

Monographie de produit

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT
SUR LE MÉDICAMENT

Pr **VEMLIDY^{MD}**

comprimés (ténofovir alafénamide)

25 mg de ténofovir alafénamide*

* sous forme de 28,0 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Agent antiviral

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 7K2

Date de rédaction :
20 août 2020

www.gilead.ca

Numéro de contrôle de la présentation : 236970

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
MICROBIOLOGIE.....	27
TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	28
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	30

VEMLIDY^{MD}
comprimés (ténofovir alafénamide*)
* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL
DE LA SANTÉ**

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimé 25 mg de ténofovir alafénamide* * sous forme de 28,0 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide	Lactose monohydraté <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

VEMLIDY est indiqué pour le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B chez les adultes présentant une maladie hépatique compensée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Gériatrie (≥ 65 ans)

Les essais cliniques de VEMLIDY ne comptaient pas suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si ces personnes ont une réaction différente par rapport aux patients plus jeunes (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de VEMLIDY chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

VEMLIDY est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un des composants du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement**

L'arrêt du traitement contre l'hépatite B, y compris VEMLIDY, peut être associé à des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B. La fonction hépatique des patients infectés par l'hépatite B et qui interrompent le traitement contre l'hépatite B, y compris VEMLIDY doit faire l'objet d'un suivi clinique et biochimique étroit pendant au moins plusieurs mois. Le cas échéant, la reprise d'un traitement contre l'hépatite B peut être justifiée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique**).

Généralités

VEMLIDY ne doit pas être administré en concomitance avec des produits contenant du ténofovir alafénamide (GENVOYA^{MD}, DESCOVY^{MD}, ODEFSEY^{MD}, BIKTARVY^{MD} et Symtuza^{MD}) ou du fumarate de ténofovir disoproxil (ATRIPLA^{MD}, COMPLERA^{MD}, STRIBILD^{MD}, TRUVADA^{MD} et VIREAD^{MD}) ou de l'adéfovir dipivoxil (HEPSERA^{MD}) [voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**].

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose de VEMLIDY n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). VEMLIDY n'est pas recommandé pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique décompensée (Child-Pugh B ou C) [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**].

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement

L'arrêt du traitement contre l'hépatite B, y compris VEMLIDY, peut être associé à des exacerbations aiguës graves de l'hépatite. Les patients qui arrêtent le traitement par VEMLIDY devraient être surveillés de près, avec un suivi clinique et un suivi de laboratoire, pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le cas échéant, la reprise d'un traitement antihépatite B peut être justifiée. Chez les patients présentant une hépatopathie ou une cirrhose avancées, l'arrêt du traitement contre l'hépatite B n'est pas recommandé car l'exacerbation de l'hépatite postérieure au traitement peut entraîner une décompensation hépatique.

Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été liés à l'emploi d'analogues nucléosidiques, y compris le fumarate de ténofovir disoproxil, un autre promédicament du ténofovir, seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux.

Il faut interrompre le traitement par VEMLIDY chez les patients qui présentent des signes cliniques ou des résultats de laboratoire qui semblent indiquer une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée (pouvant inclure une hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'une augmentation marquée du taux de transaminases).

Fonction rénale

Insuffisance rénale

Des cas d'insuffisance rénale, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (atteinte de la fonction tubulaire rénale avec hypophosphatémie sévère), ont été signalés lors de l'utilisation de promédicaments du ténofovir dans le cadre d'études toxicologiques chez les animaux et d'essais cliniques chez l'humain. Dans les essais cliniques portant sur VEMLIDY, aucun cas de syndrome de Fanconi ou de tubulopathie rénale proximale n'a été signalé.

Les patients qui prennent des promédicaments du ténofovir et qui sont atteints d'insuffisance rénale et ceux qui prennent des médicaments néphrotoxiques, y compris des anti-inflammatoires non stéroïdiens, ont un risque accru de présenter des effets indésirables liés à la fonction rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dépistage et analyses avant l'instauration de VEMLIDY et pendant le traitement**).

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de VEMLIDY chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (clairance de la créatinine estimée ≥ 15 mL/min).

VEMLIDY n'est pas recommandé pour les patients atteints d'une maladie rénale en phase terminale (clairance de la créatinine estimée < 15 mL/min) [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières**].

Populations particulières

Patients coinfectés par le VHB et par le VIH-1

En raison du risque qu'une résistance au VIH apparaisse, VEMLIDY n'est pas recommandé pour le traitement d'une infection par le VIH-1. L'innocuité et l'efficacité de VEMLIDY n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB. La détection des anticorps anti-VIH devrait être offerte à tous les patients infectés par le VHB avant d'instaurer un traitement par VEMLIDY, et si cela se révèle positif, un régime posologique basé sur une association d'antirétroviraux appropriés, recommandé pour les patients co-infectés par le VIH-1, devrait être utilisé.

Les patients devraient être informés que s'ils sont atteints d'une infection par le VIH et qu'ils ne reçoivent pas de traitement efficace pour le VIH, VEMLIDY peut augmenter le risque d'apparition d'une résistance au traitement contre le VIH (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Femmes enceintes

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée chez des femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir la réaction humaine, il est recommandé de ne prendre VEMLIDY pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus.

Les études du développement embryonnaire et fœtal effectuées chez les rats et les lapins n'ont fait état d'aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effet nocif chez le fœtus. Les doses sans effet nocif observé (DSENO) sur les embryons et les fœtus de rats et de lapins correspondaient à des expositions au ténofovir alafénamide similaires et 53 fois plus élevées, respectivement, que l'exposition chez l'homme à la dose quotidienne recommandée. Le ténofovir alafénamide est rapidement converti en ténofovir; l'exposition observée au ténofovir chez le rat et le lapin était respectivement 54 et 85 fois plus élevée que l'exposition chez l'homme à la dose quotidienne recommandée de ténofovir.

Registre des femmes enceintes sous antirétroviraux :

Un registre des femmes enceintes sous antirétroviraux a été établi afin d'assurer le suivi des effets sur le fœtus chez les femmes enceintes exposées à VEMLIDY. Nous encourageons les professionnels de la santé à y inscrire les patientes.

<http://www.apregistry.com>

N° de téléphone : 1-800-258-4263

Télécopieur : 1-800-800-1052

Femmes qui allaitent

Des études menées sur les animaux ont permis d'établir que le ténofovir est sécrété dans le lait maternel après l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil. Il n'existe pas de données concernant la présence de ténofovir alafénamide dans le lait humain. Les bienfaits de l'allaitement maternel liés au développement et à la santé doivent être pris en considération ainsi que le besoin clinique de la mère pour VEMLIDY et tout effet négatif potentiel chez le nourrisson allaité découlant du traitement par VEMLIDY ou de l'état maternel sous-jacent.

Gériatrie (≥ 65 ans et plus)

Les essais cliniques de VEMLIDY ne comptaient pas assez de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si ces personnes ont une réaction différente par rapport aux patients plus jeunes.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de VEMLIDY chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables au médicament suivants sont abordés dans d'autres sections de la monographie du produit :

- Exacerbation aiguë grave de l'hépatite B (voir l'encadré « **Mises en garde et précautions importantes** » dans la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Essais cliniques chez les patients atteints de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B

L'évaluation de l'innocuité de VEMLIDY est basée sur les données regroupées jusqu'à la semaine 96 de 1 298 patients ayant pris part à deux essais contrôlés par un traitement actif, à répartition aléatoire et à double insu, GS-US-320-0108 (étude 108) et GS-US-320-0110 (étude 110), menés chez des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B. Au total, 866 patients ont reçu VEMLIDY à raison de un comprimé, une fois par jour (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Selon l'analyse aux semaines 48 et 96 (durant la phase à double insu), l'effet indésirable le plus courant (tous grades confondus, attribué aux médicaments à l'étude par l'investigateur) signalé chez au moins 2 % des patients du groupe VEMLIDY était les nausées. La proportion des patients qui ont cessé le traitement par VEMLIDY ou par VIREAD en raison des effets indésirables, quelle que soit leur gravité, était respectivement de 1,5 % et de 0,9 % à l'analyse de la semaine 96. Le Tableau 1 illustre la fréquence des effets indésirables (tous les grades) supérieure ou égale à 2 % dans le groupe VEMLIDY.

