

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR
LE MÉDICAMENT

 **ODEFSEY^{MD}**

**Comprimés (emtricitabine, rilpivirine et ténofovir
alafénamide)**

200 mg d'emtricitabine
25 mg de rilpivirine (sous forme de chlorhydrate de rilpivirine)
25 mg de ténofovir alafénamide (sous forme d'hémifumarate de ténofovir
alafénamide)

Agent antirétroviral

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 2W3

www.gilead.ca

N° de contrôle de la présentation :
229507

Date d'approbation initiale :
10 février 2017

Date de révision :
13 novembre 2019

CHANGEMENTS IMPORTANTS APPORTÉS RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Encadré « Mises en garde et précautions importantes » (3)	06-2018
Posologie et administration, Considérations posologiques (4.1)	10-2019
Posologie et administration, Posologie recommandée et modification posologique (4.2)	12-2018
Mises en garde et précautions, Généralités (7)	10-2019
Mises en garde et précautions, Cardiovasculaire (7)	10-2019
Mises en garde et précautions, Lipides sériques et glucose sanguin (7)	06-2018
Mises en garde et précautions, Troubles gastro-intestinaux (7)	01-2018
Mises en garde et précautions, Acidose lactique/hépatomégalie grave accompagnée de stéatose (7)	06-2018
Mises en garde et précautions, Musculosquelettique (7)	06-2018
Mises en garde et précautions, Fonction rénale (7)	10-2019
Mises en garde et précautions, Risque d'effets indésirables ou perte de réponse virologique en raison d'interactions médicamenteuses (7)	10-2019
Mises en garde et précautions, Populations particulières, Femmes enceintes (7.1.2)	12-2018

TABLE DES MATIÈRES

CHANGEMENTS IMPORTANTS APPORTÉS RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1. INDICATIONS.....	4
1.1. Pédiatrie (< 18 ans).....	4
1.2. Gériatrie (≥ 65 ans).....	4
2. CONTRE-INDICATIONS.....	5
3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	7
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
4.1. Considérations posologiques.....	8
4.2. Posologie recommandée et modification posologique.....	8
4.3. Dose oubliée.....	9
5. SURDOSAGE.....	10
6. FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	11
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1. Populations particulières.....	17
7.1.1. Patients co-infectés par le VIH et le VHB.....	17
7.1.2. Femmes enceintes.....	17
7.1.3. Femmes qui allaitent.....	19
7.1.4. Pédiatrie (< 18 ans).....	19

7.1.5. Gériatrie (≥ 65 ans).....	20
8. EFFETS INDÉSIRABLES	20
8.1. Aperçu des effets indésirables du médicament	20
8.2. Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques	20
8.3. Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (< 1 %)	23
8.4. Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	24
8.5. Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation.....	29
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	30
9.1. Interactions médicament-médicament	30
9.2. Interactions médicament-aliment	42
9.3. Interactions médicament-herbe médicinale.....	42
9.4. Effets du médicament sur les essais de laboratoire.....	43
10. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	43
10.1. Mode d'action.....	43
10.2. Pharmacodynamique	44
10.3. Pharmacocinétique.....	45
11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	52
12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	52
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	53
13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	53
14. ESSAIS CLINIQUES.....	55
14.1. Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai.....	58
14.2. Résultats des études	65
15. MICROBIOLOGIE	83
16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	89
17. MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN.....	94
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	95

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

ODEFSEY (emtricitabine [FTC], rilpivirine [RPV], ténofovir alafénamide [TAF]) est indiqué comme traitement complet des adultes infectés par le VIH-1 qui ne présentent aucune mutation connue associée à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou au FTC, et dont la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies/mL.

L'innocuité et l'efficacité de ODEFSEY n'ont pas été établies chez les patients ayant des antécédents d'échec virologique.

Avant de commencer un traitement chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, il convient de prendre en considération les points suivants :

- Quel que soit l'ARN du VIH-1 au début du traitement, les patients traités avec la RPV et présentant une numération lymphocytaire CD4+ inférieure à 200 cellules/mm³ au début du traitement ont subi en plus grand nombre un échec virologique comparativement aux patients présentant une numération lymphocytaire CD4+ égale ou supérieure à 200 cellules/mm³.
- Le taux d'échec virologique observé chez les patients traités avec la RPV a conféré un taux plus élevé de résistance globale au traitement et de résistance croisée à la classe des INNTI par rapport au contrôle (éfavirenz) [voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Résistance/Résistance croisée, MICROBIOLOGIE, Résistance/Résistance croisée**].
- Les patients traités avec la RPV ont développé en plus grand nombre une résistance associée au ténofovir et à la lamivudine/FTC comparativement au contrôle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Résistance/Résistance croisée, MICROBIOLOGIE, Résistance/Résistance croisée**).

1.1. Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de ODEFSEY n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

1.2. Gériatrie (≥ 65 ans)

ODEFSEY doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés de 65 ans et plus, car les études cliniques portant sur la RPV comme composant de ODEFSEY ne comptaient pas un nombre suffisant de ces patients pour déterminer s'ils réagissent différemment aux patients adultes âgés de moins de 65 ans. On n'a observé aucune différence

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

d'innocuité ou d'efficacité entre les patients âgés et les patients âgés de moins de 65 ans recevant FTC+TAF (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

2. CONTRE-INDICATIONS

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

ODEFSEY ne doit pas être administré en association avec les médicaments qui induisent les enzymes CYP3A ou qui augmentent le pH gastrique, car cela pourrait entraîner des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de RPV, une perte de réponse virologique et une résistance possible à ODEFSEY ou aux composants de ODEFSEY. Une liste de ces médicaments est présentée dans le **tableau 1** (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Tableau 1. Médicaments contre-indiqués avec ODEFSEY

Catégorie de médicament	Médicaments de cette catégorie qui sont contre-indiqués en association avec ODEFSEY	Commentaire clinique
Anticonvulsivants	carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne	ODEFSEY est contre-indiqué avec ces anticonvulsivants, car l'administration concomitante pourrait entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de la RPV et du TAF (induction des CYP3A et de P-gp). Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique de ODEFSEY et le développement éventuel d'une résistance à la RPV et autres INNTI.
Antimycobactériens	rifampine, rifapentine*	Une utilisation concomitante de ODEFSEY avec la rifampine et la rifapentine (induction des CYP3A et de P-gp) peut causer des diminutions considérables des concentrations plasmatiques de RPV et de TAF. Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique de ODEFSEY. L'administration concomitante de ODEFSEY avec la rifampine et la rifapentine est contre-indiquée.

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Catégorie de médicament	Médicaments de cette catégorie qui sont contre-indiqués en association avec ODEFSEY	Commentaire clinique
Glucocorticoïdes	dexaméthasone systémique (plus d'une dose unique)	ODEFSEY est contre-indiqué avec la dexaméthasone systémique, car l'administration concomitante pourrait entraîner une diminution importante des concentrations plasmatiques de la RPV (induction des enzymes CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique de ODEFSEY et le développement éventuel d'une résistance à la RPV et autres INNTI. Des solutions de substitution devraient être envisagées, notamment dans le cas d'utilisation à long terme.
Produits à base d'herbes médicinales	millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	ODEFSEY est contre-indiqué avec des produits contenant du millepertuis, car l'administration concomitante pourrait entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de la RPV et du TAF (induction des CYP3A). Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique de ODEFSEY et le développement éventuel d'une résistance à la RPV et autres INNTI.
Inhibiteurs de la pompe à protons	oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole, dexlansoprazole, pantoprazole, rabéprazole	ODEFSEY est contre-indiqué avec des inhibiteurs de la pompe à protons, car l'administration concomitante pourrait entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de la RPV (augmentation du pH gastrique). Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique de ODEFSEY et le développement éventuel d'une résistance à la RPV et autres INNTI.

* Médicament non commercialisé au Canada

3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Exacerbation de l'infection par le virus de l'hépatite B postérieure au traitement**

ODEFSEY n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB); et l'innocuité et l'efficacité de ODEFSEY n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VIH-1 et par le VHB. L'arrêt du traitement par ODEFSEY chez les patients co-infectés par le VIH-1 et par le VHB peut être associé à de graves exacerbations aiguës de l'hépatite, en raison du FTC ou du TAF entrant dans la composition de ODEFSEY. Les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB qui arrêtent le traitement par ODEFSEY devraient être surveillés de près, avec un suivi clinique et un suivi de laboratoire, pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le cas échéant, l'instauration d'un traitement contre l'hépatite B peut être justifiée, particulièrement chez les patients qui présentent une hépatopathie ou une cirrhose au stade avancé, l'exacerbation de l'hépatite postérieure au traitement pouvant entraîner une décompensation hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Populations particulières](#)**).

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1. Considérations posologiques

Ne pas prendre d'autres produits contenant l'un des mêmes composants actifs (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Réalisation d'analyses avant et pendant le traitement avec ODEFSEY

Il faut déterminer la charge virale avant l'instauration du traitement. Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients dont la charge virale est $\geq 100\ 000$ copies/mL.

Avant ou pendant l'instauration du traitement avec ODEFSEY, il convient de faire subir un test de dépistage du virus de l'hépatite B aux patients.

Avant ou pendant l'instauration du traitement avec ODEFSEY et pendant le traitement avec ODEFSEY, il convient d'évaluer le taux de créatinine sérique, la clairance de la créatinine estimative, la glycosurie et la protéinurie chez tous les patients lorsqu'il est approprié de le faire d'un point de vue clinique. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, il convient aussi d'évaluer le taux de phosphore sérique.

4.2. Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

La dose recommandée de ODEFSEY est d'un comprimé renfermant 200 mg de FTC, 25 mg de RPV et 25 mg de TAF, pris par voie orale une fois par jour. ODEFSEY doit être **pris avec un repas pour obtenir une absorption optimale de la RPV** (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Pédiatrie (< 18 ans)

ODEFSEY n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans.

Gériatrie (≥ 65 ans)

On ne dispose d'aucune donnée permettant de formuler une recommandation posologique chez les patients âgés de 65 ans et plus. Lors d'essais cliniques, 80 des 97 patients âgés de 65 ans et plus ont reçu FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA). On n'a observé aucune différence d'innocuité ou d'efficacité entre les patients âgés et les patients de moins de 65 ans. Les essais cliniques de la RPV ne comptaient pas assez de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si ces personnes ont une réaction différente par rapport aux patients de moins de 65 ans (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Femmes enceintes

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Des expositions plus faibles à la RPV ont été observées durant la grossesse; la charge virale doit donc être étroitement surveillée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Insuffisance rénale

Aucune modification posologique de ODEFSEY n'est nécessaire chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine estimative est de ≥ 30 mL/minute. Il ne faut pas instaurer ODEFSEY chez les patients dont la clairance de la créatinine estimative est inférieure à 30 mL/minute, car on ne dispose pas de données suffisantes concernant l'utilisation de ODEFSEY dans cette population. Aucune modification posologique de RPV n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie d'EDURANT.

L'innocuité et la réponse virologique et immunitaire du FTC+TAF en tant que composants de ODEFSEY sont basées sur un essai clinique ouvert (étude 112) évaluant FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA) à des patients adultes atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (DFGe par la méthode de Cockcroft-Gault de 30 à 69 mL/min). Le profil d'innocuité de FTC+TAF chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée était similaire aux données sur l'innocuité provenant de patients dont la fonction rénale était normale. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie de GENVOYA.

Insuffisance hépatique

Aucune modification posologique de ODEFSEY n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). La RPV en tant que composant de ODEFSEY n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh); par conséquent, l'utilisation de ODEFSEY n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

4.3. Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de ODEFSEY et qu'il s'est écoulé moins de 12 heures depuis l'heure à laquelle il la prend généralement, le patient doit prendre ODEFSEY avec un repas dès que possible, puis prendre la dose suivante de ODEFSEY à l'heure habituelle.

Si le patient oublie de prendre une dose de ODEFSEY et qu'il s'est écoulé plus de 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée, mais reprendre le rythme habituel.

Si le patient vomit moins de 4 heures après avoir pris ODEFSEY, il doit prendre un autre comprimé avec un repas. Si le patient vomit plus de 4 heures après avoir pris

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

ODEFSEY, il n'a pas à prendre une autre dose de ODEFSEY avant l'heure prévue pour la prochaine dose.

5. SURDOSAGE

Pour traiter un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

En cas de surdosage, il faut surveiller le patient afin de détecter tout signe de toxicité. Le traitement d'un surdosage de ODEFSEY comporte des mesures générales de soutien, y compris la surveillance des signes vitaux et de l'ECG (intervalle QT) ainsi que l'observation de l'état clinique du patient.

Emtricitabine

L'expérience clinique aux doses supérieures à la dose thérapeutique de FTC est limitée. Dans une étude de pharmacologie clinique, on a administré des doses uniques de FTC 1 200 mg (6 fois la dose contenue dans ODEFSEY) à 11 sujets. On n'a signalé aucun effet indésirable grave. On ne connaît pas les effets de doses plus élevées.

L'emtricitabine peut être éliminée par hémodialyse, qui supprime environ 30 % de la dose de FTC sur une période de dialyse de 3 heures commençant 1,5 heure après l'administration de FTC.

On ignore si le FTC peut être éliminé par dialyse péritonéale.

Rilpivirine

Il n'y a pas d'antidote spécifique dans le cas d'un surdosage de RPV. L'expérience humaine de surdosage avec RPV est limitée. Comme la RPV se fixe aux protéines plasmatiques, il est peu probable que la dialyse permette une élimination significative de la RPV.

Ténofovir alafénamide

L'expérience clinique aux doses supérieures à la dose thérapeutique de TAF est limitée. On a administré une dose unique suprathérapeutique de 125 mg de TAF à 48 sujets en bonne santé. On n'a signalé aucun effet indésirable grave. On ne connaît pas les effets de doses plus élevées. Le ténofovir est éliminé de manière efficace par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %.

6. FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ODEFSEY est offert en comprimés. Chaque comprimé contient 200 mg de FTC, 25 mg de RPV (sous forme de 27,5 mg de chlorhydrate de RPV), et 25 mg de TAF (sous forme de 28,0 mg d'hémifumarate de TAF).

Les comprimés contiennent également les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 20 et povidone. Les comprimés sont enrobés d'une pellicule contenant de l'alcool polyvinylique, du dioxyde de titane, du macrogol/polyéthylèneglycol, du talc et de l'oxyde de fer noir.

Les comprimés de ODEFSEY sont gris, en forme de gélule, et recouverts d'une pellicule portant la marque « GSI » d'un côté et « 255 » de l'autre. Chaque flacon contient 30 comprimés, un déshydratant de gel de silice et de la fibre de polyester, et est muni d'une fermeture à l'épreuve des enfants.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter **ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »** au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Étant une combinaison à dose fixe de FTC, de RPV et de TAF, ODEFSEY ne doit pas être administré en concomitance avec des produits contenant l'un des mêmes composants actifs (ATRIPLA^{MD}, BIKTARVY^{MD}, COMPLERA^{MD}, DESCOVY^{MD}, Edurant^{MD}, EMTRIVA^{MD}, STRIBILD^{MD}, SymtuzaTM, TRUVADA^{MD}, GENVOYA^{MD}, VEMLIDY^{MD}); ou avec des produits contenant de la lamivudine ou du fumarate de ténofovir disoproxil (3TC^{MD}, ATRIPLA, Combivir^{MD}, COMPLERA, Kivexa^{MD}, STRIBILD, Triumeq^{MD}, Trizivir^{MD}, TRUVADA, VIREAD^{MD}) ou avec de l'adéfovir dipivoxil (HEPSERA^{MD}).

On doit user de prudence lors de la prescription de ODEFSEY avec des médicaments qui peuvent réduire l'absorption de RPV (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Comme c'est le cas avec d'autres antirétroviraux, les tests de résistance doivent orienter l'utilisation de ODEFSEY.

Carcinogénèse et mutagénèse

La rilpivirine induit des tumeurs bénignes et malignes dans le foie des souris et des rats. Ces tumeurs sont provoquées par l'induction enzymatique causée par la RPV chez ces

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

espèces qui peuvent être spécifiques des rongeurs. Chez les rats la RPV a provoqué des tumeurs bénignes et malignes des cellules folliculaires thyroïdiennes. Ces tumeurs sont le résultat d'une stimulation continue des cellules folliculaires en raison de l'augmentation de la clairance de la thyroxine causée par la RPV dans cette espèce. Cet effet est considéré comme spécifique du rat.

Cardiovasculaire

ODEFSEY doit être administré avec prudence aux patients chez qui l'on soupçonne un risque accru de subir des conditions pro-arythmogènes, comme l'hypokaliémie, une bradycardie cliniquement significative, une ischémie aiguë du myocarde, une insuffisance cardiaque congestive ou un allongement congénital de l'intervalle QTc (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Chez les patients sains, la RPV a été associée à l'allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme à des doses de 75 mg et 300 mg une fois par jour. Chez les patients atteints du VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, recevant 25 mg de RPV une fois par jour dans les essais cliniques de phase III, qui excluaient les patients posant des facteurs de risque élevés d'arythmie, la moyenne de l'intervalle QTc a augmenté graduellement au cours de 48 semaines et elle est restée stable jusqu'à la 96^e semaine. Une augmentation supérieure à 60 ms dans l'intervalle QTcF résultant en des valeurs anormales supérieures à 480 ms a été rapportée chez un patient. La prolongation de l'intervalle QT peut augmenter le risque d'arythmies cardiaques.

