

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vemlidy 25 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipiente com efeito conhecido

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vemlidy é indicado para o tratamento da hepatite B crónica (HBC) em doentes adultos e pediátricos com 6 anos de idade ou mais que pesem pelo menos 25 kg (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Doentes adultos e pediátricos com pelo menos 6 anos de idade ou mais que pesem pelo menos 25 kg: um comprimido uma vez por dia.

Interrupção do tratamento

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

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

Dose esquecida

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

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

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso renal

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

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

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

Não existem dados disponíveis para efetuar recomendações de dose em crianças com idade inferior a 12 anos e com menos de 35 kg de peso corporal com compromisso renal.

Compromisso hepático

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vemlidy em crianças com menos de 6 anos de idade, ou com < 25 kg não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Transmissão do vírus da hepatite B (VHB)

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

Doentes com doença hepática descompensada

Existem dados limitados sobre a segurança e eficácia de tenofovir alafenamida em doentes infetados por VHB com doença hepática descompensada e que tenham uma pontuação de Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9 (isto é classe C). Estes doentes podem ter um risco mais elevado de reações adversas hepáticas ou renais graves. Assim, os parâmetros hepatobiliares e renais devem ser cuidadosamente monitorizados nesta população de doentes (ver secção 5.2).

Exacerbação da hepatite

Exacerbações durante o tratamento

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

Exacerbações após interrupção do tratamento

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

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

Compromisso renal

Doentes com depuração de creatinina < 30 ml/min

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

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

Nefrotoxicidade

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

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

cl clinicamente significativa da função renal ou evidências de tubulopatia renal proximal, deve considerar-se a descontinuação deste medicamento.

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

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

VHB e coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)

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

Coadministração com outros medicamentos

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

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

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

População pediátrica

Foram referidas reduções na densidade mineral óssea ($DMO \geq 4\%$) da coluna lombar e de todo o corpo em alguns doentes pediátricos com 6 anos de idade ou mais que pesavam pelo menos 25 kg que receberam tenofovir alafenamida durante 48 semanas (ver secções 4.8 e 5.1). Os efeitos a longo prazo das alterações na DMO ao nível do osso em crescimento, incluindo o risco de fratura, são incertos. É recomendada uma abordagem multidisciplinar para decidir a monitorização apropriada durante o tratamento.

Excipientes com efeito conhecido

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

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

Medicamentos que podem afetar tenofovir alafenamida

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

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

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

Efeito do tenofovir alafenamida noutros medicamentos

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

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

A informação sobre interações medicamentosas entre Vemlidy e potenciais medicamentos concomitantes está resumida na Tabela 1 abaixo (um aumento é indicado como “↑”, uma diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”; duas vezes por dia como “b.i.d.”, dose única como “s.d.”, uma vez por dia como “q.d.”). As interações medicamentosas descritas baseiam-se em estudos realizados com tenofovir alafenamida ou são interações medicamentosas potenciais que podem ocorrer com Vemlidy.

Tabela 1: Interações entre Vemlidy e outros medicamentos

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

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

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

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

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis de fármaco.^{a,b} Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com Vemlidy
AGENTES ANTIRRETROVIRAIS CONTRA O VIH – INIBIDORES DA INTEGRASE		
Dolutegravir (50 mg por via oral, q.d.) Tenofovir alafenamida ^c (10 mg por via oral, s.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C _{max} 1,24 (0,88, 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96, 1,48) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,10 (0,96, 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06, 1,47) <i>Dolutegravir</i> ↔ C _{max} 1,15 (1,04, 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08) ↔ C _{min} 1,05 (0,97, 1,13)	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy ou de dolutegravir.
Raltegravir	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Raltegravir	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy ou de raltegravir.
AGENTES ANTIRRETROVIRAIS CONTRA O VIH – INIBIDORES NÃO NUCLEOSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA		
Efavirenz (600 mg por via oral, q.d.) Tenofovir alafenamida ^h (40 mg por via oral, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↓ C _{max} 0,78 (0,58, 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72, 1,02) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{max} 0,75 (0,67, 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73, 0,87) ↔ C _{min} 0,82 (0,75, 0,89) <i>Previsto:</i> ↔ Efavirenz	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy ou de efavirenz.
Nevirapina	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Nevirapina	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy ou de nevirapina.
Rilpivirina (25 mg por via oral, q.d.) Tenofovir alafenamida (25 mg por via oral, q.d.)	<i>Tenofovir alafenamida</i> ↔ C _{max} 1,01 (0,84, 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94, 1,09) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{max} 1,13 (1,02, 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07, 1,14) ↔ C _{min} 1,18 (1,13, 1,23) <i>Rilpivirina</i> ↔ C _{max} 0,93 (0,87, 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96, 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (1,04, 1,23)	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy ou de rilpivirina.
AGENTES ANTIRRETROVIRAIS CONTRA O VIH – ANTAGONISTA DO RECETOR CCR5		
Maraviroc	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↔ Tenofovir alafenamida ↔ Maraviroc	Não são necessários ajustes posológicos de Vemlidy ou de maraviroc.
MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS		
Hiperício (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Tenofovir alafenamida	A coadministração não é recomendada.

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

a Todos os estudos de interação são realizados em voluntários saudáveis

b Todos os Limites Sem Efeito estão entre 70% - 143%

c Estudo realizado com comprimido de associação de dose fixa de emtricitabina/tenofovir alafenamida

d Um substrato sensível a CYP3A4

e Estudo realizado com elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida na forma de comprimido de associação de dose fixa

f Estudo realizado com emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida na forma de comprimido de associação de dose fixa

g O metabolito nucleosídeo circulante predominante do sofosbuvir

h Estudo realizado com tenofovir alafenamida 40 mg e emtricitabina 200 mg

i Estudo realizado com 100 mg de voxilaprevir adicionais para atingir as exposições ao voxilaprevir esperadas em doentes infetados pelo VHC.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas expostas a tenofovir alafenamida (entre 300-1000 gravidezes expostas) indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal.

