

Monographie de produit

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR COMPRIS

Pr **VEMLIDY**^{MC}

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 2W3

Date de rédaction :
17 mai 2017

www.gilead.ca

N° de contrôle de la présentation : 193066

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	8
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 EMBALLAGE	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	29
MICROBIOLOGIE	29
TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	30
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	32

VEMLIDY^{MC}
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

Importantes mises en garde et précautions

- **Acidose lactique et hépatomégalie grave accompagnée de stéatose**

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas fatals, ont été liés à l'emploi d'analogues nucléosidiques, (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, fonction hépatique**).

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

L'arrêt du traitement contre l'hépatite B, y compris VEMLIDY^{MC}, peut être associé à des exacerbations aiguës graves de l'hépatite. La fonction hépatique des patients infectés par l'hépatite B et qui interrompent le traitement contre l'hépatite B, y compris VEMLIDY^{MC} 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} et ODEFSEY^{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**).

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**).

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 en association avec d'autres antirétroviraux. La majorité de ces cas ont été signalés chez des femmes. L'obésité et une exposition prolongée aux nucléosides peuvent constituer des facteurs de risque. Il convient d'être particulièrement prudent lors de l'administration d'analogues nucléosidiques à des patients qui présentent des facteurs de risque connus d'hépatopathie.

VEMLIDY] comprimés (ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Toutefois, des cas ont également été signalés chez des patients qui ne présentent aucun facteur de risque connu. 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).

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.

Système rénal

Insuffisance rénale

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 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 VIH (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

VEMLIDY] comprimés (ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

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 foetus 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 étaient 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 de mise en garde sous **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 à la semaine 48, 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) chez des patients adultes atteints de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B. Un seul comprimé de VEMLIDY a été administré à 866 patients, au total, une fois par jour (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

L'effet indésirable le plus courant (tous les grades) signalé chez au moins 2 % des patients du groupe VEMLIDY était la nausée. 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 1,0 % et de 1,2 %. 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 à la semaine 48)

	VEMLIDY (N=866)	VIREAD (N=432)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Nausées	2 %	4 %

a. La fréquence des effets indésirables est basée sur tous les effets indésirables attribués aux médicaments à l'étude par le chercheur.

Résultats d'analyses de laboratoire anormaux

La fréquence des anomalies de laboratoire (de grade 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 grade 3 et 4) signalées chez 2 % des patients recevant VEMLIDY dans les études 108 et 110 (analyse à la semaine 48)

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

a. Les fréquences sont basées sur les anomalies de laboratoire apparues en cours de traitement.

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 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.
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 est contre-indiquée.

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 lorsque VEMLIDY est

pris en association avec les médicaments suivants : éthinyli estradiol, lédipasvir/sofosbuvir, midazolam, norgestimate, sertraline, sofosbuvir et sofosbuvir/velpatasvir.

Évaluation des interactions médicamenteuses

Le ténofovir alafénamide est transporté par la glycoprotéine P (P-gp) et 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](#).

VEMLIDY] comprimés (ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

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 de 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)	P.C.
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)	P.C.
Lédipasvir/ sofosbuvir	90 mg/400 mg une fois par jour	25 une fois par jour ^f	42	1,03 (0,94, 1,14)	1,32 (1,25, 1,40)	P.C.
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)	P.C.
Sofosbuvir/ velpatasvir	400/100 mg une fois par jour	10 une fois par jour ^g	24	0,80 (0,68, 0,94)	0,87 (0,81, 0,94)	P.C.