Il y a peu d'information disponible sur le potentiel d'une interaction pharmacodynamique entre la RPV et les médicaments qui prolongent l'intervalle QTc de l'électrocardiogramme.

ODEFSEY doit être utilisé avec prudence s'il est administré en association avec des médicaments portant un risque connu de torsades de pointes.

Troubles dépressifs

Pendant les essais de phase III de la RPV chez des patients adultes (N = 686) et durant les 96 semaines, l'incidence de troubles dépressifs dus à des réactions adverses aux médicaments (humeur dépressive, dépression, dysphorie, dépression majeure, altération de l'humeur, pensées négatives, tentative de suicide, idées suicidaires) d'intensité au moins modérée (grades 2 à 4) était de 5 %. L'incidence d'interruption due à des troubles dépressifs était de 1 %. Une tentative de suicide a été signalée chez 2 patients tandis que toute idéation suicidaire a été signalée chez 4 patients prenant de la RPV. L'incidence de ces événements était similaire dans le groupe témoin.

Les patients présentant des symptômes dépressifs graves devraient subir un examen médical immédiatement afin d'évaluer la possibilité que les symptômes soient liés à la RPV, et si oui, afin de déterminer si les risques de poursuite du traitement avec ODEFSEY l'emportent sur les avantages.

Fonction endocrinienne et métabolisme

Lipides sériques et glucose sanguin

Le taux sérique de lipides et la glycémie peuvent augmenter pendant un traitement antirétroviral. Les mesures prises pour maîtriser la maladie et les changements au mode de vie peuvent également contribuer à l'augmentation de ces valeurs. La surveillance du taux sérique de lipides et de la glycémie doit être envisagée. Les anomalies lipidiques et les épisodes d'élévation de la glycémie doivent faire l'objet d'une prise en charge adéquate sur le plan clinique.

Troubles gastro-intestinaux

ODEFSEY contient du lactose. La prise de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients ayant une intolérance au galactose (importante carence en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose), une affection héréditaire rare.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

L'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, l'emtricitabine n'est pas métabolisée de manière significative par les enzymes du foie, ce qui pourrait réduire l'impact d'une insuffisance hépatique.

La rilpivirine est principalement métabolisée et éliminée par le foie. Aucune modification posologique de ODEFSEY n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). La rilpivirine n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave (de classe Child-Pugh C) et l'administration de ODEFSEY chez ce groupe de patients n'est pas recommandée. Toutefois, étant donné que le métabolisme de la RPV est négocié par le cytochrome P450, et que l'expérience clinique chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée est limitée, il faut être prudent quand ODEFSEY est administré à ce groupe (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

On n'a pas observé de changements cliniquement pertinents de la pharmacocinétique du ténofovir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave, et aucune modification posologique du TAF n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

On n'a pas étudié spécifiquement l'innocuité et l'efficacité de ODEFSEY chez les patients qui présentent des troubles hépatiques sous-jacents. Les patients atteints d'une hépatite B ou C chronique traités par des antirétroviraux courent un risque accru d'effets indésirables hépatiques graves et potentiellement mortels (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Hépatotoxicité

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

On a signalé des réactions hépatiques indésirables chez des patients suivant un traitement contenant de la RPV. Les patients présentant une hépatite B ou C sous-jacente, ou une augmentation marquée des transaminases avant le traitement, sont susceptibles de présenter un risque accru d'apparition ou d'aggravation de l'augmentation des transaminases lors de la prise de RPV. Quelques cas d'hépatotoxicité ont été rapportés chez des patients suivant un traitement contenant de la RPV et qui ne présentaient pas de troubles hépatiques préexistants ou d'autres facteurs de risque détectables. Il est recommandé de procéder aux analyses de laboratoire requises avant de commencer un traitement et de faire un suivi pour détecter une hépatotoxicité au cours d'un traitement à la RPV pour les patients présentant des troubles hépatiques sous-jacents, comme l'hépatite B ou C, ou pour les patients présentant des augmentations marquées des transaminases avant le début du traitement. La surveillance du taux d'enzymes hépatiques doit également être envisagée chez les patients sans dysfonctionnement hépatique préexistant ni autres facteurs de risque.

Pancréatite

La prudence est de mise lors de l'utilisation de ODEFSEY chez les patients qui présentent des antécédents de pancréatite ou des facteurs de risque de la pancréatite. Des cas de pancréatite se sont produits au cours de l'utilisation d'analogues nucléosidiques. Il faut interrompre le traitement chez les patients qui présentent une pancréatite présumée.

Acidose lactique/hépatomégalie grave accompagnée de stéatose

On a signalé une acidose lactique et une hépatomégalie grave accompagnée de stéatose, y compris des cas mortels, à la suite de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, y compris la FTC, un composant de ODEFSEY, et le fumarate de ténofovir disoproxil (TDF), un autre promédicament du ténofovir, seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux. Il faut interrompre le traitement avec ODEFSEY chez les patients qui présentent des signes cliniques ou des résultats de laboratoire qui semblent indiquer une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée (pouvant inclure une hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'une augmentation marquée du taux de transaminases).

Immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

On a signalé un syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire chez les patients traités par une association d'antirétroviraux, y compris la RPV, le FTC et ODEFSEY. Au cours de la phase initiale du traitement par l'association d'antirétroviraux, les patients qui réagissent au traitement peuvent développer une réponse inflammatoire aux infections indolentes ou résiduelles opportunistes (comme le complexe *Mycobacterium avium* [MAC], le cytomegalovirus [CMV], la pneumonie à

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Pneumocystis jirovecii ou la tuberculose [TB]), qui peuvent nécessiter une évaluation plus approfondie et un traitement.

On a également signalé l'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Graves, la polymyosite, le syndrome de Guillain-Barré et l'hépatite auto-immune) dans le cadre du syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire; toutefois, le temps écoulé jusqu'à l'apparition est plus variable, et la maladie peut se déclarer de nombreux mois après l'instauration du traitement.

Musculosquelettique

Effets sur les os

Une association a été observée entre l'utilisation du ténofovir alafénamide et le ténofovir et la diminution de la densité minérale osseuse (DMO) dans le cadre d'études toxicologiques chez les animaux et des essais cliniques chez l'humain.

Lors d'une analyse groupée de deux études cliniques de phase III chez des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement par les antirétroviraux et qui ont reçu FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en association à dose fixe (sous forme de GENVOYA), le pourcentage de patients qui présentaient une baisse de plus de 3 % par rapport à la DMO des hanches et de la colonne vertébrale entre le début de l'étude et la semaine 48 était respectivement de 17 % et de 27 %, de 23 % et 26 %, respectivement, à la semaine 96, et de 28 % et 30 %, respectivement, à la semaine 144 (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

On ignore les effets des variations de la DMO et de marqueurs biochimiques associés au TAF sur la santé des os à long terme et le risque de fracture.

Fonction rénale

La rilpivirine (un composant de ODEFSEY) n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il faut faire preuve de prudence avant de prescrire ODEFSEY à des patients atteints d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance rénale terminale, car ces dysfonctions rénales peuvent altérer l'absorption, la distribution et le métabolisme du médicament (voir **Considérations posologiques, Réalisation d'analyses avant et pendant le traitement avec ODEFSEY**).

On a signalé des cas d'insuffisance rénale, notamment d'insuffisance rénale aiguë et du syndrome de Fanconi (une atteinte de la fonction tubulaire rénale présentant une hypophosphatémie grave), lors de l'utilisation de promédicaments du ténofovir tant dans le cadre d'études toxicologiques chez les animaux que d'essais cliniques chez l'humain. Lors d'essais cliniques de FTC+TAF administrés avec EVG+COBI comme combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA), aucun cas de syndrome de Fanconi ou de tubulopathie rénale proximale n'a été signalé.

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Les patients atteints d'insuffisance rénale prenant des promédicaments du ténofovir ainsi que ceux prenant des agents néphrotoxiques, notamment des médicaments non stéroïdiens anti-inflammatoires, ont un risque accru de présenter des effets indésirables en lien avec la fonction rénale.

Il ne faut pas instaurer ODEFSEY chez les patients dont la clairance de la créatinine estimative est inférieure à 30 mL/minute, car les données dont nous disposons concernant l'utilisation de ODEFSEY dans cette population sont insuffisantes.

Avant ou pendant l'instauration du traitement avec ODEFSEY et pendant le traitement avec ODEFSEY, il convient d'évaluer le taux de créatinine sérique, la clairance de la créatinine estimative, la glycosurie et la protéinurie chez tous les patients lorsqu'il est approprié de le faire d'un point de vue clinique. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, il convient aussi d'évaluer le taux de phosphore sérique. Cesser le traitement avec ODEFSEY chez les patients présentant une diminution importante de la fonction rénale ou des signes du syndrome de Fanconi.

Résistance/Résistance croisée

Lors de l'analyse groupée de deux essais de phase III effectués avec RPV, l'émergence de la résistance a été supérieure chez les patients qui recevaient RPV comparativement au groupe témoin (éfavirenz) à la semaine 48 (10,6 % et 5,3 %, respectivement) et à la semaine 96 (14 % et 7,6 %, respectivement). Un plus grand nombre de patients traités avec RPV présentant un taux initial d'ARN du VIH-1 > 100 000 copies/mL ont subi un échec virologique par rapport aux patients présentant un taux d'ARN du VIH-1 inférieur ou égal à 100 000 copies/mL au moment de la sélection.

Les échecs virologiques observés chez les patients traités avec RPV ont conféré une résistance croisée plus élevée à la classe des INNTI par rapport aux patients traités avec le contrôle. Un plus grand nombre de patients traités avec RPV ont développé une résistance associée à la lamivudine/emtricitabine comparativement au groupe de comparaison (voir **MICROBIOLOGIE, Résistance, Résistance croisée**).

Risque d'effets indésirables ou perte de réponse virologique en raison d'interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de ODEFSEY avec d'autres médicaments peut causer des interactions médicamenteuses potentiellement importantes, dont certaines peuvent entraîner une perte de l'effet thérapeutique de ODEFSEY et le développement éventuel d'une résistance en raison de la diminution de l'exposition à la RPV (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Il convient d'évaluer le risque d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement avec ODEFSEY et d'examiner les médicaments pris en concomitance au cours du traitement avec ODEFSEY.

Réactions cutanées et d'hypersensibilité

Des réactions cutanées et d'hypersensibilité graves ont été signalées après la commercialisation, y compris des cas d'effet indésirable avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) dans les régimes posologiques contenant de la RPV. Bien que certaines réactions cutanées aient été accompagnées de symptômes constitutionnels comme la fièvre, d'autres étaient associées au dysfonctionnement d'un organe, y compris à des élévations de la biochimie du sérum hépatique. Pendant les essais cliniques de phase III effectués avec la RPV, des éruptions liées au traitement d'une gravité minimale de grade 2 ont été signalées chez 3 % des patients recevant la RPV. Aucune éruption de grade 4 n'a été signalée. Globalement, la plupart des éruptions étaient de grade 1 ou 2 et se sont produites pendant les quatre à six premières semaines du traitement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Cessez de prendre ODEFSEY immédiatement en cas de signes ou de symptômes de réactions cutanées ou d'hypersensibilité graves, y compris, notamment, une éruption grave ou accompagnée par la fièvre, des ampoules, une implication des muqueuses, une conjonctivite, un œdème facial, un œdème de Quincke, l'hépatite ou l'éosinophilie. L'état clinique, y compris les paramètres de laboratoire, devrait être surveillé et un traitement approprié devrait être instauré.

7.1. Populations particulières

7.1.1. Patients co-infectés par le VIH et le VHB

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de ODEFSEY chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB. Il est recommandé d'effectuer un test pour le VHB chez tous les patients infectés par le VIH-1 avant ou au moment d'instaurer le traitement antirétroviral.

Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B (associées à une décompensation hépatique et à une insuffisance hépatique chez certains patients) peuvent se produire chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH-1 après l'arrêt du FTC et du TAF, deux composants de ODEFSEY.

Il faut surveiller étroitement la fonction hépatique au moyen d'un suivi clinique et d'un suivi de laboratoire pendant plusieurs mois au moins chez les patients qui cessent de prendre ODEFSEY et qui sont co-infectés par le VIH 1 et par le VHB. Le cas échéant, le début d'un traitement anti-hépatite B peut être justifié. Chez les patients qui présentent une hépatopathie ou une cirrhose au stade avancé, l'exacerbation de l'hépatite postérieure au traitement peut entraîner une décompensation hépatique et une insuffisance hépatique. Par conséquent, chez ces patients, il n'est pas recommandé d'arrêter le traitement sans instaurer un traitement de rechange contre l'hépatite B.

7.1.2. Femmes enceintes

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée sur ODEFSEY ou ses composants chez des femmes enceintes. Il ne faut pas administrer ODEFSEY aux femmes enceintes, à moins que les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Des expositions plus faibles à la RPV ont été observées durant la grossesse; la charge virale doit donc être étroitement surveillée.

Emtricitabine

L'incidence des variations et des malformations fœtales n'a pas augmenté dans les études de toxicité embryofœtale réalisées avec le FTC chez la souris à l'exposition (ASC) d'environ 60 fois plus élevée et chez le lapin à environ 120 fois plus élevée que chez les humains à la dose quotidienne recommandée.

Rilpivirine

L'administration de la RPV en association avec un traitement de fond a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique mené auprès de 19 femmes enceintes durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse et le post-partum. Les données pharmacocinétiques montrent que l'exposition totale (ASC) à la RPV dans le cadre d'un traitement antirétroviral était d'environ 30 % inférieure pendant la grossesse que pendant le post-partum (de 6 à 12 semaines après l'accouchement). La réponse virologique a été préservée pour toute la durée de l'essai. Aucun cas de transmission de la mère à l'enfant n'a été observé chez les dix nourrissons nés d'une mère ayant mené à terme l'essai et dont l'état sérologique relatif au VIH était connu. La RPV a été bien tolérée pendant la grossesse et le post-partum. Il n'y a pas eu de nouvelle observation relative à l'innocuité par rapport au profil d'innocuité connu de la RPV chez les adultes infectés par le VIH-1 (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières, Grossesse et post-partum**).

Des études chez les animaux n'ont montré aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale ou d'effet sur la fonction reproductive. Il n'y avait aucun effet tératogène avec la RPV chez les rats et les lapins. Les expositions de l'embryon et de fœtus à des doses sans effet nocif observé (DSENO) observées chez les rats et les lapins ont été respectivement de 15 et de 70 fois plus élevées que l'exposition chez les humains à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour.

Ténofovir alafénamide

Dans l'étude sur le développement embryofœtal chez le rat, l'administration de TAF était associée à une réduction du poids corporel du fœtus et à un taux d'ossification retardé de 100 mg/kg ou plus. La DSENO sur le développement embryofœtal était de 25 mg/kg/jour (environ 10 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC).

Dans l'étude sur la toxicité embryofœtale chez la lapine gravide, l'administration de TAF a entraîné une augmentation significative du nombre de portées présentant des anomalies externes et viscérales mineures à une dose de 100 mg/kg (environ 90 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC). La DSENO sur le développement embryofœtal était de 30 mg/kg/jour (environ 17 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC).

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Dans l'étude sur le développement périnatal et postnatal, l'administration à des rates gravides de TDF, un autre promédicament du ténofovir, a entraîné une augmentation de la mortalité périnatale et postnatale des ratons, une réduction de la survie des ratons, une réduction du poids corporel des ratons, une réduction de la survie de la génération F1, une réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire de la génération F1 et une maturation sexuelle retardée de la génération F1 à des doses de 400 mg/kg ou plus (environ 90 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC). La DSENO pour ces effets était de 150 mg/kg/jour (environ 25 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC). On considère que ces résultats sont pertinents pour le TAF.

Registre des femmes enceintes sous antirétroviraux : On a établi un registre des femmes enceintes sous antirétroviraux afin d'assurer le suivi des effets sur le fœtus chez les femmes enceintes exposées à un traitement antirétroviral, y compris ODEFSEY. Nous encourageons les professionnels de la santé à y inscrire les patientes.

<http://www.apregistry.com>

N° de téléphone : 1 800 258-4263

N° de télécopieur : 1 800 800-1052

7.1.3. Femmes qui allaitent

Les mères infectées par le VIH-1 doivent éviter d'allaiter leur nourrisson afin d'éviter le risque de transmission postnatale du VIH.

Chez les humains, des échantillons de lait maternel obtenus auprès de cinq mères infectées par le VIH-1 qui ont reçu TRUVADA (FTC/TDF) montrent que le FTC est excrété dans le lait maternel à des concentrations néonatales estimées de 3 à 12 fois supérieures à la CI_{50} de la FTC, mais 3 à 12 fois inférieures à la C_{min} obtenue à la suite de l'administration de FTC par voie orale. Les nourrissons allaités dont la mère reçoit un traitement par FTC peuvent risquer de développer une résistance virale au FTC. On ignore les autres risques associés au FTC que courent les nourrissons allaités dont la mère reçoit un traitement par FTC.

Des études chez les animaux ont démontré que le ténofovir est excrété dans le lait. On ignore si la RPV et le TAF sont excrétés dans le lait humain.

