parte B, N = 31) que cambiaron de otro tratamiento antiviral a tenofovir alafenamida, no se identificaron reacciones adversas adicionales a tenofovir alafenamida hasta la semana 96.

Poblacion pediátrica

Se evaluó la seguridad de tenofovir alafenamida en 88 pacientes pediátricos infectados por el VHB, sin tratamiento previo y con tratamiento previo, con edades comprendidas entre los 12 y < 18 años y que pesaban ≥ 35 kg (grupo tenofovir alafenamida N = 47, grupo placebo N = 23) y entre los 6 y < 12 años y que pesaban ≥ 25 kg (grupo tenofovir alafenamida N = 12, grupo placebo N = 6) hasta la semana 24 en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, GS-US-320-1092 *(«Estudio 1092»)*. Tras la fase doble ciego, se cambió a los pacientes a tenofovir alafenamida abierto en la semana 24. El perfil de seguridad de tenofovir alafenamida en pacientes pediátricos fue comparable al de los adultos. Se han notificado reducciones de la densidad mineral ósea (DMO ≥ 4 %) de la columna lumbar y en el resto del cuerpo en algunos pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores que pesaban al menos 25 kg y que recibieron tenofovir alafenamida durante un máximo de 48 semanas (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 4.8).

El tratamiento de la sobredosis de tenofovir alafenamida consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente.

Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54 %. Se desconoce si tenofovir puede eliminarse mediante diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Tenofovir alafenamida es un profármaco fosfonamidato de tenofovir (análogo de 2'desoxiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamida entra en los hepatocitos primarios por difusión pasiva y mediante los transportadores de captación hepática OATP1B1 y OATP1B3. Tenofovir alafenamida se hidroliza primeramente para formar tenofovir por la carboxilesterasa 1 en los hepatocitos primarios. El tenofovir intracelular se fosforila posteriormente al metabolito farmacológicamente activo, tenofovir difosfato.

Tenofovir difosfato inhibe la replicación del VHB mediante su incorporación al ADN viral por la transcriptasa inversa del VHB, lo que produce la terminación de la cadena de ADN.

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

Actividad antiviral

La actividad antiviral de tenofovir alafenamida se evaluó en células HepG2 frente a un panel de VHB procedentes de aislados clínicos que representaban los genotipos A-H. Los valores de CE_{50} (concentración efectiva 50 %) para tenofovir alafenamida oscilaron entre 34,7 y 134,4 nM, con una media global de CE_{50} de 86,6 nM. La CC_{50} (concentración de citotoxicidad 50 %) en células HepG2 fue > 44.400 nM.

Resistencia

En pacientes que recibían tenofovir alafenamida, se realizó un análisis de secuenciación de cepas de VHB en las dos muestras, la del inicio y la muestra durante el tratamiento, en los pacientes que o bien presentaron un rebrote virológico (2 visitas consecutivas con ADN de VHB ≥ 69 UI/ml después de haber sido < 69 UI/ml, o un incremento superior o igual a 1,0 log_{10} ADN de VHB desde la cifra mínima), o pacientes con ADN de VHB ≥ 69 UI/ml en la semana 48 o la semana 96 o en el momento de discontinuación prematura en la semana 24 o tras esta.

En un análisis agrupado de pacientes que recibían tenofovir alafenamida en el *Estudio 108* y el *Estudio 110* la semana 48 (N = 20) y la semana 96 (N = 72) no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas a resistencia a tenofovir alafenamida en estas muestras (análisis genotípicos y fenotípicos).

En pacientes con supresión virológica que recibían tenofovir alafenamida tras el cambio del tratamiento con tenofovir disoproxilo en el *Estudio 4018*, durante 96 semanas de tratamiento con tenofovir alafenamida, un paciente en el grupo tenofovir alafenamida-tenofovir alafenamida experimentó un brote virológico puntual (una visita con ADN del VHB ≥ 69 UI/ml) y un paciente en el grupo tenofovir disoproxilo-tenofovir alafenamida experimentó un rebrote virológico. No se detectaron sustituciones de aminoácidos del VHB asociadas a resistencia a tenofovir alafenamida o tenofovir disoproxilo durante 96 semanas de tratamiento.

En el *Estudio 1092* pediátrico, 30 pacientes con edades comprendidas entre los 12 y < 18 años y 9 pacientes con edades comprendidas entre los 6 y < 12 años que recibían tenofovir alafenamida cumplieron los requisitos para someterse a un análisis de resistencia en la semana 24. No se detectaron sustituciones de aminoácidos del VHB asociadas a resistencia a tenofovir alafenamida durante las 24 semanas de tratamiento. En la semana 48, 31 pacientes con edades comprendidas entre los 12 y < 18 años y 12 pacientes con edades comprendidas entre los 6 y < 12 años cumplieron los requisitos para un análisis de resistencia (tanto el grupo tenofovir alafenamida como el grupo placebo pasaron al grupo tenofovir alafenamida en la semana 24). No se detectaron sustituciones de aminoácidos del VHB asociadas a resistencia a tenofovir alafenamida durante las 48 semanas de tratamiento.

Resistencia cruzada
La actividad antiviral de tenofovir alafenamida se evaluó frente a un panel de cepas aisladas de VHB que contienen mutaciones frente a inhibidor nucleos(t)ídico de la transcriptasa inversa en cultivos de células

HepG2. Las cepas de VHB que expresaban las mutaciones rtV173L, rtL180M y rtM204V/I, asociadas con resistencia a la lamivudina, siguieron siendo sensibles a tenofovir alafenamida (cambio < 2 veces en CE_{50}). Las cepas de VHB que expresaban las mutaciones rtL180M, rtM204V más rtT184G, rtS202G o rtM250V, asociadas con resistencia a entecavir, siguieron siendo sensibles a tenofovir alafenamida. Las cepas de VHB que expresaban las mutaciones de resistencia rtA181T, rtA181V o rtN236T asociadas a adefovir, siguieron siendo sensibles a tenofovir alafenamida; sin embargo, la cepa de VHB que expresaba rtA181V más rtN236T mostró una sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida (cambio de 3,7 veces en CE_{50}). No se conoce la relevancia clínica de estas mutaciones.

