ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine, du chlorhydrate de rilpivirine correspondant à 25 mg de rilpivirine et du fumarate de ténofovir alafénamide correspondant à 25 mg de ténofovir alafénamide.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé contient 180,3 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé en forme de bâtonnet, de couleur grise, de 15 mm x 7 mm de dimensions, portant, sur une face l'inscription « GSI » et « 255 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Odefsey est indiqué pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine et présentant une charge virale ≤ 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

Un comprimé à prendre une fois par jour avec de la nourriture (voir rubrique 5.2).

Si le patient oublie de prendre une dose d'Odefsey et s'en aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Odefsey dès que possible, avec de la nourriture, et poursuivre le traitement selon son horaire de prise habituel. Si un patient oublie de prendre une dose d'Odefsey et s'en aperçoit plus de 12 heures après, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement reprendre son traitement à la prise suivante selon son horaire de prise habituel.

Si le patient vomit dans les 4 heures suivant la prise d'Odefsey, il doit prendre un autre comprimé avec de la nourriture. Si un patient vomit plus de 4 heures après la prise d'Odefsey, il n'est pas nécessaire qu'il prenne une autre dose d'Odefsey avant l'heure habituelle de la prochaine prise.

Personnes âgées
Aucune adaptation de la posologie d'Odefsey n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation de la posologie d'Odefsey n'est nécessaire chez les adultes ou les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée ≥ 30 mL/min. Odefsey doit être interrompu chez les patients dont la ClCr estimée diminue en dessous de 30 mL/min au cours du traitement (voir rubrique 5.2).

Aucune adaptation de la posologie d'Odefsey n'est nécessaire chez les adultes atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique. Toutefois, Odefsey doit, généralement, être évité, mais peut être utilisé avec prudence chez ces patients si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques éventuels (voir rubriques 4.4 et 5.2). Les jours d'hémodialyse, Odefsey doit être administré après l'hémodialyse.

Odefsey doit être évité chez les patients présentant une ClCr estimée ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min ou < 15 mL/min non placés sous hémodialyse chronique, car la sécurité d'Odefsey n'a pas été établie dans ces populations.

Il n'existe aucune donnée permettant d'émettre des recommandations de posologie chez les enfants de moins de 18 ans atteints d'insuffisance rénale terminale.

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation de la posologie d'Odefsey n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B). Odefsey doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Odefsey n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) ; par conséquent, l'utilisation d'Odefsey n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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

Mode d'administration

Voie orale.

Odefsey doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). Il est recommandé que le comprimé pelliculé ne soit pas croqué, écrasé ou coupé en raison du goût amer.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Odefsey ne doit pas être administré en association avec les médicaments qui peuvent entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (due à l'induction des enzymes CYP3A du cytochrome P450 ou à l'augmentation du pH gastrique), ce qui pourrait entraîner une perte d'efficacité d'Odefsey (voir rubrique 4.5), notamment les médicaments suivants :

- carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne
- rifabutine, rifampicine, rifapentine
- oméprazole, ésoméprazole, dexlansoprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole
- dexaméthasone (par voie orale et parentérale), sauf traitement en dose unique
- millepertuis (*Hypericum perforatum*).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Échec virologique et développement de résistance

Les données disponibles sont insuffisantes pour justifier l'utilisation d'Odefsey chez des patients ayant présenté un échec lors d'un traitement antérieur par INNTI. Les tests de résistance et/ou les données de résistance antérieures doivent guider l'utilisation d'Odefsey (voir rubrique 5.1).

Dans l'analyse d'efficacité groupée des deux études cliniques de phase III menées chez des adultes (C209 [ECHO] et C215 [THRIVE]) jusqu'à 96 semaines, les patients traités par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil + rilpivirine avec une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1 présentaient un risque plus élevé d'échec virologique (17,6 % avec la rilpivirine *versus* 7,6 % avec l'éfavirenz) par rapport aux patients avec une charge virale à l'inclusion ≤ 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1 (5,9 % avec la rilpivirine *versus* 2,4 % avec l'éfavirenz). Le taux d'échec virologique, chez les patients traités par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil + rilpivirine aux semaines 48 et 96 étaient respectivement de 9,5 % et 11,5 %, et de 4,2 % et 5,1 % dans le bras emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil + éfavirenz. La différence des taux de nouveaux échecs virologiques dans les analyses de la semaine 48 à la semaine 96 entre les bras rilpivirine et éfavirenz n'était pas statistiquement significative. Les patients avec une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1 qui ont présenté un échec virologique ont eu un risque plus élevé d'émergence d'une résistance associée à la classe des INNTI. Les patients en échec virologique ont été plus nombreux sous rilpivirine que sous éfavirenz à développer une résistance associée à la lamivudine/l'emtricitabine (voir rubrique 5.1).

Les résultats obtenus chez des adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans) dans l'étude C213 étaient de façon générale en accord avec ces données (pour plus de détails, voir rubrique 5.1).

Seuls les adolescents susceptibles d'être observants au traitement antirétroviral doivent être traités par rilpivirine, car une mauvaise observance au traitement peut entraîner l'apparition de résistance et la perte d'options thérapeutiques ultérieures.

Risque cardiovasculaire

À des doses suprathérapeutiques (75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour), la rilpivirine a été associée à un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme (ECG) (voir rubriques 4.5 et 4.9). La rilpivirine, à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour, n'est pas associée à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. Odefsey doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré en association avec des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes.

Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B ou C

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals.

La sécurité et l'efficacité d'Odefsey chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le virus de l'hépatite C (VHC) n'ont pas été établies.

Le ténofovir alafénamide est actif contre le VHB. L'arrêt du traitement par Odefsey chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB arrêtant le traitement par Odefsey doivent être étroitement surveillés sur le plan clinique et biologique pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement.

Maladie hépatique

La sécurité et l'efficacité d'Odefsey chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique n'ont pas été établies.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De

telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition *in utero*

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. À titre d'exemples pertinents on peut noter : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Infections opportunistes

L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste possible sous Odefsey, une surveillance clinique étroite par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies associées à l'infection par le VIH demeure donc nécessaire.

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé) ; cependant, des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés à se mouvoir.

Néphrotoxicité

Des cas d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë et de tubulopathie rénale proximale, ont été rapportés après commercialisation avec des produits contenant du ténofovir alafénamide. Un risque potentiel de néphrotoxicité résultant d'une exposition chronique à de faibles doses de ténofovir dans le cadre du traitement par le ténofovir alafénamide ne peut être exclu (voir rubrique 5.3).

Une évaluation de la fonction rénale est recommandée chez tous les patients avant, ou à l'instauration du traitement par Odefsey. Pendant le traitement, une surveillance de la fonction rénale est également recommandée chez tous les patients, selon l'appréciation clinique. L'arrêt d'Odefsey doit être envisagé chez les patients présentant une diminution cliniquement significative de la fonction rénale ou des signes de tubulopathie rénale proximale.

Patients atteints d'insuffisance rénale terminale placés sous hémodialyse chronique

Odefsey doit en général être évité, mais peut être utilisé avec précaution chez les adultes atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques éventuels (voir rubrique 4.2). Dans une étude portant sur l'emtricitabine + le ténofovir alafénamide en association avec l'elvitégravir + le cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe en comprimé (E/C/F/TAF) chez des adultes infectés par le VIH-1 atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique, l'efficacité a été maintenue jusqu'à 48 semaines, mais l'exposition à l'emtricitabine était significativement plus élevée que chez les patients dont la fonction rénale était normale. Bien qu'aucun nouveau problème de sécurité n'ait été identifié, les conséquences d'une exposition accrue à l'emtricitabine restent incertaines (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Grossesse

Des expositions plus faibles à la rilpivirine ont été observées lors de la prise quotidienne de rilpivirine 25 mg au cours de la grossesse. Dans les études de phase III (C209 et C215), une exposition plus faible à la rilpivirine, équivalente à celle observée au cours de la grossesse, a été associée à une augmentation du risque d'échec virologique, par conséquent la charge virale doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.6, 5.1 et 5.2). Une autre alternative serait d'envisager un changement de traitement antirétroviral.

Co-administration avec d'autres médicaments

Certains médicaments ne doivent pas être co-administrés avec Odefsey (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Odefsey ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments antirétroviraux (voir rubrique 4.5).

Odefsey ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant du ténofovir alafénamide, de la lamivudine, du ténofovir disoproxil ou de l'adéfovir dipivoxil (voir rubrique 4.5).

Excipients

Odefsey contient du lactose monohydraté. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Odefsey est indiqué comme traitement complet d'une infection par le VIH-1 et ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments antirétroviraux. En conséquence, aucune information n'est fournie dans ce document concernant les interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments antirétroviraux. Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Emtricitabine

Les études d'interactions médicamenteuses *in vitro* et de pharmacocinétique clinique ont montré que le risque d'interactions liées aux CYP, impliquant l'emtricitabine, avec d'autres médicaments est faible. La co-administration d'emtricitabine avec des médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations de l'emtricitabine et/ou celles du médicament co-administré. Les médicaments diminuant la fonction rénale peuvent augmenter les concentrations de l'emtricitabine.

Rilpivirine

La rilpivirine est essentiellement métabolisée par le CYP3A. Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A peuvent donc affecter la clairance de la rilpivirine (voir rubrique 5.2). La rilpivirine inhibe la glycoprotéine P (P-gp) *in vitro* (la concentration inhibitrice à 50 % [CI_{50}] est de 9,2 µM). Dans une étude clinique, la rilpivirine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la digoxine. De plus, dans une étude clinique sur les interactions médicamenteuses avec le ténofovir alafénamide, qui est plus sensible à l'inhibition de la P-gp intestinale, la rilpivirine n'a pas eu d'effet sur les expositions au ténofovir alafénamide lorsqu'elle a été co-administrée, ce qui indique que la rilpivirine n'est pas un inhibiteur de la P-gp *in vivo*.

La rilpivirine est un inhibiteur *in vitro* du transporteur MATE-2K avec une CI_{50} < 2,7 nM. Les implications cliniques de cette observation sont actuellement inconnues.

Ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide est transporté par la P-gp et la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Les médicaments ayant un effet sur l'activité de la P-gp et de la BCRP peuvent provoquer des modifications de l'absorption du ténofovir alafénamide (voir tableau 1). Avec les médicaments ayant un effet inducteur sur l'activité de la P-gp (p. ex., rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénobarbital), une réduction de l'absorption du ténofovir alafénamide et donc une diminution de la concentration plasmatique de ténofovir alafénamide est attendue, ce qui peut aboutir à une perte de l'effet thérapeutique d'Odefsey et à l'apparition d'une résistance. En cas de co-administration d'Odefsey avec d'autres médicaments qui inhibent l'activité de la P-gp et de la BCRP (p. ex., kétoconazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, ciclosporine), une augmentation de l'absorption et de la concentration plasmatique en ténofovir alafénamide est attendue. D'après les données issues d'une étude *in vitro*, la co-administration du ténofovir alafénamide et d'inhibiteurs de la xanthine oxydase (fébuxostat, p. ex.) ne devrait pas augmenter l'exposition systémique au ténofovir *in vivo*.