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

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

Amamentação

Com base em dados publicados, tenofovir alafenamida e tenofovir são excretados no leite humano em níveis baixos em mulheres que receberam tenofovir alafenamida. Existe informação insuficiente sobre os efeitos de tenofovir em recém-nascidos/lactentes.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes amamentados; por conseguinte, tenofovir alafenamida não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

Resumo tabelar das reações adversas

Foram identificadas as seguintes reações adversas com tenofovir alafenamida em doentes com HBC (Tabela 2). As reações adversas estão indicadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência com base na análise da semana 96. As frequências são definidas como se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ou pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabela 2: Reações adversas identificadas com tenofovir alafenamida

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

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

No estudo de fase 2, em regime aberto, (GS-US-320-4035; “*Estudo 4035*”) para avaliar a eficácia e a segurança de mudar desde outro regime antiviral para tenofovir alafenamida em doentes infetados pelo VHB virologicamente suprimidos, foram observados, em jejum, pequenos aumentos medianos no colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) diretas, lipoproteínas de alta densidade (HDL) e triglicérides desde o início do estudo até à semana 96 em doentes com compromisso renal moderado ou grave (Coorte 1 da Parte A) e doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Parte B), consistentes com as alterações observadas nos *Estudos 108 e 110*. Foram observadas pequenas diminuições medianas no colesterol total, LDL e triglicérides em doentes com doença renal em fase terminal (DRFT) submetidos a hemodiálise na Coorte 2 da Parte A, enquanto foram observados pequenos aumentos medianos no HDL desde o início do estudo até à semana 96. A alteração mediana (Q1; Q3) desde o início do estudo na semana 96 na razão colesterol total/HDL foi de 0,1 (-0,4; 0,4) no grupo de compromisso renal moderado ou grave, -0,4 (-0,8; -0,1) em doentes com

DRFT submetidos a hemodiálise e 0,1 (-0,2; 0,4) em doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

Parâmetros metabólicos

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

Populações especiais

No *Estudo 4035* em doentes virologicamente suprimidos com compromisso renal moderado a grave (TFGe através do método de *Cockcroft-Gault* de 15 a 59 ml/min; Parte A, Coorte 1, N = 78), DRFT (TFGe < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise (Parte A, Coorte 2, N = 15) e/ou compromisso hepático moderado a grave (Classe B ou C de Child-Pugh no rastreio ou pelo histórico; Parte B, N = 31) que mudaram de outro regime antiviral para tenofovir alafenamida, não foram identificadas reações adversas adicionais ao tenofovir alafenamida até à semana 96.

População pediátrica

A segurança de tenofovir alafenamida foi avaliada em 88 doentes pediátricos infetados pelo VHB sem experiência prévia a tratamento e com experiência prévia a tratamento com idades entre 12 e < 18 anos com peso ≥ 35 kg (grupo de tenofovir alafenamida N = 47, grupo de placebo N = 23) e entre 6 e < 12 anos com peso ≥ 25 kg (grupo de tenofovir alafenamida N = 12, grupo de placebo N = 6) até à semana 24 num estudo clínico aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo GS-US-320-1092 (*“Estudo 1092”*). Após a fase em dupla ocultação, os doentes foram mudados para tenofovir alafenamida em regime aberto na semana 24. O perfil de segurança de tenofovir alafenamida em doentes pediátricos foi comparável ao dos adultos. Foram referidas reduções na densidade mineral óssea (DMO $\geq 4\%$) da coluna lombar e de todo o corpo em alguns doentes pediátricos com 6 anos de idade ou mais com pelo menos 25 kg de peso que receberam tenofovir alafenamida durante até 48 semanas (ver secções 4.4 e 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do **sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

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

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

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

Atividade antiviral

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

Resistência

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

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

Entre os doentes virológicamente suprimidos a receber tenofovir alafenamida após mudarem do tratamento com tenofovir disoproxil no *Estudo 4018*, durante 96 semanas de tratamento com tenofovir alafenamida, um doente no grupo de tenofovir alafenamida-tenofovir alafenamida apresentou viremia detetável transitória (uma consulta com ADN-VHB ≥ 69 UI/ml) e um doente no grupo de tenofovir disoproxil-tenofovir alafenamida apresentou uma recidiva virológica. Não foram detetadas quaisquer substituições de aminoácidos do VHB associadas a resistência a tenofovir alafenamida ou tenofovir disoproxil durante 96 semanas de tratamento.

No *Estudo 1092* pediátrico, 30 doentes com idade entre 12 e < 18 anos e 9 doentes com idade entre 6 e < 12 anos que receberam tenofovir alafenamida qualificaram-se para análise de resistência na semana 24. Não foram detetadas substituições de aminoácidos no VHB associadas a resistência ao tenofovir alafenamida durante as 24 semanas de tratamento. Na semana 48, 31 doentes com idade entre 12 e < 18 anos e 12 doentes com idade entre 6 e < 12 anos qualificaram-se para análise de resistência (ambos os grupos de tenofovir alafenamida e de placebo transitaram para o grupo de tenofovir alafenamida na semana 24). Não foram detetadas substituições de aminoácidos no VHB associadas a resistência ao tenofovir alafenamida durante as 48 semanas de tratamento.

Resistência cruzada

A atividade antiviral de tenofovir alafenamida foi avaliada contra um painel de isolados contendo mutações associadas a resistência a inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa em

células HepG2. Os isolados de VHB que expressavam as substituições de rtV173L, rtL180M e rtM204V/I associadas à resistência à lamivudina permaneceram com sensibilidade ao tenofovir alafenamida (alteração < 2 vezes na CE₅₀). Os isolados de VHB que expressavam as substituições de rtL180M, rtM204V mais rtT184G, rtS202G ou rtM250V associadas à resistência ao entecavir permaneceram com sensibilidade ao tenofovir alafenamida. Os isolados de VHB que expressavam as substituições individuais de rtA181T, rtA181V ou rtN236T associadas à resistência ao adefovir permaneceram com sensibilidade ao tenofovir alafenamida; no entanto, o isolado de VHB expressando rtA181V mais rtN236T apresentou sensibilidade reduzida ao tenofovir alafenamida (alteração de 3,7 vezes na CE₅₀). A relevância clínica destas mutações é desconhecida.