Datos clínicos

La eficacia y seguridad de tenofovir alafenamida en pacientes con HBC se basan en datos de 48 y 96 semanas de dos estudios aleatorizados, con doble ciego, controlados con tratamiento activo, el *Estudio 108* y el *Estudio 110*. La seguridad de tenofovir alafenamida también está respaldada por los datos agrupados de los pacientes de los estudios *108* y *110* que permanecieron con tratamiento ciego desde la semana 96 hasta la semana 144 y adicionalmente de los pacientes de la fase abierta de los estudios *108* y *110* desde la semana 96 hasta la semana 144 (N = 360 permanecieron con tenofovir alafenamida; N = 80 cambiaron de tenofovir disoproxilo a tenofovir alafenamida en la semana 96).

En el *Estudio 108*, se aleatorizaron pacientes AgHBe negativo con y sin tratamiento previo y con la función hepática compensada, en una proporción de 2:1, para recibir tenofovir alafenamida (25 mg; N = 285) una vez al día o bien tenofovir disoproxilo (245 mg; N = 140) una vez al día. La media de edad fue de 46 años, el 61 % eran hombres, el 72 % eran asiáticos, el 25 % eran de raza blanca y el 2 % (8 pacientes) eran negros, un 24 %, 38 % y 31 % tenían genotipo B, C y D del VHB, respectivamente. Un 21 % había recibido tratamiento previo (tratamiento previo con antivirales orales, incluyendo entecavir (N = 41), lamivudina (N = 42), tenofovir disoproxilo (N = 21) u otros (N = 18)). En el inicio, la media de ADN del VHB en plasma era de 5,8 log_{10} UI/ml, la media de ALT sérico era de 94 U/l y un 9 % de los pacientes tenían antecedentes de cirrosis.

En el *Estudio 110*, se aleatorizó a pacientes AgHBe positivo con y sin tratamiento previo y con la función hepática compensada, en una proporción de 2:1, para recibir tenofovir alafenamida (25 mg; N = 581) una vez al día o bien tenofovir disoproxilo (245 mg; N = 292) una vez al día. La media de edad fue de 38 años, el 64 % eran hombres, el 82 % eran asiáticos, el 17 % eran de raza blanca y < 1 % (5 pacientes) eran negros. Un 17 %, 52 % y 23 % tenían genotipo B, C y D del VHB, respectivamente. Un 26 % había recibido tratamiento previo (tratamiento previo con fármacos antivirales orales, incluyendo adefovir (N = 42), entecavir (N = 117), lamivudina (N = 84), telbivudina (N = 25), tenofovir disoproxilo (N = 70) u otros (N = 17)). En el inicio, la media de ADN del VHB en plasma era de 7,6 log_{10} UI/ml, la media de ALT sérico era de 120 U/l y un 7 % de los pacientes tenían antecedentes de cirrosis.

La variable primaria de la eficacia en ambos estudios fue la proporción de pacientes con concentraciones plasmáticas de ADN del VHB inferiores a 29 UI/ml en la semana 48. Tenofovir alafenamida cumplió el criterio de no inferioridad al alcanzar un ADN del VHB inferior a 29 UI/ml comparado con tenofovir disoproxilo. Los resultados de tratamiento del *Estudio 108* y del *Estudio 110* hasta la semana 48 están representados en la Tabla 3 y en la Tabla 4.

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

	***Estudio 108* (AgHBe negativo)**		***Estudio 110* (AgHBe positivo)**	
	TAF (N = 285)	**TDF** (N = 140)	**TAF** (N = 581)	**TDF** (N = 292)
ADN del VHB < 29 UI/ml	94 %	93 %	64 %	67 %

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

N/A = no aplicable.
TDF = tenofovir disoproxilo.
TAF = tenofovir alafenamida
a Ausente = análisis fallido.
b Ajustado por categorías de ADN del VHB basal en plasma y estratos de estado del tratamiento antiviral oral.
c Los pacientes sin tratamiento previo recibieron < 12 semanas de tratamiento antiviral oral con cualquier análogo de nucleósidos o nucleótidos, entre ellos tenofovir disoproxilo o tenofovir alafenamida.
d Incluye a pacientes que suspendieron el tratamiento por razones distintas de un acontecimiento adverso (AA) (acontecimiento adverso), muerte o falta o pérdida de eficacia, por ejemplo, retirada del consentimiento, pérdidas de seguimiento, etc.

Tabla 4. Parámetros de eficacia adicionales en la semana 48[a]

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

N/A = no aplicable.
TDF = tenofovir disoproxilo.
TAF = tenofovir alafenamida
a Ausente = análisis fallido.
b La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima del límite superior de la normalidad (LSN) del intervalo del laboratorio central en el inicio. Los LSN del laboratorio central para la ALT son los siguientes: ≤ 43 U/l para hombres de 18 a < 69 años de edad y ≤ 35 U/l para hombres ≥ 69 años de edad; ≤ 34 U/l para mujeres de 18 a < 69 años de edad y ≤ 32 U/l para mujeres ≥ 69 años de edad.

c La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima del criterio de 2016 de LSN de la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) (> 30 U/l en hombres y > 19 U/l en mujeres) en el inicio.
d La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes con antígeno (AgHBe) positivo y anticuerpos negativos (AbHBe) o ausentes en el inicio.