P.C. = pas calculé.

a. Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des sujets en bonne santé.

b. Toutes les limites d'effet nul se trouvent entre 70 % et 143 %, à moins d'une indication contraire.

c. Étude portant sur DESCOVY (emtricitabine/ténofovir alafénamide)

d. Selon les analyses pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du ténofovir alafénamide réalisées pour la population, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

e. Un inhibiteur représentatif de la glycoprotéine P.

f. Étude portant sur ODEFSEY (emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide).

g. Étude portant sur GENVOYA (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide)

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 de 90 %) ^b ; Sans effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Lédipasvir	90 lédipasvir/400 sofosbuvir une fois par jour	25 mg 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)	P.C.
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, par la bouche	25 une fois par jour	18	1,02 (0,92, 1,13)	1,13 (1,04, 1,23)	P.C.
	1 en une seule dose, i.v.			0,99 (0,89, 1,11)	1,08 (1,04, 1,14)	P.C.
Norelgestromine	norgestimate 0,180/0,215/ 0,250 une fois par jour/ éthinyloestradiol 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)
Éthinyloestradiol				1,22 (1,15, 1,29)	1,11 (1,07, 1,16)	1,02 (0,93, 1,12)
Sertraline	50 dose unique	10 une fois par jour ^g	19	1,14 (0,94, 1,38)	0,93 (0,77, 1,13)	P.C.
Sofosbuvir	400 mg une fois par jour	10 une fois par jour ^g	23	1,23 (1,07, 1,42)	1,37 (1,24, 1,52)	P.C.
GS-331007 ^c				1,29 (1,25, 1,33)	1,48 (1,43, 1,53)	1,58 (1,52, 1,65)
Velpatasvir	100 une fois par jour		15	1,30 (1,17, 1,45)	1,50 (1,35, 1,66)	1,60 (1,44, 1,78)

P.C. = pas 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/rilpivirine/ténofovir alafénamide).
- Un substrat sensible du CYP3A4.
- Étude portant sur DESCOVY (emtricitabine/ténofovir alafénamide).
- Étude portant sur GENVOYA (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide).

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 est contre-indiquée.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dépistage avant l'instauration de VEMLIDY

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)**.

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

La dose recommandée de VEMLIDY est d'un comprimé par jour par la bouche, avec ou sans repas.

Pédiatrie (< 18 ans)

Aucune donnée disponible 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] comprimés (ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

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 mesure 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 de l'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 phosphonamidate du ténofovir alafénamide (analogue 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 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 au 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 ; 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 par la bouche de VEMLIDY dans des conditions à jeun chez des patients adultes atteints de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B, des concentrations plasmatiques maximales ont été observées environ 0,48 heure après la dose. Les moyennes C_{\max} et $ASC_{\text{dernière}}$ à l'état d'équilibre pour le ténofovir alafénamide étaient respectivement de $0,25 \pm 0,11 \mu\text{g/mL}$ et de $0,15 \pm 0,06 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$.

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 de 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 de l'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 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6. Le ténofovir alafénamide est minimalement métabolisé par 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 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 permis de réduire de 46 % l'ASC_{inf} totale de la TAF et de 55 % la C_{max} par rapport à des contrôles correspondants ayant une fonction hépatique normale. Après la prise en compte de la fixation protéique, 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 à ou plus de 90 mL/min), les expositions systémiques du ténofovir alafénamide et du ténofovir chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave étaient, respectivement, 1,9 et 5,7 fois plus élevées; les valeurs de l'exposition au ténofovir observées se situaient dans cet écart ou étaient inférieures au seuil de l'écart, 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 chronique 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 EMBALLAGE

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

VEMLIDY] comprimés (ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Les comprimés de VEMLIDY sont jaunes, ronds, et recouverts d'une pellicule portant la marque « GSI » d'un côté et « 25 » de l'autre. Les comprimés de 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 acyclique d'un phosphonate de nucléoside (nucléotide) 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