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6. *In vivo*, le ténofovir alafénamide n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP3A. *In vitro,* le ténofovir alafénamide est un substrat des protéines de transport des anions organiques OATP1B1 et OATP1B3. La distribution du ténofovir alafénamide dans l'organisme peut être affectée par l'activité de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3.

Utilisation concomitante contre-indiquée

Une réduction des concentrations plasmatiques de rilpivirine a été observée lors de l'administration d'Odefsey en association avec des médicaments inducteurs du CYP3A, ce qui pourrait potentiellement entraîner une perte d'efficacité d'Odefsey (voir rubrique 4.3) et une résistance éventuelle à la rilpivirine et à la classe des INNTI.

Une réduction des concentrations plasmatiques de rilpivirine (en raison d'une augmentation du pH gastrique) a été observée lors de la co-administration d'Odefsey avec des inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui pourrait potentiellement entraîner une perte d'efficacité d'Odefsey (voir rubrique 4.3) et une résistance éventuelle à la rilpivirine et à la classe des INNTI.

Utilisation concomitante pour laquelle la prudence est recommandée

Inhibiteurs des enzymes du CYP
Une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine a été observée lors de l'administration d'Odefsey en association avec des médicaments inhibiteurs de l'activité enzymatique du CYP3A.

Médicaments allongeant l'intervalle QT
Odefsey doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est co-administré avec un médicament associé à un risque connu de torsades de pointes (voir rubrique 4.4).

Autres interactions

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 humaine. On ne sait pas si l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide sont des inhibiteurs des autres enzymes UGT. *In vitro,* l'emtricitabine n'a pas inhibé la réaction de glucuroconjugaison d'un substrat non spécifique de l'UGT.

Les interactions entre Odefsey ou ses composants individuels et les médicaments co-administrés sont répertoriées dans le tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement).

Tableau 1 : Interactions entre Odefsey ou ses composants individuels et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, de la C_{max}, de la C_{min}	Recommandation concernant la co-administration avec Odefsey
ANTI-INFECTIEUX		
Antifongiques		
Kétoconazole (400 mg une fois par jour)/Rilpivirine[1]	Kétoconazole : ASC : ↓ 24 % C_{min} : ↓ 66 % C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↑ 49 % C_{min} : ↑ 76 % C_{max} : ↑ 30 % Inhibition du CYP3A *Attendue :* Ténofovir alafénamide : ASC : ↑ C_{max} : ↑ Inhibition de la P-gp Interaction non étudiée avec le ténofovir alafénamide. Une augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide (inhibition de la P-gp) est attendue en cas de co-administration de kétoconazole.	La co-administration n'est pas recommandée.
Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. Une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition du CYP3A) et de ténofovir alafénamide (inhibition de la P-gp) est attendue en cas de co-administration de ces antifongiques.	La co-administration n'est pas recommandée.
Antimycobactériens		
Rifampicine/Rilpivirine	Rifampicine : ASC : ↔ C_{min} : NA C_{max} : ↔ 25-désacétyl-rifampicine : ASC : ↓ 9 % C_{min} : NA C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↓ 80 % C_{min} : ↓ 89 % C_{max} : ↓ 69 % Induction du CYP3A *Attendue :* Ténofovir alafénamide : ASC : ↓ C_{max} : ↓ Induction de la P-gp Interaction non étudiée avec le ténofovir alafénamide. La co-administration est susceptible d'entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide (induction de la P-gp).	La co-administration est contre-indiquée.
Rifapentine	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. La co-administration est susceptible d'entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction du CYP3A) et de ténofovir alafénamide (induction de la P-gp).	La co-administration est contre-indiquée.

Rifabutine (300 mg une fois par jour)/Rilpivirine[1]	Rifabutine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ 25-O-désacétyl-rifabutine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	La co-administration est contre-indiquée.
Rifabutine (300 mg une fois par jour)/Rilpivirine	Rilpivirine : ASC : ↓ 42 % C_{min} : ↓ 48 % C_{max} : ↓ 31 % Induction du CYP3A *Attendue :* Ténofovir alafénamide : ASC : ↓ C_{max} : ↓ Induction de la P-gp Interaction non étudiée avec le ténofovir alafénamide. La co-administration est susceptible d'entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide (induction de la P-gp).	
Antibiotiques macrolides		
Clarithromycine Érythromycine	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. La co-administration d'Odefsey avec ces antibiotiques macrolides peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition du CYP3A) et de ténofovir alafénamide (inhibition de la P-gp).	La co-administration n'est pas recommandée.
Agents antiviraux		
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg une fois par jour)/Rilpivirine	Lédipasvir : ASC : ↑ 2 % C_{min} : ↑ 2 % C_{max} : ↑ 1 % Sofosbuvir : ASC : ↑ 5 % C_{max} : ↓ 4 % Métabolite du sofosbuvir GS-331007 : ASC : ↑ 8 % C_{min} : ↑ 10 % C_{max} : ↑ 8 % Rilpivirine : ASC : ↓ 5 % C_{min} : ↓ 7 % C_{max} : ↓ 3 %	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg une fois par jour)/Ténofovir alafénamide	Ténofovir alafénamide : ASC : ↑ 32 % C_{max} : ↑ 3 %	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg une fois par jour)/Rilpivirine[2]	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Métabolite du sofosbuvir GS-331007 : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprévir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg une fois par jour)[3]/ Emtricitabine/Rilpivirine/Ténofovir alafénamide (200 mg/25 mg/25 mg une fois par jour)	Sofosbuvir: ASC : ↔ C_{min} : NA C_{max} : ↔ Métabolite du sofosbuvir GS-331007 : ASC : ↔ C_{min} : NA C_{max} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Voxilaprévir : ASC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Ténofovir alafénamide : ASC : ↑ 52 % C_{min} : NA C_{max} : ↑ 32 %	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Sofosbuvir (400 mg une fois par jour)/Rilpivirine (25 mg une fois par jour)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 21 % Métabolite du sofosbuvir GS-331007 : ASC : ↔ C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
ANTICONVULSIVANTS		
Carbamazépine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. La co-administration peut entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction du CYP3A) et de ténofovir alafénamide (induction de la P-gp).	La co-administration est contre-indiquée.
GLUCOCORTICOÏDES		
Dexaméthasone (systémique, sauf traitement en dose unique)	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. Une baisse dose-dépendante significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine est attendue (induction du CYP3A).	La co-administration est contre-indiquée.
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS		
Oméprazole (20 mg une fois par jour)/Rilpivirine[1]	Oméprazole : ASC : ↓ 14 % C_{min} : NA C_{max} : ↓ 14 % Rilpivirine : ASC : ↓ 40 % C_{min} : ↓ 33 % C_{max} : ↓ 40 % Réduction de l'absorption, augmentation du pH gastrique	La co-administration est contre-indiquée.

Lansoprazole Rabéprazole Pantoprazole Ésoméprazole Dexlansoprazole	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. Une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine est attendue (réduction de l'absorption, augmentation du pH gastrique).	La co-administration est contre-indiquée.
PRODUITS À BASE DE PLANTES		
Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. La co-administration peut entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction du CYP3A) et de ténofovir alafénamide (induction de la P-gp).	La co-administration est contre-indiquée.
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS H_2		
Famotidine (dose unique de 40 mg prise 12 heures avant la rilpivirine)/Rilpivirine[1] Famotidine (dose unique de 40 mg prise 2 heures avant la rilpivirine)/Rilpivirine[1] Famotidine (dose unique de 40 mg prise 4 heures après la rilpivirine)/Rilpivirine[1]	Rilpivirine : ASC : ↓ 9 % C_{min} : NA C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↓ 76 % C_{min} : NA C_{max} : ↓ 85 % Réduction de l'absorption, augmentation du pH gastrique Rilpivirine : ASC : ↑ 13 % C_{min} : NA C_{max} : ↑ 21 %	Seuls des antagonistes des récepteurs H_2 pouvant être administrés à raison d'une fois par jour doivent être utilisés. La prise des antagonistes des récepteurs H_2 doit se faire selon un schéma posologique bien défini, au moins 12 heures avant ou au moins 4 heures après la prise d'Odefsey.
Cimétidine Nizatidine Ranitidine	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. La co-administration peut entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (réduction de l'absorption, augmentation du pH gastrique).	
ANTIACIDES		
Antiacides (p. ex., hydroxyde d'aluminium ou de magnésium, carbonate de calcium)	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. La co-administration peut entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (réduction de l'absorption, augmentation du pH gastrique).	La prise d'antiacides doit avoir lieu au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après la prise d'Odefsey.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Éthinylestradiol (0,035 mg une fois par jour)/Rilpivirine Noréthistérone (1 mg une fois par jour)/Rilpivirine	Éthinylestradiol : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↑ 17 % Noréthistérone : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔* C_{min} : ↔* C_{max} : ↔* *sur la base d'études antérieures	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Norgestimate 0,180/0,215/0,250 mg 1x/jour)/Éthinylestradiol (0,025 mg 1x/jour)/Emtricitabine/Ténofovir alafénamide (200/25 mg 1x/jour)	Norelgestromine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Norgestrel : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Éthinylestradiol : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

ANALGÉSIQUES NARCOTIQUES		
Méthadone (60 à 100 mg une fois par jour, posologie personnalisée)/Rilpivirine	R(-) méthadone : ASC : ↓ 16 % C_{min} : ↓ 22 % C_{max} : ↓ 14 % S(+) méthadone : ASC : ↓ 16 % C_{min} : ↓ 21 % C_{max} : ↓ 13 % Rilpivirine : ASC : ↔* C_{min} : ↔* C_{max} : ↔* *sur la base d'études antérieures	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Une surveillance clinique est recommandée car il peut être nécessaire d'adapter le traitement d'entretien à la méthadone chez certains patients.
ANALGÉSIQUES		
Paracétamol (500 mg, dose unique)/Rilpivirine[1]	Paracétamol : ASC : ↔ C_{min} : NA C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↑ 26 % C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
ANTIARYTHMIQUES		
Digoxine/Rilpivirine	Digoxine : ASC : ↔ C_{min} : NA C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
ANTICOAGULANTS		
Dabigatran étexilate	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. On ne peut exclure un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran (inhibition de la P-gp intestinale).	La co-administration doit se faire avec prudence.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. Une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes du CYP3A) et de ténofovir alafénamide (inhibition de la P-gp) est attendue en cas de co-administration de ciclosporine.	La co-administration n'est pas recommandée.
ANTIDIABÉTIQUES		
Metformine (850 mg, dose unique)/Rilpivirine	Metformine : ASC : ↔ C_{min} : NA C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
INHIBITEURS DE L'HMG-COA RÉDUCTASE		
Atorvastatine (40 mg une fois par jour)/Rilpivirine[1]	Atorvastatine : ASC : ↔ C_{min} : ↓ 15 % C_{max} : ↑ 35 % Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↓ 9 %	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE 5 (PDE-5)		