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

Tabla 5. ADN del VHB y parámetros adicionales de eficacia en la semana 96[a]

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

N/A = no aplicable.
TDF = tenofovir disoproxilo.
TAF = tenofovir alafenamida
a Ausente = análisis fallido.
b Los pacientes sin tratamiento previo recibieron < 12 semanas de tratamiento antiviral oral con cualquier análogo de nucleósidos o nucleótidos, incluyendo tenofovir disoproxiloo tenofovir alafenamida.
c La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT LSN del intervalo del laboratorio central en el inicio. Los LSN del laboratorio central para la ALT son los siguientes: ≤ 43 U/l para hombres de 18 a < 69 años y ≤ 35 U/l para hombres ≥ 69 años; ≤ 34 U/l para mujeres de 18 a < 69 años y ≤ 32 U/l para mujeres ≥ 69 años.
d La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima del criterio de 2016 de LSN de la AASLD (> 30 U/l en hombres y > 19 U/l en mujeres) en el inicio.
e La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes con antígeno (AgHBe) positivo y anticuerpos (AbHBe) negativos o ausentes en el inicio.

Cambios en las medidas de la densidad mineral ósea en el Estudio 108 y el Estudio 110
En ambos estudios, tenofovir alafenamida se asoció con menores disminuciones porcentuales medias en la DMO (determinada por análisis de absorciometría de rayos x de energía dual [DEXA] de la cadera y de la columna lumbar) que con tenofovir disoproxilo tras 96 semanas de tratamiento.

En los pacientes que permanecieron con tratamiento ciego más allá de la semana 96 el cambio porcentual medio en la DMO en cada grupo en la semana 144 fue similar al de la semana 96. En la fase abierta de ambos estudios, el cambio porcentual medio en la DMO desde la semana 96 hasta la semana 144 en los pacientes que permanecieron con tenofovir alafenamida fue del +0,4 % en la columna lumbar y del -0,3 % en la cadera total, en comparación con el +2,0 % en la columna lumbar y el +0,9 % en la cadera total en aquellos que cambiaron de tenofovir disoproxilo a tenofovir alafenamida en la semana 96.

Cambios en las medidas de la función renal en el Estudio 108 y el Estudio 110
En ambos estudios, tenofovir alafenamida se asoció con cambios menores en los parámetros de seguridad renal (menor descenso de la mediana de la ClCr estimada mediante crockroft-Gault y menor aumento de la mediana de la tasa en orina de la proteína de unión al retinol frente a la creatinina, y de la tasa en orina de la beta 2 microglobulina frente a la creatinina) que con tenofovir disoproxilo tras 96 semanas de tratamiento (ver también la sección 4.4).

En los pacientes que permanecieron con tratamiento ciego más allá de la semana 96 en los estudios *108* y *110*, los cambios con respecto al inicio en los valores de los parámetros analíticos renales en cada grupo en la semana 144 fueron similares a los de la semana 96. En la fase abierta de los estudios *108* y *110*, el cambio medio (DE) en la creatinina sérica desde la semana 96 hasta la 144 fue de +0,002 (0,0924) mg/dl en aquellos que permanecieron con tenofovir alafenamida, en comparación con -0,018 (0,0691) mg/dl en aquellos que cambiaron de tenofovir disoproxilo a tenofovir alafenamida en la semana 96. En la fase abierta, la mediana de cambio en la FGe desde la semana 96 hasta la semana 144 fue de -1,2 ml/minuto en los pacientes que permanecieron con tenofovir alafenamida, en comparación con +4,2 ml/minuto en los pacientes que cambiaron de tenofovir disoproxilo a tenofovir alafenamida en la semana 96.

Cambios en los análisis lipídicos de laboratorio en el Estudio 108 y el Estudio 110
En un análisis agrupado de los *Estudios 108 y 110*, se observaron cambios en la mediana de los parámetros lipídicos en ayunas desde el inicio del estudio hasta la semana 96 en ambos grupos de tratamiento. Para los pacientes que cambiaron a tenofovir alafenamida no ciego en la semana 96, los cambios desde el inicio del doble ciego para los pacientes asignados al azar inicialmente a tenofovir alafenamida y tenofovir disoproxilo en la semana 96 y la semana 144 en el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, y proporción de colesterol total frente a HDL se muestran en la Tabla 6. En la semana 96, el final de la fase doble ciego, se observaron disminuciones en la mediana del colesterol total y HDL en ayunas, y aumentos en la mediana del LDL directo y de los triglicéridos en ayunas en el grupo de tenofovir alafenamida, mientras que el grupo de tenofovir disoproxilo mostró disminuciones de la mediana en todos los parámetros.

En la fase abierta de los *Estudios 108* y *110*, en la que los pacientes cambiaron a tenofovir alafenamida en tratamiento abierto en la semana 96, los parámetros lipídicos en la semana 144 en pacientes que permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida fueron similares a los de la semana 96, mientras que se observaron aumentos en la mediana del colesterol total, LDL directo, HDL y triglicéridos en ayunas en pacientes que cambiaron de tenofovir disoproxilo a tenofovir alafenamida en la semana 96. En la fase abierta, la mediana (Q1, Q3) del cambio desde la semana 96 hasta la semana 144 en la proporción de colesterol total frente a HDL fue 0,0 (-0,2, 0,4) en pacientes que permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida y 0,2 (-0,2, 0,6) en pacientes que cambiaron de tenofovir disoproxilo a tenofovir alafenamida en la semana 96.

Tabla 6. Cambios en la mediana desde el inicio del doble ciego en los análisis lipídicos de laboratorio en las semanas 96 y 144 para los pacientes que cambiaron a tenofovir alafenamida no ciego en la semana 96

	TAF-TAF (N = 360)		
	Inicio doble ciego	**Semana 96**	**Semana 144**
	Mediana (Q1, Q3) (mg/dl)	Mediana del cambio (Q1, Q3) (mg/dl)	Mediana del cambio (Q1, Q3) (mg/dl)
Colesterol total (en ayunas)	185 (166, 210)	0 (-18, 17)	0 (-16, 18)