Dados clínicos

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

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

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

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

Tabela 3: Parâmetros de eficácia do ADN-VHB na semana 48^a

	<i>Estudo 108</i> (AgHBe-negativo)		<i>Estudo 110</i> (AgHBe-positivo)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
ADN-VHB < 29 UI/ml	94%	93%	64%	67%
Diferença entre tratamentos ^b	1,8% (IC de 95% = -3,6% a 7,2%)		-3,6% (IC de 95% = -9,8% a 2,6%)	
ADN-VHB ≥ 29 UI/ml	2%	3%	31%	30%
ADN-VHB no início do estudo < 7 log₁₀ UI/ml	96% (221/230)	92% (107/116)	N/A	N/A

$\geq 7 \log_{10}$ UI/ml	85% (47/55)	96% (23/24)		
ADN-VHB no início do estudo				
< 8 \log_{10} UI/ml	N/A	N/A	82% (254/309)	82% (123/150)
$\geq 8 \log_{10}$ UI/ml			43% (117/272)	51% (72/142)
Sem experiência prévia a nucleosídeos ^c	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	70% (156/223)
Com experiência prévia a nucleosídeos	93% (56/60)	93% (28/30)	50% (69/137)	57% (39/69)
Sem dados virológicos na semana 48	4%	4%	5%	3%
Medicamento do estudo descontinuado devido a falta de eficácia	0	0	< 1%	0
Medicamento do estudo descontinuado devido a um acontecimento adverso ou morte	1%	1%	1%	1%
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões ^d	2%	3%	3%	2%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	< 1%	1%	< 1%	0

N/A = não aplicável

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamida

a Análise em falta = falência.

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

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

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

Tabela 4: Parâmetros de eficácia adicionais na semana 48^a

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

N/A = não aplicável

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamida

a Análise em falta = falência.

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

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

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

Experiência após 48 semanas no Estudo 108 e no Estudo 110

Na semana 96, manteve-se a supressão viral, bem como as respostas bioquímicas e serológicas com a continuação do tratamento com tenofovir alafenamida (ver Tabela 5).

Tabela 5: Parâmetros de eficácia do ADN-VHB e parâmetros de eficácia adicionais na semana 96^a

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

N/A = não aplicável

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamida

a Análise em falta = falência.

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

c A população utilizada para a análise da normalização da ALT incluía apenas doentes com ALT acima do ULN do intervalo do laboratório central no início do estudo. Os ULN do laboratório central para a ALT são os seguintes: ≤ 43 U/l para homens com 18 a < 69 anos e ≤ 35 U/l para homens com ≥ 69 anos; ≤ 34 U/l para mulheres com 18 a < 69 anos e ≤ 32 U/l para mulheres com ≥ 69 anos.

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

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

Alterações na determinação da densidade mineral óssea no Estudo 108 e Estudo 110

Em ambos os estudos, o tenofovir alafenamida foi associado a menores percentagens médias de redução da DMO (determinada por absorciometria por duplo feixe de raio X [DXA] da anca e da coluna lombar) em comparação com tenofovir disoproxil após 96 semanas de tratamento.

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

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

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

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

alafenamida na semana 96. Na fase em regime aberto, a alteração mediana na TFG_e desde a semana 96 até à semana 144 foi de -1,2 ml/min nos doentes que permaneceram com tenofovir alafenamida, em comparação com +4,2 ml/min nos doentes que mudaram de tenofovir disoproxil para tenofovir alafenamida na semana 96.

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

Numa análise agrupada dos *Estudos 108 e 110*, foram observadas alterações medianas nos parâmetros lipídicos, em jejum, desde o início do estudo até à semana 96 em ambos os grupos de tratamento. Para os doentes que mudaram para tenofovir alafenamida em regime aberto na semana 96, as alterações desde o início do estudo em dupla ocultação para os doentes aleatorizados inicialmente para tenofovir alafenamida e tenofovir disoproxil na semana 96 e na semana 144, no colesterol total, no colesterol associado a HDL, no colesterol associado a LDL, nos triglicéridos e na razão colesterol total/HDL, são apresentadas na Tabela 6. Na semana 96, o final da fase em dupla ocultação, observaram-se reduções nas medianas do colesterol total e do HDL, em jejum, bem como aumentos nas medianas do LDL direto e dos triglicéridos, em jejum, no grupo de tenofovir alafenamida, enquanto o grupo de tenofovir disoproxil demonstrou reduções medianas em todos os parâmetros.

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

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

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

TAF = tenofovir alafenamida

TDF = tenofovir disoproxil

- a O valor p foi calculado para a alteração desde o início do estudo em dupla ocultação na semana 96, a partir do teste Wilcoxon Signed Rank e foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$).
- b O valor p foi calculado para a alteração desde o início do estudo em dupla ocultação na semana 144, a partir do teste Wilcoxon Signed Rank e foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$).

Doentes adultos virologicamente suprimidos no Estudo 4018

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

No *Estudo 4018* foram incluídos adultos virologicamente suprimidos com hepatite B crónica (N = 488) que tinham sido previamente mantidos com 245 mg de tenofovir disoproxil, uma vez por dia, durante pelo menos 12 meses, com ADN-VHB < limite inferior de quantificação (LIQ) de acordo com a avaliação do laboratório local, durante pelo menos 12 semanas antes do rastreio e ADN-VHB < 20 UI/ml no rastreio. Os doentes foram estratificados por estado de AgHBe (AgHBe-positivo ou AgHBe-negativo) e idade (≥ 50 ou < 50 anos) e aleatorizados numa razão de 1:1 para mudarem para 25 mg de tenofovir alafenamida (N = 243) ou permanecerem com 245 mg de tenofovir disoproxil uma vez por dia (N = 245). A idade média foi de 51 anos (22% tinham ≥ 60 anos), 71% eram homens, 82% eram asiáticos, 14% eram caucasianos e 68% eram AgHBe-negativos. No início do estudo, a duração mediana do tratamento anterior com tenofovir disoproxil foi de 220 e 224 semanas nos grupos de tenofovir alafenamida e tenofovir disoproxil, respetivamente. O tratamento anterior com antivirais também incluiu interferão (N = 63), lamivudina (N = 191), adefovir dipivoxil (N = 185), entecavir (N = 99), telbivudina (N = 48) ou outro (N = 23). No início do estudo, a ALT sérica média foi de 27 U/l, a TFGe mediana pelo método de *Cockcroft-Gault* foi de 90,5 ml/min; 16% dos doentes tinham história de cirrose.