Sildénafil (50 mg, dose unique)/Rilpivirine[1]	Sildénafil : ASC : ↔ C_{min} : NA C_{max} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Vardénafil Tadalafil	Interaction avec les composants d'Odefsey non étudiée. Ces médicaments appartiennent à une classe pour laquelle des interactions similaires sont prévisibles.	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
HYPNOTIQUES/SÉDATIFS		
Midazolam (2,5 mg, par voie orale, dose unique)/Ténofovir alafénamide Midazolam (1 mg, par voie intraveineuse, dose unique)/Ténofovir alafénamide	Midazolam : ASC : ↑ 12 % C_{min} : NA C_{max} : ↑ 2 % Midazolam : ASC : ↑ 8 % C_{min} : NA C_{max} : ↓ 1 %	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

NA = non applicable
1 Cette étude d'interactions a été réalisée avec une dose de chlorhydrate de rilpivirine supérieure à la dose recommandée, pour évaluer l'effet maximal sur le médicament co-administré. La recommandation posologique est applicable à la dose de rilpivirine recommandée de 25 mg une fois par jour.
2 Étude menée sur emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil sous la forme d'un comprimé d'association à dose fixe.
3 Étude menée avec du voxilaprévir 100 mg supplémentaire pour atteindre les expositions aux voxilaprévir attendues chez les patients infectés par le VHC.

Études menées avec d'autres médicaments

Au vu des études d'interactions médicamenteuses menées avec les composants d'Odefsey, aucune interaction cliniquement significative n'est attendue lorsqu'Odefsey est associé aux médicaments suivants : buprénorphine, naloxone et norbuprénorphine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

L'utilisation d'Odefsey doit s'accompagner d'une méthode de contraception efficace.

Grossesse

Aucune étude appropriée et contrôlée n'a été menée avec Odefsey ou ses composants chez la femme enceinte.

Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation du ténofovir alafénamide chez la femme enceinte. Une quantité modérée de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 issues de grossesse) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à la rilpivirine (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2). Des niveaux d'exposition plus faibles à la rilpivirine ont été observés au cours de la grossesse, par conséquent la charge virale doit être étroitement surveillée. Un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1 000 issues de grossesse exposée) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine.

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

Odefsey ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

L'emtricitabine est excrétée dans le lait maternel. On ne sait pas si la rilpivirine ou le ténofovir alafénamide sont excrétés dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont montré que le ténofovir est excrété dans le lait. La rilpivirine est excrétée dans le lait chez le rat.

Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de chacun des composants d'Odefsey chez les nouveau-nés/nourrissons.

En raison du risque d'effets indésirables chez les nourrissons allaités, les femmes devraient être avisées de ne pas allaiter si elles reçoivent Odefsey.

Afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes vivant avec le VIH d'allaiter leur nourrisson.

Fertilité

Aucune donnée relative à l'effet d'Odefsey sur la fertilité chez l'être humain n'est actuellement disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'emtricitabine, du chlorhydrate de rilpivirine ou du ténofovir alafénamide sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Odefsey peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés qu'une fatigue, des vertiges et une somnolence ont été rapportés au cours de traitements avec les composants d'Odefsey (voir rubrique 4.8). Ces éléments sont à prendre en compte lorsque l'on évalue la capacité d'un patient à conduire ou à utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Dans les études cliniques chez des patients naïfs de traitement traités par emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des nausées (11 %), des diarrhées (7 %) et des céphalées (6 %). Dans les études cliniques chez des patients naïfs de traitement traités par le chlorhydrate de rilpivirine en association avec emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des nausées (9 %), des sensations vertigineuses (8 %), des rêves anormaux (8 %), des céphalées (6 %), des diarrhées (5 %) et des insomnies (5 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables repose sur les données de sécurité issues de l'ensemble des études de phase II et III dans lesquelles des patients ont reçu emtricitabine + ténofovir alafénamide avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe, sur les données groupées de patients ayant reçu 25 mg de rilpivirine une fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux dans les études contrôlées TMC278-C209 et TMC278-C215, de patients ayant reçu Odefsey dans les études GS-US-366-1216 et GS-US-366-1160, et sur les données recueillies depuis la commercialisation.

Les effets indésirables figurant dans le tableau 2 sont présentés par classe de systèmes d'organes et par ordre décroissant de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ou peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100).

Tableau 2 : liste des effets indésirables

Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent :	diminution du nombre de globules blancs[1], diminution du taux d'hémoglobine[1], diminution du nombre de plaquettes[1]
Peu fréquent :	anémie[2]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent :	syndrome de restauration immunitaire[1]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	augmentation du taux de cholestérol total (à jeun)[1], augmentation du taux de cholestérol LDL (à jeun)[1]
Fréquent :	diminution de l'appétit[1], augmentation du taux de triglycérides (à jeun)[1]
Affections psychiatriques	
Très fréquent :	insomnie[1]
Fréquent :	dépression[1], rêves anormaux[1,3], troubles du sommeil[1], humeur depressive[1]
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	céphalées[1,3], sensations vertigineuses[1,3]
Fréquent :	somnolence[1]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	nausées[1,3], augmentation de l'amylase pancréatique[1]
Fréquent :	douleurs abdominales[1,3], vomissements[1,3], augmentation de la lipase[1], gêne abdominale[1], sécheresse buccale[1], flatulences[3], diarrhées[3]
Peu fréquent :	dyspepsie[3]
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent :	augmentation des transaminases (ASAT et/ou ALAT)[1]
Fréquent :	augmentation de la bilirubine[1]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	éruption cutanée[1,3]
Peu fréquent :	réactions cutanées sévères avec symptômes systémiques[4], angiœdème[5, 6], prurit[3], urticaire[6]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent :	arthralgies[3]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent :	fatigue[1,3]

1 Effets indésirables identifiés lors des études cliniques menées avec la rilpivirine.
2 Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études de phase III menées avec emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat ni dans les études de phase III menées avec Odefsey, mais il a été identifié lors des études cliniques ou depuis la commercialisation pour l'emtricitabine en association avec d'autres antirétroviraux.

3 Effets indésirables identifiés lors des études cliniques menées avec des produits contenant emtricitabine + ténofovir alafénamide.
4 Effet indésirable identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil.
5 Effet indésirable identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de produits contenant de l'emtricitabine.
6 Effet indésirable identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de produits contenant du ténofovir alafénamide.

Anomalies biologiques

Modifications de la créatinine sérique pour les traitements à base de rilpivirine
Les données groupées des études de phase III TMC278-C209 et TMC278-C215 chez des patients naïfs de traitement démontrent également que la créatinine sérique a augmenté et que le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) a diminué au cours des 96 semaines de traitement par la rilpivirine. La plupart des cas d'augmentation de la créatinine et de baisse du DFGe sont survenues au cours des quatre premières semaines de traitement. Au cours des 96 semaines de traitement par la rilpivirine, des variations moyennes de 0,1 mg/dL (intervalle : -0,3 mg/dL à 0,6 mg/dL) pour la créatinine et
-13,3 mL/min/1,73 m^2 (intervalle : -63,7 mL/min/1,73 m^2 à 40,1 mL/min/1,73 m^2) pour le DFGe ont été observées. Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée lors de leur entrée dans l'étude, l'augmentation de la créatinine sérique observée était similaire à celle des patients dont la fonction rénale était normale. Ces augmentations ne reflètent pas un changement concret du débit de filtration glomérulaire (DFG).

Modifications des paramètres lipidiques
Dans les études menées chez des patients naïfs de traitement recevant les associations emtricitabine + ténofovir alafénamide (FTC + TAF) ou emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil (FTC + TDF), administrées dans les deux cas avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe, des augmentations par rapport aux valeurs à l'inclusion ont été observées dans les deux groupes de traitement à la semaine 144 pour les paramètres lipidiques mesurés à jeun, c.-à-d. le cholestérol total, le cholestérol LDL direct et le cholestérol HDL et les triglycérides. L'augmentation médiane de ces paramètres par rapport aux valeurs initiales a été plus importante chez les patients ayant reçu FTC + TAF que chez les patients ayant reçu FTC + TDF, ($p < 0,001$ pour la différence entre les groupes de traitement pour les mesures à jeun du cholestérol total, du cholestérol LDL direct et du cholestérol HDL et des triglycérides). La variation médiane (Q1, Q3) du ratio entre le cholestérol total et le cholestérol HDL entre l'inclusion et la semaine 144 a été de 0,2 (-0,3 ; 0,7) chez les patients ayant reçu FTC + TAF et de 0, 1 (-0,4 ; 0,6) chez les patients ayant reçu FTC + TDF ($p= 0,006$ pour la différence entre les groupes de traitement).

Le changement d'un traitement à base de TDF pour Odefsey peut entraîner de légères augmentations des paramètres lipidiques. Dans une étude menée chez des patients virologiquement contrôlés ayant changé leur traitement par FTC/RPV/TDF pour Odefsey (étude GS-US-366-1216), des augmentations par rapport aux valeurs initiales ont été observées lors des mesures à jeun du cholestérol total, du cholestérol LDL direct, du cholestérol HDL et des triglycérides dans le groupe Odefsey, et aucune variation cliniquement significative n'a été observée dans les deux groupes de traitement pour les valeurs médianes du ratio entre le cholestérol total et le cholestérol HDL mesurées à jeun entre l'initiation du traitement et la semaine 96. Dans une étude menée chez des patients virologiquement contrôlés ayant changé leur traitement par EFV/FTC/TDF pour Odefsey (étude GS-US-366-1160), des diminutions par rapport aux valeurs initiales ont été observées pour les valeurs à jeun du cholestérol total et du cholestérol HDL dans le groupe Odefsey, aucune variation cliniquement significative n'a été observée dans les deux groupes de traitement pour les valeurs médianes du ratio entre le cholestérol total et le cholestérol HDL, du cholestérol LDL direct ou des triglycérides mesurées à jeun entre l'initiation du traitement et la semaine 96.