Tableau 1 Effets indésirables du médicament^a (tous les grades) signalés chez ≥ 2 % des patients recevant VEMLIDY dans les études 108 et 110 (analyse^b aux semaines 48 et 96)

	Semaines 48 et 96 ^c	
	VEMLIDY (N = 866)	VIREAD (N = 432)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Nausées	2 %	4 %

Comprimés VEMLIDY (ténofovir alafénamide*)
* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide
Monographie de produit

- La fréquence des effets indésirables est basée sur tous les effets indésirables attribués aux médicaments à l'étude par le chercheur.
- Phase à double insu.
- La fréquence des effets indésirables était la même aux semaines 48 et 96.

Selon les résultats de l'analyse à la semaine 96, les autres effets indésirables (d'après l'ensemble des effets indésirables apparus en cours de traitement) incluaient les suivants : céphalées, douleurs abdominales, fatigue, diarrhée, vomissements, éruption cutanée et flatulences.

Résultats d'analyses de laboratoire anormaux

La fréquence des anomalies de laboratoire sélectionnées (de grades 3 et 4) survenues chez au moins 2 % des patients recevant VEMLIDY dans les études 108 et 110 est présentée dans le Tableau 2.

Tableau 2 Anomalies de laboratoire sélectionnées (de grades 3 et 4) signalées chez ≥ 2 % des patients recevant VEMLIDY dans les études 108 et 110 (analyse^a à la semaine 48)

Anomalie de laboratoire ^b	VEMLIDY (N = 866)	VIREAD (N = 432)
ALT ($> 5,0 \times$ LSN)	8 %	9 %
Cholestérol LDL (à jeun) [$> 4,91$ mmol/L]	4 %	< 1 %
Glycosurie ($\geq 3+$)	5 %	1 %
AST ($> 5,0 \times$ LSN)	3 %	5 %
Créatine kinase ($\geq 10,0 \times$ LSN)	3 %	3 %
Amylase sérique ($> 2,0 \times$ LSN)	3 %	2 %

- Phase à double insu.
- Les fréquences sont basées sur les anomalies de laboratoire apparues en cours de traitement.

À la semaine 96, les anomalies de laboratoire (de grades 3 et 4) observées chez les patients ayant reçu VEMLIDY durant les études 108 et 110 étaient cohérentes par rapport à celles observées à la semaine 48.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

En plus des rapports sur les effets indésirables provenant des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été relevés au cours de la période d'utilisation de produits contenant du ténofovir alafénamide (TAF) qui a suivi leur homologation. Comme ces effets ont été signalés volontairement par une population de taille inconnue, les estimations de fréquence ne peuvent être établies.

Affections des tissus cutanés et sous-cutanés : œdème de Quincke, urticaire

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Médicaments induisant ou inhibant la glycoprotéine P et la BCRP

VEMLIDY est transporté par la glycoprotéine P (P-gp) et la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Les médicaments qui ont une forte incidence sur l'activité de la P-gp et la BCRP peuvent entraîner des changements de l'absorption du ténofovir alafénamide (voir le Tableau 3). Les médicaments inducteurs de l'activité de la P-gp devraient réduire l'absorption du ténofovir alafénamide, entraînant une diminution de ses concentrations plasmatiques, menant potentiellement à une perte de l'effet thérapeutique de VEMLIDY. L'administration concomitante de VEMLIDY et d'autres médicaments qui inhibent la P-gp et la BCRP peut augmenter l'absorption et la concentration plasmatique du ténofovir alafénamide.

Interactions établies ou autres interactions importantes possibles

Les renseignements sur les interactions médicamenteuses de VEMLIDY avec des médicaments pouvant être administrés en concomitance sont résumés dans le Tableau 3. Les interactions médicamenteuses décrites sont fondées sur les études menées sur le ténofovir alafénamide ou sont des interactions médicamenteuses potentielles qui peuvent se produire avec VEMLIDY. Le tableau n'est pas exhaustif (voir les Tableau 4 et Tableau 5 ci-dessous).

Tableau 3 Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement importantes^a

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet ^b	Commentaire clinique
Anticonvulsivants : carbamazépine ^c oxcarbazépine phénobarbital phénytoïne	↓ ténofovir alafénamide	L'administration concomitante de carbamazépine, d'oxcarbazépine, de phénobarbital ou de phénytoïne, qui sont tous des inducteurs de la P-gp, peut faire diminuer les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide. Selon les analyses pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du ténofovir alafénamide réalisées pour la population, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Antifongiques : itraconazole kétoconazole	↑ ténofovir alafénamide	L'administration concomitante d'itraconazole ou de kétoconazole, qui sont tous deux des inhibiteurs de la P-gp, peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Comprimés VEMLIDY (ténofovir alafénamide*)
 * sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide
 Monographie de produit

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet ^b	Commentaire clinique
Antimycobactériens : rifabutin rifampine rifapentine	↓ ténofovir alafénamide	L'administration concomitante de rifampine, de rifabutine et de rifapentine, qui sont tous des inducteurs de la P-gp, peut faire diminuer les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide. L'administration concomitante de VEMLIDY avec la rifabutine, la rifampine et la rifapentine n'est pas recommandée.
Produits à base d'herbes médicinales : millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ ténofovir alafénamide	L'administration concomitante de millepertuis, un inducteur de la P-gp, peut faire diminuer les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique. L'administration concomitante de VEMLIDY et de millepertuis n'est pas recommandée.

- a. Ce tableau n'est pas exhaustif.
 b. ↑ = augmentation, ↓ = diminution
 c. Indique qu'une étude sur les interactions médicamenteuses a été menée.

Médicaments sans interactions médicamenteuses significatives avec VEMLIDY

Selon des études sur les interactions médicamenteuses effectuées avec VEMLIDY, aucune interaction médicamenteuse cliniquement importante n'a été observée ou n'est prévue lorsque VEMLIDY est pris en association avec les médicaments suivants : éthynyl estradiol, lédipasvir/sofosbuvir, midazolam, norgestimate, sertraline, sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir et sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir.

Évaluation des interactions médicamenteuses

Le ténofovir alafénamide est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la BCRP. Les médicaments qui ont une forte incidence sur l'activité de la P-gp et la BCRP peuvent entraîner des changements de l'absorption du ténofovir alafénamide.

Les études *in vitro* et les études pharmacocinétiques cliniques portant sur les interactions médicament-médicament ont montré que le potentiel des interactions entre le ténofovir alafénamide et d'autres produits médicinaux dans lesquelles les enzymes CYP jouent un rôle est faible.

Le ténofovir alafénamide n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP3A *in vivo*.

Études sur les interactions médicamenteuses

Les effets des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition au ténofovir alafénamide sont indiqués au Tableau 4. Les effets de VEMLIDY sur l'exposition aux médicaments administrés en concomitance sont illustrés au Tableau 5.

Tableau 4 Interactions médicamenteuses : variations des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir alafénamide en présence du médicament administré en concomitance^a

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Ténofovir alafénamide (mg)	N	Ratio moyen des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir alafénamide (IC à 90 %) ^b ; Sans effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Carbamazépine	300 deux fois par jour	25 une fois par jour ^c	26	0,43 (0,36, 0,51)	0,45 ^d (0,40, 0,51)	NC
Cobicistat ^e	150 une fois par jour	8 une fois par jour	12	2,83 (2,20, 3,65)	2,65 (2,29, 3,07)	NC
Lédipasvir/ sofosbuvir	90/400 une fois par jour	25 une fois par jour ^f	42	1,03 (0,94, 1,14)	1,32 (1,25, 1,40)	NC
Sertraline	50 en une seule dose	10 une fois par jour ^g	19	1,00 (0,86, 1,16)	0,96 (0,89, 1,03)	NC
Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprèvir	400/100/100+100 voxilaprèvir ^h une fois par jour	25 une fois par jour ^f	30	1,32 (1,17, 1,48)	1,52 (1,43, 1,61)	NC

NC = Non calculé.

- Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des sujets en bonne santé.
- Toutes les limites d'effet nul se trouvent entre 70 % et 143 %, à moins d'une indication contraire.
- Étude portant sur DESCOVY (emtricitabine/ténofovir alafénamide).
- Selon les analyses pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du ténofovir alafénamide réalisées pour la population, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
- Un inhibiteur représentatif de la glycoprotéine P.
- Étude portant sur ODEFSEY (emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide).
- Étude portant sur GENVOYA (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide).
- Étude menée en ajoutant 100 mg de voxilaprèvir afin d'atteindre les expositions au voxilaprèvir attendues chez les patients infectés par le VHC.

Tableau 5 Interactions médicamenteuses : variations des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance avec le ténofovir alafénamide^a

Médicament administré en concomitance	Dose de médicament administré en concomitance (mg)	Ténofovir alafénamide (mg)	N	Ratio moyen des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance (IC à 90 %) ^b ; Sans effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Lédipasvir	90 lédipasvir/ 400 sofosbuvir une fois par jour	25 une fois par jour ^d	41	1,01 (0,97, 1,05)	1,02 (0,97, 1,06)	1,02 (0,98, 1,07)
Sofosbuvir				0,96 (0,89, 1,04)	1,05 (1,01, 1,09)	NC

Comprimés VEMLIDY (ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Médicament administré en concomitance	Dose de médicament administré en concomitance (mg)	Ténofovir alafénamide (mg)	N	Ratio moyen des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance (IC à 90 %) ^b ; Sans effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
GS-331007 ^c				1,08 (1,05, 1,11)	1,08 (1,06, 1,10)	1,10 (1,07, 1,12)
Midazolam ^e	2,5 en une seule dose, orale	25 une fois par jour	18	1,02 (0,92, 1,13)	1,13 (1,04, 1,23)	NC
	1 en une seule dose, i.v.			0,99 (0,89, 1,11)	1,08 (1,04, 1,14)	NC
Norelgestromine	norgestimate 0,180/0,215/0,250 une fois par jour/ éthinyll estradiol 0,025 une fois par jour	25 une fois par jour ^f	29	1,17 (1,07, 1,26)	1,12 (1,07, 1,17)	1,16 (1,08, 1,24)
Norgestrel				1,10 (1,02, 1,18)	1,09 (1,01, 1,18)	1,11 (1,03, 1,20)
Éthinyll estradiol				1,22 (1,15, 1,29)	1,11 (1,07, 1,16)	1,02 (0,93, 1,12)
Sertraline	50 en une seule dose	10 une fois par jour ^g	19	1,14 (0,94, 1,38)	0,93 (0,77, 1,13)	NC
Sofosbuvir	400 une fois par jour	25 une fois par jour ^d	30	0,95 (0,86, 1,05)	1,01 (0,97, 1,06)	NC
GS-331007 ^c				1,02 (0,98, 1,06)	1,04 (1,01, 1,06)	NC
Velpatasvir				1,05 (0,96, 1,16)	1,01 (0,94, 1,07)	1,01 (0,95, 1,09)
Voxilaprèvir				0,96 (0,84, 1,11)	0,94 (0,84, 1,05)	1,02 (0,92, 1,12)

NC = Non calculé.

- Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des sujets en bonne santé.
- Toutes les limites d'effet nul se trouvent entre 70 % et 143 %, à moins d'une indication contraire.
- Principal métabolite nucléosidique en circulation du sofosbuvir.
- Étude portant sur ODEFSEY (emtricitabine/riplivirine/ténofovir alafénamide).
- Un substrat sensible du CYP3A4.
- Étude portant sur DESCOVY (emtricitabine/ténofovir alafénamide).
- Étude portant sur GENVOYA (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide).
- Étude menée en ajoutant 100 mg de voxilaprèvir afin d'atteindre les expositions au voxilaprèvir attendues chez les patients infectés par le VHC.

Interactions médicament-aliment

Par rapport aux conditions de jeûne, l'administration d'une dose unique de VEMLIDY avec un repas riche en gras a fait augmenter de 65 % l'exposition au ténofovir alafénamide. La différence d'exposition n'est pas considérée comme étant cliniquement pertinente et VEMLIDY peut être administré sans égard aux aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

L'administration concomitante de millepertuis, un puissant inducteur du CYP3A, peut faire diminuer significativement les concentrations plasmatiques de TAF, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique.

L'administration concomitante de VEMLIDY et de millepertuis n'est pas recommandée.

Interactions médicament - épreuves de laboratoire

Les interactions de VEMLIDY avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dépistage et analyses avant l'instauration de VEMLIDY et pendant le traitement

Avant de commencer le traitement avec VEMLIDY, les patients devraient subir des tests de dépistage de l'infection par le VIH-1 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Avant ou au moment d'instaurer un traitement par VEMLIDY, et pendant un traitement au moyen de ce médicament, il convient d'évaluer la créatinine sérique, la clairance de la créatinine estimée (ClCr), la glycosurie et la protéinurie chez tous les patients selon un calendrier approprié sur le plan clinique. Chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique, il faut également évaluer le taux de phosphore sérique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**).

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

La dose recommandée de VEMLIDY est d'un comprimé par jour pris par voie orale, avec ou sans nourriture.

Pédiatrie (< 18 ans)

On ne dispose d'aucune donnée clinique chez les patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B permettant de formuler une recommandation posologique chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose de VEMLIDY n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère.

VEMLIDY n'est pas recommandé pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique décompensée (Child-Pugh B ou C) [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**].

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose de VEMLIDY n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou grave (clairance de la créatinine estimée ≥ 15 mL/min).

VEMLIDY n'est pas recommandé pour les patients atteints d'une maladie rénale en phase terminale (clairance de la créatinine estimée < 15 mL/min) [voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**].

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose et qu'il s'est écoulé moins de 18 heures depuis l'heure à laquelle il la prend généralement, le patient doit prendre VEMLIDY dès que possible, puis reprendre le rythme habituel.

Si un patient oublie de prendre une dose et qu'il s'est écoulé plus de 18 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Il ne faut pas doubler la dose suivante pour compenser une dose oubliée.

Si le patient vomit moins de 1 heure après avoir pris VEMLIDY, il doit prendre un autre comprimé. Si le patient vomit plus de 1 heure après avoir pris VEMLIDY, il ne doit pas prendre un autre comprimé.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

En cas de surdosage, il faut surveiller le patient afin de détecter tout signe de toxicité. Le traitement d'un surdosage de VEMLIDY consiste en mesures de soutien générales, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

L'expérience clinique aux doses supérieures à la dose thérapeutique de ténofovir alafénamide est limitée. Une dose de 120 mg de ténofovir alafénamide (4,8 fois la dose de VEMLIDY) a été administrée une fois par jour pendant 28 jours à 10 patients atteints d'infection chronique par le virus de l'hépatite B; aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Les effets de doses plus

élevées ne sont pas connus. Le ténofovir est éliminé de manière efficace par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le ténofovir alafénamide est un promédicament phosphoramidate du ténofovir (analogue de la 2'-désoxyadénosine monophosphate). Le ténofovir alafénamide pénètre les hépatocytes primaires par diffusion passive et grâce aux protéines de transport OATP1B1 et OATP1B3 impliquées dans la captation hépatocytaire. Le ténofovir alafénamide est surtout hydrolysé par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes primaires, et par la cathepsine A dans les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) et d'autres cellules cibles du VIH. Le ténofovir intracellulaire se transforme ensuite par phosphorylation en un métabolite pharmacologiquement actif, le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe la réplication du VHB par incorporation dans l'ADN viral par la transcriptase inverse du VHB qui entraîne une terminaison de la chaîne de l'ADN.

L'activité du ténofovir est spécifique aux virus de l'hépatite B et de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2). Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des ADN polymérases des mammifères, qui comprennent l'ADN polymérase mitochondrial γ ; aucun signe de toxicité n'a été constaté pour les mitochondries *in vitro* en se basant sur plusieurs essais, y compris des analyses de l'ADN mitochondrial.

Pharmacodynamique

Effets sur l'électrocardiogramme

Au cours d'une étude approfondie sur les intervalles QT/QTc portant sur 48 sujets en bonne santé, le TAF à la dose thérapeutique ou à une dose suprathérapeutique environ 5 fois supérieure à la dose thérapeutique recommandée n'a pas affecté les intervalles QT/QTc et n'a pas allongé l'intervalle PR.