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

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

Tabela 7: Parâmetros de eficácia do ADN-VHB na semana 48^{a,b} e na semana 96^{b,c}

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	Semana 48		Semana 96	
ADN-VHB ≥ 20 UI/ml^{b,d}	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Diferença entre tratamentos ^c	0,0% (IC de 95% = -1,9% a 2,0%)		0,0% (IC de 95% = -1,9% a 1,9%)	
ADN-VHB < 20 UI/ml	234 (96,3%)	236 (96,3%)	230 (94,7%)	230 (93,9%)
Diferença entre tratamentos ^c	0,0% (IC de 95% = -3,7% a 3,7%)		0,9% (IC de 95% = -3,5% a 5,2%)	

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)	TAF-TAF (N = 243)	TDF-TAF (N = 245)
	Semana 48		Semana 96	
Sem dados virológicos	8 (3,3%)	8 (3,3%)	12 (4,9%)	14 (5,7%)
Medicamento do estudo descontinuado devido a AA ou Morte e Último Valor Disponível ADN-VHB < 20 UI/ml	2 (0,8%)	0	3 (1,2%)	1 (0,4)
Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões ^f e Último Valor Disponível ADN-VHB < 20 UI/ml	6 (2,5%)	8 (3,3%)	7 (2,9%)	11 (4,5%)
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	0	0	2 (0,8%)	2 (0,8%)

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamida

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

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

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

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

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

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

Tabela 8: Parâmetros de eficácia adicionais na semana 48 e na semana 96^a

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

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamida

a Análise em falta = falência

b A população utilizada para a análise da normalização da ALT incluiu apenas doentes com ALT acima do limite superior do normal (ULN) do intervalo do laboratório central (> 43 U/l para homens com 18 a < 69 anos e > 35 U/l para homens com ≥ 69 anos; > 34 U/l para mulheres com 18 a < 69 anos e > 32 U/l para mulheres com ≥ 69 anos) no início do estudo.

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

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

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

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

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

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

Alterações na densidade mineral óssea no Estudo 4018

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

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

Alterações nas análises laboratoriais da função renal no Estudo 4018

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

Na fase em regime aberto, a alteração mediana na TFG_e, desde o início do estudo até à semana 96, foi de 1,6 ml/min em doentes que permaneceram tratados com tenofovir alafenamida, em comparação com +0,5 ml/min em doentes que mudaram de tenofovir disoproxil para tenofovir alafenamida na semana 48. A alteração mediana na creatinina sérica, desde o início do estudo até à semana 96, foi de -0,02 mg/dL nos doentes que permaneceram tratados com tenofovir alafenamida, em comparação com -0,01 mg/dL em doentes que mudaram de tenofovir disoproxil para tenofovir alafenamida na semana 48.

Alterações nas análises laboratoriais dos lípidos no Estudo 4018

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

Tabela 9: Alterações mediana nas análises laboratoriais dos lípidos na semana 48 e semana 96

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

	TAF (N = 236)	TAF (N = 226)	TAF-TAF (N = 220)	TDF (N = 230)	TDF (N = 222)	TDF-TAF (N = 219)
	Início do estudo	Semana 48	Semana 96	Início do estudo	Semana 48	Semana 96
	(Q1, Q3) (mg/dl)	Alteração mediana ^a (Q1, Q3) (mg/dl)	Alteração mediana (Q1, Q3) (mg/dl)	(Q1, Q3) (mg/dl)	Alteração mediana ^a (Q1, Q3) (mg/dl)	Alteração mediana (Q1, Q3) (mg/dl)
Razão colesterol total/HDL	3,4 (2,9, 4,2)	0,2 (-0,1, 0,5)	0,0 (-0,3, 0,3)	3,4 (2,9, 4,2)	0,0 (-0,3, 0,3)	0,0 (-0,3, 0,3)

TDF = tenofovir disoproxil

TAF = tenofovir alafenamida

- a O valor p foi calculado para a diferença entre os grupos de TAF e TDF na semana 48, a partir do teste Wilcoxon Rank Sum e foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$) para as alterações medianas (Q1, Q3), desde o início do estudo, no colesterol total, no colesterol HDL, no colesterol LDL, nos triglicéridos e na razão colesterol total/HDL.
- b O número de doentes para triglicéridos (em jejum) para o grupo de TAF foi de N = 235 no início do estudo, N = 225 na semana 48 e N = 218 para o grupo TAF-TAF na semana 96.

Compromisso renal e/ou hepático no Estudo 4035

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

O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes com ADN-VHB < 20 UI/ml na semana 24. Os parâmetros de avaliação da eficácia secundários nas semanas 24 e 96 incluíram a proporção de doentes com ADN-VHB < 20 UI/ml e alvo detetado/não detetado (ou seja, < limite inferior de deteção [LID]), a proporção de doentes com resposta bioquímica (ALT normal e ALT normalizada), a proporção de doentes com resposta serológica (perda de AgHBs e seroconversão para anti-HBs e perda de AgHBe e seroconversão para anti-HBe em doentes AgHBe-positivos) e alteração desde o início do estudo nas pontuações de CPT e no índice do Modelo para doença hepática em fase terminal (*Model for End Stage Liver Disease*, MELD) para doentes com compromisso hepático na Parte B.

Doentes adultos com compromisso renal no Estudo 4035, Parte A

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

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

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

	Coorte 1 ^a (N=78)		Coorte 2 ^b (N= 15)		Total (N=93)	
	Semana 24	Semana 96	Semana 24	Semana 96	Semana 24	Semana 96 ^d
ADN-VHB^c						
ADN-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 (laboratório central)	72/78 (92,3%)	64/78 (82,1%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	86/93 (92,5%)	77/93 (82,8%)
ALT normal (AASLD) ^c	68/78 (87,2%)	58/78 (74,4%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	82/93 (88,2%)	71/93 (76,3%)

a. A Coorte 1 da Parte A inclui doentes com compromisso renal moderado ou grave

b. A Coorte 2 da Parte A inclui doentes com DRFT submetidos a hemodiálise

c. Em falta = análise falhada

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

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

Doentes adultos com compromisso hepático no Estudo 4035, Parte B

No início do estudo, 100% (31/31) dos doentes na Parte B tinham ADN-VHB < 20 UI/ml e 65% (20/31) tinham um nível de ADN-VHB indetetável. A idade mediana era de 57 anos (19% ≥ 65 anos), 68% eram do sexo masculino, 81% eram asiáticos, 13% eram caucasianos e 90% eram AgHBe-negativos. Os antivirais orais para o VHB utilizados mais frequentemente incluíram tenofovir disoproxil (N = 21), lamivudina (N = 14), entecavir (N = 14) e adefovir dipivoxil (N = 10). No início do estudo, 87% e 68% dos doentes tinham ALT ≤ ULN com base nos critérios do laboratório central e nos critérios da AASLD de 2018, respetivamente; a TFGe mediana segundo *Cockcroft-Gault* era de 98,5 ml/min; 97% dos doentes tinham história de cirrose, a pontuação de CPT mediana (intervalo) era de 6 (5–10) e o índice de MELD mediano (intervalo) era de 10 (6–17).