Cortisol
Dans les études groupées de phase III TMC278-C209 et TMC278-C215 chez des patients naïfs de traitement, il a été observé à la semaine 96 une variation moyenne globale par rapport aux valeurs initiales du taux basal de cortisol de -19,1 (-30,85 ; -7,37) nmol/L dans le bras rilpivirine et de -0,6 (-13,29 ; 12,17) nmol/L dans le bras éfavirenz. À la semaine 96, la variation moyenne par rapport aux valeurs initiales des taux de cortisol stimulés par l'ACTH était plus faible dans le bras rilpivirine (+18,4 ± 8,6 nmol/L) que dans le bras éfavirenz (+54,1 ± 7,24 nmol/L). Dans le bras rilpivirine, les valeurs moyennes du cortisol basal et du cortisol stimulé par l'ACTH à la semaine 96, se situaient dans les normes. Ces variations des paramètres de tolérance surrénaliens n'étaient pas cliniquement significatives. Il n'a pas été noté de signes ou symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement surrénalien ou gonadique chez l'adulte.

Description de certains effets indésirables particuliers

Paramètres métaboliques
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Syndrome de restauration immunitaire
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) a également été rapportée. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose
Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, à un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Réactions cutanées sévères
Des réactions cutanées sévères avec symptômes systémiques ont été rapportées depuis la commercialisation de l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil, notamment des éruptions cutanées accompagnées de fièvre, de phlyctènes, de conjonctivite, d'angiœdème, d'élévation des paramètres de la fonction hépatique et/ou d'éosinophilie.

Population pédiatrique

La sécurité de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide a été évaluée sur 48 semaines au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-0106) pendant laquelle 50 patients pédiatriques infectés par le VIH-1, naïfs de traitement, âgés de 12 à < 18 ans, ont reçu l'emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'association à dose fixe. Dans cette étude, le profil de sécurité d'emploi chez les patients adolescents a été similaire à celui observé chez l'adulte (voir rubrique 5.1).

L'évaluation de la sécurité d'emploi de la rilpivirine est basée sur les données de la semaine 48 issues d'une étude en ouvert à bras unique (TMC278-C213) incluant 36 patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans et pesant au moins 32 kg. Aucun patient n'a arrêté le traitement par rilpivirine en raison d'effets indésirables. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié en comparaison aux effets indésirables observés chez l'adulte. La plupart des effets indésirables ont été de grade 1 ou 2. Les effets indésirables (tous grades confondus) très fréquents ont été : céphalées, dépression, somnolence et nausées. Aucune anomalie biologique de grade 3 ou 4 pour les taux d'ASAT/d'ALAT ou aucun effet indésirable de grade 3 ou 4 d'augmentation des transaminases n'ont été rapportés (voir rubrique 5.1).

Autres populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale
La sécurité de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide a été évaluée sur 144 semaines au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-0112) dans laquelle 248 patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement (n = 6) ou virologiquement contrôlés (n = 242) et présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule de Cockcroft-Gault [$DFGe_{CG}$] : 30 à 69 mL/min) ont reçu emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe. Le profil de sécurité d'emploi chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée a été similaire à celui observé chez les patients présentant une fonction rénale normale (voir rubrique 5.1).

La sécurité de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide a été évaluée pendant 48 semaines dans une étude clinique en ouvert, à bras unique (GS-US-292-1825) pendant laquelle 55 patients infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés et atteints d'insuffisance rénale terminale ($DFGe_{CG}$ < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique ont reçu l'emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec l'elvitégravir + cobicistat sous forme d'association à dose fixe en comprimé. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale placés sous hémodialyse chronique recevant l'emtricitabine + le ténofovir alafénamide, administré avec l'elvitégravir + le cobicistat en association à dose fixe en comprimé (voir rubrique 5.2).

Patients co-infectés par le VIH et le VHB
La sécurité de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide [E/C/F/TAF]) a été évaluée chez 72 patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant un traitement pour le VIH au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-1249) jusqu'à la semaine 48, au cours de laquelle les patients sont passés d'un autre traitement antirétroviral (qui comprenait du TDF pour 69 des 72 patients) à l'association E/C/F/TAF. En se basant sur ces données limitées, le profil de sécurité d'emploi de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB était similaire à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VIH-1.

Chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C ayant reçu la rilpivirine, l'incidence de l'augmentation des enzymes hépatiques a été plus élevée que chez les patients recevant la rilpivirine mais qui n'étaient pas co-infectés. L'exposition pharmacocinétique de la rilpivirine a été comparable chez les patients co-infectés et chez les patients sans co-infection.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 *1210 BRUXELLES*	*Boîte Postale* *97* *1000* *BRUXELLES* *Madou*

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg/Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations de toxicités (voir rubrique 4.8), et un traitement symptomatique adapté, incluant l'observation de l'état clinique du patient et la surveillance des signes vitaux et de son ECG (intervalle QT), devra au besoin être mis en œuvre.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'Odefsey. On peut éliminer jusqu'à 30 % de la dose d'emtricitabine par hémodialyse. Le ténofovir est efficacement éliminé par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. On ignore si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale. Etant donné que la rilpivirine est fortement liée aux protéines, il est peu probable que la dialyse entraîne une élimination significative du principe actif. Une prise en charge complémentaire selon la situation clinique ou telle que recommandée par le centre antipoison devra être réalisée, quand cela est possible.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviral à usage systémique ; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances, code ATC : J05AR19.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'emtricitabine est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) et un analogue de la 2'-désoxycytidine. L'emtricitabine est phosphorylée par des enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine triphosphate. L'emtricitabine triphosphate inhibe la transcriptase inverse (TI) du VIH-1 de manière compétitive, ce qui aboutit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'acide désoxyribonucléique (ADN). L'emtricitabine a une activité contre le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.

La rilpivirine est un INNTI de type diarylpyrimidine du VIH-1. L'activité de la rilpivirine est médiée par l'inhibition non compétitive de la transcriptase inverse du VIH-1. La rilpivirine n'inhibe pas les ADN polymérases cellulaires humaines α, β ni l'ADN polymérase mitochondrial γ.

Le ténofovir alafénamide est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INtTI) et une prodrogue du ténofovir (analogue de la 2'-désoxyadénosine monophosphate). En raison de sa stabilité plasmatique accrue et de son activation intracellulaire via hydrolyse par la cathepsine A, le ténofovir alafénamide est plus efficace que le fumarate de ténofovir disoproxil pour concentrer le ténofovir dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) (y compris les lymphocytes et les autres cellules ciblées par le VIH) et les macrophages. Le ténofovir intracellulaire est ensuite phosphorylé pour former le métabolite actif, le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe la transcriptase inverse du VIH, ce qui aboutit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN. Le ténofovir a une activité contre le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.

Activité antivirale *in vitro*

Les associations d'emtricitabine, de rilpivirine et de ténofovir alafénamide n'ont pas eu d'effets antagonistes et ont démontré des effets synergiques les uns avec les autres lors de tests en culture cellulaire évaluant l'activité antivirale des associations.

L'activité antivirale de l'emtricitabine sur des isolats cliniques et de laboratoire de VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, la lignée cellulaire MAGI CCR5 et les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP). Les valeurs de la concentration efficace à 50 % (CE_{50}) pour l'emtricitabine étaient comprises entre 0,0013 et 0,64 µM. L'emtricitabine a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de CE_{50} comprises entre 0,007 et 0,075 µM) et a montré une activité contre le VIH-2 (valeurs de la CE_{50} comprises entre 0,007 et 1,5 µM).

La rilpivirine a démontré une activité antivirale contre les souches de laboratoire de VIH-1 de type sauvage dans une lignée cellulaire T présentant une infection aiguë avec une valeur de CE_{50} médiane pour le VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/mL). La rilpivirine a également démontré une activité antivirale contre un large panel d'isolats primaires de VIH-1 du groupe M (sous-types A, B, C, D, F, G, H) avec des valeurs de la CE_{50} comprises entre 0,07 et 1,01 nM (0,03 à 0,37 ng/mL) et d'isolats primaires du groupe O avec des valeurs de la CE_{50} comprises entre 2,88 et 8,45 nM (1,06 à 3,10 ng/mL) et elle a démontré une activité *in vitro* limitée contre le VIH-2 avec des valeurs de la CE_{50} comprises entre 2510 et 10830 nM (920 à 3970 ng/mL).

L'activité antivirale du ténofovir alafénamide sur des isolats cliniques et de laboratoire du sous-type B du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, des cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP), des monocytes/macrophages primaires et des lymphocytes T CD4+. Les valeurs de la CE_{50} du ténofovir alafénamide étaient comprises entre 2,0 et 14,7 nM. Le ténofovir alafénamide a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes du VIH-1 (M, N et O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs de la CE_{50} comprises entre 0,10 et 12,0 nM) et a présenté une activité contre le VIH-2 (valeurs de la CE_{50} comprises entre 0,91 et 2,63 nM).

Résistance

Compte tenu de toutes les données disponibles *in vitro* et des données obtenues chez les patients naïfs de traitement, les mutations suivantes de la transcriptase inverse du VIH-1, lorsqu'elles étaient présentes lors de l'entrée dans l'étude, peuvent affecter l'activité d'Odefsey : K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L et l'association des mutations L100I et de K103N.

Un impact négatif de mutations associées aux INNTI autres que celles énumérées ci-dessus (p. ex., les mutations K103N ou L100I isolées) ne peut être exclu car ceci n'a pas été étudié *in vivo* chez un nombre suffisant de patients.

Tout comme pour les autres médicaments antirétroviraux, les tests de résistance et/ou les données de résistance antérieures doivent guider l'utilisation d'Odefsey (voir rubrique 4.4).

In vitro
Une diminution de la sensibilité à l'emtricitabine est associée aux mutations M184V/I au niveau de la transcriptase inverse du VIH-1.

Les souches résistantes à la rilpivirine ont été sélectionnées en culture cellulaire à partir de VIH-1 de type sauvage d'origines et de sous-types différents, ainsi que du VIH-1 résistant aux INNTI. Les substitutions d'acides aminés les plus fréquemment observées qui ont émergé incluaient : L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C et M230I.

Les isolats de VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité au ténofovir alafénamide ont exprimé une mutation K65R au niveau de la transcriptase inverse du VIH-1 ; par ailleurs, une mutation K70E au niveau de la transcriptase inverse du VIH-1 a été observée de façon transitoire.

Chez les patients adultes naïfs de traitement
Dans l'analyse groupée à 144 semaines des patients naïfs de traitement antirétroviral ayant reçu l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (E/C/F/TAF) au cours des études de phase III GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, l'apparition d'une ou plusieurs mutations primaires associées à une résistance a été observée dans les isolats de VIH-1 de 12 des 866 patients

(1,4 %) traités par E/C/F/TAF. Parmi ces 12 isolats de VIH-1, les mutations rencontrées étaient M184V/I (n = 11) et K65R/N (n = 2) au niveau de la transcriptase inverse et T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) et N155H (n = 2) au niveau de l'intégrase.