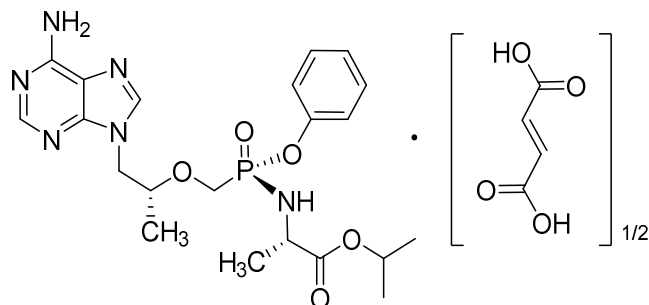
Nom commun : hémifumarate de ténofovir alafénamide
fumarate de ténofovir alafénamide (USAN)

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-enedioate

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 de 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 de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B sont basées sur les données recueillies sur 48 semaines provenant 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'AG HBe, d'une part, ceux n'ayant jamais reçu de traitement et d'autre part, les autres 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. 21 % des patients avaient déjà été traités (traitement antérieur avec 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, séropositifs pour l'AG HBe, d'une part, ceux n'ayant jamais reçu de traitement et d'autre part, les autres 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. 26 % des patients avaient déjà été traités (traitement antérieur avec 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 pathologiques de base sont résumées dans le [Tableau 7](#).

VEMLIDY] comprimés (ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

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

	Étude 108 (séronégatif pour l'AG HBe)		Étude 110 (séropositif pour l'AG HBe)	
	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 %)
Noir 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 %)
Blanc	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) / hauteur (m)²].

Tableau 7 Études 108 et 110 : Caractéristiques pathologiques de base

	Étude 108 (séronégatif pour l'AG HBe)		Étude 110 (séropositif pour l'AG HBe)	
	VEMLIDY (N=287)	VIREAD (N=138)	VEMLIDY (N=581)	VIREAD (N=292)
ADN 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)
Catégorie ADN VHB indétectable, n (%)				
< 7 log ₁₀ UI/mL	230 (81 %)	116 (83 %)	S.O.	S.O.
7 et < 8 log ₁₀ IU/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 (T1, T3ÉT)	67 (44, 102)	67 (47, 102)	85 (61, 139)	86 (57, 137)
Génotype du VHB, n (%)				
A	15 (5 %)	6 (4 %)	39 (7 %)	25 (9 %)

VEMLIDY] comprimés (ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	Étude 108 (séronégatif pour l'AG HBe)		Étude 110 (séropositif pour l'AG HBe)	
	VEMLIDY (N=287)	VIREAD (N=138)	VEMLIDY (N=581)	VIREAD (N=292)
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 ALT était basé sur l'écart normal 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 VHB sont inférieurs à 29 UI/mL.

Les résultats du traitement dans les études 108 et 110 jusqu'à la semaine 48 sont présentés dans les [Tableau 8](#) et [Tableau 9](#).

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

	Étude 108 (séronégatif pour l'AG HBe)		Étude 110 (séropositif pour l'AG HBe)	
	VEMLIDY (N=285)	Comparateur (N=140)	VEMLIDY (N=581)	Comparateur (N=292)
ADN VHB < 29 UI/mL	94 %	93 %	64 %	67 %
Différence entre les traitements ^b	1,8 % (IC à 95 % : de -3,6 % à 7,2 %)		-3,6 % (IC à 95 % : de -9,8 % à 2,6 %)	
ADN VHB 29 IU/mL	2 %	3 %	31 %	30%
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,	<1 %	1 %	<1 %	0

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

mais sous traitement par le médicament à l'étude				
--	--	--	--	--

Comparateur = VIREAD (fumarate de ténofovir disoproxil)

- a. Donnée manquante = analyse des défaillances
- b. Ajusté selon le taux d'AND du VHB à l'inclusion et les antécédents de traitement de traitement antiviral.
- c. 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 VHB inférieur à 29 UI/mL, par comparaison avec le comparateur.