Os resultados do tratamento da Parte B do *Estudo 4035* nas semanas 24 e 96 são apresentados na Tabela 11.

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

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

CPT = Child-Pugh Turcotte;

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

a. Em falta = análise falhada

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

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

Alterações nas análises laboratoriais dos lípidos no Estudo 4035

Os pequenos aumentos medianos desde o início do estudo até à semana 24 e 96 no colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos e razão colesterol total/HDL em doentes com compromisso renal ou hepático são consistentes quando comparados com os resultados observados de outros estudos que envolvem mudar para tenofovir alafenamida (ver secção 5.1 para os *Estudos 108, 110 e 4018*), enquanto foram observadas diminuições desde o início do estudo no colesterol total,

colesterol-LDL, triglicerídeos e razão colesterol total/HDL em doentes com DRFT submetidos a hemodiálise na semana 24 e na semana 96.

População pediátrica

No *Estudo 1092*, a eficácia e a segurança de tenofovir alafenamida foram avaliadas num estudo clínico aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo de doentes infetados pelo VHB sem experiência prévia a tratamento e com experiência prévia a tratamento com idades entre 12 e < 18 anos com peso ≥ 35 kg (Coorte 1; tenofovir alafenamida N = 47, placebo N = 23), e entre 6 e < 12 anos com peso ≥ 25 kg (Grupo 1 da Coorte 2; tenofovir alafenamida N = 12, placebo N = 6). Os doentes foram aleatorizados para receber tenofovir alafenamida ou placebo para corresponder uma vez por dia. As características demográficas e da doença pelo VHB no início do estudo eram comparáveis entre os dois braços de tratamento; 58% eram do sexo masculino, 66% eram asiáticos e 25% eram caucasianos; 7%, 23%, 24% e 44% tinham VHB de genótipo A, B, C e D, respetivamente. No global, 99% eram AgHBe-positivos. No início do estudo, o ADN-VHB mediano era de 8,1 \log_{10} UI/ml, a ALT média era de 107 U/l, o AgHBs mediano era de 4,5 \log_{10} UI/ml. O tratamento prévio incluiu antivirais (23%), incluindo entecavir (N = 10), lamivudina (N = 12) e tenofovir disoproxil (N = 3) e/ou interferões (15%). Depois de receberem tratamento em dupla ocultação durante 24 semanas (quer tenofovir alafenamida ou placebo), os doentes transitaram, sem interrupção do tratamento, para tenofovir alafenamida em regime aberto.

O parâmetro de avaliação da eficácia primário foi a proporção de doentes com ADN-VHB plasmático < 20 UI/ml na semana 24. Os parâmetros de avaliação da eficácia adicionais incluíram a alteração, desde o início do estudo, no ADN-VHB e na ALT, a normalização da ALT, a perda e seroconversão de AgHBe e a perda e seroconversão de AbHBs.

Os resultados do tratamento do *Estudo 1092* na semana 24 e na semana 48 são apresentados na Tabela 12 e na Tabela 13.

Tabela 12: Parâmetros de eficácia para doentes pediátricos na semana 24

	TAF			Placebo		
	Coorte 1 (N = 47)	Coorte 2 Grupo 1 (N = 12)	Total (N = 59)	Coorte 1 (N = 23)	Coorte 2 Grupo 1 (N = 6)	Total (N = 29)
ADN-VHB						
ADN-VHB < 20 UI/ml ^a	10/47 (21%)	1/12 (8%)	11/59 (19%)	0/23 (0%)	0/6 (0%)	0/29 (0%)
Alteração média (DP), desde o início do estudo, no ADN-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						
Alteração mediana (Q1, Q3), desde o início do estudo, na 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 (laboratório 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%)
Serologia^e						
Perda e seroconversão de AgHBe ^{a,f}	3/46 (7%)	1/12 (8%)	4/58 (7%)	1/23 (4%)	0/6 (0%)	1/29 (3%)

TAF = tenofovir alafenamida

a. Análise em falta = falência

b. A população utilizada para a análise da normalização da ALT incluiu apenas doentes com ALT acima do ULN do intervalo do laboratório central no início do estudo. Os ULN do laboratório central são os seguintes: 34 U/l para doentes do sexo feminino com 2 anos de idade ou mais ou doentes do sexo masculino com 1-9 anos de idade e 43 U/l para doentes do sexo masculino com mais de 9 anos.

- c. A população utilizada para a análise da normalização da ALT incluiu apenas doentes com ALT acima do ULN dos critérios da AASLD (30 U/l para doentes do sexo masculino e feminino com base no intervalo para participantes pediátricos) no início do estudo.
- d. Critérios da American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD).
- e. Nenhum doente em nenhum dos grupos apresentou perda ou seroconversão de AgHBs na semana 24.
- f. A população utilizada para a análise serológica incluiu apenas doentes com antígeno (AgHBe) positivo e anticorpo (AcHBe) negativo ou ausente no início do estudo.

Tabela 13: Parâmetros de eficácia para doentes pediátricos na semana 48

	TAF			Transição de placebo para TAF		
	Coorte 1 (N = 47)	Coorte 2 Grupo 1 (N = 12)	Total (N = 59)	Coorte 1 (N = 23)	Coorte 2 Grupo 1 (N = 6)	Total (N = 29)
ADN-VHB						
ADN-VHB < 20 UI/ml ^a	19/47 (40%)	3/12 (25%)	22/59 (37%)	5/23 (22%)	1/6 (17%)	6/29 (21%)
Alteração média (DP), desde o início do estudo, no ADN-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						
Alteração mediana (Q1, Q3), desde o início do estudo, na 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 (laboratório 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%)
Serologia^e						
Perda e seroconversão de AgHBe ^{a,f}	7/46 (15%)	3/12 (25%)	10/58 (17%)	2/23 (9%)	0/6 (0%)	2/29 (7%)

TAF = tenofovir alafenamida

- a. Análise em falta = falência
- b. A população utilizada para a análise da normalização da ALT incluiu apenas doentes com ALT acima do ULN do intervalo do laboratório central no início do estudo. Os ULN do laboratório central são os seguintes: 34 U/l para doentes do sexo feminino com 2 anos de idade ou mais ou doentes do sexo masculino com 1-9 anos de idade e 43 U/l para doentes do sexo masculino com mais de 9 anos.
- c. A população utilizada para a análise da normalização da ALT incluiu apenas doentes com ALT acima do ULN dos critérios da AASLD (30 U/l para doentes do sexo masculino e feminino com base no intervalo para participantes pediátricos) no início do estudo.
- d. Critérios da American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD).
- e. Nenhum doente em nenhum dos grupos apresentou perda ou seroconversão de AgHBs na semana 48.
- f. A população utilizada para a análise serológica incluiu apenas doentes com antígeno (AgHBe) positivo e anticorpo (AcHBe) negativo ou ausente no início do estudo.