Étant donné le potentiel de transmission du VIH et le potentiel d'effets indésirables graves chez les nourrissons nourris au sein, **il convient d'informer les mères qu'elles ne doivent pas allaiter leur nourrisson si elles reçoivent ODEFSEY.**

7.1.4. Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de ODEFSEY n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

7.1.5. Gériatrie (≥ 65 ans)

On ne dispose d'aucune donnée permettant de formuler une recommandation posologique chez les patients âgés de plus de 65 ans. Lors d'essais cliniques, 80 des 97 patients âgés de 65 ans et plus ont reçu FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA). On n'a observé aucune différence d'innocuité ou d'efficacité entre les patients âgés et les patients de moins de 65 ans (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Les essais cliniques de la RPV ne comptaient pas assez de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si ces personnes ont une réaction différente par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans. En général, la posologie à employer chez les patients âgés doit être déterminée avec prudence en tenant compte de la fréquence plus élevée de cas de fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, des affections concurrentes ou d'autres pharmacothérapies.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1. Aperçu des effets indésirables du médicament

Aucune donnée n'est disponible provenant d'études cliniques de ODEFSEY chez des patients infectés par le VIH-1. L'innocuité de ODEFSEY est fondée sur des études de FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe de GENVOYA, et des études de la RPV administrée avec FTC+TDF en tant que composants individuels ou que comprimé à combinaison à dose fixe COMPLERA (FTC/RPV/TDF).

8.2. Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

Essais cliniques chez les adultes n'ayant jamais reçu de traitement

Régime posologique contenant de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide

L'évaluation de l'innocuité du FTC et du TAF est basée sur les données regroupées aux semaines 48, 96 et 144 provenant de 1 733 patients ayant participé à deux essais cliniques comparatifs, l'étude GS-US-292-0104 (étude 104) et l'étude GS-US-292-0111 (étude 111), portant sur des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, qui ont reçu FTC+TAF (N = 866) administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA) une fois par jour.

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

La proportion des patients qui ont arrêté le traitement par FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) ou par FTC+TDF (sous forme de STRIBILD) en raison des effets indésirables, quelle que soit leur gravité, était respectivement de 0,9 % et de 1,5 % à la semaine 48 et de 1,3 % et de 3,3 % à la semaine 144. Le [tableau 2](#) illustre la fréquence des effets indésirables (grades 2 à 4) égale ou supérieure à 1 % observée chez les patients recevant FTC+TAF (sous forme de GENVOYA).

Tableau 2. Effets indésirables^a (grades 2 à 4) signalés chez au moins 1 % des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement, qui recevaient FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) ou FTC+TDF (sous forme de STRIBILD) lors des études 104 et 111 (analyses^b aux semaines 48 et 144^b)

	Semaines 48 et 144	
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC+TDF (sous forme de STRIBILD) (N = 867)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Nausées	1 %	1 %
Diarrhée	1 %	< 1 %
TROUBLES GÉNÉRAUX ET TROUBLES AU SITE D'ADMINISTRATION		
Fatigue	1 %	1 %
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Céphalées	1 %	1 %

a La fréquence des effets indésirables est basée sur les effets indésirables de grades 2 à 4 attribués aux médicaments à l'étude par le chercheur.

b La fréquence des effets indésirables observée à la semaine 48 s'est maintenue jusqu'à la semaine 144.

Régimes posologiques contenant de la rilpivirine

L'évaluation de l'innocuité de la RPV à la semaine 48 et à la semaine 96 est basée sur des données groupées provenant de 686 patients participant aux études contrôlées de phase III TMC278-C209 (ECHO) et TMC278-C215 (THRIVE), chez des patients adultes n'ayant jamais pris d'antirétroviraux, qui ont reçu de la RPV (25 mg une fois par jour) en association avec d'autres antirétroviraux; la plupart (550) ont reçu FTC+TDF comme traitement de fond (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)). Lors de l'analyse à la semaine 96, la durée médiane de l'exposition était de 104 semaines. La proportion des patients qui ont arrêté le traitement par RPV en association avec le FTC et le TDF en raison des effets indésirables des médicaments (EIM) était de 2 %. La plupart des EIM se sont produits pendant les 48 premières semaines du traitement, et aucun nouvel EIM n'a été identifié entre la semaine 48 et la semaine 96. Les effets indésirables observés lors de ces études étaient généralement cohérents avec ceux observés lors d'études antérieures sur les composants individuels ([tableau 3](#)).

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Tableau 3. Sélection d'effets indésirables imputables au traitement^a (grades 2 à 4) signalés chez ≥ 1 % des patients prenant de la RPV ou de l'émfavirenz (EFV) en association avec FTC/TDF lors des études C209 et C215 (semaine 96)

	RPV + FTC/TDF (N = 550)	EFV + FTC/TDF (N = 546)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Douleur abdominale	2 %	2 %
Nausées	2 %	3 %
Vomissements	1 %	2 %
TROUBLES GÉNÉRAUX ET TROUBLES DU SITE D'ADMINISTRATION		
Fatigue	2 %	3 %
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Étourdissements ^b	1 %	7 %
Céphalées	4 %	4 %
Somnolence	< 1 %	1 %
TROUBLES PSYCHIATRIQUES		
Rêves anormaux	2 %	5 %
Dépression	5 %	3 %
Insomnie	3 %	3 %
Troubles du sommeil	1 %	1 %
AFFECTIONS DES TISSUS CUTANÉS ET SOUS-CUTANÉS		
Éruption cutanée ^b	3 %	10 %
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION		
Diminution de l'appétit	1 %	1 %

a La fréquence des effets indésirables est basée sur tous les effets indésirables de grades 2 à 4 imputables au traitement, indépendamment de la relation au médicament étudié.

b Valeur p inférieure à 0,0001 basée sur le test exact de Fisher.

Essais cliniques chez les patients présentant une suppression virologique

Régime posologique contenant de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide

On n'a relevé aucun nouvel effet indésirable au FTC+TAF jusqu'à la semaine 96 dans l'essai clinique ouvert GS-US-292-0109 (étude 109) portant sur des patients présentant une suppression virologique qui étaient passés d'un traitement d'association contenant du TDF à FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA) [N = 959].

Régimes posologiques contenant de la rilpivirine

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Aucun nouvel effet indésirable à la RPV administrée avec FTC+TDF en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de COMPLERA) n'a été identifié chez les patients stables présentant une suppression virologique qui sont passés à COMPLERA après un schéma thérapeutique contenant un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir; cependant, la fréquence des effets indésirables a augmenté de 20 % (GS-US-264-0106) après le passage à COMPLERA.

Essais cliniques chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Régime posologique contenant de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide

On a évalué l'innocuité de FTC+TAF jusqu'à la semaine 144 dans l'essai clinique ouvert GS US 292-0112 (étude 112) portant sur 248 patients infectés par le VIH-1 qui soit n'avaient jamais reçu de traitement (N = 6), soit présentaient une suppression virologique (N = 242) et une insuffisance rénale légère ou modérée (DFGe par la méthode de Cockcroft-Gault de 30 à 69 mL/min), et qui ont reçu FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA). Le profil d'innocuité de FTC+TAF chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée était similaire à celui du médicament chez les patients présentant une fonction rénale normale (DFGe \geq 80 mL/min) [voir [ESSAIS CLINIQUES](#)].

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

Régimes posologiques contenant de la rilpivirine

Chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C recevant de la RPV lors des études C209 et C215, l'incidence de l'élévation des enzymes hépatiques était plus élevée que chez les patients recevant la RPV qui n'étaient pas co-infectés. La même augmentation a également été constatée au sein du groupe recevant l'EFV. L'exposition pharmacocinétique de la rilpivirine des patients co-infectés était comparable à celle des patients sans co-infection.

8.3. Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (< 1 %)

Régime posologique contenant de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide

Outre les effets indésirables présentés dans le [tableau 2](#), des douleurs abdominales, une dyspepsie, des flatulences, éruptions cutanées et des vomissements se sont produits à une fréquence de moins de 1 % et/ou à une gravité de grade 1 dans le groupe traité par FTC+TAF (sous forme de GENVOYA).

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Régimes posologiques contenant de la rilpivirine

Les EIM d'intensité au moins modérée (\geq grade 2) imputables au traitement chez moins de 1 % des sujets n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, qui ont reçu de la RPV sont énumérés ci-dessous. Certains effets indésirables (*) ont été inclus à la suite d'une évaluation du lien de causalité potentiel par les investigateurs. Ces effets étaient considérés comme graves ou ont été signalés chez plus d'un sujet traité avec la RPV.

Troubles gastro-intestinaux : Malaises abdominaux

Troubles hépatobiliaires : cholécystite*, cholélithiase*

Troubles psychiatriques : humeur dépressive, anxiété

Troubles rénaux et urinaires : glomérulonéphrite membraneuse*, glomérulonéphrite membranoproliférative*, lithiase rénale*

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques portant sur les composants de ODEFSEY

Pour obtenir de plus amples renseignements sur le profil d'innocuité d'EMTRIVA ou d'Eduvant, veuillez consulter la monographie de ces produits.

8.4. Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Régime posologique contenant de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide

La fréquence des anomalies de laboratoire (de grades 3 et 4) survenues chez au moins 2 % des patients recevant FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA) dans les études 104 et 111 est présentée dans le [tableau 4](#).

Tableau 4. Anomalies de laboratoire (de grades 3 et 4) signalées chez \geq 2 % des patients recevant FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) dans les études 104 et 111 (analyses aux semaines 48 et 144)

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Anomalie du paramètre de laboratoire ^a	Semaine 48		Semaine 144	
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC+TDF (sous forme de STRIBILD) (N = 867)	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC+TDF (sous forme de STRIBILD) (N = 867)
Amylase (> 2,0 x LSN)	< 2 %	3 %	3 %	5 %
ALT (> 5,0 x LSN)	< 2 %	< 2 %	3 %	3 %
AST (> 5,0 x ULN)	< 2 %	< 2 %	3 %	4 %
Créatine kinase (≥ 10,0 x LSN)	7 %	6 %	11 %	10 %
Cholestérol LDL (à jeun) [> 4,92 mmol/L]	5 %	2 %	11 %	5 %
Cholestérol total (à jeun) [> 7,77 mmol/L]	< 2 %	1 %	4 %	3 %
Lipase ^b (≥ 3,0 x LSN)	4 %	8 %	5 %	8 %
GR dans l'urine (hématurie) [> 75 GR/champ]	< 2 %	2 %	3 %	3 %

a. La fréquence est basée sur les anomalies de laboratoire apparues en cours de traitement.

b. L'analyse de la lipase a été effectuée seulement chez les patients qui présentaient un taux d'amylase sérique supérieur à 1,5 x LSN (N = 90 pour le groupe sous GENVOYA, N = 113 pour le groupe sous STRIBILD à la semaine 48; N = 127 pour le groupe sous GENVOYA, N = 154 pour le groupe sous STRIBILD à la semaine 144).

Régimes posologiques contenant de la rilpivirine

Les anomalies de laboratoire constatées lors des études C209 et C215 étaient généralement cohérentes avec celles observées dans d'autres études sur les composants individuels ([tableau 5](#)).

Tableau 5. Anomalies de laboratoires importantes (grades 3 et 4) rapportées chez des patients ayant reçu RPV ou EFV en association avec FTC/TDF lors des études C209 et C215 (semaine 96)

Anomalie des paramètres de laboratoire	RPV + FTC/TDF (N = 550)	EFV + FTC/TDF (N = 546)
Créatinine (> 1,8 LSN)	0,2 %	0,2 %
Amylase pancréatique (> 2 LSN ^a)	4,2 %	4,9 %
Lipase (> 3 LSN)	0,9 %	1,5 %
Diminution de l'hémoglobine (< 4,5 mmol/L)	0,2 %	0,6 %
Diminution de la numération plaquettaire (< 49,999 x 10 ⁹ /L)	0,0 %	0,2 %
Diminution de la numération lymphocytaire (< 1,499 x 10 ⁹ /L)	0,2 %	0,2 %

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Anomalie des paramètres de laboratoire	RPV + FTC/TDF (N = 550)	EFV + FTC/TDF (N = 546)
AST (> 5 LSN)	2,6 %	3,6 %
ALT (> 5 LSN)	1,6 %	3,5 %
Augmentation de la bilirubine (> 2,5 LSN)	0,5 %	0,4 %
Cholestérol total (à jeun) [> 7,77 mmol/L]	0,2 %	2,2 %
Cholestérol LDL (à jeun) [> 4,91 mmol/L]	0,9 %	3,9 %
Triglycérides (à jeun) [≥ 8,49 mmol/L]	0,5 %	2,6 %

a LSN = limite supérieure de la valeur normale.

Lipides sériques

Régime posologique contenant de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide

Les patients qui recevaient FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) ont présenté des augmentations du taux de lipides sériques supérieur à celles qu'ont présentées les patients qui recevaient FTC+TDF (sous forme de STRIBILD). Lors des essais cliniques de FTC+TAF et de FTC+TDF, les deux administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA et de STRIBILD, respectivement), un pourcentage similaire de patients recevant FTC+TAF et FTC+TDF prenait des hypolipémiants au début de l'étude (respectivement 2 % et 3 %). Un pourcentage semblable de sujets dans chaque groupe de traitement a commencé à prendre des hypolipémiants jusqu'à la semaine 144 : 5,5 % et 5,8 % prenant FTC+TAF et FTC+TDF, respectivement.

Les variations du cholestérol total, du cholestérol HDL, du cholestérol LDL, des triglycérides et du rapport cholestérol total:HDL par rapport au début de l'étude sont présentées dans le [tableau 6](#).

Tableau 6. Taux de lipides, variation moyenne par rapport au début de l'étude, signalés chez les patients recevant FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) ou FTC+TDF (sous forme de STRIBILD) dans les études 104 et 111^a (analyses aux semaines 48 et 144)

	Semaine 48				Semaine 144			
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) [N = 866]		FTC+TDF (sous forme de STRIBILD) [N = 867]		FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) [N = 866]		FTC+TDF (sous forme de STRIBILD) [N = 867]	
	Début de l'étud e	Variation ^b à la semaine 4 8	Début de l'étud e	Variation ^b à la semaine 4 8	Début de l'étud e	Variation ^b à la semaine 14 4	Début de l'étud e	Variation ^b à la semaine 14 4
Cholestérol total (à	4,19 [N = 757]	+0,78 [N = 757]	4,29 [N = 742]	+0,34 [N = 742]	4,19 [N = 647]	+0,80 [N = 647]	4,27 [N = 627]	+0,6 [N = 627]

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	Semaine 48				Semaine 144			
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) [N = 866]		FTC+TDF (sous forme de STRIBILD) [N = 867]		FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) [N = 866]		FTC+TDF (sous forme de STRIBILD) [N = 867]	
	Début de l'étud e	Variation ^b à la semaine 4 8	Début de l'étud e	Variation ^b à la semaine 4 8	Début de l'étud e	Variation ^b à la semaine 14 4	Début de l'étud e	Variation ^b à la semaine 14 4
jeun), en mmol/L								
Cholestérol HDL (à jeun), en mmol/L	1,19 [N = 757]	+0,18 [N = 757]	1,16 [N = 742]	+0,10 [N = 742]	1,21 [N = 647]	+0,18 [N = 647]	1,19 [N = 627]	+0,08 [N = 627]
Cholestérol LDL (à jeun), en mmol/L	2,69 [N = 753]	+0,39 [N = 753]	2,77 [N = 744]	+0,08 [N = 744]	2,66 [N = 643]	+0,52 [N = 643]	2,77 [N = 628]	+0,21 [N = 628]
Triglycéride s (à jeun), en mmol/L	1,28 [N = 757]	+0,33 [N = 757]	1,34 [N = 742]	+0,11 [N = 742]	1,25 [N = 647]	+0,33 [N = 647]	1,30 [N = 627]	+0,19 [N = 627]
Rapport cholestérol total:HDL	3,7 [N = 757]	0,2 [N = 757]	3,9 [N = 742]	0 [N = 742]	3,7 [N = 647]	0,2 [N = 647]	3,8 [N = 627]	0,1 [N = 627]

a. Exclut les patients qui ont reçu des hypolipémiants pendant la période de traitement.

b. La variation par rapport au début de l'étude est la moyenne des variations survenues par rapport au début de l'étude chez les patients pour lesquels il existe des valeurs au début de l'étude et à la semaine 48.

c. La variation par rapport au début de l'étude est la moyenne des variations survenues par rapport au début de l'étude chez les patients pour lesquels il existe des valeurs au début de l'étude et à la semaine 144.

Régimes posologiques contenant de la rilpivirine

Les changements par rapport au niveau total initial de cholestérol, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol et des triglycérides sont présentés au [tableau 7](#). Par rapport aux taux initiaux, les variations moyennes étaient plus faibles dans le groupe de rilpivirine que dans le groupe d'éfavirenz. L'impact de ces résultats n'a pas été démontré.

Tableau 7. Valeurs lipidiques et variation moyenne par rapport au début de l'étude signalées chez les patients recevant la RPV ou l'EFV en association avec FTC/TDF lors des études C209 et C215 (à la 96^e semaine^a)

	RPV + FTC/TDF (N = 550)		EFV + FTC/TDF (N = 546)	
	Début de l'étude	Variation ^b à la semaine 96	Début de l'étude	Variation ^b à la semaine 96
Cholestérol total (à jeun) ^c , en mmol/L	4,19 [N = 430]	0,05 [N = 430]	4,14 [N = 401]	0,67 [N = 401]
Cholestérol HDL (à jeun) ^c , en mmol/L	1,09 [N = 429]	0,10 [N = 429]	1,03 [N = 399]	0,28 [N = 399]

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	RPV + FTC/TDF (N = 550)		EFV + FTC/TDF (N = 546)	
	Début de l'étude	Variation ^b à la semaine 96	Début de l'étude	Variation ^b à la semaine 96
Cholestérol LDL (à jeun) ^c , en mmol/L	2,51 [N = 427]	-0,03 [N = 427]	2,48 [N = 397]	0,36 [N = 397]
Triglycérides (à jeun) ^c , en mmol/L	1,39 [N = 430]	-0,16 [N = 430]	1,43 [N = 401]	0,07 [N = 401]

a. Exclut les patients qui ont reçu des hypolipidémiants pendant la période de traitement.

b. La variation par rapport aux valeurs initiales est la moyenne des changements de référence chez les patients pour les patients ayant à la fois les valeurs initiales et des valeurs équivalentes à la semaine 96.

c. Valeur $p < 0,0001$, test de Wilcoxon pour comparaison des traitements du changement par rapport au début de l'étude.