Pharmacocinétique

Absorption et biodisponibilité

À la suite de l'administration orale de VEMOLIDY dans des conditions à jeun chez des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B, des concentrations plasmatiques maximales de ténofovir alafénamide ont été observées environ 0,48 heure après la dose. Les valeurs moyennes de la C_{\max} et de l' ASC_{fin} du ténofovir alafénamide à l'état d'équilibre étaient de $0,25 \pm 0,11 \mu\text{g/mL}$ et de $0,15 \pm 0,06 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectivement.

Effet des aliments sur l'absorption orale

Par rapport aux conditions à jeun, l'administration d'une dose unique de VEMLIDY avec un repas riche en gras a fait augmenter de 65 % l'exposition au ténofovir alafénamide. La différence d'exposition n'est pas considérée comme étant cliniquement pertinente et VEMLIDY peut être administré sans égard aux aliments.

Distribution

La liaison du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7 % et est indépendante de la concentration sur l'écart de 0,01 à 25 µg/mL. La liaison du ténofovir alafénamide aux protéines plasmatiques humaines dans les échantillons prélevés au cours des études cliniques était d'environ 80 %.

Métabolisme

Le métabolisme est une voie d'élimination majeure du ténofovir alafénamide chez l'homme, représentant > 80 % de la dose administrée par voie orale. Les études *in vitro* ont montré que le ténofovir alafénamide est métabolisé en ténofovir (métabolite principal) par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes et par la cathepsine A dans les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) et les macrophages. *In vivo*, le ténofovir alafénamide est hydrolysé dans les cellules et forme le ténofovir (principal métabolite), qui se transforme ensuite par phosphorylation en un métabolite actif appelé ténofovir diphosphate. Au cours des études cliniques chez les patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B, une dose orale de 25 mg de ténofovir alafénamide dans VEMLIDY a entraîné des concentrations de ténofovir diphosphate 7,6 fois supérieures dans les PBMC et des concentrations plasmatiques de ténofovir 89 % inférieures par rapport à une dose orale de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil dans VIREAD.

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas métabolisé par les enzymes CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6. Le ténofovir alafénamide est minimalement métabolisé par l'enzyme CYP3A4. L'exposition au ténofovir alafénamide n'a pas été affectée dans une mesure cliniquement importante à la suite de l'administration concomitante de carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A. Le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur des enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou UGT1A1. Il n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP3A *in vivo*.

Excrétion

Le ténofovir alafénamide est éliminé après avoir été métabolisé en ténofovir. La demi-vie plasmatique médiane respective du ténofovir alafénamide et du ténofovir est de 0,51 heure et de 32,37 heures. L'élimination rénale du ténofovir s'effectue à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. À la différence du ténofovir, le ténofovir alafénamide n'est pas un substrat pour les protéines de transport rénal OAT1 et OAT3. L'excrétion rénale du ténofovir alafénamide sous forme inchangée est une voie d'élimination mineure; moins de 1 % de la dose est

excrétée dans l'urine. La demi-vie du ténofovir diphosphate, métabolite pharmacologiquement actif, est de 150 à 180 heures dans les PBMC.

Linéarité/non-linéarité

Les expositions au ténofovir alafénamide sont proportionnelles à la dose sur une plage de doses se situant entre 8 mg et 125 mg.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie (< 18 ans)

La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été évaluée chez les patients pédiatriques (moins de 18 ans) [voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**].

Gériatrie (≥ 65 ans)

L'analyse pharmacocinétique d'une population de patients chroniquement infectés par le virus de l'hépatite B dans les essais de phase I et III portant sur VEMLIDY a montré que dans la tranche d'âge étudiée (de 18 à 80 ans), l'âge n'a aucun effet cliniquement pertinent sur les expositions au ténofovir alafénamide) [voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**].

Race

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante attribuable à la race n'a été observée.

Sexe

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante n'a été observée entre les hommes et les femmes.

Insuffisance hépatique

Chez les patients non infectés par le VHB qui présentent une insuffisance hépatique grave, les concentrations plasmatiques totales de ténofovir alafénamide et de ténofovir sont inférieures à celles observées chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. L'administration de 25 mg de TAF dans le cadre de l'étude GS-US-320-1615 à des sujets présentant une insuffisance hépatique grave de classe C de Child-Pugh-Turcotte [CPT] a abaissé de 46 % l'ASC_{inf} totale du TAF et de 55 % la C_{max} par rapport aux témoins correspondants ayant une fonction hépatique normale. Après correction pour la liaison aux protéines, les concentrations plasmatiques non liées (libres) de ténofovir alafénamide chez des patients non infectés par le VHB qui présentent une insuffisance hépatique grave et une fonction hépatique normale sont semblables. La pertinence clinique de ces faits n'est pas connue. L'efficacité et l'innocuité cliniques de VEMLIDY chez les patients infectés par le VHB et présentant une insuffisance hépatique grave n'ont pas été établies.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). VEMLIDY n'est pas recommandé pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique décompensée (Child-Pugh B ou C) [voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**].

Insuffisance rénale

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente n'a été constatée en ce qui concerne le ténofovir alafénamide ou le ténofovir entre les sujets en bonne santé et les sujets présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine estimée entre 15 et moins de 30 mL/min). Comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale (clairance de la créatinine estimée égale ou supérieure à 90 mL/min), les expositions dans la circulation générale du ténofovir alafénamide et du ténofovir chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave étaient, respectivement, 1,9 et 5,7 fois plus élevées; l'exposition au ténofovir observée se situait dans l'écart ou sous l'écart des valeurs à la suite de l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil chez les sujets dont la fonction rénale était normale. La pharmacocinétique du ténofovir alafénamide n'a pas été établie chez les patients dont la clairance de la créatinine est moins de 15 mL par minute. La modélisation de la pharmacocinétique réalisée pour la population de sujets souffrant d'une maladie rénale en phase terminale sous hémodialyse d'entretien ne prévoit aucune modification clinique pertinente en ce qui concerne l'exposition au ténofovir alafénamide et au ténofovir. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Co-infection par le virus du VIH ou de l'hépatite C

La pharmacocinétique du ténofovir alafénamide n'a pas été entièrement évaluée chez les patients co-infectés par le virus du VIH ou de l'hépatite C.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer au-dessous de 30 °C (86 °F).

- Garder le contenant hermétiquement fermé.
- Ne délivrer que dans le contenant d'origine.
- Ne pas utiliser si le sceau du flacon est brisé ou manquant.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas de consignes particulières de manipulation.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé VEMLIDY contient 25 mg de ténofovir alafénamide (ce qui équivaut à 28,0 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide).

Les comprimés comprennent les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. Les comprimés sont enrobés d'une pellicule contenant : oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

Les comprimés VEMLIDY sont jaunes, ronds, et recouverts d'une pellicule portant la marque « GSI » d'un côté et « 25 » de l'autre. Les comprimés VEMLIDY sont emballés dans des flacons blancs, en polyéthylène à haute densité (PEHD), fermés à l'aide d'un capuchon à l'épreuve des enfants, en polypropylène et à filets continus, et recouverts d'une doublure en aluminium. Chaque flacon contient un déshydratant de gel de silice et de la fibre de polyester. Chaque flacon contient 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

VEMLIDY est un comprimé renfermant du ténofovir alafénamide (sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide) à prendre par voie orale. Le ténofovir alafénamide est converti *in vivo* en ténofovir, un analogue nucléosidique (nucléotide) phosphonate acyclique de l'adénosine 5'-monophosphate.

