

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vemlidy 25 mg comprimés pelliculés.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du fumarate de ténofovir alafénamide équivalent à 25 mg de ténofovir alafénamide.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 95 mg de lactose (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de couleur jaune, de forme ronde, de 8 mm de diamètre, portant sur une face l'inscription « GSI » et sur l'autre face « 25 ».

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Vemlidy est indiqué pour le traitement de l'hépatite B chronique chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) (voir rubrique 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite B chronique.

#### Posologie

Adultes et adolescents (de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg) : un comprimé une fois par jour.

#### *Arrêt du traitement*

L'arrêt du traitement peut être envisagé comme suit (voir rubrique 4.4) :

- Chez les patients AgHBe positifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré pendant au moins 6 à 12 mois après confirmation de la séroconversion HBe (négativité Ag HBe et indétectabilité de l'ADN du VHB avec détection d'anti-HBe) ou jusqu'à séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité (voir rubrique 4.4). Une réévaluation régulière est recommandée après l'arrêt du traitement pour détecter une éventuelle rechute virologique.

- Chez les patients AgHBe négatifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité. En cas de traitement prolongé d'une durée supérieure à 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée afin de confirmer que la poursuite du traitement choisi reste adapté au patient.

#### *Dose oubliée*

Si une dose a été oubliée et que moins de 18 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise du traitement, le patient doit prendre Vemlidy dès que possible, et poursuivre le traitement normalement. Si plus de 18 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise de la dose, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de Vemlidy, le patient doit prendre un autre comprimé. Si le patient vomit plus de 1 heure après la prise de Vemlidy, il est inutile qu'il prenne une autre dose.

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées*

Aucun ajustement de la dose de Vemlidy n'est nécessaire chez les patients de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose de Vemlidy n'est nécessaire chez les adultes ou les adolescents (d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) présentant une clairance de la créatinine estimée (ClCr)  $\geq$  15 ml/min ni chez les patients présentant une ClCr  $<$  15 ml/min sous hémodialyse.

Les jours d'hémodialyse, Vemlidy doit être administré à la fin du traitement d'hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Aucune recommandation posologique ne peut être établie pour les patients non hémodialysés avec une ClCr  $<$  15 ml/min (voir rubrique 4.4).

##### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose de Vemlidy n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2).

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Vemlidy chez les enfants âgés de moins de 12 ans, ou pesant  $<$  35 kg, n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés pelliculés de Vemlidy doivent être pris avec de la nourriture.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Transmission du VHB

Les patients devront être informés que Vemlidy ne supprime pas le risque de transmission du VHB à d'autres personnes par contact sexuel ou contamination par le sang. Des précautions appropriées doivent continuer à être prises.

## Patients avec maladie hépatique décompensée

Aucune donnée n'est disponible concernant la sécurité et l'efficacité de Vemlidy chez les patients infectés par le VHB et présentant une maladie hépatique décompensée et un score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9 (classe C). Ces patients peuvent être exposés à un risque plus élevé d'effets indésirables hépatiques ou rénaux graves. Il convient donc de surveiller étroitement les paramètres hépatobiliaires et rénaux dans cette population de patients (voir rubrique 5.2).

## Exacerbation de l'hépatite

### *Exacerbations de la maladie au cours du traitement*

Les exacerbations spontanées de l'hépatite B chronique sont relativement fréquentes et se manifestent par des élévations transitoires du taux sérique d'alanine aminotransférase (ALAT). Une fois le traitement antiviral instauré, le taux sérique d'ALAT peut augmenter chez certains patients. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, ces élévations du taux sérique d'ALAT ne s'accompagnent généralement pas d'une augmentation de la concentration sérique de la bilirubine ou d'une décompensation hépatique. Les patients atteints de cirrhose peuvent présenter un risque plus important de décompensation hépatique suite à une exacerbation de l'hépatite et doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement.

### *Exacerbations de la maladie après l'arrêt du traitement*

Des exacerbations aiguës de l'hépatite ont été rapportées chez des patients ayant arrêté le traitement contre l'hépatite B, habituellement en association avec une élévation d'ADN du VHB dans le plasma. La majorité des cas ont été spontanément résolutifs, mais des exacerbations sévères, parfois fatales, peuvent survenir après l'arrêt du traitement de l'hépatite B. La fonction hépatique doit être surveillée régulièrement tant sur le plan clinique que biologique pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement contre l'hépatite B. Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer.

Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou d'une cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car une exacerbation de l'hépatite post-traitement pourrait entraîner une décompensation hépatique. Les exacerbations de la maladie hépatique sont particulièrement graves et peuvent même s'avérer fatales chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée.

## Insuffisance rénale

### *Clairance de la créatinine < 30 ml/min*

L'utilisation de Vemlidy une fois par jour chez les patients présentant une ClCr  $\geq$  15 ml/min mais < 30 ml/min ainsi que chez les patients présentant une ClCr < 15 ml/min sous hémodialyse est fondée sur des données pharmacocinétiques très limitées ainsi que sur une modélisation et une simulation. Aucune donnée de sécurité n'est disponible concernant l'utilisation de Vemlidy pour le traitement de patients infectés par le VHB présentant une ClCr < 30 ml/min.

L'utilisation de Vemlidy n'est pas recommandée chez les patients présentant une ClCr < 15 ml/min et qui ne sont pas sous hémodialyse (voir rubrique 4.2).

## Néphrotoxicité

Un risque potentiel de néphrotoxicité résultant d'une exposition chronique à de faibles doses de ténofovir dans le cadre du traitement par le ténofovir alafénamide ne peut être exclu (voir rubrique 5.3).

## Patients co-infectés par le VHB et le virus de l'hépatite C ou D

Aucunes données ne sont disponibles concernant la sécurité et l'efficacité de Vemlidy chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C ou D. Les recommandations relatives aux co-administrations pour le traitement de l'hépatite C doivent être suivies (voir rubrique 4.5).

### Co-infection par le virus de l'hépatite B et par le VIH

La détection des anticorps anti-VIH doit être proposée à tous les patients infectés par le VHB dont le statut VIH-1 est inconnu avant l'initiation du traitement par Vemlidy. Chez les patients qui sont co-infectés par le VHB et le VIH, Vemlidy doit être co-administré avec d'autres agents antirétroviraux pour s'assurer que le patient reçoive un traitement approprié contre le VIH (voir rubrique 4.5).

### Co-administration avec d'autres médicaments

Vemlidy ne doit pas être co-administré avec des médicaments contenant du ténofovir alafénamide, du fumarate de ténofovir disoproxil ou de l'adéfovir dipivoxil.

La co-administration de Vemlidy avec certains anticonvulsivants (p. ex., carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital et phénytoïne), certains antimycobactériens (p. ex., rifampicine, rifabutine et rifapentine) ou le millepertuis, n'est pas recommandée car ces substances sont toutes des inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp) qui peuvent réduire les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide.

La co-administration de Vemlidy avec les inhibiteurs puissants de la P-gp (p. ex., itraconazole et kétoconazole) peut augmenter les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide et n'est donc pas recommandée.

### Intolérance au lactose

Vemlidy contient du lactose monohydraté. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Vemlidy ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil, du ténofovir alafénamide ou de l'adéfovir dipivoxil.