Fonction surrénalienne

Régimes posologiques contenant de la rilpivirine

Dans l'analyse groupée des essais de phase III, à la semaine 48, la variation moyenne globale par rapport au cortisol basal initial a montré une diminution de 13,1 nmol/L dans le groupe traité à la RPV et une augmentation de 9,0 nmol/L dans le groupe témoin (EFV). À la 96^e semaine, la moyenne de changement des niveaux de cortisol initial montrait une diminution de 19,1 nmol/L dans le groupe traité à la RPV et une diminution de 0,6 nmol/L pour le groupe témoin. À la 48^e semaine et à la 96^e semaine, la moyenne des changements des niveaux de cortisol basal et stimulé par l'ACTH était inférieure dans le groupe traité à la RPV ($+16,5 \pm 6,14$ nmol/L et $+18,4 \pm 8,36$ nmol/L, respectivement) que dans le groupe témoin ($+58,1 \pm 6,66$ nmol/L et $+54,1 \pm 7,24$ nmol/L, respectivement). Les valeurs moyennes pour le cortisol basal et stimulé par l'ACTH à la 48^e semaine et à la 96^e semaine se situaient à l'intérieur de la fourchette normale. Dans l'ensemble, il n'y a eu aucun événement indésirable grave, décès, ou des interruptions de traitement qui peuvent être clairement attribués à une insuffisance surrénale. Les effets sur la fonction surrénalienne sont spécifiques à la RPV et ne dépendent pas du traitement de fond.

Résultats de l'électrocardiogramme

Régimes posologiques contenant de la rilpivirine

Dans un essai clinique de phase II chez des patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais pris d'antirétroviraux, la RPV à des doses de 25 mg, 75 mg et 150 mg une fois par jour a été associée à une prolongation de l'intervalle QTc liée à la dose administrée. Une analyse groupée des données de deux essais cliniques de phase III pour des patients infectés par le VIH 1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, qui ont reçu soit 25 mg de RPV une fois par jour ou un contrôle (EFV), a montré une augmentation moyenne de la base statistiquement significative de l'intervalle QTc à la 48^e et à la 96^e semaine. Pendant le traitement avec 25 mg de RPV, le changement moyen de l'intervalle QTc par rapport au début de l'étude a augmenté jusqu'à la

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

semaine 48 sans atteindre de plateau, et est resté stable entre la semaine 48 et la semaine 96 (11,4 ms [IC à 95 % 10,1, 12,8] et 12,4 ms [IC à 95 % 11,0, 13,7], respectivement). Ces essais ont exclu les patients ayant des facteurs de risque élevés de proarythmie. La pertinence clinique de ces résultats est inconnue (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments prolongeant l'intervalle QT; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Effets sur l'électrocardiogramme**).

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

En plus des rapports des effets indésirables provenant des essais cliniques, les éventuels effets indésirables suivants ont été identifiés au cours de la prise de FTC, de RPV ou de TAF suivant leur homologation. Étant donné que ces événements ont été signalés volontairement par une population de taille inconnue, il est impossible de faire des estimations de fréquence. Ces événements ont été considérés comme d'éventuels effets indésirables en conséquence d'une combinaison de leur gravité, du nombre de cas signalés ou d'une relation causale potentielle d'avec le traitement.

Emtricitabine

On a signalé les manifestations indésirables suivantes après la commercialisation, sans égard à la causalité; certains effets représentent une seule déclaration.

<i>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :</i>	Thrombocytopénie
<i>Troubles gastro-intestinaux :</i>	Pancréatite
<i>Troubles généraux et troubles au site d'administration :</i>	Pyrexie
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	Acidose lactique

Régimes posologiques contenant de la rilpivirine

<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	Augmentation du poids
<i>Affections des tissus cutanés et sous-cutanés :</i>	Réactions cutanées graves avec symptômes généralisés (y compris éruptions cutanées accompagnées de fièvre, ampoules, conjonctivite, œdème de Quincke, résultats élevés de tests de la fonction hépatique, et/ou éosinophile)
<i>Troubles rénaux et des voies génito-urinaires :</i>	Syndrome néphrotique

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Régimes posologiques contenant du ténofovir alafénamide

Affections des tissus cutanés et sous-cutanés :

Œdème de Quincke, urticaire

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1. Interactions médicament-médicament

ODEFSEY est un régime complet pour le traitement de l'infection par le VIH-1, par conséquent, il ne devrait pas être administré avec d'autres médicaments antirétroviraux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Comme ODEFSEY contient du FTC, de la RPV et du TAF, toute interaction identifiée avec ces agents pris individuellement peut se produire avec ODEFSEY.

Médicaments inhibant la cathepsine A

L'administration concomitante de ODEFSEY et de médicaments qui inhibent la carboxypeptidase lysosomale, cathepsine A (CatA) peut faire baisser le métabolisme du TAF en ténofovir dans les cellules cibles, ce qui peut mener à une réduction de l'effet thérapeutique de ODEFSEY et à l'apparition d'une résistance (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, tableau 8**).

Médicaments induisant ou inhibant les enzymes CYP3A

La rilpivirine est principalement métabolisée par le cytochrome P450 (CYP) 3A, et les médicaments qui stimulent ou inhibent l'isoforme CYP3A peuvent par conséquent affecter la clairance de la RPV (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). L'administration concomitante de la RPV et de médicaments qui induisent l'isoforme CYP3A peut entraîner des concentrations plasmatiques de RPV moins élevées et une baisse de la réponse virologique et une éventuelle résistance à la RPV ou à la classe des INNTI, ce qui pourrait réduire l'effet thérapeutique de ODEFSEY. L'administration concomitante de la RPV et de médicaments qui inhibent le CYP3A peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues de RPV.

Médicaments qui affectent la glycoprotéine P et la protéine de résistance du cancer du sein

Le ténofovir alafénamide, un composant de ODEFSEY, est transporté par la glycoprotéine P (P gp) et la protéine de résistance du cancer du sein (breast cancer resistance protein ou BCRP). Les médicaments qui affectent fortement l'activité de la P-gp et de la BCRP peuvent entraîner des changements de l'absorption du TAF (voir le [tableau 8](#)). Les médicaments inducteurs de l'activité de la P-gp devraient faire diminuer l'absorption du TAF, entraînant une diminution de la concentration plasmatique de TAF, menant potentiellement à une perte de l'effet thérapeutique de ODEFSEY et à l'apparition d'une résistance. L'administration concomitante de ODEFSEY et d'autres médicaments qui inhibent la P-gp et la BCRP peut diminuer la clairance, et donc augmenter d'absorption et la concentration plasmatique de TAF.

Médicaments produisant une augmentation du pH gastrique

L'administration concomitante de RPV et de médicaments qui augmentent le pH gastrique (tels que des inhibiteurs de la pompe à protons, des antagonistes des récepteurs H2 et des antiacides) peut entraîner des concentrations plasmatiques réduites de RPV, la perte de réponse virologique et une éventuelle résistance à la RPV ou à la classe des INNTI d'antirétroviraux (voir le [tableau 8](#)).

Médicaments prolongeant l'intervalle QT

Il y a peu d'information disponible sur le potentiel d'une interaction pharmacodynamique entre la RPV et les médicaments qui prolongent l'intervalle QTc de l'électrocardiogramme. Au cours d'une étude chez des patients en bonne santé, il a été démontré que l'administration de doses supratherapeutiques de RPV (75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour) prolonge l'intervalle QTc de l'électrocardiogramme (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). ODEFSEY doit être utilisé avec prudence s'il est administré en concomitance avec des médicaments portant un risque connu de prolongation de l'intervalle QTc.

La rilpivirine est un substrat pour le CYP3A4. Les concentrations plasmiqes de la RPV peuvent être augmentées par les inhibiteurs de CYP3A4. Les médicaments qui inhibent le CYP3A4 comprennent, mais ne sont pas limités à, des agents antifongiques azolés (p. ex., le kétoconazole, le fluconazole, le voriconazole), la clarithromycine, l'érythromycine, et la télithromycine. Des précautions doivent être observées si ces médicaments doivent être utilisés en concomitance avec ODEFSEY.

Il faut faire preuve de prudence lors de la prise de ODEFSEY avec des médicaments qui peuvent perturber les niveaux d'électrolytes, y compris, mais sans s'y limiter, les suivants : diurétiques de l'anse, thiazidiques et diurétiques connexes; laxatifs et lavements; amphotéricine B; corticoïdes à fortes doses.

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

ODEFSEY doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré en concomitance avec un médicament avec un risque connu de torsades de pointes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**).

Interactions établies ou autres interactions importantes possibles

Les renseignements sur les interactions médicamenteuses de ODEFSEY avec des médicaments pouvant être administrés en concomitance sont résumés dans le **tableau 8**. Les interactions médicamenteuses décrites sont fondées sur les études menées sur ODEFSEY ou sur ses composants (FTC, RPV et TAF) pris individuellement, ou sont des interactions médicamenteuses qui peuvent se produire avec ODEFSEY. Étant donné qu'il faut éviter d'administrer ODEFSEY en concomitance avec d'autres produits antirétroviraux, aucune information concernant les interactions médicament-médicament avec d'autres produits antirétroviraux (y compris les inhibiteurs de protéase et les INNTI) n'est fournie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**). Le tableau contient des interactions potentiellement importantes, mais cette liste n'est pas exhaustive (voir également **CONTRE-INDICATIONS**).

Tableau 8. Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement importantes^a

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet^b	Commentaire clinique
Antiacides : antiacides (p. ex., aluminium, hydroxyde de magnésium ou carbonate de calcium)	↔ rilpivirine (les antiacides doivent être administrés soit au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après la rilpivirine). ↓ rilpivirine (administration concomitante)	Les antiacides doivent être administrés soit au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après ODEFSEY.
Anticonvulsivants : carbamazépine oxcarbazépine phénobarbital phénytoïne	↓ rilpivirine ↓ ténofovir alafénamide	ODEFSEY est contre-indiqué avec ces anticonvulsivants, car l'administration concomitante pourrait entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de la RPV et du TAF (induction des CYP3A et de P-gp). Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique de ODEFSEY et le développement éventuel d'une résistance à la RPV et autres INNTI.

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet ^b	Commentaire clinique
Antimycobactériens : rifabutine ^d rifampine ^{c,d} rifapentine ^e	↓ rilpivirine ^d ↓ ténofovir alafénamide	Une utilisation concomitante de ODEFSEY avec la rifampine, la rifabutine et la rifapentine (induction des CYP3A et de la P-gp) peut causer des diminutions considérables des concentrations plasmatiques de RPV et de TAF. Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique de ODEFSEY. L'administration concomitante de ODEFSEY et de rifabutine n'est pas recommandée. L'administration concomitante de ODEFSEY avec la rifampine et la rifapentine est contre-indiquée.
Agents antifongiques azolés : fluconazole itraconazole kétoconazole ^{c,d} posaconazole voriconazole	↑ rilpivirine ^{c,d} ↓ kétoconazole ^{c,d} ↑ ténofovir alafénamide	L'utilisation concomitante de ODEFSEY avec des agents antifongiques azolés (inhibiteurs des CYP3A et de la P-gp) peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de la RPV (inhibition des enzymes CYP3A) et du TAF (inhibition de la P-gp). Aucune modification de dose n'est nécessaire lors d'administration concomitante de ODEFSEY avec des agents antifongiques azolés.
Glucocorticoïdes : dexaméthasone (systémique)	↓ rilpivirine	ODEFSEY est contre-indiqué avec la dexaméthasone systémique, car l'administration concomitante pourrait entraîner une diminution importante des concentrations plasmatiques de la RPV (induction des CYP3A et de la P-gp). Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique de ODEFSEY et le développement éventuel d'une résistance à la RPV et autres INNTI. Des solutions de substitution devraient être envisagées, notamment dans le cas d'utilisation à long terme.
Antagonistes des récepteurs H₂ : cimétidine famotidine ^{c,d} nizatidine ranitidine	↔ rilpivirine (la famotidine doit être administrée soit 12 heures avant ou 4 heures après la rilpivirine). ↓ rilpivirine(famotidine prise 2 heures avant rilpivirine)	La combinaison de ODEFSEY et d'antagonistes des récepteurs H ₂ doit être utilisée avec prudence, car l'administration concomitante peut entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de la RPV (augmentation du pH gastrique). Les antagonistes des récepteurs H ₂ doivent être administrés au moins 12 heures avant ou au moins 4 heures après ODEFSEY.
Immunodépresseurs : cyclosporine	↑ ténofovir alafénamide	L'administration concomitante de cyclosporine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de TAF. Un suivi thérapeutique est recommandé en cas d'administration concomitante de ODEFSEY.

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Catégorie du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet ^b	Commentaire clinique
Antibiotiques macrolides ou kétolides clarithromycine érythromycine télithromycine	↑ rilpivirine ↔ clarithromycine ↔ érythromycine ↔ télithromycine	L'utilisation concomitante de ODEFSEY avec la clarithromycine, l'érythromycine ou la troléandomycine peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de la RPV (inhibition des enzymes CYP3A). Lorsque c'est possible, des alternatives telles que l'azithromycine devraient être envisagées.
Analgésiques narcotiques : méthadone ^d	↓ R (-) méthadone ↓ S(+) méthadone	Aucune modification posologique n'est nécessaire au début de l'administration concomitante de méthadone et de ODEFSEY. Cependant, la surveillance clinique est recommandée, car il se peut que le traitement d'entretien à la méthadone doive être modifié pour certains patients.
Inhibiteurs de la pompe à protons oméprazole ^{c,d} lansoprazole rabéprazole pantoprazole ésoméprazole	↓ rilpivirine ↓oméprazole	ODEFSEY est contre-indiqué avec des inhibiteurs de la pompe à protons, car l'administration concomitante pourrait entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de la RPV (augmentation du pH gastrique). Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique de ODEFSEY et le développement éventuel d'une résistance à la RPV et autres INNTI.

a. Ce tableau n'est pas exhaustif.

b. ↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = sans effet

c. Cette étude d'interaction a été réalisée avec une dose (150 mg de RPV) plus élevée que la dose recommandée de RPV afin d'évaluer l'effet maximal sur le médicament administré en concomitance. La recommandation de dosage est applicable à la dose recommandée de 25 mg de RPV une fois par jour.

d. L'interaction a été évaluée dans une étude clinique. Toutes les autres interactions médicament-médicament indiquées sont estimées.

e. N'est pas en vente au Canada.

Médicaments sans interaction cliniquement significative avec ODEFSEY

Selon des études sur les interactions médicamenteuses portant sur ODEFSEY ou ses composants, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée ou n'est attendue lorsque ODEFSEY est pris en association avec les médicaments suivants : acétaminophène, atorvastatine, buprénorphine, chlorzoxazone, digoxine, éthinyl estradiol, famciclovir, lédipasvir/sofosbuvir, metformine, midazolam, naloxone, norbuprénorphine, noréthindrone, norgestimate/éthinyl estradiol, sertraline, sildénafil, siméprévir, sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir et sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir.

Évaluation des interactions médicamenteuses

Emtricitabine

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

L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. On n'a observé aucune interaction médicament-médicament en raison de la concurrence pour l'excrétion rénale; toutefois, l'administration concomitante de FTC et de médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations de FTC et/ou du médicament administré en concomitance.

Les médicaments qui entraînent une diminution de la fonction rénale peuvent augmenter les concentrations de FTC.

Rilpivirine

La rilpivirine est principalement métabolisée par le cytochrome CYP3A, et les médicaments qui stimulent ou inhibent l'isoforme CYP3A peuvent par conséquent affecter la clairance de la RPV. L'administration concomitante de ODEFSEY et de médicaments qui inhibent le CYP3A peut entraîner des concentrations plasmatiques réduites de RPV et la perte de réponse virologique et une éventuelle résistance. L'administration concomitante de ODEFSEY et de médicaments qui inhibent le CYP3A peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues de la RPV. L'administration concomitante de ODEFSEY et de médicaments qui augmentent le pH gastrique peut entraîner des concentrations plasmatiques réduites de la RPV et la perte de réponse virologique et une éventuelle résistance à la RPV ou à la classe des INNTI d'antirétroviraux.

Ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide est un substrat des protéines de transport de la P-gp et de la BCRP. Les médicaments qui affectent fortement l'activité de la P-gp et de la BCRP peuvent entraîner des changements de l'absorption du TAF. Il n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP3A *in vivo*.

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

Études sur les interactions médicamenteuses

Les études d'interactions médicamenteuses décrites dans les [tableaux 9 à 12](#) ont été effectuées avec ODEFSEY ou ses composants (FTC, RPV ou TAF) administrés seuls.