Dans l'analyse groupée à 96 semaines pour les patients ayant reçu l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (FTC/TDF) + chlorhydrate de rilpivirine au cours des études cliniques de phase III TMC278-C209 et TMC278-C215, les isolats de VIH-1 provenant de 43 patients présentaient une substitution d'acides aminés associée à une résistance aux INNTI (n = 39) ou aux INTI (n = 41). Les mutations associées à la résistance aux INNTI les plus fréquentes étaient : V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y et F227C. La présence de la mutation V90I et de la mutation V189I à l'inclusion n'a pas affecté la réponse. Cinquante-deux pour cent des isolats de VIH-1 pour lesquels une résistance est apparue dans le groupe rilpivirine ont développé des mutations concomitantes de résistance aux INNTI et aux INTI, le plus fréquemment E138K et M184V. Les mutations associées à une résistance aux INTI qui sont apparues chez 3 isolats de patients ou plus étaient : K65R, K70E, M184V/I et K219E.

Jusqu'à la semaine 96, les patients du groupe rilpivirine dont la charge virale initiale était ≤ 100 000 copies/mL ont été moins nombreux à présenter des substitutions émergentes associées à une résistance et/ou une résistance phénotypique à la rilpivirine (7/288) que les patients dont la charge virale initiale était > 100 000 copies/mL (30/262).

Chez les patients virologiquement contrôlés
L'apparition d'une résistance (M184M/I) a été observée chez un patient au cours d'une étude clinique menée chez des patients virologiquement contrôlés qui ont changé leur traitement à base d'emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil pour E/C/F/TAF sous la forme d'une association à dose fixe (GS-US-292-0109, n = 959).

Aucune mutation associée à une résistance au cours du traitement n'a été détectée jusqu'à la Semaine 96, chez les patients ayant changé leur traitement par association d'emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil (FTC/RPV/TDF) ou d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) pour Odefsey (études GS-US-366-1216 et GS-US-366-1160 ; n = 754).

Patients co-infectés par le VIH et le VHB
Dans une étude clinique menée chez des patients virologiquement contrôlés co-infectés par une hépatite chronique B, ayant reçu l'association E/C/F/TAF pendant 48 semaines (GS-US-292-1249, n = 72), 2 patients étaient éligibles pour la réalisation d'une analyse de résistance. Chez ces 2 patients, aucune substitution d'acide aminé associée à une résistance aux composants de l'association E/C/F/TAF n'a été identifiée dans le VIH-1 ou le VHB.

Résistance croisée

Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir et à la zidovudine.

Sur un panel de 67 souches de laboratoire recombinantes du VIH-1 comprenant sur le gène de la transcriptase inverse une mutation associée à une résistance aux INNTI, les seules mutations associées à une perte de sensibilité à la rilpivirine étaient K101P et Y181V/I. La mutation K103N isolée n'a pas entraîné de réduction de la sensibilité à la rilpivirine, mais l'association des mutations K103N et L100I a entraîné une réduction d'un facteur 7 de la sensibilité à la rilpivirine. Dans une autre étude, la mutation Y188L a entraîné une réduction de la sensibilité à la rilpivirine d'un facteur 9 pour les isolats cliniques et d'un facteur 6 pour des mutants obtenus par mutagénèse dirigée.

Chez les patients ayant reçu le chlorhydrate de rilpivirine en association avec FTD/TDF au cours des études de phase 3 (données groupées des études TMC278-C209 et TMC278-C215), la plupart des isolats de VIH-1 chez lesquels une résistance phénotypique à la rilpivirine est apparue ont présenté une résistance croisée à au moins un autre INNTI (28/31).

Les mutations K65R et K70E entraînent une diminution de la sensibilité à l'abacavir, à la didanosine, à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir, mais la sensibilité à la zidovudine est conservée.

Données cliniques

L'efficacité clinique d'Odefsey a été établie à partir d'études menées avec l'emtricitabine + ténofovir alafénamide administrés avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe E/C/F/TAF, à partir d'études menées sur la rilpivirine administrée avec FTC/TDF comme composants individuels ou sous la forme d'une association à dose fixe FTC/RPV/TDF et à partir d'études menées avec Odefsey.

Traitements à base d'emtricitabine + ténofovir alafénamide
Patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement et virologiquement contrôlés
Dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, les patients ont reçu soit l'association E/C/F/TAF (n = 866) soit l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (E/C/F/TDF) (n = 867) une fois par jour, sous la forme d'une association à dose fixe.

L'âge moyen était de 36 ans (intervalle : 18 à 76), 85 % des patients étaient de sexe masculin, 57 % étaient blancs, 25 % étaient noirs et 10 % étaient asiatiques. Le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 à l'inclusion était de 4,5 $\log_{10}$ copies/mL (intervalle : 1,3 à 7,0) et 23 % des patients présentaient des charges virales à l'inclusion > 100 000 copies/mL. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 427 cellules/mm^3 (intervalle : 0 à 1 360) et 13 % des patients présentaient un taux de CD4+ < 200 cellules/mm^3.

Dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, l'association E/C/F/TAF s'est avérée statistiquement supérieure (obtention d'un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) par rapport à l'association E/C/F/TDF à la semaine 144. La différence exprimée en pourcentage a été de 4,2 % (IC à 95 % : 0,6 % à 7,8 %). Les résultats combinés du traitement à 48 et à144 semaines sont présentés dans le tableau 3.

Dans l'étude GS-US-292-0109, l'efficacité et la sécurité du changement d'un traitement par EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus atazanavir (boosté par le cobicistat ou le ritonavir) ou E/C/F/TDF pour E/C/F/TAF en association à dose fixe ont été évaluées dans une étude randomisée en ouvert chez des adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) (n = 959 passant à E/C/F/TAF, n = 477 restés sous traitement initial). L'âge moyen des patients était de 41 ans (intervalle : 21 à 77), 89 % étaient de sexe masculin, 67 % étaient blancs et 19 % étaient noirs. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 697 cellules/mm^3 (intervalle : 79 à 1 951).

Dans l'étude GS-US-292-0109, le passage d'un traitement à base de fumarate de ténofovir disoproxil à l'association E/C/F/TAF a été supérieur en termes de maintien d'un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml par rapport au maintien du traitement initial. Les résultats groupés du traitement à 48 semaines sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : résultats virologiques des études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 à la semaine 48 et à la semaine 144[a], et de l'étude GS-US-292-0109 à la semaine 48[a]

	Adultes naïfs de traitement dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111[b]				Adultes virologiquement contrôlés dans l'étude GS-US-292-0109	
	Semaine 48		Semaine 144		Semaine 48	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 959)	Traitement initial (n = 477)
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	92 %	90 %	84 %	80 %	97 %	93 %
Différence entre les traitements	2,0 % (IC à 95 % : -0,7 % à 4,7 %)		4,2 % (IC à 95 % : 0,6 % à 7,8 %)		4,1 % (IC à 95 % : 1,6 % à 6,7 %, p < 0,001[c])	
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL[d]	4 %	4 %	5 %	4 %	1 %	1 %
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48 ou de la semaine 144	4 %	6 %	11 %	16 %	2 %	6 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison de la survenue d'EI ou décès[e]	1 %	2 %	1 %	3 %	1 %	1 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL[f]	2 %	4 %	9 %	11 %	1 %	4 %
Données manquantes dans la fenêtre mais traités par le médicament de l'étude	1 %	< 1 %	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Taux d'ARN du VIH-1 < 20 copies/mL	84 %	84 %	81 %	76 %		
Différence entre les traitements	0,4 % (IC à 95 % : -3,0 % à 3,8 %)		5,4 % (IC à 95 % : 1,5 % à 9,2 %)			
Proportion (%) de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL selon le traitement précédent[d]						
EFV/FTC/TDF					96 %	90 %
FTC/TDF plus atazanavir boosté					97 %	92 %
E/C/F/TDF					98 %	97 %

a La fenêtre de la semaine 48 était comprise entre le jour 294 et le jour 377 (inclus) ; la fenêtre de la semaine 144 était comprise entre le jour 966 et le jour 1 049 (inclus).
b Dans les deux études, les patients ont été stratifiés selon le taux d'ARN du VIH-1 à l'inclusion (≤ 100 000 copies/mL, > 100 000 copies/mL à ≤ 400 000 copies/mL, ou > 400 000 copies/mL), selon le taux de CD4+ (< 50 cellules/µL, 50 à 199 cellules/µL ou ≥ 200 cellules/µL) et selon la région (États-Unis ou hors États-Unis).
c La valeur de p pour le test de supériorité comparant les pourcentages de succès virologique était issue du test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon le traitement précédent (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus atazanavir boosté ou E/C/F/TDF).
d Inclut les patients avec ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ou de la semaine 144 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autres qu'un effet indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL au moment de l'interruption du traitement.
e Inclut les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'un EI ou de leur décès à tout moment de l'étude, à partir du jour 1 et jusqu'à la période de la fenêtre, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant cette période.
f Inclut les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autres qu'un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité ; par ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

Dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, le taux de succès virologique a été similaire dans l'ensemble des sous-groupes de patients (âge, sexe, ethnie, taux d'ARN du VIH-1 à l'inclusion ou taux de CD4+ à l'inclusion).

L'augmentation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion a été de 230 cellules/mm^3 chez les patients traités par E/C/F/TAF et de 211 cellules/mm^3 chez les patients traités par E/C/F/TDF (p = 0,024) à la semaine 48, et de 326 cellules/mm^3 chez les patients traités par E/C/F/TAF et de 305 cellules/mm^3 chez ceux traités par E/C/F/TDF (p = 0,06) à la semaine 144.

Traitements à base de rilpivirine
Patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement
L'efficacité de la rilpivirine a été établie sur la base des analyses des données à 96 semaines de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées, menées chez des patients naïfs de traitement (TMC278-C209 et sous-ensemble emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil de l'étude TMC278-C215).

Dans l'analyse groupée des études TMC278-C209 et TMC278-C215, incluant 1 096 patients ayant reçu un traitement à base de FTC/TDF, les caractéristiques démographiques et initiales étaient équilibrées entre les groupes rilpivirine et éfavirenz (EFV). L'âge moyen était de 36 ans, 78 % des patients étaient de sexe masculin, 62 % étaient blancs et 24 % étaient noirs/afro-américains. Le taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 était de 5,0 $\log_{10}$ copies/mL et le taux médian de CD4+ était de 255 cellules/mm^3.