Alterações na densidade mineral óssea no Estudo 1092

Nos doentes tratados com tenofovir alafenamida e placebo, o aumento percentual médio na DMO, desde o início do estudo até à semana 24, foi de +1,6% (N = 48) e +1,9% (N = 23) para a coluna lombar, e de +1,9% (N = 50) e +2,0% (N = 23) para todo o corpo, respetivamente. Na semana 24, as alterações médias nas pontuações Z da DMO desde o início do estudo foram de +0,01 e -0,07 para a coluna lombar e de -0,04 e -0,04 para todo o corpo, para os grupos de tenofovir alafenamida e placebo, respetivamente.

Na fase em regime aberto, o aumento percentual médio na DMO, desde o início do estudo até à semana 48, para a coluna lombar e para todo o corpo foi de +3,8% (N = 52) e +3,0% (N = 54) nos doentes que permaneceram tratados com tenofovir alafenamida, em comparação com +2,8% (N = 27) e +3,7% (N = 27) nos que mudaram de placebo para tenofovir alafenamida na semana 24, respetivamente. Na semana 48, as alterações médias nas pontuações Z da DMO desde o início do

estudo, para a coluna lombar e todo o corpo, foram de -0,05 e -0,15 para os doentes que permaneceram tratados com tenofovir alafenamida, em comparação com -0,12 e -0,07 para os que mudaram para tenofovir alafenamida, respetivamente.

Os declínios na DMO de 4% ou mais ao nível da coluna lombar e de todo o corpo na semana 24 e na semana 48 são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14: Diminuições da densidade mineral óssea de 4% ou mais para doentes pediátricos nas semanas 24 e 48 (conjunto de análise de DXA de todo o corpo/coluna lombar)

	TAF			Transição de placebo para TAF na semana 24		
	Coorte 1 (N = 44 ^a)	Coorte 2 Grupo 1 (N = 12)	Total (N = 56)	Coorte 1 (N = 21)	Coorte 2 Grupo 1 (N = 6)	Total (N = 27)
Semana 24						
Todo o corpo com diminuição de, pelo menos, 4% ^b	0/39	1/11 (9,1%)	1/50 (2,0%)	0/18	0/5	0/23
Coluna lombar com diminuição de, pelo menos, 4% ^c	0/37	3/11 (27,3%)	3/48 (6,3%)	0/18	0/5	0/23
Semana 48						
Todo o corpo com diminuição de, pelo menos, 4% ^b	1/42 (2,4%)	0/12	1/54 (1,9%)	1/21 (4,8%)	0/6	1/27 (3,7%)
Coluna lombar com diminuição de, pelo menos, 4% ^c	0/40	2/12 (16,7%)	2/52 (3,8%)	0/21	1/6 (16,7%)	1/27 (3,7%)

TAF = tenofovir alafenamida

O denominador corresponde ao número de doentes com valores pós-início do estudo, não em falta.

- N = 42 para o conjunto de análise de DXA da coluna lombar na Coorte 1 TAF
- Apenas os doentes com densidade mineral óssea para todo o corpo no início do estudo, não em falta, foram incluídos no conjunto de análise de DXA de todo o corpo.
- Apenas os doentes com densidade mineral óssea da coluna lombar no início do estudo, não em falta, foram incluídos no conjunto de análise de DXA da coluna lombar.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral de tenofovir alafenamida, em jejum, em doentes adultos com hepatite B crónica, observaram-se concentrações plasmáticas máximas de tenofovir alafenamida aproximadamente 0,48 horas após a administração. Com base na análise farmacocinética populacional de Fase 3 em doentes com hepatite B crónica, a AUC₀₋₂₄ média no estado estacionário do tenofovir alafenamida (N = 698) e do tenofovir (N = 856) foi respetivamente de 0,22 µg•h/ml e 0,32 µg•h/ml. As C_{max} no estado estacionário do tenofovir alafenamida e do tenofovir foram, respetivamente, 0,18 e 0,02 µg/ml. Em relação ao estado de jejum, a administração de uma dose única de tenofovir alafenamida com uma refeição com teor alto em gordura resultou num aumento de 65% da exposição ao tenofovir alafenamida.

Distribuição

A ligação do tenofovir alafenamida às proteínas plasmáticas humanas, em amostras recolhidas durante os estudos clínicos, foi de aproximadamente 80%. A ligação do tenofovir às proteínas plasmáticas humanas foi inferior a 0,7% e é independente da concentração no intervalo 0,01 a 25 µg/ml.

Biotransformação

O metabolismo é uma importante via de eliminação para o tenofovir alafenamida no ser humano, sendo responsável por > 80% de uma dose oral. Estudos *in vitro* demonstraram que o tenofovir alafenamida é metabolizado, dando origem ao tenofovir (metabolito principal) pela carboxilesterase-1 nos hepatócitos e pela catepsina A nas células mononucleares do sangue periférico (CsMSP) e nos

macrófagos. *In vivo*, o tenofovir alafenamida é hidrolisado nas células de modo a formar tenofovir (metabolito principal), o qual é fosforilado dando origem ao metabolito ativo tenofovir difosfato.

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

Eliminação

A excreção renal do tenofovir alafenamida intacto é uma via menor em que < 1% da dose é eliminada na urina. O tenofovir alafenamida é eliminado principalmente após o metabolismo de tenofovir. O tenofovir alafenamida e o tenofovir têm uma semivida plasmática mediana de 0,51 e 32,37 horas, respetivamente. O tenofovir é eliminado do organismo pelos rins, tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa.