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Étant donné qu'il faut éviter l'administration de ODEFSEY avec d'autres médicaments antirétroviraux, aucune information concernant les interactions médicament-médicament avec d'autres produits antirétroviraux n'est fournie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les effets des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition à la RPV et au TAF sont indiqués au [tableau 9](#) et au [tableau 10](#) respectivement. Les effets de la RPV et du TAF sur l'exposition aux médicaments coadministrés sont illustrés au [tableau 11](#) et au [tableau 12](#) respectivement. Pour de plus amples renseignements concernant les recommandations cliniques, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, [Interactions médicament-médicament](#).

Tableau 9. Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques de la RPV en présence de médicaments administrés en concomitance

Médicament administré en concomitance		RPV Dose (mg)/ Fréquence	N	Ratio moyen de RPV Paramètres pharmacocinétiques avec/sans médicament administré en concomitance (IC à 90 %); aucun effet = 1,00		
Médicament	Dose (mg)/ Fréquence			C _{max}	ASC	C _{min}
Acétaminophène	500/dose unique	150/une fois par jour ^a	16	1,09 (1,01, 1,18)	1,16 (1,10, 1,22)	1,26 (1,16, 1,38)
Atorvastatine	40/une fois par jour	150/une fois par jour ^a	16	0,91 (0,79, 1,06)	0,90 (0,81, 0,99)	0,90 (0,84, 0,96)
Chlorzoxazone	500/dose unique pris 2 heures après RPV	150/une fois par jour ^a	16	1,17 (1,08, 1,27)	1,25 (1,16, 1,35)	1,18 (1,09, 1,28)
Éthinyl estradiol/ Noréthindrone	0,035/une fois par jour/ 1 mg une fois par jour	25/une fois par jour	15	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b
Famotidine	40/dose unique pris 12 heures avant RPV	150/dose unique ^a	24	0,99 (0,84, 1,16)	0,91 (0,78, 1,07)	ND
Famotidine	40/dose unique pris 2 heures avant RPV	150/dose unique ^a	23	0,15 (0,12, 0,19)	0,24 (0,20, 0,28)	ND
Famotidine	40/dose unique pris 4 heures après RPV	150/dose unique ^a	24	1,21 (1,06, 1,39)	1,13 (1,01, 1,27)	ND

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Médicament administré en concomitance		RPV Dose (mg)/ Fréquence	N	Ratio moyen de RPV Paramètres pharmacocinétiques avec/sans médicament administré en concomitance (IC à 90 %); aucun effet = 1,00		
Médicament	Dose (mg)/ Fréquence			C _{max}	ASC	C _{min}
Kétoconazole	400/une fois par jour	150/une fois par jour ^a	15	1,30 (1,13, 1,48)	1,49 (1,31, 1,70)	1,76 (1,57, 1,97)
Méthadone	60-100/une fois par jour, dose individualisée	25/une fois par jour	12	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b
Lédipasvir/ Sofosbuvir	90/400/une fois par jour	25/une fois par jour ^c	42	0,97 (0,92, 1,02)	0,95 (0,91, 0,98)	0,93 (0,89, 0,97)
Oméprazole	20/une fois par jour	25/dose unique	15	0,30 (0,24, 0,38)	0,35 (0,28, 0,44)	ND
Rifabutine	300/une fois par jour	25/une fois par jour	18	0,69 (0,62, 0,76)	0,58 (0,52, 0,65)	0,52 (0,46, 0,59)
	300/une fois par jour	50/une fois par jour ^a	18	1,43 (1,30, 1,56) ^d	1,16 (1,06, 1,26) ^d	0,93 (0,85, 1,00) ^d
Rifampine	600/une fois par jour	150/une fois par jour ^a	16	0,31 (0,27, 0,36)	0,20 (0,18, 0,23)	0,11 (0,10, 0,13)
Siméprévir	25/une fois par jour	150 une fois par jour	23	1,04 (0,95, 1,30)	1,12 (1,05, 1,19)	1,25 (1,16, 1,35)
Sildénafil	50/dose unique	75/une fois par jour ^a	16	0,92 (0,85, 0,99)	0,98 (0,92, 1,05)	1,04 (0,98, 1,09)
Sofosbuvir/ velpatasvir	400/100 une fois par jour	25/une fois par jour ^e	24	0,93 (0,88, 0,98)	0,95 (0,90, 1,00)	0,96 (0,90, 1,03)
Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprèvir	400/100/100 + 100 voxilaprèvir/une fois par jour	25/une fois par jour ^c	30	0,79 (0,74, 0,84)	0,80 (0,76, 0,85)	0,82 (0,77, 0,87)

IC = intervalle de confiance; N = nombre maximum de sujets pour lesquels il y a des données; ND = non disponible; ↔ = aucun changement

a. Cette étude d'interaction a été réalisée avec une dose plus élevée que la dose recommandée pour Edurant (25 mg une fois par jour), évaluant l'effet maximal sur le médicament administré en concomitance.

b. Comparaison basée sur des contrôles historiques.

c. Étude menée sur ODEFSEY (FTC/RPV/TAF).

d. Comparativement à la RPV 25 mg une fois par jour prise seule.

e. Étude menée sur COMPLERA (FTC/RPV/TDF).

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

f. Étude menée en ajoutant 100 mg de voxilaprèvir afin d'atteindre les expositions au voxilaprèvir attendues chez les patients infectés par le VHC.

Tableau 10. Interactions médicamenteuses : Variation des paramètres pharmacocinétiques du TAF en présence du médicament administré en concomitance^a

Médicament administré en concomitance		TAF Dose (mg)/ Fréquence	N	Ratio moyen des paramètres pharmacocinétiques du TAF (IC à 90 %) ^b ; aucun effet = 1,00		
Médicament	Dose (mg)/ Fréquence			C _{max}	ASC	C _{min}
Cobicistat	150/une fois par jour	8/une fois par jour	12	2,83 (2,20, 3,65)	2,65 (2,29, 3,07)	ND
Éfavirenz ^c	600/une fois par jour	40/une fois par jour ^d	11	0,78 (0,58, 1,05)	0,86 (0,72, 1,02)	ND
Lédipasvir/ Sofosbuvir	90/400/une fois par jour	25/une fois par jour ^e	42	1,03 (0,94, 1,14)	1,32 (1,25, 1,40)	ND
Sertraline	50/dose unique	10/une fois par jour ^f	19	1,00 (0,86, 1,16)	0,96 (0,89, 1,03)	ND
Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprèvir	400/100/100 + 100 voxilaprèvir ^g /une fois par jour	25/une fois par jour ^e	30	1,32 (1,17, 1,48)	1,52 (1,43, 1,61)	ND

IC = intervalle de confiance; ND = non disponible.

a. Toutes les études sur les interactions ont été menées auprès de volontaires en bonne santé.

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

c. Un inducteur moyen de la P-gp et du CYP3A4.

d. Étude menée sur DESCOVY (FTC/TAF).

e. Étude menée sur ODEFSEY (FTC/RPV/TAF).

f. Étude menée sur GENVOYA (EVG/COBI/FTC/TAF).

g. Étude menée en ajoutant 100 mg de voxilaprèvir afin d'atteindre les expositions au voxilaprèvir attendues chez les patients infectés par le VHC.

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Tableau 11. Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance en présence de RPV

Médicament administré en concomitance		RPV Dose (mg)/ Fréquence	N	Ratio moyen du médicament administré en concomitance Paramètres pharmacocinétiques avec/sans EDURANT (IC à 90 %); aucun effet = 1,00		
Médicament	Dose (mg)/ Fréquence			C _{max}	ASC	C _{min}
Analgésiques						
Acétaminophène	500/dose unique	150/une fois par jour ^a	16	0,97 (0,86,1,10)	0,92 (0,85,0,99)	NA
Antifongiques						
Kétoconazole	400/une fois par jour	150/une fois par jour ^a	14	0,85 (0,80, 0,90)	0,76 (0,70, 0,82)	0,34 (0,25, 0,46)
Antihyperglycémiant						
Metformine	850/dose unique	25/une fois par jour	20	1,02 (0,95, 1,10)	0,97 (0,90, 1,06) ^c	ND
Antimycobactériens						
Rifampine	600/une fois par jour	150/une fois par jour ^a	16	1,02 (0,93, 1,12)	0,99 (0,92, 1,07)	ND
25-désacétyl-rifampine			16	1,00 (0,87, 1,15)	0,91 (0,77, 1,07)	ND
Myorelaxants à action centrale						
Chlorzoxazone	500/dose unique pris 2 heures après RPV	150/une fois par jour ^a	16	0,98 (0,85, 1,13)	1,03 (0,95, 1,13)	ND
Glucosides cardiotoniques						
Digoxine	0,5/dose unique	25/une fois par jour	22	1,06 (0,97, 1,17)	0,98 (0,93, 1,04) ^b	ND
Antiviraux contre le VHC						
Lédipasvir	90/400/une fois par jour	25/une fois par jour	41	1,01 (0,97, 1,05)	1,02 (0,97, 1,06)	1,02 (0,98, 1,07)
Sofosbuvir				0,96 (0,89, 1,04)	1,05 (1,01, 1,09)	ND
GS-331007 ^d				1,08 (1,05, 1,11)	1,08 (1,06, 1,10)	1,10 (1,07, 1,12)
Sofosbuvir	400/100/une fois par jour	25/une fois par jour ^e	24	1,09 (0,95, 1,25)	1,16 (1,10, 1,24)	ND
GS-331007 ^d				0,96 (0,90, 1,01)	1,04 (1,00, 1,07)	1,12 (1,07, 1,17)

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Médicament administré en concomitance		RPV Dose (mg)/ Fréquence	N	Ratio moyen du médicament administré en concomitance Paramètres pharmacocinétiques avec/sans EDURANT (IC à 90 %); aucun effet = 1,00		
Médicament	Dose (mg)/ Fréquence			C _{max}	ASC	C _{min}
Velpatasvir				0,96 (0,85, 1,10)	0,99 (0,88, 1,11)	1,02 (0,91, 1,15)
Sofosbuvir	400/100/une fois par jour	25/une fois par jour	30	0,95 (0,86, 1,05)	1,01 (0,97, 1,06)	ND
GS-331007 ^d				1,02 (0,98, 1,06)	1,04 (1,01, 1,06)	ND
Velpatasvir				1,05 (0,96, 1,16)	1,01 (0,94, 1,07)	1,01 (0,95, 1,09)
Voxilaprévir				0,96 (0,84, 1,11)	0,94 (0,84, 1,05)	1,02 (0,92, 1,12)
Siméprévir	150/une fois par jour	25/une fois par jour	21	1,10 (0,97, 1,26)	1,06 (0,94, 1,19)	0,96 (0,83, 1,11)
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase						
Atorvastatine	40/une fois par jour	150/une fois par jour ^a	16	1,35 (1,08, 1,68)	1,04 (0,97, 1,12)	0,85 (0,69, 1,03)
2-hydroxy- atorvastatine			16	1,58 (1,33, 1,87)	1,39 (1,29, 1,50)	1,32 (1,10, 1,58)
4-hydroxy- atorvastatine			16	1,28 (1,15, 1,43)	1,23 (1,13, 1,33)	ND
Contraceptifs oraux						
Éthinyl estradiol	0,035/une fois par jour	25/une fois par jour	17	1,17 (1,06, 1,30)	1,14 (1,10, 1,19)	1,09 (1,03, 1,16)
Noréthindrone	1/une fois par jour		17	0,94 (0,83, 1,06)	0,89 (0,84, 0,94)	0,99 (0,90, 1,08)
Agonistes des opiacés						
R (-) méthadone	60-100/une fois par jour, dose individualisée	25/une fois par jour	13	0,86 (0,78, 0,95)	0,84 (0,74, 0,95)	0,78 (0,67, 0,91)
S (+) méthadone			13	0,87 (0,78, 0,97)	0,84 (0,74, 0,96)	0,79 (0,67, 0,92)
Inhibiteurs de la pompe à protons						
Oméprazole	20/une fois par jour	150/une fois par jour ^a	15	0,86 (0,68, 1,09)	0,86 (0,76, 1,03)	ND

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Médicament administré en concomitance		RPV Dose (mg)/ Fréquence	N	Ratio moyen du médicament administré en concomitance Paramètres pharmacocinétiques avec/sans EDURANT (IC à 90 %); aucun effet = 1,00		
Médicament	Dose (mg)/ Fréquence			C _{max}	ASC	C _{min}
Vasodilatateurs						
Sildénafil	50/dose unique	75/une fois par jour ^a	16	0,93 (0,80, 1,08)	0,97 (0,87, 1,08)	ND
N-desméthyl-sildénafil			16	0,90 (0,80, 1,02)	0,92 (0,85, 0,99) ^b	ND

IC = intervalle de confiance; N = nombre maximum de sujets pour lesquels il y a des données; ND = non disponible

a. Cette étude d'interaction a été réalisée avec une dose plus élevée que la dose recommandée pour Edurant (25 mg une fois par jour), évaluant l'effet maximal sur le médicament administré en concomitance.

b. ASC_(0-dernier)

c. N (nombre maximum de sujets pour lesquels il y a des données pour l'ASC_(0-∞)) = 15

d. Principal métabolite nucléosidique en circulation du sofosbuvir.

e. Étude menée sur COMPLERA (FTC/RPV/TDF).

f. Étude menée en ajoutant 100 mg de voxilaprèvir afin d'atteindre les expositions au voxilaprèvir attendues chez les patients infectés par le VHC.

Tableau 12. Interactions médicamenteuses : Variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance en présence de TAF^a

Médicament administré en concomitance		TAF Dose (mg)/ Fréquence	N	Ratio moyen des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance (IC à 90 %) ^b ; aucun effet = 1,00		
Médicament	Dose (mg)/ Fréquence			C _{max}	ASC	C _{min}
Benzodiazépines						
Midazolam ^b	2,5/dose unique, par voie orale	25/une fois par jour	18	1,02 (0,92, 1,13)	1,13 (1,04, 1,23)	ND
	1/dose unique, IV			0,99 (0,89, 1,11)	1,08 (1,04, 1,13)	ND
Antiviraux contre le VHC						
Lédipasvir	90/400/une fois par jour	25/une fois par jour ^c	41	1,01 (0,97, 1,05)	1,02 (0,97, 1,06)	1,02 (0,98, 1,07)
Sofosbuvir				0,96 (0,89, 1,04)	1,05 (1,01, 1,09)	ND
GS-331007 ^d				1,08 (1,05, 1,11)	1,08 (1,06, 1,10)	1,10 (1,07, 1,12)
Sofosbuvir	400 /100 /100 + 100/une fois par jour	25/une fois par jour ^c	30	0,95 (0,86, 1,05)	1,01 (0,97, 1,06)	ND

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Médicament administré en concomitance		TAF Dose (mg)/ Fréquence	N	Ratio moyen des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance (IC à 90 %) ^b ; aucun effet = 1,00		
Médicament	Dose (mg)/ Fréquence			C _{max}	ASC	C _{min}
GS-331007 ^d			1,02 (0,98, 1,06)	1,04 (1,01, 1,06)	ND	
Velpatasvir			1,05 (0,96, 1,16)	1,01 (0,94, 1,07)	1,01 (0,95, 1,09)	
Voxilaprèvir			0,96 (0,84, 1,11)	0,94 (0,84, 1,05)	1,02 (0,92, 1,12)	
Contraceptifs oraux						
Norelgestromine	norgestimate 0,180/ 0,215/0,250/une fois par jour/éthinyll estradiol 0,025 une fois par jour	25/une fois par jour ^e	15	1,17 (1,07, 1,26)	1,12 (1,07, 1,17)	1,16 (1,08, 1,24)
Norgestrel				1,10 (1,02, 1,18)	1,09 (1,01, 1,18)	1,11 (1,03, 1,20)
Éthinyl estradiol				1,22 (1,15, 1,29)	1,11 (1,07, 1,16)	1,02 (0,92, 1,12)

ND = non disponible; IV = par intraveineuse

a. Toutes les études sur les interactions ont été menées auprès de volontaires en bonne santé.

b. Un substrat sensible du CYP3A4.

c. Étude menée sur ODEFSEY (FTC/RPV/TAF).

d. Principal métabolite nucléosidique en circulation du sofosbuvir.

e. Étude menée sur DESCOVY (FTC/TAF).

f. Étude menée en ajoutant 100 mg de voxilaprèvir afin d'atteindre les expositions au voxilaprèvir attendues chez les patients infectés par le VHC.

9.2. Interactions médicament-aliment

Les interactions de ODEFSEY avec les aliments n'ont pas été établies.

Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse peuvent inhiber l'activité enzymatique du CYP3A et doivent être évités pendant le traitement avec ODEFSEY.

Effet des aliments sur l'absorption

Il est recommandé de prendre ODEFSEY avec un repas (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

9.3. Interactions médicament-herbe médicinale

L'administration concomitante de millepertuis (*Hypericum perforatum*), un puissant inducteur du CYP3A, peut considérablement diminuer les concentrations plasmatiques de RPV et de TAF, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance.

L'administration concomitante de ODEFSEY et de millepertuis est contre-indiquée.

9.4. Effets du médicament sur les essais de laboratoire

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

10. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1. Mode d'action

ODEFSEY est une association à dose fixe de médicaments antirétroviraux (FTC, RPV et TAF) dans un seul comprimé (voir **MICROBIOLOGIE**, **Activité antivirale**).

Emtricitabine

L'emtricitabine, un analogue nucléosidique de synthèse de la cytidine, est phosphorylée par les enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine 5'-triphosphate.