### Médicaments pouvant affecter le ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide est transporté par la P-gp et la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Les médicaments inducteurs de la P-gp (p. ex., rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peuvent réduire les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de Vemlidy. La co-administration de ce type de médicaments avec Vemlidy n'est pas recommandée.

La co-administration de Vemlidy avec des médicaments inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP peut accroître la concentration plasmatique de ténofovir alafénamide. La co-administration d'inhibiteurs puissants de la P-gp avec Vemlidy n'est pas recommandée.

Le ténofovir alafénamide est un substrat de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 *in vitro*. La distribution du ténofovir alafénamide dans l'organisme peut être affectée par l'activité de l'OATP1B1 et/ou de l'OATP1B3.

### Effet du ténofovir alafénamide sur les autres médicaments

*In vitro*, le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 ni du CYP2D6. *In vivo*, ce n'est pas un inhibiteur ou un inducteur du CYP3A.

*In vitro*, le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 humaine. On ne sait pas si le ténofovir alafénamide est un inhibiteur d'autres enzymes UGT.

Les informations relatives aux interactions médicamenteuses entre Vemlidy et des médicaments susceptibles d'être pris simultanément sont résumées dans le tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement, « b.i.d. » signifie deux fois par jour, « s.d. » dose unique, « q.d. » une fois par jour et « IV » en intraveineuse). Les interactions médicamenteuses décrites reposent sur des études menées avec le ténofovir alafénamide ou constituent des interactions médicamenteuses potentielles pouvant se produire avec Vemlidy.

**Tableau 1 : Interactions entre Vemlidy et d'autres médicaments**

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations des médicaments <sup>a,b</sup> Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec Vemlidy
<b>ANTICONVULSIVANTS</b>		
Carbamazépine (300 mg par voie orale, b.i.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (25 mg par voie orale, s.d.)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,43 (0,36, 0,51) ↓ ASC 0,45 (0,40, 0,51)  <i>Ténofovir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,70 (0,65, 0,74) ↔ ASC 0,77 (0,74, 0,81)	La co-administration n'est pas recommandée.
Oxcarbazépine Phénobarbital	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
Phénytoïne	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
Midazolam <sup>d</sup> (2,5 mg par voie orale, s.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (25 mg par voie orale, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,92, 1,13) ↔ ASC 1,13 (1,04, 1,23)	Aucun ajustement de la dose de midazolam (administré par voie orale ou IV) n'est nécessaire.
Midazolam <sup>d</sup> (1 mg IV, s.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (25 mg par voie orale, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,89, 1,11) ↔ ASC 1,08 (1,04, 1,14)	
<b>ANTIDÉPRESSEURS</b>		
Sertraline (50 mg par voie orale, s.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (10 mg par voie orale, q.d.)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,86, 1,16) ↔ ASC 0,96 (0,89, 1,03)  <i>Ténofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,00, 1,21) ↔ ASC 1,02 (1,00, 1,04) ↔ C <sub>min</sub> 1,01 (0,99, 1,03)	Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de sertraline n'est nécessaire.
Sertraline (50 mg par voie orale, s.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (10 mg par voie orale, q.d.)	<i>Sertraline</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (0,94, 1,38) ↔ ASC 0,93 (0,77, 1,13)	

<b>Médicament par classes thérapeutiques</b>	<b>Effets sur les concentrations des médicaments<sup>a,b</sup> Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C<sub>max</sub>, la C<sub>min</sub></b>	<b>Recommandation concernant la co-administration avec Vemlidy</b>
<b>ANTIFONGIQUES</b>		
Itraconazole Kétoconazole	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↑ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
<b>ANTIMYCOBACTÉRIENS</b>		
Rifampicine Rifapentine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
Rifabutine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
<b>AGENTS ANTIVIRAUX CONTRE LE VHC</b>		
Sofosbuvir (400 mg par voie orale, q.d.)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de sofosbuvir n'est nécessaire.
Lédipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg par voie orale, q.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>f</sup> (25 mg par voie orale, q.d.)	<i>Lédipasvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,97, 1,05) ↔ ASC 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) ↔ ASC 1,05 (1,01, 1,09)  <i>GS-331007<sup>g</sup></i> ↔ C <sub>max</sub> 1,08 (1,05, 1,11) ↔ ASC 1,08 (1,06, 1,10) ↔ C <sub>min</sub> 1,10 (1,07, 1,12)  <i>Ténofovir alafénamide</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,94, 1,14) ↔ ASC 1,32 (1,25, 1,40)  <i>Ténofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,62 (1,56, 1,68) ↑ ASC 1,75 (1,69, 1,81) ↑ C <sub>min</sub> 1,85 (1,78, 1,92)	Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de lédipasvir/sofosbuvir n'est nécessaire.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg par voie orale, q.d.)	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Ténofovir alafénamide	Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de sofosbuvir/velpatasvir n'est nécessaire.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations des médicaments <sup>a,b</sup> . Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec Vemlidy
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprévir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg <sup>i</sup> par voie orale, q.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>f</sup> (25 mg par voie orale, q.d.)	<i>Sofosbuvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,86, 1,05) ↔ ASC 1,01 (0,97, 1,06)  <i>GS-331007<sup>g</sup></i> ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,98, 1,06) ↔ ASC 1,04 (1,01, 1,06)  <i>Velpatasvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,05 (0,96, 1,16) ↔ ASC 1,01 (0,94, 1,07) ↔ C <sub>min</sub> 1,01 (0,95, 1,09)  <i>Voxilaprévir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,96 (0,84, 1,11) ↔ ASC 0,94 (0,84, 1,05) ↔ C <sub>min</sub> 1,02 (0,92, 1,12)  <i>Ténofovir alafénamide</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,32 (1,17, 1,48) ↑ ASC 1,52 (1,43, 1,61)	Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir n'est nécessaire.
<b>ANTIRÉTROVIRAUX CONTRE LE VIH - INHIBITEURS DE LA PROTÉASE</b>		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg par voie orale, q.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (10 mg par voie orale, q.d.)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,80 (1,48, 2,18) ↑ ASC 1,75 (1,55, 1,98)  <i>Ténofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 3,16 (3,00, 3,33) ↑ ASC 3,47 (3,29, 3,67) ↑ C <sub>min</sub> 3,73 (3,54, 3,93)  <i>Atazanavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,98 (0,94, 1,02) ↔ ASC 1,06 (1,01, 1,11) ↔ C <sub>min</sub> 1,18 (1,06, 1,31)  <i>Cobicistat</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,96 (0,92, 1,00) ↔ ASC 1,05 (1,00, 1,09) ↑ C <sub>min</sub> 1,35 (1,21, 1,51)	La co-administration n'est pas recommandée.
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg par voie orale, q.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (10 mg par voie orale, s.d.)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,77 (1,28, 2,44) ↑ ASC 1,91 (1,55, 2,35)  <i>Ténofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,12 (1,86, 2,43) ↑ ASC 2,62 (2,14, 3,20)  <i>Atazanavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,98 (0,89, 1,07) ↔ ASC 0,99 (0,96, 1,01) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,96, 1,04)	La co-administration n'est pas recommandée.



Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations des médicaments <sup>a,b</sup> . Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec Vemlidy
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg par voie orale, q.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (25 mg par voie orale, q.d.)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,93 (0,72, 1,21) ↔ ASC 0,98 (0,80, 1,19)  <i>Ténofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 3,16 (3,00, 3,33) ↑ ASC 3,24 (3,02, 3,47) ↑ C <sub>min</sub> 3,21 (2,90, 3,54)  <i>Darunavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,96, 1,09) ↔ ASC 0,99 (0,92, 1,07) ↔ C <sub>min</sub> 0,97 (0,82, 1,15)  <i>Cobicistat</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (1,00, 1,12) ↔ ASC 1,09 (1,03, 1,15) ↔ C <sub>min</sub> 1,11 (0,98, 1,25)	La co-administration n'est pas recommandée.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg par voie orale, q.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (10 mg par voie orale, s.d.)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,42 (0,96, 2,09) ↔ ASC 1,06 (0,84, 1,35)  <i>Ténofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,42 (1,98, 2,95) ↑ ASC 2,05 (1,54, 2,72)  <i>Darunavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,91, 1,08) ↔ ASC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,13 (0,95, 1,34)	La co-administration n'est pas recommandée.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg par voie orale, q.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (10 mg par voie orale, s.d.)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,19 (1,72, 2,79) ↑ ASC 1,47 (1,17, 1,85)  <i>Ténofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 3,75 (3,19, 4,39) ↑ ASC 4,16 (3,50, 4,96)  <i>Lopinavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,95, 1,06) ↔ ASC 1,00 (0,92, 1,09) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,85, 1,12)	La co-administration n'est pas recommandée.
Tipranavir/ritonavir	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
<b>ANTIRÉTROVIRAUX CONTRE LE VIH – INHIBITEURS DE L'INTÉGRASE</b>		
Dolutégravir (50 mg par voie orale, q.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (10 mg par voie orale, s.d.)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,24 (0,88, 1,74) ↑ ASC 1,19 (0,96, 1,48)  <i>Ténofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (0,96, 1,25) ↑ ASC 1,25 (1,06, 1,47)  <i>Dolutégravir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (1,04, 1,27) ↔ ASC 1,02 (0,97, 1,08) ↔ C <sub>min</sub> 1,05 (0,97, 1,13)	Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de dolutégravir n'est nécessaire.

<b>Médicament par classes thérapeutiques</b>	<b>Effets sur les concentrations des médicaments<sup>a,b</sup> Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C<sub>max</sub>, la C<sub>min</sub></b>	<b>Recommandation concernant la co-administration avec Vemlidy</b>
Raltégravir	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Ténofovir alafénamide ↔ Raltégravir	Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de raltégravir n'est nécessaire.
<b>ANTIRÉTROVIRAUX CONTRE LE VIH – INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>		
Efavirenz (600 mg par voie orale, q.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>h</sup> (40 mg par voie orale, q.d.)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,78 (0,58, 1,05) ↔ ASC 0,86 (0,72, 1,02)  <i>Ténofovir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,75 (0,67, 0,86) ↔ ASC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C <sub>min</sub> 0,82 (0,75, 0,89)  <i>Prévisible :</i> ↔ Efavirenz	Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou d'efavirenz n'est nécessaire.
Névirapine	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Ténofovir alafénamide ↔ Névirapine	Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de névirapine n'est nécessaire.
Rilpivirine (25 mg par voie orale, q.d.)  Ténofovir alafénamide (25 mg par voie orale, q.d.)	<i>Ténofovir alafénamide</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,84, 1,22) ↔ ASC 1,01 (0,94, 1,09)  <i>Ténofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,02, 1,23) ↔ ASC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C <sub>min</sub> 1,18 (1,13, 1,23)  <i>Rilpivirine</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,93 (0,87, 0,99) ↔ ASC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,13 (1,04, 1,23)	Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de rilpivirine n'est nécessaire.
<b>ANTIRÉTROVIRAUX CONTRE LE VIH – ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR CCR5</b>		
Maraviroc	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↔ Ténofovir alafénamide ↔ Maraviroc	Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou du maraviroc n'est nécessaire.
<b>SUPPLÉMENTS À BASE DE PLANTES</b>		
Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaction non étudiée. <i>Prévisible :</i> ↓ Ténofovir alafénamide	La co-administration n'est pas recommandée.
<b>CONTRACEPTIFS ORAUX</b>		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations des médicaments <sup>a,b</sup> Rapport moyen (intervalle de confiance à 90 %) pour l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec Vemlidy
Norgestimate (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg par voie orale, q.d.)  Éthinylestradiol (0,025 mg par voie orale, q.d.)  Ténofovir alafénamide <sup>c</sup> (25 mg par voie orale, q.d.)	<i>Norelgestromine</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,17 (1,07, 1,26) ↔ ASC 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) ↔ ASC 1,09 (1,01, 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,11 (1,03, 1,20)  <i>Éthinylestradiol</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,22 (1,15, 1,29) ↔ ASC 1,11 (1,07, 1,16) ↔ C <sub>min</sub> 1,02 (0,93, 1,12)	Aucun ajustement de la dose de Vemlidy ou de norgestimate/éthinylestradiol n'est nécessaire.

a. Toutes les études d'interaction sont menées sur des volontaires sains

b. Toutes les limites sans effet sont de 70 % - 143 %

c. Étude menée avec le comprimé à dose fixe associant emtricitabine/ténofovir alafénamide

d. Substrat sensible du CYP3A4

e. Étude menée avec le comprimé à dose fixe associant elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide

f. Étude menée avec le comprimé à dose fixe associant emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide

g. Principal métabolite nucléosidique circulant du sofosbuvir

h. Étude menée avec 40 mg de ténofovir alafénamide et 200 mg d'emtricitabine

i. Étude menée avec 100 mg de voxilaprèvir supplémentaire afin d'atteindre les expositions au voxilaprèvir attendues chez les patients infectés par le VHC.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données, ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation du ténofovir alafénamide chez la femme enceinte. Cependant, un grand nombre de grossesses (sur plus de 1 000 issues de grossesses exposées) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né du fumarate de ténofovir disoproxil.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

La prescription de Vemlidy peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

### Allaitement

L'excrétion du ténofovir alafénamide dans le lait maternel humain n'est pas connue. Cependant, il a été montré dans des études effectuées chez l'animal que le ténofovir est excrété dans le lait. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets du ténofovir chez les nouveau-nés/nourrissons.

Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. Par conséquent, Vemlidy ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### Fertilité

Il n'existe pas de données quant à l'effet de Vemlidy sur la fertilité chez l'Homme. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du ténofovir alafénamide sur la fertilité.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Vemlidy n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que des étourdissements ont été rapportés pendant le traitement par Vemlidy.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

L'évaluation des effets indésirables repose sur les données groupées de sécurité de 2 études contrôlées de phase 3 dans lesquelles 866 patients infectés par le VHB ont reçu 25 mg de ténofovir alafénamide une fois par jour en double aveugle jusqu'à la semaine 96 (durée médiane de l'exposition au médicament de l'étude en aveugle de 104 semaines). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés ont été des maux de tête (12 %), des nausées (6 %) et une fatigue (6 %). Après la semaine 96, les patients ont soit continué leur traitement initial en aveugle soit reçu Vemlidy en ouvert. Aucun effet indésirable supplémentaire lié à Vemlidy n'a été identifié entre la semaine 96 et la semaine 120 dans la phase en double aveugle et dans le sous-groupe de patients recevant un traitement par Vemlidy en ouvert (voir rubrique 5.1).