Chaque comprimé contient 25 mg de ténofovir alafénamide (ce qui équivaut à 28,0 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide). Les comprimés comprennent les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. Les comprimés sont enrobés d'une pellicule contenant : oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

Substance pharmaceutique

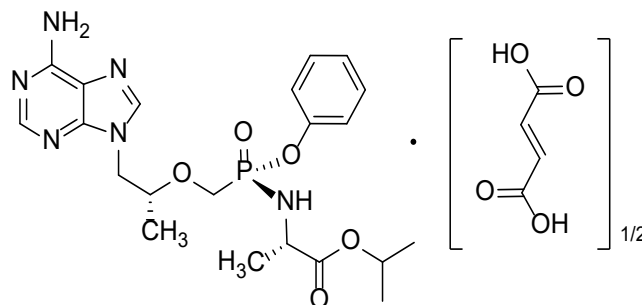
Nom commun : hémifumarate de ténofovir alafénamide
fumarate de ténofovir alafénamide (USAN)

Nom chimique : Propane 2-yl N-[(S)-({[(2R)-1-(6-amino-9H-purine-9-yl)propane-2-yl]oxy}méthyl(phénoxy)phosphoryl]-l-alaninate, (2E)-but-2-ènedioate

Formule moléculaire : $C_{21}H_{29}O_5N_6P \cdot 1/2(C_4H_4O_4)$

Masse moléculaire : 534,5

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description L'hémifumarate de TAF est une poudre blanche à blanc cassé ou brun clair.

Solubilité La solubilité de l'hémifumarate de TAF dans l'eau, à un pH de 8,0 (tampon phosphate de 50 mM) à 20 °C est de 4,86 mg/mL. Le coefficient de partage (log P) est de 1,6 et le pKa est de 3,96.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de VEMLIDY chez les patients atteints d'infection chronique par le virus de l'hépatite B sont basées sur les données recueillies sur 48 et 96 semaines au cours de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées par comparateur actif, soit GS-US-320-0108, (« étude 108 ») et GS-US-320-0110 (« étude 110 »).

Patients adultes présentant une maladie hépatique compensée

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Dans l'étude 108, les patients présentant une maladie hépatique compensée et séronégatifs pour l'AgHBe, n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà été traités, ont été répartis de façon aléatoire dans une proportion de 2:1 et ont reçu soit VEMLIDY (N = 285) une fois par jour, soit VIREAD (300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil; N = 140) une fois par jour. Parmi ces patients, 21 % avaient déjà été traités (traitement antérieur avec des antiviraux oraux, y compris l'entécavir [N = 41], la lamivudine [N = 42], le fumarate de ténofovir disoproxil [N = 21] ou autre [N = 18]).

Dans l'étude 110, les patients présentant une maladie hépatique compensée et séropositifs pour l'AgHBe, n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà été traités, ont été répartis de façon aléatoire dans une proportion de 2:1 et ont reçu soit VEMLIDY (N = 581) une fois par jour, soit VIREAD (300 mg; N = 292) une fois par jour. Parmi ces patients, 26 % avaient déjà été traités (traitement antérieur avec des antiviraux oraux, y compris l'adéfovir [N = 42], l'entécavir [N = 117], la lamivudine [N = 84], la telbivudine [N = 25], le fumarate de ténofovir disoproxil [N = 70] ou autre [N = 17]).

La démographie et les caractéristiques de base pour les patients des études 108 et 110 sont résumées dans le Tableau 6. Les caractéristiques initiales de la maladie sont résumées dans le Tableau 7.

Tableau 6 Études 108 et 110 : Aspects démographiques et caractéristiques de base

	Étude 108 (séronégatif pour l'AgHBe)		Étude 110 (séropositif pour l'AgHBe)	
	VEMLIDY (N = 285)	VIREAD (N = 140)	VEMLIDY (N = 581)	VIREAD (N = 292)
Âge (années)				
Moyenne (écart)	45 (19-80)	48 (25-72)	38 (18-69)	38 (18-68)
Sexe, n (%)				
Homme	173 (61 %)	86 (61 %)	371 (64 %)	189 (65 %)
Femme	112 (39 %)	54 (39 %)	210 (36 %)	103 (35 %)
Race, n (%)				
Asiatique	205 (72 %)	101 (72 %)	482 (83 %)	232 (79 %)
Noire ou Afro-américain	5 (2 %)	3 (2 %)	2 (< 1 %)	3 (1 %)
Natif d'Hawaï ou des autres îles du Pacifique	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	3 (1 %)
Blanche	71 (25 %)	35 (25 %)	96 (17 %)	53 (18 %)
Autre	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)

Le dénominateur des pourcentages est basé sur le nombre de patients faisant partie de l'analyse de l'innocuité.
 Indice de masse corporelle (IMC) = [poids (kg) / taille (m)²].

Tableau 7 Études 108 et 110 : Caractéristiques initiales de la maladie

	Étude 108 (séronégatif pour l'AgHBe)		Étude 110 (séropositif pour l'AgHBe)	
	VEMLIDY (N = 287)	VIREAD (N = 138)	VEMLIDY (N = 581)	VIREAD (N = 292)
ADN du VHB, log ₁₀ UI/mL				
N	285	140	581	292
Moyenne (ÉT)	5,7 (1,34)	5,8 (1,32)	7,6 (1,34)	7,6 (1,41)
ADN du VHB, catégories, n (%)				
< 7 log ₁₀ UI/mL	230 (81 %)	116 (83 %)	S.O.	S.O.
≥ 7 et < 8 log ₁₀ UI/mL	42 (15 %)	20 (14 %)	S.O.	S.O.
< 8 log ₁₀ UI/mL	S.O.	S.O.	309 (53 %)	150 (51 %)
≥ 8 log ₁₀ UI/mL	13 (5 %)	4 (3 %)	272 (47 %)	142 (49 %)
ALT, U/L ^a				
N	285	140	581	292
Médiane (Q1, Q3ÉT)	67 (44, 102)	67 (47, 102)	85 (61, 139)	86 (57, 137)

Comprimés VEMLIDY (ténofovir alafénamide*)
 * sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide
 Monographie de produit

	Étude 108 (séronégatif pour l'AgHBe)		Étude 110 (séropositif pour l'AgHBe)	
	VEMLIDY (N = 287)	VIREAD (N = 138)	VEMLIDY (N = 581)	VIREAD (N = 292)
Génotype du VHB, n (%)				
A	15 (5 %)	6 (4 %)	39 (7 %)	25 (9 %)
B	60 (21 %)	40 (29 %)	100 (17 %)	48 (16 %)
C	115 (40 %)	47 (34 %)	303 (52 %)	152 (52 %)
D	90 (32 %)	42 (30 %)	134 (23 %)	63 (22 %)
E	5 (2 %)	2 (1 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
F	–	–	3 (< 1 %)	2 (< 1 %)
H	0	2 (1 %)	–	–
Inconnu	0	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Traitement antérieur oral, nucléoside/nucléotide, n (%) ^b				
Oui	60 (21 %)	31 (22 %)	151 (26 %)	77 (26 %)
Expérience antérieure avec l'interféron, n (%)				
Oui	29 (10 %)	19 (14 %)	78 (13 %)	28 (10 %)
Stade de fibrose par FibroTest, n (%)				
0,75 à 1,00	31 (11 %)	20 (14 %)	45 (8 %)	22 (8 %)

S.O. = Sans objet

a Le niveau d'ALT était basé sur les limites des valeurs normales du laboratoire central

b Le statut du traitement antérieur oral, nucléoside/nucléotide, a fait l'objet d'une catégorisation par « Oui » ou « Non », sans égard à la durée du traitement.

Résultats des études

Le principal paramètre d'efficacité dans les deux essais était la proportion de patients dont les niveaux plasmatiques d'ADN du VHB étaient inférieurs à 29 UI/mL à la semaine 48.

Les résultats du traitement dans les études 108 et 110 à la semaine 48 sont présentés dans les Tableau 8 et Tableau 9.