VEMLIDY] comprimés (ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

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

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

s.o. = sans objet

Comparateur = VIREAD (fumarate de ténofovir disoproxil)

a. Donnée manquante = analyse des défaillances

b. La population utilisée pour l'analyse de la normalisation de ALT ne comprenait que les patients dont le ALT dépassait la limite supérieure normale (LSN) de la fourchette du laboratoire central au moment de la sélection.

c. La population utilisée pour l'analyse de la normalisation de ALT ne comprenait que les patients dont le ALT dépassait le critère de 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, conformément au critère de l'Association canadienne pour l'étude du foie (ACEF).

d. 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.

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 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 sous VEMLIDY et N = 404 et 407 dans le groupe sous le comparateur, pour la hanche et la colonne vertébrale respectivement), il y avait des diminutions moins importantes de la DMO dans le groupe sous VEMLIDY par rapport au groupe sous le comparateur.

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

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 la fonction rénale selon les paramètres du laboratoire. Selon le [Tableau 11](#), des différences statistiquement significatives ont été constatées entre les groupes de traitement dans l'obtention d'augmentations de créatinine sérique et de changements du rapport protéines/créatinine urinaire (RPCU), du rapport protéine RBP/créatinine urinaire et du rapport bêta-2-microglobuline/créatinine urinaire qui privilégiait VEMLIDY.

VEMLIDY] comprimés (ténofovir alafénamide*)

* sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

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=836)	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
Protéinurie par bandelette réactive à l'urine (%) ^b	24,7 %	21,4 %	p = 0,26
Rapport protéines/créatinine urinaires [RPCU] (%) ^c	6 %	16,5 %	p = 0,01
Rapport albumine/créatinine urinaire [RACU] (%) ^c	6,9 %	12,2 %	p = 0,073
Rapport protéine RBP/créatinine urinaire ^c	-0,3 %	25,1 %	p < 0,001
Rapport bêta-2-microglobuline/créatinine urinaire ^c	-3,5 %	37,9 %	p < 0,001

Comparateur = VIREAD (fumarate de ténofovir disoproxil)

- Variation moyenne \pm ÉT.
- Comprend tous les grades de gravité (1 à 3).
- Variation médiane en pourcentage.

Variations des lipides selon les analyses de laboratoire : dans l'analyse regroupée des études 108 et 110, des modifications médianes apportées aux paramètres des lipides dans des conditions à jeun par rapport au début de l'étude à la semaine 48 ont été observées dans les deux groupes de traitement. Dans le groupe VEMLIDY, des diminutions médianes du cholestérol et du HDL totaux dans des conditions à jeun et des augmentations médianes de LDL et de triglycérides directs dans des conditions à jeun ont été observées, alors que le groupe du comparateur a révélé des réductions dans tous les paramètres (p < 0,001 pour la différence entre les groupes de traitement pour le cholestérol total, le LDL, le HDL et les triglycérides directs dans des conditions à jeun). La variation médiane (Q1, Q3) du rapport cholestérol total/cholestérol HDL entre le début de l'étude et la semaine 48 était de 0,2 (-0,1, 0,5) dans le groupe sous VEMLIDY et de 0,2 (-0,2, 0,5) dans le groupe sous le comparateur (p = 0,16 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 VHB qui représentent les génotypes A-H. Les valeurs CE_{50} (concentration efficace à 50 %) pour le ténofovir alafénamide variaient de 34,7 à 134,4 nM, avec une CE_{50} moyenne globale de 86,6 nM. La CC_{50} (concentration de la cytotoxicité de 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 initiation du traitement et sous traitement pour des patients ayant présenté un échec virologique (2 visites consécutives avec ADN du VHB ≥ 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) à la semaine 48 ou avec ADN du VHB ≥ 69 UI/ml lors de l'arrêt prématuré à la semaine 24 ou plus tard. Aucune substitution d'acides aminés associée à la résistance à Vemlidy n'a été identifiée sur 20 isolats appariés.