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés avec le ténofovir alafénamide chez les patients atteints d'une hépatite B chronique (tableau 2). Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence d'après l'analyse à la semaine 96. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ou très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 2 : Effets indésirables identifiés avec le ténofovir alafénamide**

<i>Classe de systèmes d'organes</i>	
<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	Diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales, distension abdominale, flatulences
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent	Fatigue
<i>Affections du système nerveux</i>	
Très fréquent	Maux de tête
Fréquent	Étourdissements
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent	Éruption, prurit
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Fréquent	Augmentation de l'ALAT
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Fréquent	Arthralgie

##### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

#### 4.9 Surdosage

En cas de surdosage, le patient devra être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations toxiques (voir rubrique 4.8).

Le traitement d'un surdosage de Vemlidy repose sur une prise en charge générale symptomatique incluant la surveillance des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique du patient.

Le ténofovir est éliminé efficacement par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. On ignore si le ténofovir peut être éliminé par dialyse péritonéale.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviral à usage systémique, inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse ; code ATC : J05AF13.

#### Mécanisme d'action

Le ténofovir alafénamide est un précurseur phosphoramidate du ténofovir (analogue de la 2'-désoxyadénosine monophosphate). Le ténofovir alafénamide pénètre dans les hépatocytes primaires par diffusion passive et grâce aux transporteurs hépatiques OATP1B1 et OATP1B3. Le ténofovir alafénamide est principalement hydrolysé par la carboxylestérase 1 pour former le ténofovir dans les hépatocytes primaires. Le ténofovir intracellulaire est ensuite phosphorylé pour donner le métabolite pharmacologiquement actif, le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe la réplication du VHB en étant incorporé dans l'ADN viral par la transcriptase inverse du VHB, ce qui entraîne l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

Le ténofovir exerce une activité spécifique contre le virus de l'hépatite B et contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2). Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des ADN polymérases de mammifères incluant l'ADN polymérase  $\gamma$  mitochondriale ; plusieurs essais incluant des analyses de l'ADN mitochondrial n'ont pas mis en évidence de toxicité mitochondriale *in vitro*.

#### Activité antivirale

L'activité antivirale du ténofovir alafénamide a été évaluée dans des cellules HepG2 contre un panel d'isolats cliniques du VHB représentant les génotypes A-H. La  $CE_{50}$  (concentration efficace à 50 %) du ténofovir alafénamide a été comprise entre 34,7 et 134,4 nM, avec une  $CE_{50}$  globale moyenne de 86,6 nM. La  $CC_{50}$  (concentration cytotoxique à 50 %) dans les cellules HepG2 a été  $> 44\ 400$  nM.

#### Résistance

Dans une analyse groupée de patients recevant Vemlidy, une analyse de séquence a été réalisée sur des isolats du VHB appariés avant initiation du traitement et sous traitement pour des patients ayant présenté un échec virologique (2 visites consécutives avec ADN du VHB  $\geq 69$  UI/ml après un résultat  $< 69$  UI/ml, ou augmentation de 1,0  $\log_{10}$  ou plus de l'ADN du VHB comparativement au nadir) ou les patients avec ADN du VHB  $\geq 69$  UI/ml à la semaine 96 ou lors de l'arrêt prématuré à la semaine 24 ou plus tard. Dans les analyses à la semaine 48 (N = 20) et à la semaine 96 (N = 72), aucune substitution d'acides aminés associée à la résistance à Vemlidy n'a été identifiée sur ces isolats (analyses génotypiques et phénotypiques).

#### *Résistance croisée*

L'activité antivirale du ténofovir alafénamide contre un panel d'isolats contenant des mutations de résistance aux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse a été évaluée sur des cellules HepG2. Les isolats du VHB exprimant les substitutions rtV173L, rtL180M et rtM204V/I associées à la résistance à la lamivudine sont restés sensibles au ténofovir alafénamide (modification de la  $CE_{50} < 2$  x). Les isolats du VHB exprimant les substitutions rtL180M, rtM204V plus rtT184G, rtS202G ou rtM250V associées à la résistance à l'entécavir sont restés sensibles au ténofovir alafénamide. Les isolats du VHB exprimant les substitutions uniques rtA181T, rtA181V ou rtN236T associées à la résistance à l'adéfovir sont restés sensibles au ténofovir alafénamide ; cependant, l'isolat

du VHB exprimant rtA181V plus rtN236T a été moins sensible au ténofovir alafénamide (modification de la  $CE_{50} = 3,7$  fois). La pertinence clinique de ces substitutions n'est pas connue.

### Données cliniques

L'efficacité et la sécurité de Vemlidy chez les patients présentant une hépatite B chronique s'appuient sur les données à 48 et 96 semaines issues de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées par comparateur actif, études GS-US-320-0108 (« étude 108 ») et GS-US-320-0110 (« étude 110 »). La sécurité de Vemlidy est également étayée par les données groupées issues de patients des études 108 et 110 qui ont continué le traitement en aveugle entre la semaine 96 et la semaine 120, ainsi que des patients de la phase en ouvert des études 108 et 110 entre la semaine 96 et la semaine 120 (N = 361 ont continué Vemlidy ; N = 180 sont passés du fumarate de ténofovir disoproxil à Vemlidy à la semaine 96).

Dans l'étude 108, des patients négatifs pour l'Ag HBe naïfs de traitement ou ayant déjà été traités, avec fonction hépatique compensée, ont été randomisés selon un ratio de 2/1 pour recevoir Vemlidy (25 mg ; N = 285) une fois par jour ou le fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg ; N = 140) une fois par jour. L'âge moyen des patients était de 46 ans ; 61 % étaient des hommes, 72 % étaient asiatiques, 25 % étaient blancs et 2 % (8 patients) étaient noirs ; 24 %, 38 % et 31 % étaient infectés par le VHB de génotype B, C et D, respectivement. 21 % avaient déjà été traités (traitement antérieur par antiviraux par voie orale, incluant l'entécavir [N = 41], la lamivudine [N = 42], le fumarate de ténofovir disoproxil [N = 21] ou autre [N = 18]). À l'inclusion, le niveau plasmatique moyen d'ADN du VHB était de  $5,8 \log_{10}$  UI/ml, le taux sérique moyen d'ALAT était de 94 U/l et 9 % des patients avaient un antécédent de cirrhose.