Tableau 8 Paramètres d'efficacité - ADN du VHB à la semaine 48^a

	Étude 108 (séronégatif pour l'AgHBe)		Étude 110 (séropositif pour l'AgHBe)	
	VEMLIDY (N = 285)	Comparateur (N = 140)	VEMLIDY (N = 581)	Comparateur (N = 292)
ADN du VHB < 29 UI/mL	94 %	93 %	64 %	67 %
Différence entre les traitements ^b	1,8 % (IC à 95 % = -3,6 % à 7,2 %)		-3,6 % (IC à 95 % = -9,8 % à 2,6 %)	
ADN du VHB ≥ 29 UI/mL	2 %	3 %	31 %	30 %

Comprimés VEMLIDY (ténofovir alafénamide*)
 * sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide
 Monographie de produit

	Étude 108 (séronégatif pour l'AgHBe)		Étude 110 (séropositif pour l'AgHBe)	
	VEMLIDY (N = 285)	Comparateur (N = 140)	VEMLIDY (N = 581)	Comparateur (N = 292)
Aucune donnée virologique à la semaine 48	4 %	4 %	5 %	3 %
Arrêt de la prise du médicament à l'étude en raison du manque d'efficacité	0	0	< 1 %	0
Arrêt de la prise du médicament à l'étude en raison d'EI ou de décès	1 %	1 %	1 %	1 %
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour d'autres raisons ^c	2 %	3 %	3 %	2 %
Données manquantes pendant la période, mais sous traitement par le médicament à l'étude	< 1 %	1 %	< 1 %	0

Comparateur = VIREAD (fumarate de ténofovir disoproxil)

- Donnée manquante = analyse des défaillances
- Ajusté selon le taux d'AND du VHB au départ et les antécédents de traitement antiviral.
- Comprend les patients qui ont abandonné l'étude pour des motifs autres qu'un EI, le décès ou le manque ou la perte d'efficacité; par exemple, retrait du consentement, perte de vue au suivi, etc.

VEMLIDY a répondu aux critères de non-infériorité, permettant d'obtenir un ADN du VHB inférieur à 29 UI/mL, par rapport au comparateur à la semaine 48. À la semaine 96, VEMLIDY a montré une efficacité antivirale semblable à celle du comparateur.

Tableau 9 Paramètres d'efficacité supplémentaires à la semaine 48^a

	Étude 108 (séronégatif pour l'AgHBe)		Étude 110 (séropositif pour l'AgHBe)	
	VEMLIDY (N = 285)	Comparateur (N = 140)	VEMLIDY (N = 581)	Comparateur (N = 292)
ALT				
Normalisation de l'ALT (selon les limites du laboratoire central) ^b	83 %	75 %	72 %	67 %
Normalisation de l'ALT (selon les critères de l'AASLD) ^c	50 %	32 %	45 %	36 %
Sérologie				
Perte/ séroconversion d'AgHBe ^d	S.O.	S.O.	14 % / 10 %	12 % / 8 %
Perte/ séroconversion d'AgHBs	0 / 0	0 / 0	1 % / 1 %	< 1 % / 0

S.O. = Sans objet

Comparateur = VIREAD (fumarate de ténofovir disoproxil)

- Donnée manquante = analyse des défaillances
- La population utilisée pour l'analyse de la normalisation de l'ALT ne comprenait que les patients dont l'ALT dépassait la limite supérieure normale (LSN) de la fourchette du laboratoire central (> 43 U/L pour les hommes âgés de 18 à moins de 69 ans et > 35 U/L pour les hommes âgés d'au moins 69 ans; > 34 U/L pour les femmes âgées de 18 à moins de 69 ans et > 32 U/L pour les femmes âgées d'au moins 69 ans) au moment de la sélection.
- La population utilisée pour l'analyse de la normalisation de l'ALT ne comprenait que les patients dont l'ALT dépassait la LSN de l'American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) (> 30 U/L pour les hommes et > 19 U/L pour les femmes) au moment de la sélection, ce qui est conforme aux critères de l'Association canadienne pour l'étude du foie (ACEF).
- La population utilisée pour l'analyse sérologique ne comprenait que les patients positifs pour l'antigène et négatifs pour les anticorps ou manquants au moment de la sélection.

Dans le groupe VEMLIDY et dans le groupe comparateur, le taux de normalisation de l'ALT selon le laboratoire central ainsi que celui basé sur les critères de l'AASLD étaient, à la semaine 96, semblables à ceux de la semaine 48. Dans le cadre des deux études, le taux de perte avec séroconversion d'AgHBs en anti-HBs était faible durant la semaine 96. Lors de l'étude 110, le taux de perte et le taux de perte avec séroconversion d'AgHBe ont augmenté à la semaine 96 par rapport à la semaine 48 dans les deux groupes de traitement.

Densité minérale osseuse : Dans une analyse regroupée des études 108 et 110, les effets de VEMLIDY par rapport à ceux du comparateur sur la variation en pourcentage de la densité minérale osseuse (DMO) du début de l'étude à la semaine 48 ont été évalués par absorptiométrie biénergétique à rayons X (DXA). Comme l'illustre le Tableau 10, chez les patients pour qui il existe des mesures au début de l'étude et à la semaine 48 (N = 807 et 814 dans le groupe VEMLIDY et N = 404 et 407 dans le groupe comparateur, pour la hanche et pour la colonne lombaire, respectivement), il y avait des diminutions moins importantes de la DMO dans le groupe VEMLIDY par rapport au groupe comparateur à la semaine 48.

Tableau 10 Mesures de la densité minérale osseuse dans les études 108 et 110 (analyse à la semaines 48)

	VEMLIDY	Comparateur	Différence entre les traitements
Analyse DXA de la hanche	N = 807	N = 404	
Variation moyenne en pourcentage de la DMO	-0,2 %	-1,9 %	1,7 % p < 0,001
Patients présentant une variation catégorique :			
Diminution de la DMO > 3 %	8 %	27 %	--
Augmentation de la DMO > 3 %	7 %	2 %	
Patients sans diminution (variation en pourcentage ≥ 0) de la DMO	47 %	21 %	--
Analyse DXA de la colonne lombaire	N = 814	N = 407	
Variation moyenne en pourcentage de la DMO	-0,6 %	-2,4 %	1,8 % p < 0,001
Patients présentant une variation catégorique :			
Diminution de la DMO > 3 %	20 %	38 %	--
Augmentation de la DMO > 3 %	11 %	3 %	
Patients sans diminution (variation en pourcentage ≥ 0) de la DMO	41 %	22 %	--

Comparateur = VIREAD (fumarate de ténofovir disoproxil)

Selon l'analyse à la semaine 96, les variations moyennes en pourcentage de la DMO pour la hanche et pour la colonne étaient cohérentes avec les données de la semaine 48. Les diminutions de la DMO étaient moins importantes dans le groupe VEMLIDY que dans le groupe comparateur.

Variations de la fonction rénale selon les analyses de laboratoire : Dans l'analyse regroupée des études 108 et 110, des tests de laboratoire ont été réalisés afin de comparer l'effet de VEMLIDY à celui du comparateur sur les paramètres de la fonction rénale. Selon le Tableau 11, des différences statistiquement significatives ont été constatées entre les groupes de traitement pour ce qui est des variations moyennes du taux de créatinine sérique, des variations médianes du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), du rapport protéine/créatinine urinaire (RPCU), du rapport protéine RBP/créatinine urinaire et du rapport bêta-2-microglobuline/créatinine urinaire en faveur de VEMLIDY à la semaine 48.

Tableau 11 Variation des résultats des analyses de laboratoire sur la fonction rénale par rapport au début de l'étude dans les études 108 et 110 (analyse à la semaine 48)

	VEMLIDY (N = 866)	Comparateur (N = 432)	Différence entre les traitements
Créatinine sérique ($\mu\text{mol/L}$) ^a	1 \pm 10,1	2 \pm 8,6	-1,4, p = 0,01
Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) [mL/min] ^{b,c}	-1,2	-5,4	p < 0,001
Protéinurie par bandelette réactive urinaire (%) ^d	24,7 %	21,4 %	p = 0,26
Rapport protéine/créatinine urinaire (RPCU) [%] ^e	6 %	16,5 %	p = 0,01
Rapport albumine/créatinine urinaire (RACU) [%] ^e	6,9 %	12,2 %	p = 0,073
Rapport protéine RBP/créatinine urinaire ^e	-0,3 %	25,1 %	p < 0,001
Rapport bêta-2-microglobuline/créatinine urinaire ^e	-3,5 %	37,9 %	p < 0,001

Comparateur = VIREAD (fumarate de ténofovir disoproxil)

- a. Variation moyenne \pm ÉT.
- b. Calcul effectué à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault.
- c. Variation médiane par rapport aux valeurs initiales.
- d. Comprend tous les grades de gravité (1 à 3).
- e. Variation médiane en pourcentage.