La réponse globale et une analyse de sous-ensemble de la réponse virologique (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) à 48 semaines et à 96 semaines, ainsi que l'échec virologique selon la charge virale à l'inclusion (données groupées des deux études cliniques de phase 3, TMC278-C209 et TMC278-C215, pour les patients recevant le traitement à base de FTC/TDF), sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : résultats virologiques en fonction du traitement randomisé dans les études TMC278-C209 et TMC278-C215 (données groupées des patients ayant reçu le chlorhydrate de rilpivirine ou l'éfavirenz en association avec FTC/TDF) à la semaine 48 (critère principal) et à la semaine 96

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	**EFV + FTC/TDF (n = 546)**	**RPV + FTC/TDF (n = 550)**	**EFV + FTC/TDF (n = 546)**
	Semaine 48		**Semaine 96**	
Réponse globale (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL (TLOVR[a]))[b]	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
En fonction de la charge virale à l'inclusion (copies/mL)				
≤ 100 000	**89,6 % (258/288)**	**84,8 % (217/256)**	**83,7 % (241/288)**	**80,8 % (206/255)**
> 100 000	76,7 % (201/262)	80,3 % (233/290)	69,5 % (182/262)	74,2 % (216/291)
Absence de réponse				
Échec virologique (tous les patients)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550)[c]	5,1 % (28/546)[d]
En fonction de la charge virale à l'inclusion (copies/mL)				
≤ 100 000	**4,2 % (12/288)**	**2,3 % (6/256)**	**5,9 % (17/288)**	**2,4 % (6/255)**
> 100 000	15,3 % (40/262)	5,9 % (17/290)	17,6 % (46/262)	7,6 % (22/291)
Décès	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Interruption en raison de la survenue d'un événement indésirable (EI)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Interruption pour d'autres raisons qu'un EI[e]	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

EFV = éfavirenz ; RPV = rilpivirine
a Analyse en ITT du délai jusqu'à la perte de la réponse virologique (TLOVR ou *Time to Loss of Virologic Response)*
b La différence du taux de réponse à la semaine 48 est de 1 % (intervalle de confiance à 95 % : -3 % à 6 %) en utilisant une approximation normale.
c 17 nouveaux échecs virologiques se sont produits entre l'analyse principale de la semaine 48 et la semaine 96 (6 patients avec une charge virale à l'inclusion ≤ 100 000 copies/mL et 11 patients avec une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/mL). Des reclassifications ont également été effectuées lors de l'analyse principale de la semaine 48, la plus fréquente étant la reclassification d'un « Echec virologique » en « Arrêt du traitement pour raisons autres qu'un EI ».
d 10 nouveaux échecs virologiques se sont produits entre l'analyse principale de la semaine 48 et la semaine 96 (3 patients avec une charge virale à l'inclusion ≤ 100 000 copies/mL et 7 patients avec une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/mL). Des reclassifications ont également été effectuées lors de l'analyse principale de la semaine 48, la plus fréquente étant la reclassification d'un « Echec virologique » en « Arrêt du traitement pour raisons autres qu'un EI ».
e Par exemple, perte de suivi, non observance du traitement, retrait du consentement.

Il a été montré que l'association FTC/TDF + chlorhydrate de rilpivirine est non-inférieure par rapport à l'association FTC/TDF + éfavirenz pour obtenir un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL.

Traitement par Odefsey
Patients adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés
Dans l'étude GS-US-366-1216, l'efficacité et la sécurité du changement de traitement par FTC/RPV/TDF pour Odefsey ont été évaluées lors d'une étude randomisée, en double aveugle, chez des adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés. L'âge moyen des patients était de 45 ans (intervalle : 23−72), 90 % étaient des hommes, 75 % étaient blancs et 19 % étaient noirs. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 709 cellules/mm^3 (intervalle : 104-2 527).

Dans l'étude GS-US-366-1160, l'efficacité et la sécurité du changement de traitement par EFV/FTC/TDF pour Odefsey ont été évaluées lors d'une étude randomisée, en double aveugle chez des adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés. L'âge moyen des patients était de 48 ans (intervalle : 19−76), 87 % étaient des hommes, 67 % étaient blancs et 27 % étaient noirs. Le taux moyen des CD4+ à l'inclusion était de 700 cellules/mm^3 (intervalle : 140−1 862).

Les résultats des traitements des études GS-US-366-1216 et GS-US-366-1160 sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5: Résultats virologiques des études GS-US-366-1216 et GS-US-366-1160 aux Semaines 48[a] et 96[b]

	GS-US-366-1216				**GS-US-366-1160**			
	Semaine 48		**Semaine 96**		**Semaine 48**		**Semaine 96**	
	ODE (n = 316)	**FTC/RPV/TDF (n = 313)[c]**	**ODE (n = 316)**	**FTC/RPV/TDF (n = 313)[c]**	**ODE (n = 438)**	**EFV/FTC/ TDF (n = 437)**	**ODE (n = 438)**	**EFV/FTC/ TDF (n = 437)**
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	94 %	94 %	89 %	88 %	90 %	92 %	85 %	85 %
Différence entre les traitements	-0,3 % (IC à 95 % : -4,2 % à 3,7 %)		0,7 % (IC à 95 % : -4,3 % à 5,8 %)		-2,0 % (IC à 95 % : -5,9 % à 1,8 %)		0 % (IC à 95 % : -4,8% à 4,8%)	
ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL[d]	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Absence de données virologiques dans la fenêtre de la Semaine 48 ou 96	6 %	6 %	10 %	11 %	9 %	7 %	14 %	14 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude en raison de la survenue d'EI ou du décès du patient et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL	2 %	1 %	2 %	3 %	3 %	1 %	4 %	3 %
Interruption de la prise du médicament de l'étude pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL[e]	4 %	4 %	8 %	8 %	5 %	5 %	10 %	11 %
Données manquantes dans la fenêtre mais traités par le médicament de l'étude	< 1 %	1 %	1 %	0	1 %	1 %	< 1 %	0

ODE = Odefsey
a La fenêtre de la Semaine 48 était comprise entre le Jour 295 et le Jour 378 (inclus).
b La fenêtre de la Semaine 96 était comprise entre le Jour 631 et le Jour 714 (inclus).
c Un patient qui n'était pas sous FTC/RPV/TDF avant la sélection a été exclu de l'analyse.
d Inclut les patients qui avaient ≥ 50 copies/mL dans la fenêtre de la Semaine 48 ou de la Semaine 96 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu leur traitement pour des raisons autres qu'un manque ou une perte d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL au moment de l'arrêt du traitement.
e Inclut les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un événement indésirable (EI), un décès, un manque ou d'une perte d'efficacité ; par ex., retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

À la Semaine 96, le changement pour Odefsey était non inférieur pour le maintien d'un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL par rapport aux patients qui étaient restés sous FTC/RPV/TDF ou sous EFV/FTC/TDF selon les études.

Dans l'étude GS-US-366-1216, la variation moyenne des taux de CD4+ à la Semaine 96 par rapport à l'inclusion était de 12 cellules/mm^3 chez les patients ayant changé leur traitement pour Odefsey et de 16 cellules/mm^3 chez ceux qui étaient restés sous FTC/RPV/TDF. Dans l'étude GS-US-366-1160, la variation moyenne des taux de CD4+ à la Semaine 96 par rapport à l'inclusion était de 12 cellules/mm^3 chez les patients ayant changé leur traitement pour Odefsey et de 6 cellules/mm^3 chez ceux qui étaient restés sous EFV/FTC/TDF.

Patients adultes infectés par le VIH-1 et présentant une insuffisance rénale légère à modérée
Dans l'étude GS-US-292-0112, l'efficacité et la sécurité de l'association à dose fixe E/C/F/TAF ont été évaluées au cours d'une étude clinique en ouvert incluant 242 patients infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés et présentant une insuffisance rénale légère à modérée ($DFGe_{CG}$: 30 à 69 mL/min).

L'âge moyen était de 58 ans (intervalle : 24 à 82) et 63 patients (26 %) étaient âgés de ≥ 65 ans. Soixante-dix-neuf pour cent des patients étaient de sexe masculin, 63 % étaient blancs, 18 % étaient noirs et 14 % étaient asiatiques. Trente-cinq pour cent des patients n'ont pas reçu de traitement contenant du fumarate de ténofovir disoproxil. À l'inclusion, le $DFGe_{CG}$ médian était de 56 mL/min et 33 % des patients présentaient un $DFGe_{CG}$ compris entre 30 et 49 mL/min. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 664 cellules/mm^3 (intervalle : 126 à 1 813).

À la semaine 144, 83,1 % (197/237 patients) ont conservé un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après avoir changé pour l'association à dose fixe E/C/F/TAF.

Dans l'étude GS-US-292-1825, l'efficacité et la sécurité d'E/C/F/TAF ont été évaluées. Il s'agissait d'une étude clinique en ouvert à bras unique réalisée chez 55 adultes infectés par le VIH-1 et atteints d'une maladie rénale en phase terminale (DFGeCG < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique depuis au moins 6 mois avant de changer de traitement pour l'association à dose fixe en comprimé E/C/F/TAF. Les patients étaient virologiquement contrôlés (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois avant de changer de traitement.

L'âge moyen était de 48 ans (intervalle : 23 - 64). Soixante-seize pour cent étaient de sexe masculin, 82 % étaient noirs et 18 % étaient blancs. Quinze pour cent des patients ont été identifiés comme hispaniques/latino-américains. La moyenne du taux de CD4+ à l'inclusion était de 545 cellules/mm^3 (intervalle : 205 - 1 473). À la semaine 48, 81,8 % (45/55 patients) avaient conservé un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après avoir changé pour E/C/F/TAF. Aucune modification cliniquement significative n'a été observée pour les paramètres biologiques lipidiques mesurés à jeun chez les patients ayant changé de traitement.

Patients co-infectés par le VIH et le VHB
Dans l'étude en ouvert GS-US-292-1249, l'efficacité et la sécurité de l'association E/C/F/TAF ont été évaluées chez des patients adultes co-infectés par le VIH-1 et une hépatite chronique B. Soixante-neuf des 72 patients ont reçu précédemment un traitement antirétroviral contenant du TDF. Lors de l'initiation du traitement par l'association E/C/F/TAF, les 72 patients étaient virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois avec ou sans suppression de l'ADN du VHB et avaient une fonction hépatique compensée. L'âge moyen était de 50 ans (intervalle : 28 - 67), 92 % des patients étaient des hommes, 69 % étaient blancs, 18 % étaient noirs et 10 % étaient asiatiques. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 636 cellules/mm^3 (intervalle : 263 - 1 498). Quatre-vingt-six pour cent des patients (62/72) avaient une charge virale du VHB contrôlée (ADN du VHB < 29 IU/mL) et 42 % (30/72) étaient positifs pour l'AgHBe à l'inclusion.