Dans l'étude 110, des patients positifs pour l'Ag HBe naïfs de traitement ou ayant déjà été traités, avec fonction hépatique compensée, ont été randomisés selon un ratio de 2/1 pour recevoir Vemlidy (25 mg ; N = 581) une fois par jour ou le fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg ; N = 292) une fois par jour. L'âge moyen des patients était de 38 ans ; 64 % étaient des hommes, 82 % étaient asiatiques, 17 % étaient blancs et < 1 % (5 patients) étaient noirs. 17 %, 52 % et 23 % étaient infectés par le VHB de génotype B, C et D, respectivement, 26 % avaient déjà été traités (traitement antérieur par antiviraux par voie orale, incluant l'adéfovir [N = 42], l'entécavir [N = 117], la lamivudine [N = 84], la telbivudine [N = 25], le fumarate de ténofovir disoproxil [N = 70] ou autre [N = 17]). À l'inclusion, le niveau plasmatique moyen d'ADN du VHB était de  $7,6 \log_{10}$  UI/ml, le taux sérique moyen d'ALAT était de 120 U/l et 7 % des patients avaient un antécédent de cirrhose.

Le critère d'évaluation principal d'efficacité, dans les deux essais, était la proportion de patients avec un niveau plasmatique d'ADN du VHB inférieur à 29 UI/ml à la semaine 48. Vemlidy a atteint les critères de non-infériorité par rapport au fumarate de ténofovir disoproxil pour l'obtention d'un niveau d'ADN du VHB inférieur à 29 UI/ml. Les résultats d'efficacité de l'étude 108 et de l'étude 110 à la semaine 48 sont présentés dans les tableaux 3 et 4.

**Tableau 3 : Paramètres d'efficacité sur l'ADN du VHB à la semaine 48<sup>a</sup>**

	<i>Étude 108</i> (patients négatifs pour l'Ag HBe)		<i>Étude 110</i> (patients positifs pour l'Ag HBe)	
	Vemlidy (N = 285)	TDF (N = 140)	Vemlidy (N = 581)	TDF (N = 292)
<b>ADN du VHB &lt; 29 UI/ml</b>	94 %	93 %	64 %	67 %
Différence entre traitements <sup>b</sup>	1,8 % (IC à 95 % = -3,6 % à 7,2 %)		-3,6 % (IC à 95 % = -9,8 % à 2,6 %)	
<b>ADN du VHB ≥ 29 UI/ml</b>	2 %	3 %	31 %	30 %
<b>ADN du VHB à l'état initial</b>				
< $7 \log_{10}$ UI/ml	96 % (221/230)	92 % (107/116)	S.O.	S.O.
≥ $7 \log_{10}$ UI/ml	85 % (47/55)	96 % (23/24)		
<b>ADN du VHB à l'état initial</b>				
< $8 \log_{10}$ UI/ml	S.O.	S.O.	82 % (254/309)	82 % (123/150)
≥ $8 \log_{10}$ UI/ml			43 % (117/272)	51 % (72/142)

	<i>Étude 108 (patients négatifs pour l'Ag HBe)</i>		<i>Étude 110 (patients positifs pour l'Ag HBe)</i>	
	<b>Vemlidy</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>Vemlidy</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
Naïfs pour les analogues nucléosidiques <sup>c</sup>	94 % (212/225)	93 % (102/110)	68 % (302/444)	70 % (156/223)
Ayant déjà reçu des analogues nucléosidiques	93 % (56/60)	93 % (28/30)	50 % (69/137)	57 % (39/69)
<b>Aucune donnée virologique à la semaine 48</b>	4 %	4 %	5 %	3 %
Arrêt du médicament à l'étude en raison d'une absence d'efficacité	0	0	< 1 %	0
Arrêt du médicament à l'étude en raison d'un EI, ou décès	1 %	1 %	1 %	1 %
Arrêt du médicament à l'étude pour d'autres raisons <sup>d</sup>	2 %	3 %	3 %	2 %
Données manquantes pendant la fenêtre mais patient sous médicament à l'étude	< 1 %	1 %	< 1 %	0

S.O. = sans objet

TDF = fumarate de ténofovir disoproxil

a. Analyse où les données manquantes sont considérées comme un échec.

b. Ajusté selon le taux d'ADN du VHB à l'inclusion et les antécédents de traitement antiviral.

c. Les sujets naïfs de traitement ont reçu < 12 semaines de traitement antiviral par voie orale avec un analogue nucléosidique ou nucléotidique quelconque, incluant ténofovir disoproxil fumarate ou ténofovir alafénamide.

d. Inclut les patients ayant arrêté pour une raison autre qu'un EI, un décès, une absence ou perte d'efficacité : p. ex., retrait de consentement, patient perdu de vue, etc.

**Tableau 4 : Paramètres d'efficacité supplémentaires à la semaine 48<sup>a</sup>**

	<i>Étude 108 (patients négatifs pour l'Ag HBe)</i>		<i>Étude 110 (patients positifs pour l'Ag HBe)</i>	
	<b>Vemlidy</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>Vemlidy</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>ALAT</b>				
Normalisation des ALAT (selon les limites laboratoire centralisé) <sup>b</sup>	83 %	75 %	72 %	67 %
Normalisation des ALAT (selon critères AASLD) <sup>c</sup>	50 %	32 %	45 %	36 %
<b>Sérologie</b>				
Perte/séroconversion Ag HBe <sup>d</sup>	S.O.	S.O.	14 %/10 %	12 %/8 %
Perte/séroconversion Ag HBS	0/0	0/0	1 %/1 %	< 1 %/0

S.O. = sans objet

TDF = fumarate de ténofovir disoproxil

a. Analyse où les données manquantes sont considérées comme un échec.

b. La population utilisée pour l'analyse de la normalisation des ALAT incluait uniquement les patients présentant à l'inclusion un taux d'ALAT supérieur à la limite supérieure de la normale (LSN) du laboratoire central. Les LSN du laboratoire central pour l'ALAT sont comme suit : ≤ 43 U/l pour les hommes de 18 ans à < 69 ans et ≤ 35 U/l pour les hommes ≥ 69 ans ; ≤ 34 U/l pour les femmes de 18 ans à < 69 ans et ≤ 32 U/l pour les femmes ≥ 69 ans.

c. La population utilisée pour l'analyse de la normalisation des ALAT incluait uniquement les patients présentant à l'inclusion un taux d'ALAT supérieur à la limite supérieure de la normale selon les critères de l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases, association américaine d'étude des maladies hépatiques) (> 30 U/l pour les hommes et > 19 U/l pour les femmes).

d. La population utilisée pour l'analyse sérologique incluait uniquement les patients positifs pour l'antigène (Ag HBe) et négatifs ou manquant pour l'anticorps (Ac HBe) à l'inclusion.

*Expérience au-delà de 48 semaines dans l'étude 108 et dans l'étude 110*

À la semaine 96, la suppression virale et les réponses biochimiques et sérologiques se sont maintenues à la poursuite du traitement par ténofovir alafénamide (voir tableau 5).