Linearidade/não linearidade

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

Farmacocinética em populações especiais

Idade, género e etnia

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

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático grave, as concentrações plasmáticas totais de tenofovir alafenamida e tenofovir são inferiores às observadas em doentes com função hepática normal. Quando corrigidas para a ligação às proteínas, as concentrações plasmáticas não ligadas (livres) de tenofovir alafenamida no compromisso hepático grave e na função hepática normal são semelhantes.

Compromisso renal

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

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

Tabela 15: Farmacocinética de tenofovir alafenamida e respetivo metabolito em doentes com compromisso renal comparativamente com doentes com função renal normal

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

CV = coeficiente de variação

a Através do método de Cockcroft-Gault.

b Farmacocinética avaliada numa dose única de tenofovir alafenamida 25 mg em doentes com função renal normal e em doentes com compromisso renal grave no Estudo GS-US-120-0108.

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

d AUC_{inf}.

e AUC_{last}.

f AUC_{tau}.

População pediátrica

As farmacocinéticas em estado estacionário de tenofovir alafenamida e do respetivo metabolito tenofovir foram avaliadas em doentes pediátricos infetados pelo VHB com 12 a < 18 anos com peso ≥ 35 kg e com 6 a < 12 anos com peso ≥ 25 kg (Tabela 16).

Tabela 16: Farmacocinética de tenofovir alafenamida e do respetivo metabolito tenofovir em doentes pediátricos com 6 a < 18 anos de idade e em adultos

Média do parâmetro (CV%)	6 a < 12 anos com peso ≥ 25 kg ^a		12 a < 18 anos com peso ≥ 35 kg ^a		Adultos ^b	
	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir	TAF	Tenofovir
C _{máx} . (µg/ml)	0,185 (77,7)	0,017 (19,7)	0,169 (80,9)	0,015 (27,4)	0,178 (53,4)	0,017 (35,2)
AUC _{tau} (µg·h/ml)	0,206 (61,3)	0,298 (23,1)	0,215 (91,3)	0,251 (23,6)	0,216 (66,6)	0,322 (31,5)
C _{trough} (µg/ml)	NA	0,010 (29,5)	NA	0,009 (25,6)	NA	0,011 (33,0)

CV = coeficiente de variação; TAF = tenofovir alafenamida; NA = não aplicável

a. Parâmetros PK derivados da população do *Estudo 1092* (6 a < 12 anos de idade com peso ≥ 25 kg, N = 12; 12 a < 18 anos de idade com peso ≥ 35 kg, N = 47).

b. Parâmetros PK derivados da população dos *Estudos 108 e 110* (TAF: N = 698, Tenofovir: N = 856).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

Apenas foram realizados estudos de carcinogenicidade e um estudo peri/pós-natal no rato com o tenofovir disoproxil, uma vez que a exposição de tenofovir é menor no rato e no ratinho após a administração de tenofovir alafenamida, em comparação com o tenofovir disoproxil. Não se

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

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

Revestimento por película

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

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

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

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

Data da primeira autorização: 09 de janeiro de 2017
Data da última renovação: 16 de dezembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

ROTULAGEM DO FRASCO E DA EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vemlidy 25 mg comprimidos revestidos por película
tenofovir alafenamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película.

90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Não engolir o excipiente.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1154/001 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1154/002 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vemlidy [apenas no acondicionamento secundário]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC {número}
SN {número}
NN {número}

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Vemlidy 25 mg comprimidos revestidos por película tenofovir alafenamida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Vemlidy e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Vemlidy
3. Como tomar Vemlidy
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Vemlidy
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Se Vemlidy foi prescrito à sua criança, tenha em atenção que todas as informações neste folheto são dirigidas à sua criança (neste caso, leia “a sua criança” em vez de “você”).

1. O que é Vemlidy e para que é utilizado

Vemlidy contém a substância ativa *tenofovir alafenamida*. Trata-se de um *medicamento antiviral*, conhecido como um *inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa (INfTR)*.

Vemlidy é utilizado para **tratar a hepatite B crónica (longo prazo)** em adultos e crianças com 6 anos de idade ou mais, que pesem, pelo menos, 25 kg. A hepatite B é uma infeção que afeta o fígado, causada pelo vírus da hepatite B. Nos doentes com hepatite B, este medicamento controla a infeção impedindo que o vírus se multiplique.

2. O que precisa de saber antes de tomar Vemlidy

Não tome Vemlidy

- **se tem alergia** ao tenofovir alafenamida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

→ Se estas situações forem aplicáveis a si, **não tome Vemlidy e informe imediatamente o seu médico.**

Advertências e precauções

- **Tome precauções para não transmitir a sua hepatite B a outras pessoas.** Poderá continuar a infectar as outras pessoas enquanto estiver a tomar este medicamento. Este medicamento não reduz o risco de transmitir a hepatite B a outras pessoas através de contacto sexual ou contaminação com sangue. Tem de continuar a tomar as devidas precauções para evitar esta situação. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas.

- **Informe o seu médico se tem antecedentes de doenças no fígado.** Os doentes com doenças no fígado, que recebem tratamento para a hepatite B com medicamentos antivirais, apresentam um risco superior ao normal de sofrerem complicações graves e potencialmente fatais ao nível do fígado. O seu médico poderá pedir-lhe para realizar análises ao sangue para monitorizar a sua função hepática.
- **Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver tido uma doença nos rins ou se as análises tiverem apresentado alterações relativas aos seus rins, antes ou durante o tratamento.** Antes de iniciar e durante o tratamento com Vemlidy, o seu médico pode pedir-lhe análises ao sangue ou à urina para avaliar a função dos seus rins.
- **Fale com o seu médico se também tiver hepatite C ou D.** Este medicamento não foi testado em doentes com hepatite C ou D e com hepatite B.
- **Fale com o seu médico se também tiver VIH.** Se não tiver a certeza se tem VIH, o seu médico deve disponibilizar-lhe um teste para o VIH antes de começar a tomar este medicamento para a hepatite B.

→ Se alguma destas situações for aplicável a si, **fale com o seu médico antes de tomar Vemlidy.**

Existe a possibilidade de vir a ter problemas nos rins se tomar Vemlidy durante um longo período de tempo (ver *Advertências e precauções*).

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com menos de 6 anos de idade ou com um peso inferior a 25 kg. Não foi testado em crianças com idade inferior a 6 anos ou com peso inferior a 25 kg.