A la semaine 48, un cas de séroconversion à anticorps anti-HBE a eu lieu chez 1/30 (3,3 %) des patients qui étaient positifs pour l'AgHBe à l'inclusion. A la semaine 48, trois cas de séroconversion à anticorps anti-HBs ont eu lieu chez 3/70 (4,3 %) des patients qui étaient positifs pour l'AgHBs à l'inclusion.

À la semaine 48, 92 % des patients (66/72) ont conservé un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après avoir changé pour l'association E/C/F/TAF. La variation moyenne du taux de CD4+ à la semaine 48 par rapport à l'inclusion était de -2 cellules/mm^3. A la semaine 48, 92 % (66/72 patients) avaient un taux d'ADN du VHB < 29 UI/mL en utilisant une analyse où les données manquantes sont considérées comme un échec. Sur les 62 patients dont la charge virale du VHB était contrôlée à l'inclusion, 59 sont restés virologiquement contrôlés et pour 3 patients des données étaient manquantes. Sur les 10 patients dont la charge virale du VHB n'était pas contrôlée à l'inclusion (ADN du VHB ≥ 29 UI/mL), 7 sont devenus virologiquement contrôlés, 2 ont conservé une charge virale détectable et pour 1 patient des données étaient manquantes. La normalisation de l'alanine aminotransférase (ALAT) a été obtenue chez 40 % (4/10) des patients ayant un taux d'ALAT supérieur à limite supérieure de la normale (LSN) à l'inclusion.

Les données cliniques sont limitées en ce qui concerne l'utilisation de l'association E/C/F/TAF chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB qui sont naïfs de traitement.

Modifications de la densité minérale osseuse
Lors des études menées chez des patients adultes naïfs de traitement, E/C/F/TAF a été associé à de plus faibles réductions de la densité minérale osseuse (DMO), mesurée par analyse d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA) de la hanche (variation moyenne : −0,8 % *versus*−3,4 %, p < 0,001) et du rachis lombaire (variation moyenne : −0,9 % *versus* −3,0 %, p < 0,001) par rapport à E/C/F/TDF après 144 semaines de traitement.

De légères améliorations de la DMO ont été notées 48 semaines après le passage à E/C/F/TAF, en comparaison au maintien du traitement à base de fumarate de ténofovir disoproxil.

Dans les études Odefsey menées chez des patients adultes virologiquement contrôlés, des augmentations de la DMO ont été observées à 96 semaines après un changement pour Odefsey, par rapport aux changements minimes observés avec le maintien de l'association FTC/RPV/TDF ou EFV/FTC/TDF, au niveau de la hanche (variation moyenne de 1,6 % pour Odefsey *versus* -0,6 % pour FTC/RPV/TDF, p < 0,001 ; de 1,8 % pour Odefsey *versus* -0,6 % pour EFV/FTC/TDF, p < 0,001) et au niveau de la colonne vertébrale (variation moyenne de 2,0 % pour Odefsey *versus* -0,3 % pour FTC/RPV/TDF, p < 0,001 ; de 1,7 % pour Odefsey *versus* 0,1 % pour EFV/FTC/TDF, p < 0,001).

Modifications des paramètres de la fonction rénale
Lors des études menées chez des patients adultes naïfs de traitement, E/C/F/TAF a été associé à un impact plus faible sur les paramètres de la fonction rénale (mesurés par le $DFGe_{CG}$ et le ratio protéinurie/créatininurie après 144 semaines de traitement**,** et par le ratio albuminurie/créatininurie après 96 semaines de traitement) par comparaison avec E/C/F/TDF. Pendant 144 semaines, aucun sujet n'a cessé de prendre l'association E/C/F/TAF en raison d'événements indésirables rénaux imputables au traitement alors que l'administration d'E/C/F/TDF a dû être interrompue chez 12 patients (p < 0,001). Dans les études menées chez des patients adultes virologiquement contrôlés, des changements minimes ou des diminutions de l'albuminurie ont été observées pendant les 96 semaines de traitement (ratio albuminurie/créatininurie) chez les patients recevant Odefsey, par rapport aux augmentations observées depuis l'inclusion chez les patients restés sous FTC/RPV/TDF ou EFV/FTC/TDF. Voir également rubrique 4.4.

Population pédiatrique

Traitement à base d'emtricitabine + ténofovir alafénamide

Dans l'étude GS-US-292-0106, l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de l'association à dose fixe E/C/F/TAF ont été évaluées au cours d'une étude en ouvert menée chez 50 adolescents infectés par le VIH-1 naïfs de traitement. L'âge moyen des patients était de 15 ans (intervalle : 12 à 17), 56 % étaient de sexe féminin, 12 % étaient asiatiques et 88 % étaient noirs. À l'inclusion, le taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 était de 4,7 $\log_{10}$ copies/mL, le taux médian de CD4+ était de 456 cellules/mm^3 (intervalle : 95 à 1 110) et le pourcentage médian de CD4+ était de 23 % (intervalle : 7 à 45). Globalement, 22 % présentaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 à l'inclusion > 100 000 copies/mL.

À la semaine 48, 92 % (46/50) ont atteint un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, soit un taux similaire aux taux de réponse observés dans les études menées chez les adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement. Aucune émergence de résistance à l'association E/C/F/TAF n'a été détectée jusqu'à la semaine 48.

Traitement à base de rilpivirine
La pharmacocinétique, la sécurité, la tolérance et l'efficacité de la rilpivirine à une dose de 25 mg une fois par jour, en association avec deux INTI choisi par l'investigateur, ont été évaluées au cours de l'étude TMC278-C213. Il s'agit d'une étude de phase 2 en ouvert à bras unique menée chez des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral, âgés de 12 à < 18 ans et pesant au moins 32 kg. La durée médiane d'exposition des patients était de 63,5 semaines.

L'âge médian des 36 patients était de 14,5 ans, 55,6 % étaient de sexe féminin, 88,9 % étaient noirs et 11,1 % étaient asiatiques. À l'inclusion, le taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 était de 4,8 $\log_{10}$ copies/mL et le taux médian de CD4+ était de 414 cellules/mm^3. La proportion de patients avec un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 (TLOVR) était de 72,2 % (26/36). L'association FTC/TDF était l'association d'INTI la plus fréquemment utilisée avec la rilpivirine (24 sujets [66,7 %]).

La proportion de patients répondeurs était plus élevée chez les patients avec une charge virale à l'inclusion ≤ 100 000 copies/mL (78,6 %, 22/28) que chez les patients avec une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/mL (50,0 %, 4/8). La proportion d'échecs virologiques a été de 22,2 % (8/36).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Odefsey dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'homme (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Grossesse

La rilpivirine (l'un des composants d'Odefsey) prise en association à un traitement antirétroviral a été évaluée dans l'étude TMC114HIV3015 chez 19 femmes enceintes au cours des deuxième et troisième trimestres et en période post-partum. Les données de pharmacocinétique ont démontré que l'exposition totale (ASC) à la rilpivirine dans le cadre d'un traitement antirétroviral était approximativement 30 % plus faible au cours de la grossesse en comparaison à la période post-partum (6-12 semaines). La réponse virologique était généralement préservée au cours de l'étude : sur les 12 patientes ayant terminé l'étude, 10 patientes étaient indétectables à la fin de l'étude ; chez les 2 autres patientes une augmentation de la charge virale a été observée uniquement en période post-partum, en raison d'une suspicion d'observance sous-optimale chez au moins 1 patiente. Aucune transmission mère-enfant n'est survenue chez les 10 nouveau-nés dont les mères ont terminé l'étude et pour lesquels le statut VIH était connu. La rilpivirine a été bien tolérée au cours de la grossesse et en période post-partum. Il n'y a eu aucune nouvelle donnée de sécurité par rapport au profil de sécurité connu de la rilpivirine chez les adultes infectés par le VIH-1 (voir rubriques 4.4 et 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Odefsey : La comparaison d'un comprimé pelliculé d'Odefsey 200/25/25 mg et d'un comprimé d'association à dose fixe d'elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (150/150/200/10 mg) a montré une bioéquivalence des expositions à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide après administration d'une dose unique à des sujets sains (n = 82) non à jeun. La comparaison d'Odefsey 200/25/25 mg à un comprimé pelliculé de rilpivirine (sous forme de chlorhydrate) de 25 mg a montré une bioéquivalence de l'exposition à la rilpivirine après administration d'une dose unique à des sujets sains (n = 95) non à jeun.

L'emtricitabine est rapidement et largement absorbée après administration orale, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes 1 à 2 heure(s) après la prise. Après l'administration orale répétée d'emtricitabine chez 20 sujets infectés par le VIH-1, l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps (moyenne ± écart-type) sur un intervalle de traitement de 24 heures a été de 10,0 ± 3,1 h•µg/mL. La concentration plasmatique résiduelle moyenne à l'état d'équilibre 24 heures après la prise a été supérieure ou égale à la valeur moyenne de la CI_{90} *in vitro* de l'activité anti-VIH-1. La biodisponibilité absolue de l'emtricitabine administrée sous forme de gélules de 200 mg est estimée à 93 %. L'exposition systémique à l'emtricitabine n'a pas été modifiée lorsque l'emtricitabine a été administrée avec de la nourriture.

Après administration orale, la concentration plasmatique maximale de rilpivirine est généralement atteinte en 4 à 5 heures. La biodisponibilité absolue de la rilpivirine est inconnue. L'exposition à la rilpivirine (ASC) a été augmentée d'environ 13 à 72 % lorsque Odefsey a été administré à des adultes sains avec de la nourriture comparativement à l'administration à jeun.

Le ténofovir alafénamide est rapidement et largement absorbé après administration orale, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes 15 à 45 minutes après la prise. L'exposition au ténofovir alafénamide (ASC) a été augmentée d'environ 45 à 53 % lorsque Odefsey a été administré à des adultes sains avec de la nourriture comparativement à l'administration à jeun.

Il est recommandé de prendre Odefsey avec de la nourriture.

Distribution

La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines était inférieure à 4 % et était indépendante de la concentration sur l'intervalle compris entre 0,02 et 200 µg/mL.

La liaison *in vitro* de la rilpivirine aux protéines plasmatiques humaines, principalement l'albumine, est d'environ 99,7 %.

La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7 % et est indépendante de la concentration sur l'intervalle compris 0,01 et 25 µg/mL. La liaison *ex vivo* du ténofovir alafénamide aux protéines plasmatiques humaines dans les échantillons recueillis au cours

des études cliniques a été d'environ 80 %.

Biotransformation

La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9 % de la dose) et la conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4 % de la dose). L'emtricitabine n'a pas inhibé *in vitro* le métabolisme des médicaments médié par l'un des principaux isoformes des CYP humains participant à la biotransformation des médicaments. L'emtricitabine n'a pas non plus inhibé l'uridine-5'-diphosphoglucuronyle transférase (UGT), enzyme responsable de la glucuroconjugaison.