Colesterol HDL (en ayunas)	59 (49, 72)	-5 (-12, 1)[a]	-5 (-12, 2)[b]
Colesterol LDL (en ayunas)	113 (95, 137)	6 (-8, 21)[a]	8 (-6, 24)[b]
Triglicéridos (en ayunas)	87 (67, 122)	8 (-12, 28)[a]	11 (-11, 40)[b]
Proporción colesterol total frente a 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)		
	Inicio del doble ciego	**Semana 96**	**Semana 144**
	Mediana (Q1, Q3) (mg/dl)	Mediana del cambio (Q1, Q3) (mg/dl)	Mediana del cambio (Q1, Q3) (mg/dl)
Colesterol total (en ayunas)	189 (163, 215)	-23 (-40, -1)[a]	1 (-17, 20)
Colesterol HDL (en ayunas)	61 (49, 72)	-12 (-19, -3)[a]	-8 (-15, -1)[b]
Colesterol LDL (en ayunas)	120 (95, 140)	-7 (-25, 8)[a]	9 (-5, 26)[b]
Triglicéridos (en ayunas)	89 (69, 114)	-11 (-31, 11)[a]	14 (-10, 43)[b]
Proporción colesterol total frente a 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 disoproxilo

a. Se calculó el valor de p para el cambio desde el inicio del doble ciego en la semana 96, a partir de la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon y fue estadísticamente significativo. ($p < 0,001$).
b. Se calculó el valor de p para el cambio desde el inicio del doble ciego en la semana 144, a partir de la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon y fue estadísticamente significativo. ($p < 0,001$).

Pacientes adultos con supresión virológica en el Estudio 4018
La eficacia y la seguridad de tenofovir alafenamida en adultos con supresión virológica con hepatitis B crónica se basan en datos de 48 semanas de un estudio aleatorizado, doble ciego y con control activo, el *Estudio 4018* (N = 243 en tratamiento con tenofovir alafenamida; N = 245 en tratamiento con tenofovir disoproxilo), incluidos los datos de los pacientes que participaron en la fase abierta del *Estudio 4018* desde la semana 48 hasta la semana 96 (N = 235 permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida [TAF-TAF]; N = 237 cambiaron de tenofovir disoproxilo a tenofovir alafenamida en la semana 48 [TDF-TAF]).

En el *Estudio 4018* se incluyeron adultos con supresión virológica con hepatitis B crónica (N = 488) que se habían mantenido previamente en tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxilo una vez al día durante al menos 12 meses, con ADN del VHB < límite inferior de cuantificación (LLOQ) mediante un análisis de laboratorio local durante al menos 12 semanas antes de la selección, y ADN del VHB < 20 UI/ml en la selección. Los pacientes fueron estratificados por el estado de AgHBe (AgHBe positivo o AgHBe negativo) y la edad (≥ 50 o < 50 años) y aleatorizados en una proporción de 1:1 para cambiar a 25 mg de tenofovir alafenamida (N = 243) o permanecer con 245 mg de tenofovir disoproxilo una vez al día (N = 245). La media de edad fue de 51 años (el 22 % eran ≥ 60 años), el 71 % eran hombres, el 82 % eran asiáticos, el 14 % eran blancos, y el 68 % eran negativos al AgHBe. Al inicio del estudio, la mediana de la duración del tratamiento anterior con tenofovir disoproxilo era de 220 y 224 semanas en los grupos de tenofovir alafenamida y tenofovir disoproxilo, respectivamente. El tratamiento previo con antivirales también incluyó interferón (N = 63), lamivudina (N = 191), adefovir dipivoxilo (N = 185), entecavir (N = 99), telbivudina (N = 48), u otro (N = 23). En el inicio, la media de ALT sérica era de 27 U/l, la mediana de TFGe según Cockcroft-Gault fue 90,5 ml/min; el 16 % de los pacientes tenían un historial de cirrosis.

La variable primaria de la eficacia fue la proporción de pacientes con concentraciones de ADN del VHB en plasma ≥ 20 UI/ml en la Semana 48 (según lo determinado por el algoritmo *Snapshot* modificado de la FDA de los EE. UU). Las variables de la eficacia adicionales incluyeron la proporción de pacientes con concentraciones de ADN del VHB < 20 UI/ml, ALT normal y normalización de la ALT, pérdida y seroconversión de AgHBs, y pérdida y seroconversión de AgHBe. Tenofovir alafenamida no fue inferior a tenofovir disoproxilo en la proporción de pacientes con ADN del VHB ≥ 20 UI/ml en la Semana 48, evaluado por el algoritmo *Snapshot* modificado de la FDA de los EE. UU. Los resultados del tratamiento (ADN del VHB < 20 UI/ml por ausente=fracaso) en la Semana 48 entre los grupos de tratamiento fueron similares entre los subgrupos por edad, sexo, raza, estado de AgHBe al en el inicio, y ALT.

Los resultados del tratamiento del *Estudio 4018* en la Semana 48 y la Semana 96 se muestran en la Tabla 7 y en la Tabla 8.

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

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

TDF = tenofovir disoproxilo
TAF = tenofovir alafenamida

a. La ventana de la semana 48 estaba comprendida entre el Día 295 y 378 (ambos incluidos).
b. Según lo determinado por el algoritmo snapshot modificado definido por la FDA de los EE. UU.
c. Fase abierta, la ventana de la semana 96 está comprendida entre el Día 589 y 840 (ambos incluidos).
d. Ningún paciente discontinuó el tratamiento por falta de eficacia.
e. Ajustado por grupos de edad en el inicio (< 50, ≥ 50 años) y estratos del estado de AgHBe en el inicio.
f. Incluye pacientes que discontinuaron el tratamiento por razones distintas a un EA, muerte o falta de eficacia, p.ej, retirada del consentimiento, perdidas de seguimiento, etc.

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

	TAF (N = 243)	**TDF (N = 245)**	**TAF-TAF (N = 243)**	**TDF-TAF (N = 245)**

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

TDF = tenofovir disoproxilo
TAF = tenofovir alafenamida

a. Ausente = análisis fallido
b. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima del límite superior de normalidad (LSN) del intervalo del laboratorio central (> 43 U/l hombres de 18 a < 69 años y > 35 U/l hombres ≥ 69 años; > 34 U/l mujeres de 18 a < 69 años y > 32 U/l mujeres ≥ 69 años) en el inicio.
c. Proporción de pacientes en la semana 48: TAF, 16/32; TDF, 7/19.
d. Proporción de pacientes en la semana 96: TAF, 18/32; TDF, 15/19.
e. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima de los criterios de 2018 de LSN de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) (35 U/l para los hombres y 25 U/l para las mujeres) en el inicio.
f. Proporción de pacientes en la semana 48: TAF, 26/52; TDF, 14/53.
g. Proporción de pacientes en la semana 96: TAF, 29/52; TDF, 39/53.
h. La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes con antígeno (AgHBe) positivo y anticuerpos (AbHBe) negativos o ausentes en el inicio.