L'emtricitabine 5'-triphosphate inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1 en faisant concurrence avec le substrat naturel désoxycytidine-5'-triphosphate et en étant incorporée dans l'ADN viral naissant; ce qui se traduit par une terminaison de chaîne.

L'activité de l'emtricitabine est spécifique au virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) et au virus de l'hépatite B.

L'emtricitabine-triphosphate est un faible inhibiteur des ADN polymérases des mammifères, qui comprennent l'ADN polymérase mitochondriale γ ; on n'a constaté aucun signe de toxicité pour les mitochondries *in vitro* et *in vivo*.

Rilpivirine

La rilpivirine est un diarylpyrimidine inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH-1. L'activité de la RPV est médiée par l'inhibition non compétitive de la transcriptase inverse du VIH-1. La RPV n'inhibe pas les polymérases cellulaires α , β , et la polymérase mitochondriale de l'ADN humain γ .

Ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide est un promédicament du phosphonamidate du ténofovir (analogue du 2'-désoxyadénosine monophosphate) et diffère du TDF, qui est un autre promédicament du ténofovir. Le ténofovir alafénamide est perméable dans les cellules; en raison de sa stabilité plasmatique accrue et de son activation intracellulaire par hydrolyse de la cathepsine A, le TAF est plus efficace (plus de 4 fois à des doses cliniques) que le TDF pour charger le ténofovir dans les cellules mononuclées de sang périphérique (PBMC), y compris les lymphocytes et autres cellules cibles du VIH, et dans les macrophages. Le ténofovir intracellulaire se transforme ensuite par phosphorylation en un métabolite pharmacologiquement actif, le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe la réplication du VIH par incorporation dans l'ADN viral par la transcriptase inverse du VIH, qui entraîne une terminaison de la chaîne de l'ADN.

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

L'activité du ténofovir est spécifique au virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2). Le ténofovir alafénamide a affiché en culture cellulaire une activité antivirale contre tous les groupes du VIH-1. Des études *in vitro* ont démontré que le FTC et le ténofovir peuvent être complètement phosphorylés lorsqu'ils sont combinés dans des cellules. Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des ADN polymérases des mammifères, y compris de l'ADN polymérase mitochondriale γ . Dans l'étude *in vitro*, le TAF n'a pas affecté significativement l'ADN mitochondrial dans les cellules HepG2.

10.2. Pharmacodynamique

Effets sur l'électrocardiogramme

L'effet de la RPV sur l'intervalle QTc de l'ECG a été évalué dans deux études de phase I chez des volontaires adultes en bonne santé. La rilpivirine à la dose thérapeutique recommandée de 25 mg q.d. a été examinée dans une étude croisée à trois voies à double insu et à double placebo avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo et un agent actif chez des volontaires adultes en bonne santé (N = 60, 35M/25F), avec 13 enregistrements ECG pendant 24 heures le jour 11 du traitement (état stable). La rilpivirine à la dose de 25 mg q.d. n'était pas associée à un effet statistiquement significatif ou cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. La rilpivirine à des doses de 75 mg q.d. et de 300 mg q.d. a été étudiée dans une étude croisée à trois voies à double insu et à double placebo avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo et un agent actif chez des adultes volontaires en bonne santé (N = 41, 22F/19M), avec 13 enregistrements ECG pendant 24 heures le jour 1 et le jour 11 du traitement. Au jour 11 du traitement (état stable), la prolongation de la moyenne maximale de l'intervalle QTc (corrige par rapport aux valeurs de base et en fonction du placebo) était de 10,7 (IC 90 % 6,1, 15,3) ms pour le groupe dont le traitement était de 75 mg q.d. et de 23,3 (IC 90 % 18,0, 28,7) ms 4 h 30 après l'administration pour le groupe dont le traitement était de 300 mg q.d.

Pour les effets de l'intervalle QTc dans le cadre d'un traitement à long terme au sein de la population cible de patients, voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats de l'électrocardiogramme**. Voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**, et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments prolongeant l'intervalle QT**.

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

10.3. Pharmacocinétique

Études de biodisponibilité comparative

Les biodisponibilités du FTC et du TAF étaient comparables lors d'une comparaison de ODEFSEY 200/25/25 mg à GENVOYA (comprimé à combinaison à dose fixe de EVG/COBI/FTC/TAF [150/150/200/10 mg] FDC) après l'administration d'une dose unique à des sujets en bonne santé dans les conditions d'un repas à teneur moyenne en matières grasses (N = 95) [voir [ESSAIS CLINIQUES, Étude essentielle de biodisponibilité comparative](#)].

La biodisponibilité de la RPV était comparable lors d'une comparaison de ODEFSEY 200/25/25 mg à Edurant (RPV) 25 mg après l'administration d'une dose unique à des sujets en bonne santé dans les conditions d'un repas à teneur moyenne en matières grasses (N = 95) [voir [ESSAIS CLINIQUES, Étude essentielle de biodisponibilité comparative](#)].

Absorption et biodisponibilité

Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose multiple de FTC, de RPV et de TAF et du ténofovir (son métabolite) sont fournis au [tableau 13](#). Après une administration par la bouche à des patients adultes, les concentrations plasmatiques maximales ont été observées 3 heures après l'administration de la dose pour le FTC et 1 heure après l'administration de la dose pour le TAF. L'exposition à la RPV était généralement plus faible chez les patients infectés par le VIH-1 que chez les sujets en bonne santé. Après administration orale, le C_{max} de la RPV est atteint dans les 4-5 heures. La biodisponibilité absolue du FTC, de la RPV et du TAF est inconnue.

Tableau 13. Paramètres pharmacocinétiques d'une dose multiple de FTC, de RPV et de TAF et de son métabolite (ténofovir) après une administration par la bouche avec des aliments à des adultes infectés par le VIH

Paramètre	Emtricitabine ^a Moyenne (% de CV)	Rilpivirine ^b Moyenne (% de CV)	Ténofovir alafénamide ^c Moyenne (% de CV)	Ténofovir ^{d,e} Moyenne (% de CV)
C _{max} (microgramme/mL)	2,1 (20,2)	N.D.	0,16 (51,1)	0,02 (26,1)
ASC _{tau} (microgramme•heure/mL)	11,7 (16,6)	2,2 (38,1)	0,21 (71,8)	0,29 (27,4)
C _{résiduelle} (microgramme/mL)	0,10 (46,7)	0,08 (44,3)	S.O.	0,01 (28,5)

CV = coefficient de variation; S.O. = sans objet; N.D. = non déterminée

a. D'une analyse pharmacocinétique intensive dans l'étude 102, N = 19

b. D'une analyse pharmacocinétique de la population dans les études C209 et C215, effectuée auprès d'adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités auparavant et ayant reçu la RPV, N = 679.

c. D'une analyse pharmacocinétique de la population dans les études 104 et 111, effectuée avec EVG+COB+FTC+TAF, N = 539.

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

d. D'une analyse pharmacocinétique de la population dans les études 104 et 111, effectuée avec EVG+COB+FTC+TAF, N = 841.

e. Au cours des études 104 et 111, une dose orale de 10 mg de TAF dans GENVOYA a entraîné des concentrations plasmatiques de ténofovir inférieures de plus de 90 % par rapport à une dose orale de 300 mg de TDF dans STRIBILD.

Effet des aliments sur l'absorption

Par rapport à l'administration à jeun, l'administration de ODEFSEY avec un repas à teneur moyenne (~600 kcal, 27 % de matières grasses) ou riche en matières grasses (~800 à 1 000 kcal, 50 % de matières grasses) a diminué l'exposition systémique au FTC (ASC) de 9 % et 12 %, respectivement, et a diminué la C_{max} de 24 % et 26 %, respectivement. Le T_{max} moyen a été retardé de 1 heure lors de l'administration de ODEFSEY avec un repas. La diminution de l'exposition systémique au FTC lorsque ODEFSEY est administré avec un repas n'est pas considérée comme significative.

Par rapport à l'administration à jeun, l'administration de ODEFSEY avec un repas à teneur moyenne (~600 kcal, 27 % de matières grasses) ou riche en matières grasses (~800 à 1 000 kcal, 50 % de matières grasses) a augmenté l'exposition systémique à la RPV (ASC) de 19 % et 82 %, respectivement, et a augmenté la C_{max} de 42 % et 111 %, respectivement. Le T_{max} moyen a été retardé de 1 heure lors de l'administration avec un repas.

Par rapport à l'administration à jeun, l'administration de ODEFSEY avec un repas à teneur moyenne (~600 kcal, 27 % de matières grasses) ou riche en matières grasses (~800 à 1 000 kcal, 50 % de matières grasses) a augmenté l'exposition systémique au TAF (ASC) de 45 % et 53 %, respectivement. Les valeurs de C_{max} n'étaient pas comparables dans les conditions d'administration à jeun et avec un repas, et le T_{max} moyen a été retardé d'environ 1 heure lors de l'administration avec un repas.

En conséquence de la diminution de l'exposition systémique (ASC) et de la C_{max} de RPV lors de l'administration de ODEFSEY à jeun, il est recommandé de prendre ODEFSEY avec un repas afin d'obtenir une absorption optimale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Distribution

Emtricitabine

La liaison *in vitro* du FTC aux protéines plasmatiques humaines est < 4 % et est indépendante de la concentration sur la fourchette de 0,02 à 200 µg/mL. À la concentration plasmatique maximale, le rapport moyen de la concentration du médicament dans le plasma et dans le sang était de ~ 1,0 et le rapport moyen de la concentration du médicament dans le sperme et dans le plasma était de ~ 4,0.

Rilpivirine

La rilpivirine est liée aux protéines plasmatiques à environ 99,7 % *in vitro* et principalement à l'albumine. La distribution de RPV dans des compartiments autres que

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

le plasma (p. ex., liquide céphalorachidien, sécrétions du tractus génital) n'a pas été évaluée chez les êtres humains.

Ténofovir alafénamide

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

Des études de distribution chez le chien ont démontré une radioactivité [¹⁴C] supérieure de 5,7 à 15 fois dans les tissus lymphoïdes (iliaque, axillaire, ganglions inguinaux et mésentériques, et rate) 24 heures après l'administration d'une dose équivalente de [¹⁴C]-TAF par rapport au [¹⁴C]-TDF.

Métabolisme

Emtricitabine

L'emtricitabine n'est pas métabolisée de manière significative.

Les études *in vitro* indiquent que le FTC n'est pas un inhibiteur des enzymes CYP450 humaines. Après l'administration de [¹⁴C]-FTC, une récupération complète de la dose de FTC a été obtenue dans l'urine (~86 %) et dans les selles (~14 %). Treize pour cent de la dose a été récupérée dans l'urine sous la forme de trois métabolites putatifs. La biotransformation du FTC inclut l'oxydation de la fraction thiol pour former les diastéréo-isomères 3'-sulfoxyde (~9 % de la dose) et la conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (~4 % de la dose). Aucun autre métabolite n'a pu être identifié.

Rilpivirine

Les expériences *in vitro* indiquent que la RPV subit principalement un métabolisme oxydatif par le système cytochrome P450 (CYP) 3A.

Ténofovir alafénamide

Le métabolisme est une voie d'élimination majeure du ténofovir alafénamide chez l'homme, représentant > 80 % de la dose administrée par voie orale. Les études *in vitro* ont montré que le TAF est métabolisé en ténofovir (principal métabolite) par la cathepsine A dans les cellules mononuclées de sang périphérique (PBMC) [y compris les lymphocytes et les autres cellules cibles du VIH] et les macrophages, et par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes. Le ténofovir alafénamide est un substrat du P-gp et des protéines de transport de la BCRP; il est très peu métabolisé par le CYP3A4. L'exposition au TAF est restée identique à la suite de l'administration concomitante d'EFV, un inducteur modéré du CYP3A.

In vivo, le TAF est hydrolysé dans les cellules et forme le ténofovir (principal métabolite), qui se transforme ensuite par phosphorylation en un métabolite actif appelé

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

ténofovir diphosphate. Au cours des études cliniques chez les humains, une dose orale de 10 mg de TAF a entraîné des concentrations de ténofovir diphosphate > 4 fois supérieures dans les cellules PBMC et des concentrations de ténofovir > 90 % inférieures dans le plasma par rapport à une dose orale de 300 mg de TDF.

In vitro, le TAF n'est pas un inhibiteur des enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6. Le TAF n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP3A *in vivo*.

Excrétion

Emtricitabine

La demi-vie plasmatique du FTC est d'environ 10 heures. Après l'administration d'une dose de FTC, la demi-vie intracellulaire moyenne stable du FTC 5'-triphosphate (la fraction du médicament actif) dans les cellules PBMC était de 39 heures. L'emtricitabine est principalement excrétée dans l'urine, par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active.

Rilpivirine

La demi-vie d'élimination terminale de la RPV est d'environ 45 heures. Après l'administration d'une dose orale unique de [¹⁴C]-rilpivirine, en moyenne 85 % et 6,1 % de la radioactivité a pu être récupérée dans les selles et l'urine, respectivement. Dans les selles, la rilpivirine inchangée représentait en moyenne 25 % de la dose administrée. Dans l'urine, seules des traces de RPV inchangée (moins de 1 % de la dose) ont été détectées.

Ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide est éliminé après avoir été métabolisé en ténofovir. Le ténofovir est éliminé de l'organisme dans les selles et dans l'urine, par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. La demi-vie plasmatique médiane respective du ténofovir alafénamide et du ténofovir est de 0,51 heure et de 32,37 heures. L'excrétion rénale du ténofovir alafénamide sous forme inchangée est une voie d'élimination mineure; moins de 1 % de la dose est excrétée dans l'urine. La demi-vie du ténofovir diphosphate, métabolite pharmacologiquement actif, est de 150 à 180 heures dans les cellules PBMC.

Linéarité/Non-linéarité

Emtricitabine

La pharmacocinétique de doses multiples du FTC est proportionnelle à la dose sur une fourchette de doses se situant entre 25 mg et 200 mg.

Ténofovir alafénamide

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

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

Populations et situations particulières

Pédiatrie (< 18 ans) :

ODEFSEY n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques âgés de < 18 ans.

Gériatrie (≥ 65 ans)

Les essais cliniques de la RPV ne comptaient pas assez de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si ces personnes ont une réaction différente par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans. L'analyse pharmacocinétique de la population chez les patients infectés par le VIH dans les essais de phases II et III sur FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe a montré que dans la tranche d'âge de 12 à 82 ans, l'âge n'a aucun effet cliniquement significatif sur les expositions au TAF. ODEFSEY doit être utilisé avec prudence pour ce groupe de la population.

Race

Emtricitabine

On n'a relevé aucune différence pharmacocinétique liée à la race à la suite de l'administration de FTC.

Rilpivirine et ténofovir alafénamide

L'analyse de la population sur la pharmacocinétique de la rilpivirine parmi des patients infectés par le VIH-1 a indiqué que la race n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à la RPV ou au TAF.

Sexe

On n'a observé aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative entre les hommes et les femmes en ce qui concerne le FTC, la RPV et le TAF.

Insuffisance hépatique

Emtricitabine

On n'a pas étudié la pharmacocinétique du FTC chez les patients atteints d'insuffisance hépatique; toutefois, le FTC est peu métabolisé par les enzymes hépatiques, de sorte que l'incidence de l'insuffisance hépatique devrait être limitée.

Rilpivirine

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

La RPV est principalement métabolisée et éliminée par le foie. Dans une étude comparant 8 patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) à 8 témoins appariés et comparant 8 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) à 8 témoins appariés, l'exposition à des doses multiples de RPV a été supérieure de 47 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et supérieure de 5 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Aucune modification de la dose de RPV n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. La RPV n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

Ténofovir alafénamide

On n'a pas observé de changements cliniquement pertinents de la pharmacocinétique du TAF ou du ténofovir, son métabolite, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave; aucune modification posologique du TAF n'est donc nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Emtricitabine

Le FTC est principalement éliminé par excrétion rénale, et l'exposition au FTC diminue chez les patients qui présentent une insuffisance rénale.

Rilpivirine

Une analyse pharmacocinétique de la population a indiqué que l'exposition à la RPV était semblable chez les sujets infectés par le VIH-1 et présentant une insuffisance rénale légère et chez les sujets infectés par le VIH-1 et présentant une fonction rénale normale. Les renseignements concernant la pharmacocinétique de la RPV chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave ou une maladie rénale en phase terminale sont limités ou inexistants, et les concentrations de RPV peuvent augmenter en raison de l'altération de l'absorption du médicament, de la distribution et du métabolisme découlant du dysfonctionnement des reins. Les effets potentiels ne devraient pas être pertinents sur le plan clinique pour les patients infectés par le VIH-1 et présentant une insuffisance rénale modérée, et aucune modification de la dose n'est requise pour ces patients. La RPV devrait être utilisée avec prudence et avec une surveillance accrue des effets indésirables chez les patients qui présentent une insuffisance rénale grave ou une maladie du rein en phase terminale. Comme la RPV est fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'elle soit éliminée de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Ténofovir alafénamide

On n'a observé aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative en ce qui concerne le TAF ou le ténofovir entre les patients en bonne santé et les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine estimée inférieure à 30 mL/min) dans des études portant sur le TAF. Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique sur le TAF chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 mL/min.

Co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C

On n'a pas entièrement évalué la pharmacocinétique du FTC et du TAF chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. L'analyse pharmacocinétique de la population a indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à la RPV.