Les expériences *in vitro* indiquent que le chlorhydrate de rilpivirine subit principalement un métabolisme oxydatif médié par le CYP3A.

Le métabolisme est une voie d'élimination majeure pour le ténofovir alafénamide chez l'homme, représentant > 80 % d'une dose orale. Les études *in vitro* ont montré que le ténofovir alafénamide est métabolisé en ténofovir (métabolite majeur) par la cathepsine A dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) (y compris les lymphocytes et les autres cellules ciblées par le VIH) et les macrophages, et par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes. *In vivo*, le ténofovir alafénamide est hydrolysé au sein des cellules pour former le ténofovir (métabolite majeur), lequel est phosphorylé pour former le métabolite actif, le ténofovir diphosphate. Par comparaison avec une dose orale de 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (administrée avec l'emtricitabine, le cobicistat et l'elvitégravir), les études cliniques menées chez l'homme ont montré qu'une dose orale de 10 mg de ténofovir alafénamide (administrée avec l'emtricitabine, le cobicistat et l'elvitégravir) aboutit à des concentrations de ténofovir diphosphate plus de 4 fois supérieures dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) et à des concentrations de ténofovir plus de 90 % inférieures dans le plasma.

In vitro, le ténofovir alafénamide n'est pas métabolisé par le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 ou le CYP2D6. Le ténofovir alafénamide est métabolisé de façon minime par le CYP3A4. Lors de sa co-administration avec l'éfavirenz, un inducteur modéré des enzymes du CYP3A, l'exposition au ténofovir alafénamide n'a pas été significativement modifiée. Après administration de ténofovir alafénamide, la radioactivité [^{14}C] dans le plasma a présenté un profil dépendant du temps, le ténofovir alafénamide ayant été l'espèce la plus abondante retrouvée au cours des premières heures et l'acide urique par la suite.

Élimination

L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86 %) et les fèces (environ 14 %). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique de l'emtricitabine a été en moyenne de 307 mL/min. Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures.

La demi-vie d'élimination terminale de la rilpivirine est d'environ 45 heures. Après administration orale d'une dose unique de [^{14}C]-rilpivirine, en moyenne 85 % de la radioactivité ont été retrouvés dans les fèces et 6,1 %, dans les urines. Dans les fèces, la rilpivirine sous forme inchangée représentait en moyenne 25 % de la dose administrée. Dans les urines, seules des traces de rilpivirine sous forme inchangée (< 1 % de la dose) ont été détectées.

L'excrétion rénale du ténofovir alafénamide sous forme inchangée est une voie mineure, moins de 1 % de la dose étant éliminée dans les urines. Le ténofovir alafénamide est principalement éliminé après métabolisation en ténofovir. Le ténofovir est éliminé par voie rénale à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Âge, sexe et origine ethnique
Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente liée à l'âge, au sexe ou à l'origine ethnique n'a été identifiée pour l'emtricitabine, la rilpivirine ou le ténofovir alafénamide.

Population pédiatrique
Les données pharmacocinétiques de la rilpivirine chez les patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral recevant 25 mg de rilpivirine une fois par jour étaient comparables à celles des adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement recevant 25 mg de rilpivirine une fois par jour. Chez les patients pédiatriques de l'étude C213 (33 à 93 kg), le poids corporel n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la rilpivirine, comme cela avait été observé chez les adultes. Les propriétés pharmacocinétiques de la rilpivirine chez les patients âgés de moins de 12 ans sont en cours d'étude.

L'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide (administrés avec l'elvitégravir et le cobicistat) atteinte chez 24 patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans a été similaire à l'exposition atteinte chez les adultes naïfs de traitement (tableau 6).

Tableau 6 : pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide chez les adolescents et les adultes naïfs de traitement antirétroviral

	Adolescents			**Adultes**		
	Emtricitabine + ténofovir alafénamide			**Emtricitabine + ténofovir alafénamide**		
	FTC[a]	TAF[b]	TFV[b]	FTC[a]	TAF[c]	TFV[c]
ASC_{tau} (ng•h/mL)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/mL)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/mL)	102,4 (38,9)[b]	NA	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	NA	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabine ; TAF = ténofovir alafénamide ; TFV = ténofovir ; NA = non applicable
Les données sont présentées sous forme de moyenne (%CV).
a n = 24 adolescents (GS-US-292-0106) ; n = 19 adultes (GS-US-292-0102).
b n = 23 adolescents (GS-US-292-0106, analyse pharmacocinétique de population).
c n = 539 adultes (TAF) ou 841 adultes (TFV) (GS-US-292-0111 et GS-US-292-0104, analyse pharmacocinétique de population).

Insuffisance rénale
Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou du ténofovir n'a été observée entre les sujets en bonne santé et les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr estimée ≥ 15 mL/min et < 30 mL/min) dans une étude de phase I sur le ténofovir alafénamide. Dans une étude distincte de phase I sur l'emtricitabine en monothérapie, l'exposition systémique moyenne à l'emtricitabine a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr estimée < 30 mL/min) (33,7 µg•h/mL) que chez les patients présentant une fonction rénale normale (11,8 µg•h/mL). La sécurité de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide n'a pas été établie chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr estimée ≥ 15 mL/min et <30 mL/min).

Dans l'étude GS-US-292-1825, les expositions à l'emtricitabine et au ténofovir chez 12 patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) placés sous hémodialyse chronique ayant reçu l'emtricitabine + ténofovir alafénamide conjointement avec l'elvitégravir + cobicistat sous forme d'association à dose fixe en comprimé (E/C/F/TAF), ont été significativement plus élevées que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale placés sous hémodialyse chronique comparativement à ceux présentant une fonction rénale normale. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale placés sous hémodialyse chronique recevant l'emtricitabine + le ténofovir alafénamide, administré avec l'elvitégravir + le cobicistat en association à dose fixe en comprimé (voir rubrique 4.8).

Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique sur l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr estimée < 15 mL/min) non placés sous hémodialyse chronique. La sécurité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide n'a pas été établie chez ces patients

La pharmacocinétique de la rilpivirine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale. L'élimination rénale de la rilpivirine est négligeable. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale chronique terminale, les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées en raison de l'altération de l'absorption, de la distribution et/ou du métabolisme secondaire au dysfonctionnement rénal. Étant donné que la rilpivirine est fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'elle puisse être éliminée de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale (voir rubrique 4.9).

Insuffisance hépatique
La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique ; cependant, comme l'emtricitabine n'est pas métabolisée par les enzymes hépatiques de manière significative, l'impact de l'insuffisance hépatique devrait être limité.

Le chlorhydrate de rilpivirine est essentiellement métabolisé et éliminé par le foie. Dans une étude comparant 8 patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) à 8 patients témoins appariés, et 8 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B) à 8 patients témoins appariés, l'exposition à des doses multiples de rilpivirine était de 47 % supérieure chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, et de 5 % supérieure chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Cependant, une augmentation significative de l'exposition à la rilpivirine non liée, pharmacologiquement active, chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ne peut être exclue. La rilpivirine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) (voir rubrique 4.2).

Aucune modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou de son métabolite, le ténofovir, n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, les concentrations plasmatiques totales du ténofovir alafénamide et du ténofovir sont inférieures à celles observées chez les patients présentant une fonction hépatique normale. Après prise en compte de la fixation protéique, les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide non liées (libres) sont similaires en cas d'insuffisance hépatique sévère ou de fonction hépatique normale.

Co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C
Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine, de la rilpivirine et du ténofovir alafénamide n'ont pas été complètement évalués chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C.

Grossesse et période post-partum
Après la prise quotidienne de 25 mg de rilpivirine dans le cadre d'un traitement antirétroviral, l'exposition totale à la rilpivirine a été plus faible pendant la grossesse (similaire pour les deuxième et troisième trimestres) en comparaison à la période post-partum. La diminution de la fraction libre non liée de l'exposition à la rilpivirine (c.-à-d. active) au cours de la grossesse en comparaison à la période post-partum a été moins prononcée que celle de la rilpivirine totale.

Chez les femmes ayant reçu 25 mg de rilpivirine une fois par jour au cours du deuxième trimestre de la grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la C_{max}, de l'ASC_{24h} et de la C_{min} pour la rilpivirine totale ont été, respectivement, 21 %, 29 % et 35 % plus faibles en comparaison à la période post-partum ; au cours du troisième trimestre de la grossesse, les valeurs de la C_{max}, de l'ASC_{24h} et de la C_{min} ont été, respectivement, 20 %, 31 % et 42 % plus faibles en comparaison à la période post-partum.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pour l'emtricitabine, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Pour le chlorhydrate de rilpivirine, les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, d'élimination du médicament, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Chez les rongeurs, une toxicité hépatique associée à une induction des enzymes hépatiques a été observée. Chez le chien, des effets de type cholestase ont été notés.

Chez la souris et le rat, les études de cancérogénicité effectuées avec la rilpivirine ont révélé un potentiel oncogène pour ces espèces, mais ces études ne semblent pas être pertinentes chez l'homme.

Les études non cliniques effectuées avec le ténofovir alafénamide chez le rat et le chien ont révélé que les os et les reins étaient les principaux organes cibles de la toxicité. La toxicité osseuse a été observée sous la forme d'une réduction de la densité minérale osseuse chez le rat et le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir au moins quatre fois supérieurs à ceux attendus après l'administration d'Odefsey. Une infiltration minime des histiocytes a été observée au niveau des yeux chez le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir alafénamide et au ténofovir environ 4 et 17 fois supérieurs, respectivement, à ceux attendus après l'administration d'Odefsey.

Le ténofovir alafénamide n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les études de génotoxicité conventionnelles.

Étant donné que l'exposition au ténofovir chez le rat et la souris est plus faible après l'administration de ténofovir alafénamide par comparaison avec le fumarate de ténofovir disoproxil, des études de carcinogénicité et une étude péri- et post-natale chez le rat ont été réalisées uniquement avec le fumarate de ténofovir disoproxil. Les études conventionnelles de cancérogenèse et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité, ni sur les paramètres relatifs à la gestation et au fœtus. Toutefois, le fumarate de ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité péri- et post-natales à des doses toxiques pour la mère.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Croscarmellose sodique
Lactose (sous forme monohydratée)
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Polysorbate 20
Povidone

Pelliculage

Macrogol
Alcool polyvinylique
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés pelliculés en flacon en polyéthylène haute densité (PEHD), avec bouchon de sécurité enfant à vis en polypropylène, recouvert d'un revêtement en aluminium activé par induction. Chaque flacon contient un déshydratant de gel de silice et un tampon de polyester.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/16/1112/001
EU/1/16/1112/002

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

Date de première autorisation : 21 juin 2016
Date du dernier renouvellement : 14 janvier 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/2023

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