Cambios en la densidad mineral ósea en el Estudio 4018
El cambio porcentual medio en la DMO desde el inicio hasta la Semana 48, evaluado mediante DEXA fue +1,7 % con tenofovir alafenamida en comparación con -0,1 % con tenofovir disoproxilo en la columna lumbar y +0,7 % en comparación con -0,5 % en la cadera total. Un 4 % de pacientes tratados con tenofovir alafenamida y un 17 % de los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo presentaron disminuciones de la DMO superiores al 3 % en la columna lumbar en la Semana 48. Un 2 % de pacientes tratados con tenofovir alafenamida y un 12 % de pacientes tratados con tenofovir disoproxilo presentaron disminuciones de la DMO superiores al 3 % en la cadera total en la Semana 48.

En la fase abierta, el cambio porcentual medio en la DMO desde el inicio hasta la Semana 96 en pacientes que permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida fue de +2,3 % en la columna lumbar y + 1,2 % en la cadera total, en comparación con +1,7 % en la columna lumbar y +0,2 % en la cadera total en aquellos que cambiaron de tenofovir disoproxilo a tenofovir alafenamida en la Semana 48.

Cambios en las analíticas renales en el Estudio 4018
La mediana del cambio desde el inicio hasta la Semana 48 en la TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault fue +2,2 ml por minuto en el grupo tratado con tenofovir alafenamida y -1,7 ml por minuto para quienes recibieron tenofovir disoproxilo. En la Semana 48, hubo un aumento de la mediana de la creatinina sérica desde el inicio entre los pacientes asignados aleatoriamente a continuar el tratamiento con tenofovir disoproxilo (0,01 mg/dl) en comparación con la disminución en la mediana desde el inicio entre los que cambiaron a tenofovir alafenamida (-0,01 mg/dl).

En la fase abierta, la mediana del cambio en la TFGe desde el inicio hasta la Semana 96 fue de 1,6 ml/min en los pacientes que permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida, en comparación con +0,5 ml/min en los pacientes que cambiaron de tenofovir disoproxilo a tenofovir alafenamida en la Semana 48. La mediana del cambio en la creatinina sérica desde el inicio hasta la Semana 96 fue de -0,02 mg/dl en los pacientes que permanecieron en tratamiento con tenofovir alafenamida, en comparación con -0,01 mg/dl en los que cambiaron de tenofovir disoproxilo a tenofovir alafenamida en la Semana 48.

Cambios en los análisis lipídicos de laboratorio en el Estudio 4018
Los cambios desde el inicio del doble ciego hasta la semana 48 y la semana 96 en colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, y proporción de colesterol total frente a HDL se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Medianas de los cambios en los análisis lipídicos de laboratorio en la semana 48 y la semana 96

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

a. Se calculó el valor de *p* para la diferencia entre los grupos TAF y TDF en la Semana 48, a partir de la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon y fue estadísticamente significativo. ($p < 0,001$) para las medianas del cambio (Q1, Q3) desde el inicio en el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y proporción de colesterol total frente a HDL.
b. El número de pacientes para los triglicéridos (en ayunas) para el grupo TAF fue N = 235 al inicio del estudio, N = 225 en la Semana 48 y N = 218 para el grupo TAF-TAF en la Semana 96.

Estudio 4035 sobre insuficiencia renal y/o hepática
El *estudio 4035* fue un estudio clínico abierto para evaluar la eficacia y la seguridad de cambiar de otro tratamiento antiviral a tenofovir alafenamida en pacientes con infección por el VHB con supresión virológica. La parte A del estudio incluyó pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault entre 15 y 59 ml/min; cohorte 1, N = 78) o NT (TFGe mediante el método de Cockcroft-Gault < 15 ml/min) recibiendo hemodiálisis (cohorte 2, N = 15). La parte B del estudio incluyó pacientes (N = 31) con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh en la selección o antecedentes de puntuación CPT ≥ 7 con alguna puntuación CPT ≤ 12 en la selección).

La variable primaria fue la proporción de pacientes con ADN del VHB <20 UI/ml en la semana 24. Las variables secundarias de eficacia en las semanas 24 y 96 incluyeron la proporción de pacientes con ADN

del VHB <20 UI/ml y objetivo detectado/no detectado (es decir, <LID), la proporción de pacientes con respuesta bioquímica (ALT normal y ALT normalizada), la proporción de pacientes con respuesta serológica (pérdida del HBsAg y seroconversión a anti-HBs y pérdida del HBeAg y seroconversión a anti-HBe en pacientes HBeAg-positivo) y el cambio con respecto al inicio en las puntuaciones CPT y del Modelo para la nefropatía terminal (MELD) en pacientes con insuficiencia hepática en la Parte B.

Pacientes adultos con insuficiencia renal en el estudio 4035, parte A
Al inicio del estudio, el 98 % (91/93) de los pacientes de la Parte A tenían ADN del VHB <20 UI/ml y el 66 % (61/93) tenía una concentración de ADN del VHB indetectable. La mediana de la edad fue de 65 años, el 74 % eran hombres, el 77 % eran asiáticos, el 16 % eran blancos y el 83% eran HBeAg negativos. Los medicamentos antivirales orales contra el VHB más frecuentemente utilizados incluyeron tenofovir disoproxilo (N = 58), lamivudina (N = 46), adefovir dipivoxilo (N = 46) y entecavir (N = 43). Al inicio del estudio, el 97 % y el 95 % de los pacientes tenían ALT ≤ LSN según los criterios del laboratorio central y los criterios AASLD de 2018, respectivamente; la mediana de la TFGe según Cockcroft-Gault fue de 43,7 ml/min (45,7 ml/min en la cohorte 1 y 7,32 ml/min en la cohorte 2); y el 34 % de los pacientes tenían antecedentes de cirrosis.