Grossesse et post-partum

L'exposition à la RPV totale après la prise de RPV à raison de 25 mg une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral était plus faible pendant la grossesse (et similaire au cours des 2^e et 3^e trimestres) que durant le post-partum (voir le Tableau 14). La diminution des paramètres pharmacocinétiques de la RPV non liée (c.-à-d. active) observée pendant la grossesse par rapport au post-partum, a été moins prononcée que dans le cas de la RPV totale.

Chez les femmes recevant de la RPV à raison de 25 mg une fois par jour pendant le 2^e trimestre de grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la C_{max} , de l' $ASC_{24\ h}$ et de la C_{min} pour la RPV totale étaient, respectivement, de 21 %, de 29 % et de 35 % inférieures aux valeurs mesurées pendant le post-partum; au cours du 3^e trimestre de grossesse, les valeurs de la C_{max} , de l' $ASC_{24\ h}$ et de la C_{min} étaient, respectivement, de 20 %, de 31 % et de 42 % inférieures aux valeurs mesurées pendant le post-partum.

Tableau 14. Données pharmacocinétiques pour la RPV totale après l'administration de RPV à raison de 25 mg une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, durant les 2e et 3e trimestres de la grossesse et durant le post-partum

Paramètres pharmacocinétiques de la RPV totale (moyenne ± écart type, t_{max} : médiane [fourchette])	Post-partum (6 à 12 semaines) (n = 11)	2^e trimestre de grossesse (n = 15)	3^e trimestre de grossesse (n = 13)
C_{min} , ng/mL	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

C _{max} , ng/mL	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 47,5
t _{max} , h	4,00 (2,03 à 25,08)	4,00 (1,00 à 9,00)	4,00 (2,00 à 24,93)
ASC _{24 h} , ng.h/mL	2 714 ± 1 535	1 792 ± 711	1 762 ± 662

11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

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

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

ODEFSEY est un régime posologique constitué d'un seul comprimé de FTC, de RPV et d'hémifumarate de TAF. L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de synthèse de la cytidine. La rilpivirine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Le ténofovir alafénamide, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), est un promédicament du ténofovir converti *in vivo* en ténofovir, et un analogue nucléosidique acyclique du phosphanate (nucléotide) de l'adénosine 5'-monophosphate.

Les comprimés de ODEFSEY doivent être administrés par voie orale. Chaque comprimé contient 200 mg de FTC, 25 mg de RPV (sous forme de 27,5 mg de chlorhydrate de RPV), et 25 mg de TAF (sous forme de 28,0 mg d'hémifumarate de TAF).

Les comprimés contiennent également les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 20 et povidone. Les comprimés sont enrobés d'une pellicule contenant de l'alcool polyvinylique, du dioxyde de titane, du macrogol/polyéthylèneglycol, du talc et de l'oxyde de fer noir.

Emtricitabine

Substance pharmaceutique

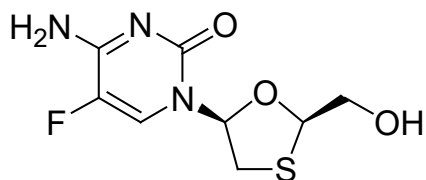
Nom commun : emtricitabine (USAN)

Nom chimique : 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine

Formule empirique : C₈H₁₀FN₃O₃S

Masse moléculaire : 247,24

Formule développée :



Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Propriétés physicochimiques :

Description : Le FTC est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé.

Solubilité : La solubilité est d'environ 112 mg/mL dans l'eau à 25 °C. Le coefficient de partage (log P) est de -0,43 et le pKa est de 2,65.

Rilpivirine

Substance pharmaceutique

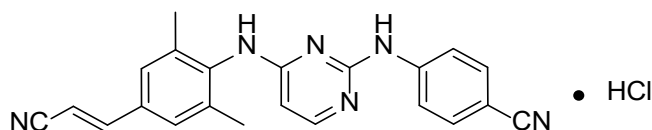
Nom commun : chlorhydrate rilpivirine (DCI)

Nom chimique : 4 - [[4 - [[4 - [(E)-2-cyanoéthényl] -2,6-diméthylphényl] amino] -2 - pyrimidinyl] amino] monochlorhydrate benzonitrile

Formule empirique : C₂₂H₁₈N₆•HCl

Masse moléculaire : 402,88

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le chlorhydrate de RPV est une poudre blanche à presque blanche.

Solubilité : Le chlorhydrate de RPV est pratiquement insoluble dans de l'eau sur une large plage de pH. La solubilité est d'environ 0,01 mg/mL dans de l'eau à 25 °C.

Constante de dissociation : Le pKa est de 5,6 (fraction pyrimidine).

Coefficient de partage : Le log P est 4,86.

Ténofovir alafénamide

Substance pharmaceutique

Nom propre : Hémifumarate de ténofovir alafénamide
Fumarate de ténofovir alafénamide (USAN)

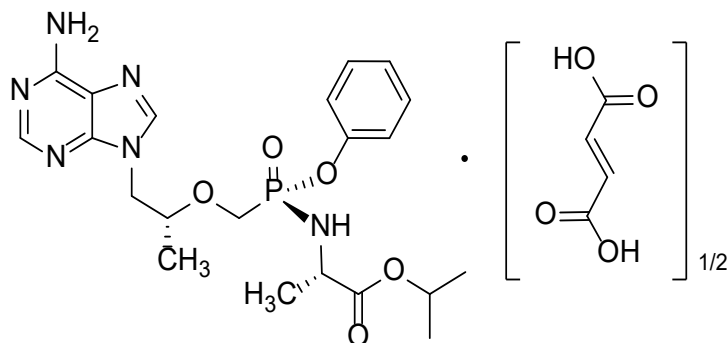
Nom chimique : Propan-2-yl N-[(S)-({[(2R)-1-(6-amino-9H-purine-9-yl)propan-2-yl]-oxy)méthyl](phénoxy)phosphoryl]-l-alaninate, (2E)-but-2-enedioate (2:1)

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)
* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide
Monographie de produit

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

Poids moléculaire : 534,50

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

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

14. ESSAIS CLINIQUES

Aucune donnée n'est disponible provenant d'essais cliniques de ODEFSEY chez des patients infectés par le VIH-1. L'efficacité clinique de ODEFSEY est fondée sur des études de FTC+TAF administrés avec EVG potentialisé par COBI en tant que combinaison à dose fixe (GENVOYA [EVG/COBI/FTC/TAF]), et des études de la RPV administrée avec TRUVADA (FTC+TDF) en tant que composants individuels ou combinaison à dose fixe COMPLERA (FTC/RPV/TDF) en utilisant les données de biodisponibilité comparative de volontaires en bonne santé.

Étude essentielle de biodisponibilité comparative

L'étude GS-US-366-1159 était une étude croisée de biodisponibilité comparative randomisée, ouverte, à dose unique, à six séquences, à trois voies dans les conditions d'un repas à teneur moyenne en gras (environ 600 calories et 27 % de matières grasses), menée auprès de 96 hommes et femmes volontaires en bonne santé, âgés de 19 à 45 ans. L'étude a évalué la biodisponibilité comparative du FTC, de la RPV et du TAF d'une combinaison à dose fixe de ODEFSEY (FTC/RPV/TAF) 200/25/25 mg par rapport à GENVOYA (EVG/COBI/FTC/TAF) 150/150/200/10 mg en comprimés à combinaison à dose fixe ou à Edurant (RPV) 25 mg en comprimés administrés à des

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

groupes de traitement séparés. Les résultats de biodisponibilité issus des données mesurées chez 95 sujets sont présentés dans les [tableaux 15, 16 et 17](#).

Les biodisponibilités du FTC et du TAF étaient comparables lors d'une comparaison de ODEFSEY 200/25/25 mg à GENVOYA (comprimé à combinaison à dose fixe de EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) après l'administration d'une dose unique à des sujets en bonne santé (N = 95) dans les conditions d'un repas à teneur moyenne en matières grasses. La biodisponibilité de la RPV était comparable lors d'une comparaison de ODEFSEY 200/25/25 mg à RPV 25 mg après l'administration d'une dose unique à des sujets en bonne santé (N = 95) dans les conditions d'un repas à teneur moyenne en matières grasses.

Tableau 15. Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative pour l'étude GS-US-366-1159

Emtricitabine (FTC) (1 x 200 mg) De données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test*	Référence†	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (h•ng/mL)	9112,9 9381,9 (21,7)	9879,2 10159,4 (21,5)	92,24	90,84 – 93,67
ASC _{inf} (h•ng/mL)	9316,6 9603,2 (21,6)	10086,0 10387,1 (21,5)	92,37	90,93 – 93,83
C _{max} (ng/mL)	1534,6 1608,6 (26,5)	1522,2 1583,8 (23,8)	100,81	97,52 – 104,21
T _{max} § (h)	2,00 (0,75 – 5,00)	2,00 (0,75 – 5,00)		
T _{1/2} § (h)	18,71 (3,45 – 68,76)	18,90 (5,93 – 67,33)		

* ODEFSEY (FTC/RPV/TAF) 200 mg/25 mg/25 mg en comprimés à combinaison à dose fixe (Gilead Sciences Canada, Inc.)

† GENVOYA (EVG/COBI/FTC/TAF) 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg en comprimés à combinaison à dose fixe (Gilead Sciences Canada, Inc.)

§ Exprimé sous forme de médiane [intervalle] seulement.

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Tableau 16. Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative pour l'étude GS-US-366-1159

Rilpivirine (RPV) (1 x 25 mg) De données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test*	Référence†	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (h•ng/mL)	2351,07 2420,9 (24,8)	2099,24 2177,6 (27,8)	112,00	107,37 – 116,83
ASC _{inf} (h•ng/mL)	3635,88 3840,3 (36,4)	3275,76 3518,5 (43,1)	110,99	106,29 – 115,91
C _{max} (ng/mL)	118,35 122,0 (25,6)	103,85 108,3 (28,6)	113,96	108,81 – 119,36
T _{max} § (h)	4,00 (2,00 – 6,02)	4,00 (3,00 – 6,00)		
T _{1/2} § (h)	51,30 (23,19 – 126,37)	51,99 (5,01 – 129,90)		

* ODEFSEY (FTC/RPV/TAF) 200 mg/25 mg/25 mg en comprimés à combinaison à dose fixe (Gilead Sciences Canada, Inc.)

† GENVOYA (EVG/COBI/FTC/TAF) 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg en comprimés à combinaison à dose fixe (Gilead Sciences Canada, Inc.)

§ Exprimé sous forme de médiane [intervalle] seulement.

Tableau 17. Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative pour l'étude GS-US-366-1159

Ténofovir alafénamide (TAF)				
(1 x 25 mg par rapport à 1 x 10 mg)**				
De données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test*	Référence†	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (h•ng/mL)	228,3 250,0 (43,4)	221,9 238,4 (36,5)	102,85	98,18 – 107,75
ASC _{inf} (h•ng/mL)	234,9 263,6 (42,0)	226,2 247,4 (36,1)	103,85	98,27 – 109,74
C _{max} (ng/mL)	178,0 198,0 (57,7)	176,6 191,5 (48,2)	100,78	91,63 – 110,85
T _{max} § (h)	1,50 (0,50 – 4,00)	1,50 (0,50 – 4,00)		
T _{1/2} § (h)	0,42 (0,29 – 0,91)	0,41 (0,31 – 0,87)		

* ODEFSEY (FTC/RPV/TAF) 200 mg/25 mg/25 mg en comprimés à combinaison à dose fixe (Gilead Sciences Canada, Inc.)

† GENVOYA (EVG/COBI/FTC/TAF) 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg en comprimés à combinaison à dose fixe (Gilead Sciences Canada, Inc.)

§ Exprimé sous forme de médiane [intervalle] seulement.

** La quantité de TAF dans le comprimé à combinaison à dose fixe de ODEFSEY (25 mg) est ajustée par rapport à celle du comprimé à combinaison à dose fixe de GENVOYA (10 mg), car le TAF est associé au cobicistat dans GENVOYA, augmentant l'exposition au TAF.

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

Régime posologique contenant de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide

Dans l'étude 104 et l'étude 111, les patients ont été répartis au hasard, selon un rapport 1:1, pour recevoir soit FTC+TAF (N = 866) une fois par jour ou FTC+TDF (N = 867) une fois par jour, les deux étant administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA et de STRIBILD, respectivement).

Pour consulter les caractéristiques démographiques et initiales des études 104 et 111, voir le Tableau 18.

Tableau 18. Caractéristiques démographiques et initiales regroupées des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral inscrits aux études 104 et 111

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC/TDF (sous forme de STRIBILD) (N = 867)
Caractéristiques démographiques		
Âge médian, ans (fourchette)	33 (de 18 à 74)	35 (de 18 à 76)
Sexe		
Masculin	733	740
Féminin	133	127
Race		
Amérindien/natif de l'Alaska	5	8
Blanche	485	498
Noire	223	213
Natif d'Hawaï/des autres îles du Pacifique	5	4
Asiatique	91	89
Autre	57	55
Caractéristiques initiales de la maladie		
Concentration plasmatique médiane initiale de l'ARN du VIH-1 (fourchette) log ₁₀ copies/mL	4,58 (2,57-6,89)	4,58 (1,28-6,98)
Pourcentage de patients dont la charge virale est de ≤ 100 000 copies/mL	77,4	77,5
Pourcentage de patients dont la charge virale est de > 100 000 à ≤ 400 000 copies/mL	17,0	17,8
Pourcentage de patients dont la charge virale est de > 400 000 copies/ml	5,7	4,7
Numération lymphocytaire CD4+ médiane initiale/μL (fourchette)	404 (0-1311)	406 (1-1360)
Pourcentage de patients dont la numération lymphocytaire CD4+ est ≤ 200 cellules/mm ³	13,0	13,5
Statut du VIH		
Asymptomatique	779	800
Infection par le VIH symptomatique	53	34
SIDA	31	29
Inconnu	3	4
DFGeCG (mL/min), médiane (Q1, Q3)	117,0 (99,6, 135,6)	113,9 (99,0, 133,6)
Protéinurie par analyse d'urine (bandelette réactive)		
Grade 0	778	780
Grade 1	80	67
Grade 2	8	18

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC/TDF (sous forme de STRIBILD) (N = 867)
Grade 3	0	1
-Manquant-	0	1

Régimes posologiques contenant de la rilpivirine

L'efficacité de la RPV par rapport à l'EFV administré en association avec FTC+TDF a été évaluée lors de deux études internationales de phase III, à double insu et à double placebo avec répartition aléatoire et contrôlée chez des patients infectés du VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral (N = 1 368).

Les études sont de conception identique, à l'exception du traitement de fond. Les patients ont été répartis au hasard, selon un rapport 1:1, pour recevoir soit RPV 25 mg (N = 686) une fois par jour ou EFV 600 mg (N = 682) une fois par jour, en plus du traitement de fond. Dans l'étude TMC278-C209 (N = 690), le traitement de fond était FTC/TDF. Dans l'étude TMC278-C215 (N = 678), le traitement de fond consistait en deux INTI : FTC/TDF (60 %, N = 406) ou lamivudine/zidovudine (30 %, N = 204) ou abacavir plus lamivudine (10 %, N = 68).

Les patients avec un ARN plasmatique du VIH-1 égal ou supérieur à 5 000 copies/mL, qui ont été testés pour la sensibilité aux I(t)NTI et pour l'absence de mutations associées à la résistance spécifiques aux INNTI, ont été inclus dans les essais.

Les caractéristiques démographiques des patients ayant reçu FTC+TDF lors des études C209 et C215 sont fournies dans le Tableau 19.

Tableau 19. Caractéristiques démographiques des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral dans les études C209 (ECHO) et C215 (THRIVE).

	Groupe de traitement RPV+ FTC/TDF (N = 550)	Groupe témoin EFV+TF^{1,2} (N = 546)
Caractéristiques démographiques		
Âge médian, ans (fourchette)	36,0 (18-78)	36,0 (19-69)
Sexe		
Masculin	429	431
Féminin	121	115
Race		
Blanche	348	334

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	Groupe de traitement RPV+ FTC/TDF (N = 550)	Groupe témoin EFV+TF^{1,2} (N = 546)
Noire	134	128
Asiatique	54	70
Autre	5	7
Manquant	9	7
Caractéristiques initiales de la maladie		
Pourcentage de patients dont la charge virale est ≤ 100 000 copies/mL	52,4	46,9
Pourcentage de patients dont la charge virale est > 100 000 copies/mL et ≤ 500 000 copies/mL	38,0	40,1
Pourcentage de patients dont la charge virale est > 500 000 copies/mL	9,6	13,0
Pourcentage de patients dont la numération lymphocytaire CD4+ est < 200 cellules/μL	33,0 ³	30,0

1. Pour l'étude C209, le traitement de fond était FTC/TDF

2. Pour l'étude C215, le traitement de fond consistait en deux INTI : FTC/TDF ou lamivudine/zidovudine ou abacavir plus lamivudine Seuls les résultats pour FTC/TDF sont illustrés ici.