**Tableau 5 : ADN du VHB et paramètres supplémentaires d'efficacité à la semaine 96<sup>a</sup>**

	<i>Étude 108 (patients négatifs pour l'Ag HBe)</i>		<i>Étude 110 (patients positifs pour l'Ag HBe)</i>	
	<b>Vemlidy</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>Vemlidy</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>ADN du VHB &lt; 29 UI/ml</b>	90 %	91 %	73 %	75 %
<b>ADN du VHB à l'état initial</b> < 7 log <sub>10</sub> UI/ml ≥ 7 log <sub>10</sub> UI/ml	90 % (207/230) 91 % (50/55)	91 % (105/116) 92 % (22/24)	S.O.	S.O.
<b>ADN du VHB à l'état initial</b> < 8 log <sub>10</sub> UI/ml ≥ 8 log <sub>10</sub> UI/ml	S.O.	S.O.	84 % (260/309) 60 % (163/272)	81 % (121/150) 68 % (97/142)
Naïfs pour les analogues nucléosidiques <sup>b</sup> Ayant déjà reçu des analogues nucléosidiques	90 % (203/225) 90 % (54/60)	92 % (101/110) 87 % (26/30)	75 % (331/444) 67 % (92/137)	75 % (168/223) 72 % (50/69)
<b>ALAT</b> Normalisation des ALAT (selon les limites du laboratoire centralisé) <sup>c</sup> Normalisation des ALAT (selon critères AASLD) <sup>d</sup>	81 % 50 %	71 % 40 %	75 % 52 %	68 % 42 %
<b>Sérologie</b> Perte/séroconversion Ag HBe <sup>e</sup>	S.O.	S.O.	22 %/18 %	18 %/12 %
Perte/séroconversion Ag HBs	<1 %/< 1 %	0/0	1 %/1 %	1 %/0

S.O. = sans objet

TDF = fumarate de ténofovir disoproxil

a. Analyse où les données manquantes sont considérées comme un échec.

b. Les sujets naïfs de traitement ont reçu < 12 semaines de traitement antiviral par voie orale avec un analogue nucléosidique ou nucléotidique quelconque, incluant ténofovir disoproxil fumarate ou ténofovir alafénamide.

c. La population utilisée pour l'analyse de la normalisation de l'ALAT incluait uniquement les patients avec un taux d'ALAT supérieur à la LSN de la plage du laboratoire central à l'état initial. Les LSN du laboratoire central pour l'ALAT sont comme suit : ≤ 43 U/l pour les hommes de 18 ans à < 69 ans et ≤ 35 U/l pour les hommes ≥ 69 ans ; ≤ 34 U/l pour les femmes de 18 ans à < 69 ans et ≤ 32 U/l pour les femmes ≥ 69 ans.

d. La population utilisée pour l'analyse de la normalisation de l'ALAT incluait uniquement les patients avec un taux d'ALAT supérieur à la LSN des critères de l'AASLD (> 30 U/l pour les hommes et > 19 U/l pour les femmes) à l'état initial.

e. La population utilisée pour l'analyse de la sérologie incluait uniquement les patients positifs pour l'antigène (Ag HBe) et négatifs ou manquant pour l'anticorps (Ac HBe) à l'inclusion.

### *Évolution des paramètres de la densité minérale osseuse*

Dans les deux études, le ténofovir alafénamide a été associé à un pourcentage moyen plus faible de diminution de la densité minérale osseuse (DMO, mesurée par absorptiométrie biphotonique aux rayons X [DXA] de la hanche et du rachis lombaire) par rapport au fumarate de ténofovir disoproxil après 96 semaines de traitement.

Chez les patients qui ont continué le traitement en aveugle au-delà de la semaine 96, la variation du pourcentage moyen de la DMO, dans chaque groupe à la semaine 120, était similaire à celle de la semaine 96. Dans la phase en ouvert des deux études, la variation du pourcentage moyen de la DMO entre la semaine 96 et la semaine 120 chez les patients qui ont continué Vemlidy était de + 0,6 % au rachis lombaire et de 0 % à la hanche totale, comparé à + 1,7 % au rachis lombaire et + 0,6 % à la hanche totale chez ceux qui sont passés du fumarate de ténofovir disoproxil à Vemlidy à la semaine 96.

### *Évolution des paramètres de la fonction rénale*

Dans les deux études, le ténofovir alafénamide a été associé à des modifications moins importantes des paramètres de la fonction rénale (diminutions médianes plus faibles de la ClCr estimée par la formule de Cockcroft-Gault et pourcentage médian d'augmentation plus faible du ratio protéine de liaison de rétinol/créatinine dans les urines et du ratio béta-2-microglobuline/créatinine dans les urines) par rapport au fumarate de ténofovir disoproxil après 96 semaines de traitement (voir aussi rubrique 4.4).



Chez les patients qui ont continué le traitement en aveugle au-delà de la semaine 96 dans les études 108 et 110, la variation des valeurs des paramètres biologiques rénaux par rapport à l'inclusion dans chaque groupe à la semaine 120 était similaire à celle à la semaine 96. Dans la phase en ouvert des études 108 et 110, la variation moyenne ( $\pm$  ET) de la créatinine sérique entre la semaine 96 et la semaine 120 était de  $-0,002$  ( $0,10$ ) mg/dl chez les patients qui ont continué Vemlidy, comparé à  $-0,008$  ( $0,09$ ) mg/dl chez ceux qui sont passés du fumarate de ténofovir disoproxil à Vemlidy à la semaine 96. Dans la phase en ouvert, la variation médiane du DFGe entre la semaine 96 et la semaine 120 était de  $-0,6$  ml/min chez les patients qui ont continué Vemlidy, comparé à  $+1,8$  ml/min chez les patients qui sont passés du fumarate de ténofovir disoproxil à Vemlidy à la semaine 96.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Vemlidy dans un ou plusieurs sous-groupes de population pédiatrique pour le traitement de l'hépatite B chronique (voir rubriques 4.2 et 5.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration orale de Vemlidy à jeun à des patients adultes atteints d'une hépatite B chronique, les concentrations plasmatiques maximales de ténofovir alafénamide ont été observées environ 0,48 heure après administration. D'après l'analyse de pharmacocinétique de population de phase 3 menée chez des patients atteints d'hépatite B chronique, l' $ASC_{0-24}$  moyenne à l'état d'équilibre, pour le ténofovir alafénamide ( $N = 698$ ) et le ténofovir ( $N = 856$ ), était de  $0,22$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  et de  $0,32$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , respectivement. La  $C_{\text{max}}$  à l'état d'équilibre du ténofovir alafénamide et du ténofovir était de  $0,18$  et  $0,02$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respectivement. L'administration d'une dose unique de Vemlidy avec un repas riche en graisses a entraîné une augmentation de 65 % de l'exposition au ténofovir alafénamide comparativement à son administration à jeun.

### Distribution

La liaison du ténofovir alafénamide aux protéines plasmatiques humaines dans les échantillons prélevés pendant les essais cliniques a été de 80 % environ. La liaison du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7 % et est indépendante de la concentration sur la plage de 0,01–25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

### Biotransformation

La métabolisation est la principale voie d'élimination du ténofovir alafénamide chez l'homme ( $> 80$  % d'une dose prise par voie orale). Des études *in vitro* ont montré que le ténofovir alafénamide est métabolisé en ténofovir (métabolite principal) par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes et par la cathepsine A dans les CMSP et dans les macrophages. *In vivo*, le ténofovir alafénamide est hydrolysé dans les cellules pour former le ténofovir (métabolite principal), qui est phosphorylé en métabolite actif, le ténofovir diphosphate.

*In vitro*, le ténofovir alafénamide n'est pas métabolisé par le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 ni le CYP2D6. Le ténofovir alafénamide n'est que minimalement métabolisé par le CYP3A4.