En la Tabla 10 se presentan los resultados del tratamiento de la Parte A del *estudio 4035* en las semanas 24 y 96.

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

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

a. La Parte A de la cohorte 1 incluye pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.
b. La Parte A de la cohorte 2 incluye pacientes con NT que recibían hemodiálisis
c. Ausente= análisis de fallos
d. El denominador incluye 12 pacientes (11 para la cohorte 1 y 1 para la cohorte 2) que interrumpieron de forma prematura el fármaco del estudio.
e. Criterios de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) 2018

Pacientes adultos con insuficiencia hepática en el estudio 4035, parte B
Al inicio del estudio, el 100 % (31/31) de los pacientes de la Parte B tenían una concentración de ADN del VHB inicial <20 UI/ml y el 65 % (20/31) tenían una concentración de ADN del VHB indetectable. La mediana de la edad fue de 57 años (19 % ≥65 años), el 68 % eran hombres, el 81 % eran asiáticos, el 13 % eran blancos y el 90 % eran HBeAg negativos. Los medicamentos antivirales orales contra el VHB más frecuentemente utilizados incluyeron tenofovir disoproxilo (N = 21), lamivudina (N = 14), entecavir (N = 14) y adefovir dipivoxilo (N = 10). Al inicio del estudio, el 87 % y el 68 % de los pacientes tenían ALT ≤ LSN según los criterios del laboratorio central y los criterios AASLD de 2018, respectivamente; la mediana de la TFGe según Cockcroft-Gault fue de 98,5 ml/min; el 97 % de los pacientes tenían antecedentes de cirrosis, la mediana de la puntuación (intervalo) de CPT fue 6 (5−10) y la mediana de la puntuación (intervalo) MELD fue 10 (6−17).

En la Tabla 11 se presentan los resultados del tratamiento de la Parte B del *estudio 4035* en las semanas 24 y 96.

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

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

CPT = Child-Pugh Turcotte;
MELD = Modelo para la enfermedad hepática terminal
a. Ausente = análisis de fallos
b. El denominador incluye 6 pacientes que discontinuaron de forma prematura el fármaco del estudio.
c. Criterios de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) de 2018

Cambios en los análisis lipídicos de laboratorio en el estudio 4035
Los pequeños aumentos en la mediana desde el inicio hasta la semana 24 y la semana 96 en el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y la proporción entre el colesterol total y el HDL entre los pacientes con insuficiencia renal o hepática son consistentes cuando se comparan con los resultados observados en otros estudios que incluyen un cambio a tenofovir alafenamida (ver sección 5.1 para los *estudios 108, 110 y 4018)*, mientras que se observaron descensos desde el inicio en el colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y la proporción de colesterol total frente a HDL en pacientes con NT que recibían hemodiálisis en la semana 24 y la semana 96.

Población pediátrica

En el *Estudio 1092,* se evaluaron la eficacia y la seguridad de tenofovir alafenamida en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes infectados por el VHB sin tratamiento previo y tratamiento previo con edades comprendidas entre los 12 y < 18 años que pesaban ≥ 35 kg (Cohorte 1; N = 47 tenofovir alafenamida, N = 23 placebo), y entre los 6 y < 12 años que pesaban ≥ 25 kg (Cohorte 2 Grupo 1; N = 12 tenofovir alafenamida, N = 6 placebo). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tenofovir alafenamida o placebo una vez al día. Los datos demográficos al inicio y las características de la enfermedad por el VHB fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento; el 58 % eran varones, el 66 % asiáticos y el 25 % de raza blanca; el 7 %, el 23 %, el 24 % y el 44 % tenían genotipos A, B, C y D del VHB, respectivamente. En general, el 99 % eran HBeAg positivos. Al inicio del estudio, la mediana de ADN del VHB era de 8,1 $\log_{10}$ UI/ml, la mediana de ALT era de 107 U/l y la mediana de HBsAg era de 4,5 $\log_{10}$ UI/ml. El tratamiento previo incluía antivirales orales (23 %), entre ellos entecavir (N = 10), lamivudina (N = 12) y tenofovir disoproxilo (N = 3) y/o interferones (15 %). Después de recibir tratamiento doble ciego durante 24 semanas (tenofovir alafenamida o placebo), los pacientes pasaron sin interrupción al tratamiento abierto con tenofovir alafenamida.

La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes con ADN del VHB < 20 UI/ml en plasma en la semana 24. Otras variables de eficacia fueron el cambio respecto al valor inicial en el ADN del VHB

y la ALT, la normalización de la ALT, la pérdida y seroconversión de HBeAg, y la pérdida y seroconversión de HBsAg.

Los resultados del tratamiento del *Estudio 1092* en la semana 24 y en la semana 48 se presentan en las Tablas 12 y 13.

Tabla 12. Parámetros de eficacia en pacientes pediátricos en la semana 24

	TAF			**Placebo**		
	Cohorte 1 (N = 47)	**Cohorte 2 Grupo 1 (N = 12)**	**Total (N = 59)**	**Cohorte 1 (N = 23)**	**Cohorte 2 Grupo 1 (N = 6)**	**Total (N = 29)**
ADN del VHB						
ADN del VHB < 20 IU/ml[a]	10/47 (21 %)	1/12 (8 %)	11/59 (19 %)	0/23 (0 %)	0/6 (0 %)	0/29 (0 %)
Media (DE) del cambio desde el inicio en el ADN del VHB (log_{10} UI/ml)	-5,04 (1,544)	-4,76 (1,466)	-4,98 (1,520)	-0,13 (0,689)	0,00 (0,346)	-0,10 (0,636)
ALT						
Mediana (T1, T3) del cambio desde el inicio en ALT (U/l)	-32,0 (-63,0, -13,0)	-29,0 (-81,0, -5,5)	-32,0 (-65,0, -7,0)	1,0 (-10,0, 25,0)	-12,0 (-22,0, -2,0)	-2,5 (-15,0, 22,0)
ALT normalizada (lab. central)[a,b]	28/42 (67 %)	7/10 (70 %)	35/52 (67 %)	1/21 (5 %)	0/6	1/27 (4 %)
ALT normalizada (AASLD)[a,c,d]	20/46 (44 %)	5/10 (50 %)	25/56 (45 %)	0/22	0/6	0/28 (0 %)
Serología[e]						
Pérdida y seroconversion de HBeAg[a,f]	3/46 (7 %)	1/12 (8 %)	4/58 (7 %)	1/23 (4 %)	0/6 (0 %)	1/29 (3 %)