Problemas ósseos. Foi referida perda de massa óssea em algumas crianças que receberam Vemlidy. Os efeitos na saúde do osso a longo prazo e no futuro risco de fratura em crianças são incertos. O seu médico irá monitorizar este possível risco. Informe o seu médico em caso de eventual dor óssea ou fraturas.

Outros medicamentos e Vemlidy

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outro medicamento. Vemlidy pode interferir com outros medicamentos. Como resultado, as quantidades de Vemlidy ou dos outros medicamentos no seu sangue podem alterar-se. Isto pode fazer com que os seus medicamentos parem de funcionar corretamente ou piorar efeitos indesejáveis.

Medicamentos utilizados para tratar a infeção pelo vírus da hepatite B

Não deve tomar este medicamento com outros medicamentos contendo:

- **tenofovir alafenamida**
- **tenofovir disoproxil**
- **adefovir dipivoxil**

Outros tipos de medicamentos

Fale com o seu médico se estiver a tomar:

- **antibióticos** utilizados para tratar infeções bacterianas incluindo a tuberculose, contendo:
 - rifabutina, rifampicina ou rifapentina
- **medicamentos antivirais utilizados para tratar o VIH**, tais como:
 - darunavir, lopinavir ou atazanavir potenciados com ritonavir ou cobicistate
- **anticonvulsivantes** utilizados para tratar a epilepsia, tais como:
 - carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital ou fenitoína
- **medicamentos à base de plantas** utilizados para tratar a depressão e a ansiedade, contendo:
 - hipericão (*Hypericum perforatum*)

- **medicamentos antifúngicos** utilizados para tratar infecções fúngicas, contendo:
 - cetoconazol ou itraconazol

→ **Informe o seu médico se estiver a tomar estes ou quaisquer outros medicamentos.**

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- Informe o seu médico imediatamente caso engravide.
- **Não amamente durante o tratamento com Vemlidy.** Recomenda-se que não amamente para evitar passar o tenofovir alafenamida ou o tenofovir para o bebé através do leite.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Vemlidy pode provocar tonturas. Se sentir tonturas enquanto estiver a tomar Vemlidy, não conduza, nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Vemlidy contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Vemlidy contém sódio

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

3. Como tomar Vemlidy

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de **um comprimido uma vez por dia com alimentos**. É melhor tomar Vemlidy com alimentos para alcançar os níveis certos de substância ativa no seu corpo. O tratamento deve continuar durante o período indicado pelo seu médico. Normalmente, este é de pelo menos 6 a 12 meses, mas pode ser feito durante vários anos.

Se tomar mais Vemlidy do que deveria

Se acidentalmente tomar mais do que a dose recomendada de Vemlidy, pode estar em maior risco de ter efeitos indesejáveis possíveis com este medicamento (ver secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*).

Contacte imediatamente o seu médico ou aconselhe-se junto do serviço de urgência mais próximo. Mantenha o frasco de comprimidos consigo para que facilmente possa descrever o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Vemlidy

É importante que não falhe nenhuma dose. Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, verifique o tempo que decorreu desde a altura em que deveria ter tomado essa dose.

- **Se tiverem decorrido menos de 18 horas** após a hora em que habitualmente toma Vemlidy, tome o comprimido o mais rapidamente possível, e depois tome a sua dose seguinte à hora do costume.

- **Se tiverem decorrido mais de 18 horas** após a hora em que habitualmente toma Vemlidy, não tome a dose que falhou. Espere e tome a dose seguinte à hora do costume. **Não tome uma dose a dobrar** para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se vomitar em menos de 1 hora após a toma de Vemlidy, tome outro comprimido. Não necessita de tomar outro comprimido se tiver vomitado após 1 hora da toma de Vemlidy.

Se parar de tomar Vemlidy

Não pare de tomar Vemlidy sem recomendação do seu médico. Parar o tratamento com Vemlidy pode levar a um agravamento da sua hepatite B. Em alguns doentes com doença hepática avançada ou cirrose, esta situação pode ser potencialmente fatal. Se parar de tomar este medicamento, irá necessitar de controlos de saúde e análises ao sangue frequentes durante vários meses para monitorizar a sua infeção pelo vírus da hepatite B.

- **Fale com o seu médico** antes de parar de tomar este medicamento por qualquer razão, particularmente se detetar quaisquer efeitos indesejáveis ou se tiver outra doença.
- **Informe imediatamente o seu médico** se surgirem quaisquer sintomas novos ou pouco habituais após parar o tratamento, particularmente sintomas que associaria à sua hepatite B.
- **Fale com o seu médico** antes de voltar a tomar os comprimidos de Vemlidy.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes

(podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Dores de cabeça

Frequentes

(podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Diarreia
- Vômitos
- Enjoo (*náuseas*)
- Tonturas
- Dor de estômago
- Dor nas articulações (*artralgia*)
- Erupção na pele
- Comichão
- Sentir-se inchado
- Gases (*flatulência*)
- Sentir-se cansado

Pouco frequentes

(podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Inchaço do rosto, lábios, língua ou garganta (*angioedema*)
- Urticária

As análises também podem indicar:

- Aumento do nível de uma enzima hepática (ALT) no sangue

→ **Se qualquer um destes efeitos indesejáveis se agravar informe o seu médico.**

Durante o tratamento do VHB pode ocorrer um aumento de peso, dos níveis de lípidos e/ou de glicose no sangue em jejum. O seu médico fará análises para verificar estas alterações.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vemlidy

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior, após {EXP}. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vemlidy

A substância ativa é o tenofovir alafenamida. Cada comprimido revestido por película de Vemlidy contém tenofovir alafenamida fumarato, equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

Os outros componentes são

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada, celulose microcristalina (E460(i)), croscarmelose sódica (E468), estearato de magnésio (E470b).

Revestimento por película:

Álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol (E1521), talco (E553b), óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Vemlidy e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Vemlidy são amarelos, redondos, gravados (ou marcados) com “GSI” num lado do comprimido e com “25” no outro lado do comprimido. Apresenta-se em frascos de 30 comprimidos (com exsiccante de sílica gel que deve ser mantido dentro do frasco para ajudar a proteger os seus comprimidos). O exsiccante de sílica gel está contido numa saqueta ou recipiente separado e não deve ser engolido.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película e embalagens contendo 90 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 30). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
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 Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

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

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 (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

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