### Élimination

L'excrétion rénale du ténofovir alafénamide sous forme inchangée est une voie mineure d'élimination, avec moins de 1 % de la dose éliminée dans l'urine. Le ténofovir alafénamide est éliminé principalement après métabolisation en ténofovir. Le ténofovir alafénamide et le ténofovir ont une

demi-vie plasmatique médiane de 0,51 et 32,37 heures, respectivement. L'élimination rénale du ténofovir a lieu au niveau des reins par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active.

#### Linéarité/non-linéarité

Les expositions au ténofovir alafénamide sont proportionnelles à la dose sur l'intervalle de doses de 8 à 125 mg.

#### Pharmacocinétique chez les populations particulières

##### *Âge, sexe et appartenance ethnique*

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique n'a été identifiée selon l'âge ou l'appartenance ethnique. Les différences de pharmacocinétique selon le sexe n'ont pas été jugées cliniquement pertinentes.

##### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, les concentrations plasmatiques totales de ténofovir alafénamide et de ténofovir sont inférieures à celles qui sont observées chez les patients présentant une fonction hépatique normale. Après prise en compte de la fixation protéique, les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide non liées (libre) sont similaires en cas d'insuffisance hépatique sévère ou de fonction hépatique normale.

##### *Insuffisance rénale*

Aucune différence cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir alafénamide ou du ténofovir n'a été observée entre les patients sains et les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr estimée > 15 ml/min mais < 30 ml/min) dans les études du ténofovir alafénamide.

##### *Population pédiatrique*

La pharmacocinétique du ténofovir alafénamide et du ténofovir a été évaluée chez des adolescents infectés par le VIH-1, naïfs de traitement, ayant reçu le ténofovir alafénamide (10 mg) administré avec l'élvitégravir, le cobicistat et l'emtricitabine sous forme d'un comprimé à dose fixe (E/C/F/TAF ; Genvoya). Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée pour la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou du ténofovir entre les sujets adolescents et les sujets adultes infectés par le VIH-1.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études non cliniques menées chez le rat et le chien ont révélé que les principaux organes cibles de la toxicité sont les os et les reins. La toxicité osseuse a été observée sous la forme d'une diminution de la DMO chez les rats et les chiens à des expositions au ténofovir au moins quatre fois supérieures à l'exposition attendue après administration de ténofovir alafénamide. Une infiltration minimale d'histiocytes était présente dans l'œil chez les chiens à des expositions au ténofovir alafénamide et au ténofovir environ 4 et 17 fois supérieures, respectivement, aux expositions attendues après administration de ténofovir alafénamide.

Les tests génotoxiques classiques n'ont pas montré de potentiel mutagène ou clastogène du ténofovir alafénamide.

Compte tenu que l'exposition au ténofovir est plus faible chez le rat et la souris après administration de ténofovir alafénamide comparativement au fumarate de ténofovir disoproxil, des études de cancérogénicité et une étude péri/post-natale chez le rat ont été menées uniquement avec le fumarate de ténofovir disoproxil. Les études conventionnelles du potentiel cancérogène du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) et des effets sur la reproduction et le développement du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) ou de ténofovir alafénamide n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun effet sur l'accouplement, la fertilité, la gravité ou les paramètres fœtaux. Cependant, le fumarate de

ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des chiots dans une étude de toxicité péri/post-natale à des doses maternotoxiques. Une étude de cancérogénicité à long terme par voie orale chez la souris a montré une faible incidence de tumeurs du duodénum, considérée comme probablement liée à des concentrations locales élevées dans le tractus gastro-intestinal à la dose élevée de 600 mg/kg/jour. Le mécanisme de formation de ces tumeurs chez la souris et sa pertinence potentielle pour l'homme sont incertains.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline (E460(i))  
Croscarmellose sodique (E468)  
Stéarate de magnésium (E470b)

#### Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talc (E553b)  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés de Vemlidy sont emballés dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) fermés par un bouchon en polypropylène à filetage continu avec sécurité enfant, couvert d'un film en aluminium activé par induction. Chaque flacon contient un gel de silice dessicant et un tampon de polyester.

Les présentations suivantes sont disponibles : boîtes contenant 1 flacon de 30 comprimés pelliculés et boîtes contenant 90 comprimés pelliculés (3 flacons de 30).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 09 janvier 2017  
Date du dernier renouvellement :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
IRLANDE

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfique/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vemlidy 25 mg comprimés pelliculés  
ténofovir alafénamide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient du fumarate de ténofovir alafénamide (équivalent à 25 mg de ténofovir alafénamide).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. **Pour plus d'informations, consulter la notice.**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés.

**90 comprimés pelliculés (3 flacons de 30).**

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Ne pas avaler le dessicant.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1154/001 30 comprimés pelliculés  
EU/1/16/1154/002 90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Vemlidy [Emballage extérieur uniquement]

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC : {numéro}  
SN : {numéro}  
NN : {numéro}

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Vemlidy 25 mg comprimés pelliculés Ténofovir alafénamide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Vemlidy et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vemlidy
3. Comment prendre Vemlidy
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Vemlidy
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Vemlidy et dans quels cas est-il utilisé

Vemlidy contient la substance active *ténofovir alafénamide*. C'est un *médicament antiviral* connu comme *inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse* (INTI).

Vemlidy est utilisé pour **traiter l'hépatite B chronique (à long terme)** chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans, pesant au moins 35 kg. L'hépatite B est une infection qui touche le foie ; elle est due au virus de l'hépatite B. Chez les patients qui ont une hépatite B, Vemlidy maîtrise l'infection en arrêtant la multiplication du virus.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vemlidy

**Ne prenez jamais Vemlidy :**

- **si vous êtes allergique** au ténofovir alafénamide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

→ Si cela vous concerne, **ne prenez jamais Vemlidy et prévenez immédiatement votre médecin.**

#### Avertissements et précautions

- **Veillez bien à ne pas transmettre votre hépatite B à d'autres personnes.** Vous pouvez toujours infecter d'autres personnes pendant que vous prenez ce médicament. Vemlidy ne réduit pas le risque de transmettre l'hépatite B à d'autres personnes, par contact sexuel ou transmission sanguine. Vous devez continuer à prendre des précautions pour éviter toute transmission. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter d'infecter d'autres personnes.

- **Si vous avez un antécédent de maladie du foie, adressez-vous à votre médecin.** Les patients qui ont une maladie du foie et qui sont traités pour une hépatite B avec des médicaments antiviraux présentent un risque plus élevé de complications hépatiques sévères et potentiellement mortelles. Votre médecin peut avoir besoin d'effectuer des analyses sanguines pour surveiller le fonctionnement de votre foie.
- **Si vous avez une maladie rénale ou si des tests ont révélé des problèmes rénaux, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.** Avant de commencer le traitement et pendant le traitement, votre médecin peut avoir besoin d'effectuer des analyses sanguines pour surveiller le fonctionnement de vos reins.
- **Si vous avez aussi une hépatite C ou D, adressez-vous à votre médecin.** Vemlidy n'a pas été testé chez des patients qui ont une hépatite C ou D en plus d'une hépatite B.
- **Si vous êtes aussi infecté(e) par le VIH, adressez-vous à votre médecin.** Si vous n'êtes pas sûr(e) d'avoir le VIH, votre médecin vous proposera de faire un test de dépistage du VIH avant que vous commenciez à prendre Vemlidy pour traiter votre hépatite B.