TAF = tenofovir alafenamida

a. Ausente = análisis fallido
b. La población utilizada para el análisis de la normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima del LSN del rango del laboratorio central en el inicio. Los LSN del laboratorio central para ALT son los siguientes: 34 U/l para mujeres de 2 años de edad o mayores u hombres de 1-9 años de edad y 43 U/l para hombres mayores de 9 años de edad.
c. La población utilizada para el análisis de normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima del LSN de los criterios de la AASLD (30 U/l para los hombres y mujeres según el rango para participantes pediátricos) en el inicio.
d. Criterios de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD).
e. Ningún paciente de ninguno de los grupos presentó pérdida o seroconversión del HBsAg en la semana 24.
f. La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes con antígeno (HBeAg) positivo y anticuerpos (HBeAb) negativos o ausentes en el inicio.

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

	TAF			Placebo pasa a TAF		
	Cohorte 1 (N = 47)	**Cohorte 2 Grupo 1 (N = 12)**	**Total (N = 59)**	**Cohorte 1 (N = 23)**	**Cohorte 2 Grupo 1 (N = 6)**	**Total (N = 29)**
ADN del VHB						
ADN del VHB < 20 IU/ml[a]	19/47 (40 %)	3/12 (25 %)	22/59 (37 %)	5/23 (22 %)	1/6 (17 %)	6/29 (21 %)
Media (DE) del cambio desde el inicio en el ADN del VHB (log_{10} UI/ml)	-5,65 (1,779)	-5,88 (0,861)	-5,70 (1,626)	-5,06 (1,703)	-4,16 (2,445)	-4,88 (1,867)
ALT						
Mediana (T1, T3) del cambio desde el inicio en ALT (U/l)	-38,0 (-70,0, -12,0)	-30,0 (-82,0, -2,5)	-37,0 (-70,0, -8,0)	-26,0 (-55,0, -9,0)	-30,5 (-53,0, -12,0)	-26 (-54,0, -12,0)
ALT normalizada (lab. central)[a,b]	33/42 (79 %)	7/10 (70 %)	40/52 (77 %)	13/21 (62 %)	4/6 (67 %)	17/27 (63 %)
ALT normalizada (AASLD)[a,c,d]	25/46 (54 %)	5/10 (50 %)	30/56 (54 %)	9/22 (41 %)	2/6 (33 %)	11/28 (39 %)
Serología[e]						
Pérdida y seroconversion de HBeAg[a,f]	7/46 (15 %)	3/12 (25 %)	10/58 (17 %)	2/23 (9 %)	0/6 (0 %)	2/29 (7 %)

TAF = tenofovir alafenamida

a. Ausente = análisis fallido

b. La población utilizada para el análisis de normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima del LSN del rango del laboratorio central en el inicio. Los LSN del laboratorio central para ALT son los siguientes: 34 U/l para mujeres de 2 años de edad o mayores u hombres de 1-9 años de edad y 43 U/l para hombres mayores de 9 años de edad.

c. La población utilizada para el análisis de normalización de la ALT incluyó solo a pacientes con ALT por encima del LSN de los criterios de la AASLD (30 U/l para los hombres y para las mujeres según el rango para participantes pediátricos) en el inicio.

d. Criterios de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD).

e. Ningún paciente de ninguno de los grupos presentó pérdida o seroconversión del HBsAg en la semana 48.

f. La población utilizada para el análisis de serología incluyó solo a pacientes con antígeno (HBeAg) positivo y anticuerpos (HBeAb) negativos o ausentes en el inicio.

Cambios en la densidad mineral ósea en el Estudio 1092

Entre los pacientes tratados con tenofovir alafenamida y placebo, el aumento porcentual medio de la DMO desde el inicio hasta la semana 24 fue +1,6 % (N = 48) y +1,9 % (N = 23) para la columna lumbar, y +1,9 % (N = 50) y +2,0 % (N = 23) para el resto del cuerpo, respectivamente. En la semana 24, los cambios medios en las puntuaciones Z de la DMO con respecto al valor inicial fueron de +0,01 y -0,07 para la columna lumbar, y -0,04 y -0,04 para el resto del cuerpo, en los grupos de tenofovir alafenamida y placebo, respectivamente.

En la fase abierta, el aumento porcentual medio de la DMO desde el inicio hasta la semana 48 para la columna lumbar y el resto del cuerpo fue +3,8 % (N = 52) y +3,0 % (N = 54) en los pacientes que continuaron tomando tenofovir alafenamida, en comparación con +2,8 % (N = 27) y +3,7 % (N = 27) en los que cambiaron de placebo a tenofovir alafenamida en la semana 24, respectivamente. En la semana 48, los cambios medios en las puntuaciones Z de la DMO de la columna lumbar y en el resto del

cuerpo con respecto al valor inicial fueron -0,05 y -0,15 para los pacientes que continuaron tomando tenofovir alafenamida, en comparación con -0,12 y -0,07 para los que cambiaron a tenofovir alafenamida, respectivamente.

La disminución de la DMO del 4 % o más en la columna lumbar y en el resto del cuerpo en la semana 24 y en la semana 48 se presentan en la Tabla 14.