Selon l'analyse à la semaine 96, à l'exception de la variation médiane du RPCU, les variations statistiquement significatives observées entre les groupes de traitement dans les analyses de laboratoire sur la fonction rénale étaient cohérentes par rapport à celles observées à la semaine 48.

Variations des lipides selon les analyses de laboratoire : Dans l'analyse regroupée des études 108 et 110, des variations médianes de la plupart des paramètres lipidiques mesurés à jeun entre le début de l'étude et la semaine 96 ont été observées dans les deux groupes de traitement. Dans le groupe VEMLIDY, aucune variation ni diminution des valeurs médianes du cholestérol total et du HDL mesurées à jeun, ni aucune augmentation des valeurs médianes du LDL (dosage direct) et des triglycérides mesurées à jeun n'ont été observées, alors que le groupe du comparateur présentait des réductions pour tous les paramètres (p < 0,001 pour la différence entre les groupes de traitement pour le cholestérol total, le LDL direct, le HDL et les triglycérides mesurés à jeun). La variation médiane (Q1, Q3) du rapport cholestérol total/cholestérol HDL entre le début de l'étude et la semaine 96 était

de 0,3 (-0,1, 0,6) dans le groupe VEMLIDY et de 0,2 (-0,1, 0,6) dans le groupe comparateur (p = 0,14 pour la différence entre les groupes de traitement).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

MICROBIOLOGIE

Activité antivirale

L'activité antivirale du ténofovir alafénamide a été évaluée dans les cellules HepG2 contre un volet d'isolats cliniques du VHB représentant les génotypes A-H. Les valeurs de la CE₅₀ (concentration efficace médiane produisant 50 % de l'effet) pour le ténofovir alafénamide variaient de 34,7 à 134,4 nM, avec une CE₅₀ moyenne globale de 86,6 nM. La CC₅₀ (concentration cytotoxique à 50 %) dans les cellules HepG2 était supérieure à 44 400 nM. Aucune activité antagoniste n'a été observée dans les études en culture cellulaire portant sur l'activité antivirale du ténofovir combinée aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, soit l'emtricitabine, l'entécavir, la lamivudine et la telbivudine.

Résistance

Dans les essais cliniques

Dans une analyse groupée de patients recevant VEMLIDY, une analyse de séquence a été réalisée sur des isolats du VHB appariés avant instauration du traitement et sous traitement chez des patients ayant pris part aux études 108 et 110 et ayant présenté un échec virologique (2 visites consécutives avec ADN du VHB \geq 69 UI/mL après un résultat $<$ 69 UI/mL, ou augmentation de 1,0 log₁₀ ou plus de l'ADN du VHB comparativement au nadir) ou chez des patients présentant un ADN du VHB \geq 69 UI/mL à la semaine 96 ou lors de l'arrêt prématuré à la semaine 24 ou plus tard. Dans les analyses aux semaines 48 (n = 20) et 96 (n = 72), aucune substitution d'acides aminés associée à la résistance à VEMLIDY n'a été identifiée sur ces isolats appariés (analyses génotypiques et phénotypiques).

Résistance croisée

L'activité antivirale du ténofovir alafénamide contre un panel d'isolats contenant des mutations de résistance aux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse a été évaluée sur des cellules HepG2. Les isolats du VHB exprimant les substitutions rtV173L, rtL180M et rtM204V/I associées à la résistance à la lamivudine sont restés sensibles au ténofovir alafénamide (modification de la CE₅₀ $<$ 2 fois). Les isolats du VHB exprimant les substitutions rtL180M, rtM204V plus rtT184G, rtS202G ou rtM250V associées à la résistance à l'entécavir sont restés sensibles au ténofovir alafénamide. Les isolats du VHB exprimant les substitutions uniques rtA181T, rtA181V ou rtN236T associées à la résistance à l'adéfovir sont restés sensibles

au ténofovir alafénamide; cependant, l'isolat du VHB exprimant rtA181V plus rtN236T a été moins sensible au ténofovir alafénamide (modification de la CE50 = 3,7 fois). La pertinence clinique de ces substitutions n'est pas connue.

TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Généralités

Des études non cliniques menées chez le rat et le chien ont révélé que les principaux organes cibles de la toxicité étaient les os et les reins.

Cancérogénicité

Comme le ténofovir alafénamide est rapidement converti en ténofovir et que l'exposition au ténofovir est moins élevée chez le rat et la souris après l'administration de ténofovir alafénamide qu'après l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil, les études de cancérogénicité ont été menées seulement sur le fumarate de ténofovir disoproxil. Des études de cancérogénicité orale du fumarate de ténofovir disoproxil à long terme ont été menées chez la souris et le rat à des expositions allant jusqu'à environ 10 fois (souris) et 4 fois (rat) celles qui ont été observées chez l'homme à la dose thérapeutique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil contre l'infection chronique par le virus de l'hépatite B. Les expositions au ténofovir dans ces études étaient environ 167 fois (souris) et 55 fois (rat) celles qui ont été observées chez l'homme après l'administration du traitement par VEMLIDY. À la dose élevée chez la souris femelle, les adénomes du foie ont augmenté à des expositions 10 fois (300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil) et 167 fois supérieures à celles de VEMLIDY chez l'homme. L'étude n'a fait état d'aucun résultat en matière de cancérogénicité chez le rat.

Mutagénicité

Le ténofovir alafénamide n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames), le test des cellules du lymphome chez la souris ou le test du micronoyau chez le rat.

Effets toxiques sur la reproduction

Aucun effet sur la fertilité à la suite de l'administration de TAF n'a été constaté chez des rats mâles à une dose équivalente à 155 fois la dose humaine selon les comparaisons de la surface corporelle pendant 28 jours avant l'accouplement et des rats femelles pendant 14 jours avant l'accouplement, jusqu'au septième jour de gestation.

RÉFÉRENCES

1. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. 2015.
2. Coffin C.S., Fung S.K., Ma M.M., Canadian Association for the Study of the L. Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines. Can J Gastroenterol 2012;26 (12):917-38.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE
ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT
SUR LE MÉDICAMENT**

**PrVemlidy^{MD}
comprimés (ténofovir alafénamide*)
* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide**

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **Vemlidy**. Lisez-le chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre médecin au sujet de votre état de santé et de votre traitement. Demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **Vemlidy**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Des « poussées » d'hépatite B** peuvent survenir si vous arrêtez de prendre **Vemlidy**. Dans de tels cas, votre infection pourrait réapparaître de manière plus grave qu'avant. Ne cessez pas de prendre **Vemlidy** sans consulter votre médecin. Si vous cessez de prendre **Vemlidy**, avisez votre médecin immédiatement. Informez votre médecin au sujet des symptômes inhabituels ou aggravés que vous pourriez remarquer suite à l'arrêt de votre traitement. Une fois que vous cessez de prendre **Vemlidy**, votre médecin continuera de vérifier votre état de santé et de faire régulièrement des analyses de sang pendant plusieurs mois afin de vérifier votre infection par le VHB.

À quoi sert Vemlidy?

Vemlidy est utilisé pour traiter l'hépatite B chronique (de longue durée) chez l'adulte. L'hépatite B est causée par une infection par le virus de l'hépatite B (VHB).

Comment Vemlidy agit-il?

Vemlidy bloque le virus en l'empêchant de se répliquer (se multiplier) dans l'organisme. Il contribue à la diminution de la quantité de VHB dans votre organisme et réduit l'infection.

Quels sont les ingrédients de Vemlidy?

Chaque comprimé contient l'ingrédient médicamenteux suivant : ténofovir alafénamide* (* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide).

Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline.

Chaque comprimé est enrobé des ingrédients non médicinaux suivants : oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

Vemlidy se présente dans les formes posologiques suivantes :

Vemlidy se présente sous forme de comprimés de couleur jaune. Chaque comprimé contient 25 mg de ténofovir alafénamide (l'équivalent de 28,0 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide).

Ne prenez pas Vemlidy si :

- vous êtes allergique au ténofovir alafénamide ou à tout autre ingrédient contenu dans ce produit. (Lire également « **Quels sont les ingrédients de Vemlidy?** » ci-dessus).