→ Si vous vous trouvez dans l'une de ces situations, **adressez-vous à votre médecin avant de prendre Vemlidy.**

#### Enfants et adolescents

**Ne donnez pas ce médicament à des enfants de moins de 12 ans ou de moins de 35 kg.** Vemlidy n'a pas été étudié chez des enfants de moins de 12 ans ou de moins de 35 kg.

#### Autres médicaments et Vemlidy

**Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.** Vemlidy peut interagir avec d'autres médicaments. Cela peut entraîner une modification des quantités de Vemlidy ou d'autres médicaments dans votre sang. Cela peut empêcher vos médicaments d'agir correctement ou aggraver tout effet indésirable.

#### Médicaments utilisés dans le traitement de l'hépatite B

Ne prenez pas Vemlidy avec d'autres médicaments contenant les substances suivantes :

- **ténofovir alafénamide**
- **fumarate de ténofovir disoproxil**
- **adéfovir dipivoxil**

#### Autres types de médicaments

Adressez-vous à votre médecin si vous prenez :

- **des antibiotiques**, utilisés pour traiter les infections bactériennes, notamment la tuberculose, et contenant :
  - de la rifabutine, de la rifampicine ou de la rifapentine
- **des médicaments antiviraux utilisés pour traiter l'infection par le VIH**, comme :
  - le darunavir, le lopinavir ou l'atazanavir boostés par le ritonavir ou le cobicistat
- **des anticonvulsivants**, utilisés pour traiter l'épilepsie, comme :
  - la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne
- **des remèdes à base de plantes** utilisés pour traiter la dépression et l'anxiété contenant :
  - du millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- **des antifongiques**, utilisés pour traiter les infections fongiques, contenant :
  - du kétoconazole ou de l'itraconazole

→ **Prévenez votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments ou tout autre médicament.**

## Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

- **Prenez des mesures pour ne pas tomber enceinte** pendant le traitement par Vemlidy. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace. Si vous tombez enceinte, prévenez immédiatement votre médecin.
- **N'allaitez pas pendant le traitement par Vemlidy.** Il est recommandé de ne pas allaiter pour éviter le passage du ténofovir alafénamide ou du ténofovir au bébé par le lait maternel.

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vemlidy peut provoquer des étourdissements. Si vous ressentez des étourdissements pendant que vous prenez Vemlidy, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ni de machines.

## Vemlidy contient du lactose

**Si vous êtes intolérant(e) au lactose ou à d'autres sucres, prévenez votre médecin.** Vemlidy contient du lactose monohydraté.

## 3. Comment prendre Vemlidy

**Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin.** Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'**un comprimé une fois par jour avec de la nourriture.** Vous devez prendre votre traitement aussi longtemps qu'indiqué par votre médecin. Habituellement, le traitement dure au moins 6 à 12 mois ; il peut aussi durer plusieurs années.

### Si vous avez pris plus de Vemlidy que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement une dose supérieure à la dose recommandée de Vemlidy, vous pouvez présenter un risque plus élevé de développer les effets indésirables associés à ce médicament (voir rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels*).

Contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences le plus proche pour demander conseil. Conservez le flacon de comprimés avec vous, pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

### Si vous oubliez de prendre Vemlidy

Il est important de ne pas oublier de dose de Vemlidy. Si vous oubliez de prendre une dose, la conduite à tenir dépend du temps écoulé depuis votre dernière prise.

- **Si moins de 18 heures se sont écoulées** depuis le moment où vous prenez habituellement Vemlidy, prenez la dose oubliée dès que possible, puis prenez la dose suivante au moment habituel.
- **Si plus de 18 heures se sont écoulées** depuis le moment où vous prenez habituellement Vemlidy, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante au moment habituel. **Ne prenez pas de dose double** pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

**Si vous vomissez moins de 1 heure après la prise de Vemlidy**, prenez un autre comprimé. Vous n'avez pas besoin de prendre un autre comprimé si vous vomissez plus de 1 heure après la prise de Vemlidy.

#### **Si vous arrêtez de prendre Vemlidy**

**N'arrêtez pas de prendre Vemlidy sans en parler avec votre médecin.** L'arrêt de votre traitement par Vemlidy peut entraîner une aggravation de votre hépatite B. Chez certains patients qui ont une maladie avancée du foie ou une cirrhose, cela peut être potentiellement mortel. Si vous arrêtez de prendre Vemlidy, vous devrez effectuer régulièrement, pendant plusieurs mois, des examens de santé et des tests sanguins pour surveiller votre hépatite B.

- **Consultez votre médecin** avant d'arrêter de prendre Vemlidy, quelle que soit la raison, en particulier si vous présentez des effets indésirables ou si vous avez une autre maladie.
- **Informez immédiatement votre médecin** de tout symptôme nouveau ou inhabituel apparu après l'arrêt du traitement, en particulier s'il s'agit de symptômes qui vous semblent associés à l'hépatite B.
- **Consultez votre médecin** avant de recommencer à prendre les comprimés de Vemlidy.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

##### **Effets indésirables très fréquents**

*(peuvent concerner plus de 1 personne sur 10)*

- Maux de tête

##### **Effets indésirables fréquents**

*(peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 10)*

- Diarrhée
- Vomissements
- Envie de vomir (*nausées*)
- Étourdissements
- Douleurs abdominales
- Douleur articulaire (*arthralgie*)
- Éruption cutanée
- Démangeaisons
- Sensation de ballonnement
- Gaz (*flatulences*)
- Fatigue

*Les tests peuvent aussi révéler :*

- Une augmentation du taux sanguin d'une enzyme hépatique (l'ALAT)

→ **Si l'un de ces effets indésirables devient grave, contactez votre médecin.**

## Déclaration des effets secondaires

**Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.** Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Vemlidy

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et l'emballage après {EXP}. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservez dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conservez le flacon soigneusement fermé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Vemlidy

**La substance active est le *ténofovir alafénamide*.** Chaque comprimé pelliculé de Vemlidy contient une dose de fumarate de ténofovir alafénamide équivalente à 25 mg de ténofovir alafénamide.

### Les autres composants sont :

#### *Noyau :*

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460(i)), croscarmellose sodique (E468), stéarate de magnésium (E470b).

#### *Pelliculage:*

Alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172).

### Comment se présente Vemlidy et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Vemlidy sont jaunes, ronds, portent sur une face l'inscription (ou sont marqués) « GSI » et sur l'autre face « 25 ». Vemlidy est présenté en flacons de 30 comprimés (avec un gel de silice dessicant qui doit être conservé dans le flacon pour protéger vos comprimés). Le gel de silice dessicant est contenu dans un sachet ou un récipient séparé ; il ne doit pas être avalé.

Les présentations suivantes sont disponibles : emballage externe contenant 1 flacon de 30 comprimés pelliculés et emballage externe contenant 90 comprimés pelliculés (3 flacons de 30). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlande



**Fabricant**

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

**Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

**Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 (0) 22 262 8702

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Lietuva**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 (0) 22 262 8702

**Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 (0) 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 (0) 22 262 8702

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.