Tabla 14. Disminuciones de la densidad mineral ósea del 4 % o superiores en pacientes pediátricos en las semanas 24 y 48 (conjunto de análisis mediante DEXA de cuerpo entero/columna lumbar)

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

TAF = tenofovir alafenamida
El denominador es el número de pacientes con valores no ausentes posteriores al inicio.
a. N = 42 para el conjunto de análisis mediante DEXA de columna lumbar en la Cohorte 1 de TAF.
b. Sólo se incluyeron en el conjunto de análisis mediante DEXA de cuerpo entero los pacientes con densidad mineral ósea de cuerpo entero no ausente al inicio.
c. Sólo se incluyeron en el conjunto de análisis mediante DEXA de columna lumbar los pacientes con densidad mineral ósea de columna lumbar no ausente al inicio.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de tenofovir alafenamida en ayunas en pacientes adultos con hepatitis B crónica, las concentraciones plasmáticas máximas de tenofovir alafenamida se observaron aproximadamente 0,48 horas después de la dosis. De acuerdo a los análisis farmacocinéticos en pacientes con hepatitis B crónica en la población de fase III, las medias en estado estacionario de AUC_{0-24} de tenofovir alafenamida (N = 698) y tenofovir (N = 856) fueron de 0,22 µg•h/ml y 0,32 µg•h/ml, respectivamente. Las $C_{máx.}$ en estado estacionario de tenofovir alafenamida y tenofovir fueron de 0,18 y 0,02 µg/ml, respectivamente. Con relación a las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de tenofovir alafenamida con una comida de alto contenido graso resultó en un aumento del 65 % en la exposición a tenofovir alafenamida.

Distribución

La unión de tenofovir alafenamida a las proteínas plasmáticas humanas en las muestras recogidas durante los estudios clínicos fue de aproximadamente el 80 %. La unión de tenofovir a las proteínas plasmáticas humanas es inferior al 0,7 % y es independiente de la concentración en el intervalo de 0,01-25 µg/ml.

Biotransformación

El metabolismo es la ruta de eliminación principal de tenofovir alafenamida en los seres humanos, suponiendo > 80 % de una dosis oral. Los estudios *in vitro* han demostrado que tenofovir alafenamida se metaboliza a tenofovir (metabolito principal) por medio de la carboxilesterasa-1 en los hepatocitos; y por la catepsina A en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) y los macrófagos. *In vivo*, tenofovir alafenamida se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que es fosforilado al metabolito activo, tenofovir difosfato.

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

Eliminación

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

Linealidad/no linealidad

Las exposiciones a tenofovir alafenamida son proporcionales a la dosis a lo largo del intervalo de dosis de 8 a 125 mg.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

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

Insuficiencia renal
No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o tenofovir entre pacientes sanos y pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimada > 15 pero < 30 ml/min) en los estudios de tenofovir alafenamida (Tabla 15).

Las exposiciones a tenofovir en pacientes con NT (aclaramiento de creatinina estimado < 15 ml/min) que estaban recibiendo hemodiálisis crónica y que recibieron tenofovir alafenamida (N = 5) fueron considerablemente mayores que en los pacientes con función renal normal (Tabla 15). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida en pacientes con NT que estaban recibiendo hemodiálisis crónica en comparación con aquellos con función renal normal.

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

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

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

Población pediátrica

Se evaluó la farmacocinética en estado de estacionario de tenofovir alafenamida y su metabolito tenofovir en pacientes pediátricos infectados por el VHB de 12 a < 18 años de edad que pesaban ≥ 35 kg y de 6 a < 12 años de edad que pesaban ≥ 25 kg (Tabla 16).

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

Media del parámetro (CV%)	**6 a < 12 años de edad que pesaban ≥ 25 kg[a]**		**12 a < 18 años de edad que pesaban ≥ 35 kg[a]**		**Adultos[b]**	
	TAF	**Tenofovir**	**TAF**	**Tenofovir**	**TAF**	**Tenofovir**
$C_{máx}$ (µg/ml)	0,185 (77,7)	0,017 (19,7)	0,169 (80,9)	0,015 (27,4)	0,178 (53,4)	0,017 (35,2)
AUC_{tau} (µg•h/ml)	0,206 (61,3)	0,298 (23,1)	0,215 (91,3)	0,251 (23,6)	0,216 (66,6)	0,322 (31,5)
$C_{mín}$ (µg/ml)	NP	0,010 (29,5)	NP	0,009 (25,6)	NP	0,011 (33,0)

CV = coeficiente de variación; TAF = tenofovir alafenamida; NP = no procede
a. Parámetros de FC poblacional derivados del *Estudio 1092* (de 6 a < 12 años de edad que pesaban ≥ 25 kg, N = 12; de 12 a < 18 años de edad que pesaban ≥ 35 kg, N = 47).
b. Parámetros de FC poblacional derivados de los *Estudios 108 y 110* (TAF: N = 698, Tenofovir: N = 856).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos en ratas y perros mostraron los huesos y el riñón como los órganos diana primarios para la toxicidad. La toxicidad ósea fue observada en forma de reducción de la DMO en ratas y perros a unas exposiciones a tenofovir al menos cuatro veces superiores a las esperadas después de la administración de tenofovir alafenamida. Hubo una mínima infiltración de histiocitos presente en el ojo de perros con exposiciones a tenofovir alafenamida y tenofovir aproximadamente 4 y 17 veces superiores, respectivamente, a las esperadas después de la administración de tenofovir alafenamida.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460[i])
Croscarmelosa sódica (E468)
Estearato de magnesio (E470b)

Cubierta pelicular

Alcohol polivinílico (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con una cápsula de cierre de polipropileno y rosca continua, de seguridad a prueba de niños, recubiertos con una funda de lámina de aluminio activado por inducción. Cada frasco contiene secante de gel de sílice y un relleno de poliéster.

Están disponibles los siguientes tamaños de envases: envases de1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película y envases de 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1154/001
EU/1/16/1154/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 09 de enero de 2017
Fecha de la última renovación: 16/diciembre/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.