Pour contribuer à éviter l'apparition d'effets secondaires, veuillez suivre correctement la posologie de votre médicament. Consultez votre médecin avant de prendre Vemlidy. Discutez avec lui de tout problème de santé que vous pourriez présenter, y compris si vous :

- prenez un des médicaments figurant dans la liste présentée dans la section « **Médicaments que vous ne devez pas prendre avec Vemlidy** ».
- présentez d'autres problèmes de santé, y compris une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Votre médecin pourrait procéder à un test de dépistage du VIH avant de commencer le traitement par **Vemlidy**. Si vous avez été infecté(e) par le VIH et prenez **Vemlidy**, votre infection par le VIH pourrait s'avérer plus difficile à traiter.
- souffrez de troubles graves touchant le foie (hépatotoxicité), avec une augmentation du volume du foie (hépatomégalie) et une accumulation de graisses dans le foie (stéatose).
- souffrez de problèmes de rein. Des problèmes de rein, y compris des cas d'insuffisance rénale, ont été observés chez des patients prenant du ténofovir. Si vous avez des problèmes de rein et que vous prenez **Vemlidy** en même temps que certains médicaments tels que des anti-inflammatoires non stéroïdiens, vos problèmes de rein pourraient s'aggraver.
- avez de l'acide lactique dans le sang (acidose lactique).

Autres mises en garde que vous devriez connaître :

Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir :

On ignore si **Vemlidy** peut nuire à votre enfant à naître. Votre médecin décidera si vous devez prendre **Vemlidy**.

Registre de femmes enceintes : un registre a été ouvert pour les femmes prenant des médicaments, tel que **Vemlidy**, durant leur grossesse. Ce registre recueille des renseignements au sujet de votre santé et de celle de votre bébé. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez **Vemlidy**, discutez avec votre médecin de votre participation à ce registre.

Si vous allaitez ou prévoyez le faire :

Si vous êtes une femme qui a ou aura un bébé, parlez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les drogues, les vitamines, les minéraux, les compléments alimentaires naturels ou les produits de médecine douce.

Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament sans consulter premièrement votre médecin. Votre médecin peut vous confirmer s'il est sécuritaire de prendre **Vemlidy** avec d'autres médicaments.

Médicaments qui ne devraient pas être pris avec Vemlidy :

- Tout autre médicament qui contient du ténofovir alafénamide (GENVOYA^{MD}, DESCOVY^{MD}, ODEFSEY^{MD}, BIKTARVY^{MD}, Symtuza^{MD}).
- Tout autre médicament qui contient du fumarate de ténofovir disoproxil (ATRIPLA^{MD}, COMPLERA^{MD}, STRIBILD^{MD}, TRUVADA^{MD}, VIREAD^{MD}).
- Adéfovir (HEPSERA^{MD}).

Les produits suivants peuvent interagir avec Vemlidy :

- les antimycobactériens, comme la rifabutine (Mycobutin^{MD}), la rifampine (Rifadin^{MD}, Rifamate^{MD*}, Rifater^{MD*} et Rofact^{MD}) et la rifapentine (* non disponible au Canada).
- les produits à base de plantes comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Comment prendre Vemlidy :

- Vous devez être suivi(e) par un médecin lorsque vous prenez **Vemlidy**.
- Vous ne devez pas modifier ou cesser votre traitement par **Vemlidy** sans consulter d'abord votre médecin.
- Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour vous réapprovisionner lorsque votre quantité de **Vemlidy** commence à s'épuiser. Ceci est très important, car la quantité de virus présente dans votre sang risque d'augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même pour une période très courte. Si vous ne prenez pas régulièrement **Vemlidy** comme le médecin l'a prescrit, le virus pourrait devenir plus difficile à traiter.

Dose habituelle chez l'adulte :

- Prenez un comprimé (par la bouche) une fois par jour, avec ou sans aliment. Essayez de prendre le comprimé tous les jours à la même heure. Avalez-le avec beaucoup d'eau.

Surdosage

Si vous pensez que vous avez pris trop de **Vemlidy**, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Il est important de prendre **Vemlidy** tous les jours.

- **Si vous oubliez une dose de Vemlidy** et que vous vous en rendez compte dans les 18 heures, prenez un comprimé le plus tôt possible. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.
- **Si vous oubliez une dose de Vemlidy** et que vous vous en rendez compte après 18 heures, attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez PAS une dose double (deux doses rapprochées).

Que faire si vous vomissez :

- Si vous vomissez **moins de 1 heure** après la prise d'une dose de **Vemlidy**, prenez un autre comprimé.
- Si vous vomissez plus de 1 heure après la prise d'une dose de **Vemlidy**, attendez. **NE PRENEZ PAS** un autre comprimé avant l'heure prévue.

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous n'êtes pas certain de ce que vous devez faire.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Vemlidy?

La liste suivante ne comprend pas tous les effets secondaires possibles que vous pouvez ressentir en prenant **Vemlidy**. Pour tout effet secondaire non mentionné dans le présent document, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- L'effet secondaire le plus fréquent de **Vemlidy** est la nausée.
- D'autres effets secondaires peuvent se manifester, dont les suivants : maux de tête, douleur abdominale, sensation de fatigue, diarrhée, vomissements, éruption cutanée, flatulences, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (œdème de Quincke), et éruptions (urticaire).
- Consultez également le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre », ci-après.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre médecin		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<u>RARE</u> Acidose lactique (acide dans le sang), notamment les symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none">• Sensation de faiblesse ou de fatigue extrême• Douleurs musculaires inhabituelles• Douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements• Sensation inhabituelle de froid, particulièrement aux bras et aux jambes• Vertiges ou étourdissements		✓ ✓ ✓ ✓ ✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre médecin		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> • Rythme cardiaque rapide ou irrégulier • Respiration rapide et profonde 		✓ ✓	
<p><u>TRÈS RARE</u> Poussées d'hépatite B à la suite de l'arrêt du médicament, notamment les symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux) • Urine foncée • Décoloration des selles • Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps • Nausées • Douleurs au bas de l'estomac 		✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	
<p><u>TRÈS RARE</u> Hépatotoxicité (troubles hépatiques graves) accompagnée d'une hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et d'une stéatose (gras dans le foie), notamment les symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux) • Urine foncée • Décoloration ou pâleur des selles • Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps 		✓ ✓ ✓ ✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre médecin		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> • Nausées • Douleurs au bas de l'estomac 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ 	

Si vous manifestez des symptômes ou des effets secondaires gênants qui ne figurent pas dans la liste ou qui empirent au point de nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre médecin.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en consultant la page Web consacrée à la Déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour obtenir des renseignements sur la méthode de déclaration en ligne, par courriel ou par télécopie; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre médecin. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Entrepochez **Vemlidy** à une température inférieure à 30 °C (86 °F).
- Conservez **Vemlidy** dans son contenant d'origine hermétiquement fermé.
- N'utilisez pas **Vemlidy** si le sceau recouvrant l'ouverture du flacon est brisé ou manquant.
- Conservez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de Vemlidy :

- Consultez votre médecin
- Lisez la version intégrale de la monographie de produit rédigée à l'intention des médecins. Celle-ci renferme également les renseignements destinés au patient. Vous pouvez les trouver sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) ou le site Web du fabricant (www.gilead.ca) ou vous pouvez composer le 1-866-207-4267.

Le présent dépliant a été rédigé par Gilead Sciences Canada, Inc.

Dernière révision : 20 août 2020

Gilead Sciences, Inc.

Foster City, CA 94404
États-Unis

Gilead Sciences Canada, Inc.

Mississauga, ON L5N 7K2

ATRIPLA^{MD}, BIKTARVY^{MD}, VEMLIDY^{MD}, ODEFSEY^{MD}, DESCOVY^{MD}, GENVOYA^{MD}, STRIBILD^{MD}, COMPLERA^{MD}, TRUVADA^{MD}, VIREAD^{MD} et HEPSERA^{MD} sont des marques de commerce de Gilead Sciences, Inc. ou de ses sociétés affiliées.

Toutes les autres marques de commerce mentionnées dans le présent document appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2020 Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés.



e193066-GS-003