Résistance croisée

L'activité antivirale du ténofovir alafénamide contre un panel d'isolats contenant des mutations de résistance aux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse a été évaluée sur des cellules HepG2. Les isolats du VHB exprimant les substitutions rtV173L, rtL180M et rtM204V/I associées à la résistance à la lamivudine sont restés sensibles au ténofovir alafénamide (modification de la $CE_{50} < 2$ x). Les isolats du VHB exprimant les substitutions rtL180M, rtM204V plus rtT184G, rtS202G ou rtM250V associées à la résistance à l'entécavir sont restés sensibles au ténofovir alafénamide. Les isolats du VHB exprimant les substitutions uniques rtA181T, rtA181V ou rtN236T associées à la résistance à l'adéfovir sont restés sensibles au ténofovir alafénamide ; cependant, l'isolat du VHB exprimant rtA181V plus rtN236T a été moins sensible au ténofovir alafénamide (modification de la $CE_{50} = 3,7$ fois). La pertinence clinique de ces substitutions n'est pas connue.

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 qu'une exposition moins élevée au ténofovir chez le rat et la souris est observée après l'administration de ténofovir alafénamide comparativement à celle observée 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 buccale 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. L'exposition au ténofovir dans ces études était 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 de VEMLIDY aux expositions 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 CECI POUR UTILISER VOTRE MÉDICAMENT EN TOUTE SÉCURITÉ ET DE MANIÈRE EFFICACE

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrVemlidy^{MC}
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**.

Importantes mises en garde et précautions

- **Vemlidy** et d'autres médicaments similaires peuvent entraîner l'acidification du sang. Cet état peut parfois mener à la mort (consultez le tableau « Effets secondaires graves et comment les résoudre », ci-après).
- De graves problèmes de foie peuvent se manifester. Ils peuvent inclure une augmentation du volume du foie ou l'accumulation de graisses dans le foie. Ils peuvent parfois mener à la mort. Ils peuvent toucher les personnes traitées par **Vemlidy** ou des médicaments similaires (consultez le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre pour les résoudre », ci-après).
- **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 médical 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.
- avez d'autres problèmes d'ordre hépatique (s'ajoutant à votre hépatite B chronique).
- avez une insuffisance rénale.

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 la 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 d'autres produits médicinaux.

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^{MC} et ODEFSEY^{MC}).
- 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 *Hypericum perforatum* (le millepertuis).

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

<p>Si vous pensez que vous avez pris trop de Vemlidy, prenez immédiatement contact avec votre médecin, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.</p>
--

Dose oubliée

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

- **Si vous oubliez une dose de Vemlidy** et 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 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.
- Consultez également le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre pour les résoudre », 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 (acidification du sang), notamment les symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none">• Sensation de faiblesse ou de fatigue extrême• Douleur musculaire inhabituelle• Douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements		✓ ✓ ✓	

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"> • Sensation inhabituelle de froid, particulièrement aux bras et aux jambes • Vertiges ou étourdissements • Rythme cardiaque rapide ou irrégulier • Respiration rapide et profonde 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ 	
<p><u>TRÈS RARE</u> Hépatotoxicité (graves troubles du foie) avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et stéatose (accumulation de graisses 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 des selles • Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps • Nausées • Douleurs au bas de l'estomac 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	
<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 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ 	

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"> • Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps • Nausées • Douleurs au bas de l'estomac 		✓ ✓ ✓	

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

Signalement des effets secondaires

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

- en consultant la page Web consacrée à la Déclaration des effets secondaires (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) 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 :

- Entreposez **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 à un endroit où les enfants ne peuvent ni le voir ni l'atteindre.

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 (www.santecanada.gc.ca/medeffet) 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 : 17 mai 2017

Gilead Sciences, Inc.

Foster City, CA 94404

États-Unis

Gilead Sciences Canada Inc.

Mississauga, ON L5N 2W3

VEMLIDY^{MC}, ODEFSEY^{MC}, 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.

ATRIPLA^{MD} est une marque déposée de Bristol-Myers Squibb et de Gilead Sciences, LLC.

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

© 2017 Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés.



e193066-GS-000