3. Exclut un patient dont la numération lymphocytaire CD4+ est absente.

Patients infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique

Régime posologique contenant de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide

Dans l'étude 109, on a évalué l'efficacité et l'innocuité du passage à partir d'ATRIPLA (EFV/FTC/TDF), TRUVADA (FTC/TDF) en association avec l'atazanavir (potentialisé soit par le COBI, soit par le ritonavir), ou STRIBILD vers FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA) au cours d'une étude ouverte à répartition aléatoire portant sur des adultes infectés par le VIH-1 et présentant une suppression virologique (ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/mL) [N = 1436]. Les patients devaient présenter une suppression stable (ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/mL) sous traitement initial pendant au moins 6 mois et n'avoir aucune mutation de résistance au FTC, au TAF ou à l'EVG avant l'inscription à l'étude. Les patients ont été aléatoirement répartis dans une proportion de 2:1 et sont soit passés à FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe au début de l'étude (N = 959), ou ont soit continué de

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

prendre leur traitement antirétroviral initial (N = 477). Les aspects démographiques et les caractéristiques de base sont présentés dans le Tableau 20.

Les patients ont été stratifiés par traitement antérieur. Au moment de la sélection, 42 % des patients recevaient TRUVADA en association avec l'atazanavir (potentialisé soit par le COBI, soit par le ritonavir), 32 % des patients recevaient STRIBILD et 26 % des patients recevaient ATRIPLA.

Tableau 20. Caractéristiques démographiques et initiales des patients adultes infectés par le VIH-1 et présentant une suppression virologique dans l'étude 109

	Étude GS-US-292-0109	
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 959)	Traitement initial (N = 477)
Caractéristiques démographiques		
Âge médian, ans (fourchette)	41 (de 21 à 77)	40 (de 22 à 69)
Sexe		
Masculin	856	427
Féminin	103	50
Race		
Amérindien/natif de l'Alaska	5	2
Blanche	651	314
Noire	169	102
Natif d'Hawaï/des autres îles du Pacifique	6	1
Asiatique	59	35
Autre	67	22
Interdit	2	1
Traitement antérieur		
STB	306	153
ATR	251	125
ATV/potentialisé+TVD	402	199
Caractéristiques initiales de la maladie		
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	943	466
Numération lymphocytaire CD4+ (cellules/ μ L), médiane (Q1, Q3)	675 (520, 833)	662 (525, 831)
DFGeCG (mL/min), médiane (Q1, Q3)	105,7 (89,4, 126,0)	107,7 (88,7, 128,2)
Protéinurie par analyse d'urine (bandelette réactive)		
Grade 0	873	430
Grade 1	81	44
Grade 2	4	3
Grade 3	0	0
-Manquant-	1	0

STB : STRIBILD; ATR : ATRIPLA; ATZ : atazanavir; TVD : TRUVADA

Régimes posologiques contenant de la rilpivirine

L'innocuité et l'efficacité du passage d'un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir en association avec deux INTI vers COMPLERA (FTC/RPV/TDF) ont été évaluées dans le cadre d'une étude ouverte à répartition aléatoire auprès d'adultes infectés par le VIH-1 et présentant une suppression virologique (étude GS-US-264-0106). Les patients devaient suivre leur premier ou leur deuxième régime posologique d'antiviraux, sans antécédents d'échec virologique, ne présenter aucune résistance actuelle ou antérieure à l'un des trois composants de COMPLERA, et présenter une suppression stable (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) pendant au moins 6 mois avant la sélection. Les patients ont été aléatoirement répartis dans une proportion de 2:1 et sont soit passés à COMPLERA au début de l'étude (COMPLERA' N = 317), ou ont soit continué de prendre leur traitement antirétroviral initial pendant 24 semaines (maintien du traitement initial, MTI, N = 159), avant de passer à COMPLERA pendant 24 semaines supplémentaires (MTI passant à COMPLERA, N = 152).

Les caractéristiques démographiques des patients participant à l'étude GS-US-264-0106 sont présentées au Tableau 21.

Tableau 21. Caractéristiques démographiques et initiales des patients adultes infectés par le VIH-1 et présentant une suppression virologique dans l'étude GS-US--264-0106

	Étude GS-US-264-0106		
	Total (N = 476)	Groupe de traitement FTC/RPV/TDF (N = 317)	Maintien du traitement initial (N = 159)
Caractéristiques démographiques			
Âge médian, ans (fourchette)	42 (19-73)	42 (19-73)	43 (20-71)
Sexe			
Masculin	417	273	144
Féminin	59	44	15
Race			
Blanche	365	241	124
Noire	83	61	22
Autre	28	15	13
Traitement antérieur			
Régime posologique contenant du TDF	390	260	130
Régime posologique ne contenant pas de TDF	86	57	29

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	Étude GS-US-264-0106		
	Total (N = 476)	Groupe de traitement FTC/RPV/TDF (N = 317)	Maintien du traitement initial (N = 159)
Caractéristiques initiales de la maladie			
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	451	299	152
Numération lymphocytaire CD4+ (cellules/ μ L), médiane (Q1, Q3)	558 (409, 727)	554 (412, 713)	561 (401, 744)
DFGeCG (mL/min), médiane (Q1, Q3)	104,1 (89,8, 123,7)	104,2 (90,0, 123,2)	103,8 (88,9, 124,3)

La numération lymphocytaire CD4+ moyenne initiale était de 584 cellules par mm^3 (fourchette de 42 à 1 484). La répartition aléatoire a été stratifiée par l'utilisation de TDF et/ou de lopinavir/ritonavir dans le traitement de base.

Patients infectés par le VIH-1 et atteints d'insuffisance rénale

Régime posologique contenant de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide

Dans l'étude 112, on a évalué l'efficacité et l'innocuité de FTC+TAF dans une étude clinique ouverte au cours de laquelle 242 patients infectés par le VIH-1 et atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (DFGe par la méthode de Cockcroft-Gault entre 30 et 69 mL/minute) qui sont passés à FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA). Les patients avaient présenté une suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) pendant au moins 6 mois avant de changer de médicament.

Pour consulter les caractéristiques démographiques et initiales de l'étude 112, voir le Tableau 22.

Tableau 22. Caractéristiques démographiques et initiales des patients adultes infectés par le VIH-1, présentant une suppression virologique et atteints d'insuffisance rénale dans l'étude GS-US-292-0112

	Étude GS-US-292-0112	
	Cohorte 1 : Ayant reçu un TAR	
	Au début de l'étude DFGeCG < 50 mL/min (N = 80)	Au début de l'étude DFGeCG \geq 50 mL/min (N = 162)
Caractéristiques démographiques		
Âge médian, ans (fourchette)	59	58

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	Étude GS-US-292-0112	
	Cohorte 1 : Ayant reçu un TAR	
	Au début de l'étude DFGeCG < 50 mL/min (N = 80)	Au début de l'étude DFGeCG ≥ 50 mL/min (N = 162)
	(31-82)	(24-76)
Sexe		
Masculin	59	133
Féminin	21	29
Race		
Amérindien/natif de l'Alaska	1	0
Blanche	39	113
Noire	14	30
Natif d'Hawaï/des autres îles du Pacifique	0	2
Asiatique	23	11
Autre	3	4
Interdit	0	2
Caractéristiques initiales de la maladie		
Catégories de l'ARN du VIH-1 (copies/mL)		
< 50	78	158
De ≥ 50 à ≤ 100 000	2	4
De > 100 000 à ≤ 400 000	0	0
Numération lymphocytaire CD4+ (cellules/uL), médiane (Q1, Q3)	622 (449, 844)	635 (461, 797)
Statut du VIH		
Asymptomatique	46	134
Infection par le VIH symptomatique	18	10
SIDA	16	18
DFGeCG ^b (mL/min), médiane (Q1, Q3)	42,6 (37,7, 45,7)	60,3 (55,5, 65,0)
Protéinurie par analyse d'urine (bandelette réactive)		
Grade 0	45	118
Grade 1	23	33
Grade 2	12	11
Grade 3	0	0

14.2. Résultats des études

Patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement

Régime posologique contenant de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide

Dans les études 104 et 111, les patients ont été stratifiés en fonction de l'ARN du VIH-1 initial ($\leq 100\ 000$ copies/mL, $> 100\ 000$ copies/mL à $\leq 400\ 000$ copies/mL, ou $> 400\ 000$ copies/mL), par numération lymphocytaire CD4 (< 50 cellules/ μ L, de 50 à 199 cellules/ μ L ou ≥ 200 cellules/ μ L), et par région (États-Unis ou hors États-Unis).

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Les résultats du traitement dans les études 104 et 111 jusqu'aux semaines 48 et 96 sont présentés dans le [tableau 23](#).

Tableau 23. Résultats virologiques regroupés des études 104 et 111 aux semaines 48^a et 96^b

	Semaine 48		Semaine 96	
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC/TDF (sous forme de STRIBILD) (N = 867)	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC/TDF (sous forme de STRIBILD) (N = 867)
Succès virologique ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	92 %	90 %	87 %	85 %
Différence entre les traitements	2,0 % (IC à 95 % : -0,7 % à 4,7 %)		1,5 % (IC à 95 % : -1,8 % à 4,8 %)	
Échec virologique ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL ^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Aucune donnée virologique dans la fenêtre des semaines 48 et 96	4 %	6 %	9 %	11 %
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour cause d'EI ou de décès ^d	1 %	2 %	1 %	2 %
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour d'autres motifs, dernier ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL ^e	2 %	4 %	6 %	7 %
Données manquantes pendant la période, mais sous traitement par le médicament à l'étude	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Proportion (%) de patients dont l'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, par sous-groupe				
Âge				
< 50 ans	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	668/777 (86 %)	639/753 (85 %)
≥ 50 ans	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	100/114 (88 %)
Sexe				
Masculin	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	635/733 (87 %)	631/740 (85 %)
Féminin	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	115/133 (87 %)	108/127 (85 %)
Race				
Noire	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	173/223 (78 %)	168/213 (79 %)
Non noire	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	577/643 (90 %)	571/654 (87 %)
Charge virale initiale				
≤ 100 000 copies/mL	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	587/670 (88 %)	573/672 (85 %)
> 100 000 copies/mL	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	163/196 (83 %)	166/195 (85 %)

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	Semaine 48		Semaine 96	
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC/TDF (sous forme de STRIBILD) (N = 867)	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC/TDF (sous forme de STRIBILD) (N = 867)
Numération lymphocytaire CD4+ initiale				
< 200 cellules/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	97/117 (83 %)
≥ 200 cellules/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	657/753 (87 %)	642/750 (86 %)

- La semaine 48 se situait entre le jour 294 et le jour 377 (inclusivement).
- La semaine 96 se situait entre le jour 630 et le jour 713 (inclusivement).
- Comprend les patients qui présentaient ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 ou 96, les patients qui ont arrêté le traitement avant la fin de l'étude pour cause de manque ou de perte d'efficacité, ainsi que les patients qui ont abandonné l'étude pour des motifs autres qu'un effet indésirable (EI), le décès ou le manque ou la perte d'efficacité et qui, au moment de l'abandon, présentaient une charge virale de ≥ 50 copies/mL.
- Comprend les patients qui ont abandonné l'étude pour cause d'EI ou de décès à n'importe quel moment depuis le jour 1 et sur toute la période, si cela entraînait l'absence de données virologiques sur le traitement pendant la période précisée.
- Comprend les patients qui ont abandonné l'étude pour des motifs autres qu'un EI, le décès ou le manque ou la perte d'efficacité; par exemple, retrait du consentement, perte de vue au suivi, etc.

Dans l'étude 104 et l'étude 111, FTC+TAF a satisfait les critères de non-infériorité, permettant d'obtenir un ARN du VIH-1 < 50 copies/mL aux semaines 48 et 96 en comparaison avec FTC+TDF, les deux étant administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA et de STRIBILD, respectivement). Les IC à 95 % des différences de succès virologique entre les groupes de traitement comprenaient des valeurs nulles pour la plupart des sous-groupes évalués, ce qui suggère l'absence de toute différence entre les traitements. Les résultats du traitement étaient uniformes jusqu'à la semaine 144.

Dans les études 104 et 111, l'augmentation moyenne de la numération lymphocytaire CD4+ entre le début de l'étude et les semaines 48, 96 et 144 était de 230 cellules/mm³, 280 cellules/mm³ et 326 cellules/mm³, respectivement, chez les patients traités par FTC+TAF et de 211 cellules/mm³, 266 cellules/mm³ et 305 cellules/mm³ chez les patients traités par FTC+TDF (p = 0,024, p = 0,14, p = 0,06 aux semaines 48, 96 et 144, respectivement).

Densité minérale osseuse

Dans l'analyse regroupée des études 104 et 111, on a évalué la DMO entre le début de l'étude et les semaines 48, 96 et 144 par absorptiométrie biénergétique à rayons X (DXA) afin de comparer l'innocuité osseuse du FTC+TAF et celle du FTC+TDF. Comme l'illustre le [tableau 24](#), chez les patients pour qui il existe des mesures au début de l'étude et aux semaines 48, 96 et 144 (semaine 48 : N = 780 et 784 dans le groupe FTC+TAF et N = 767 et 773 dans le groupe FTC+TDF pour la hanche et la colonne vertébrale, respectivement; semaine 96 : N = 716 et 722 dans le groupe FTC+TAF et N = 711 et 714 dans le groupe FTC+TDF, pour la hanche et la colonne vertébrale, respectivement; semaine 144 : N = 690 et 702 dans le groupe FTC+TAF et N = 683 et 686 dans le groupe FTC+TDF, pour la hanche et la colonne vertébrale,

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

respectivement), on a constaté des diminutions moins importantes de la DMO chez les patients recevant FTC+TAF par rapport à ceux recevant FTC+TDF, les deux groupes ayant reçu EVG+COBI sous forme de comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA et de STRIBILD, respectivement).

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Tableau 24. Mesures de la densité minérale osseuse dans les études 104 et 111 (analyses aux semaines 48, 96 et 144)

	Semaine 48				Semaine 96				Semaine 144			
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA)	FTC+TDF (sous forme de STRIBILD)	Différence entre les traitements		FTC+TAF (sous forme de GENVOYA)	FTC+TDF (sous forme de STRIBILD)	Différence entre les traitements		FTC+TAF (sous forme de GENVOYA)	FTC+TDF (sous forme de STRIBILD)	Différence entre les traitements	
Analyse DXA de la hanche	N = 780	N = 767	Différence de mesure de la dureté du foie (IC à 95 %)	Valeur p	N = 716	N = 711	Différence de mesure de la dureté du foie (IC à 95 %)	Valeur p	N = 690	N = 683	Différence de mesure de la dureté du foie (IC à 95 %)	Valeur p
Variation moyenne en pourcentage (ÉT) de la DMO	-0,7 % (3,3 %)	-3,0 % (3,4 %)	2,3 % (2,0 à 2,6)	p < 0,001	-0,7 % (3,9 %)	-3,3 % (4,0 %)	2,6 % (2,2 à 3,0)	p < 0,001	-0,8 % (4,4 %)	-3,4 % (4,3 %)	2,6 % (2,2 à 3,1)	p < 0,001
Patients présentant une variation catégorique : Diminution de la DMO > 3 %	17 % 7 %	50 % 3 %	—	—	23 % 12 %	56 % 6 %	—	—	28 % 13 %	55 % 6 %	--	--
Augmentation de la DMO > 3 %												
Patients sans diminution (% de changement ≥ zéro) de la DMO	35 %	14 %	—	—	39 %	16 %	—	—	40 %	19 %	--	--
Analyse DXA de la colonne lombaire	N = 784	N = 773			N = 722	N = 714			N = 702	N = 686		

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	Semaine 48				Semaine 96				Semaine 144			
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA)	FTC+TDF (sous forme de STRIBILD)	Différence entre les traitements		FTC+TAF (sous forme de GENVOYA)	FTC+TDF (sous forme de STRIBILD)	Différence entre les traitements		FTC+TAF (sous forme de GENVOYA)	FTC+TDF (sous forme de STRIBILD)	Différence entre les traitements	
Variation moyenne en pourcentage (ÉT) de la DMO	-1,3 % (3,1 %)	-2,9 % (3,2 %)	1,6 % (1,2 à 1,9)	p < 0,001	-1,0 % (3,7 %)	-2,8 % (3,9 %)	1,8 % (1,4 à 2,2)	p < 0,001	-0,9 % (4,1 %)	-3,0 % (4,3 %)	2,0 % (1,6 à 2,5)	p < 0,001
Patients présentant une variation catégorique :												
Diminution de la DMO > 3 %	27 %	46 %	—	—	26 %	48 %	—	—	30 %	49 %	--	--
Augmentation de la DMO > 3 %	7 %	3 %			11 %	6 %			13 %	7 %		
Patients sans diminution (% de changement ≥ zéro) de la DMO	34 %	17 %	—	—	37 %	21 %	—	—	39 %	22 %	--	--

Variations de la fonction rénale selon les analyses de laboratoire et de l'innocuité pour les reins

Lors de l'analyse groupée des études 104 et 111 chez les patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement, la créatinine sérique, le rapport protéines/créatinine urinaire (RPCU), le rapport albumine/créatinine urinaire (RACU), le rapport protéine RBP/créatinine urinaire et le rapport bêta-2-microglobuline/créatinine urinaire affichaient une augmentation considérablement supérieure dans le groupe sous FTC+TDF par rapport au groupe sous FTC+TAF (voir le [tableau 25](#)). Aucun cas de syndrome de Fanconi ou de tubulopathie rénale proximale (TRP) n'a été détecté dans le groupe sous FTC+TAF jusqu'à la semaine 144.

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Tableau 25. Variation des résultats des analyses de laboratoire sur la fonction rénale par rapport au début de l'étude dans les études 104 et 111 (analyses aux semaines 48, 96 et 144)

	Semaine 48			Semaine 96			Semaine 144		
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC+TDF (sous forme de STRIBILD) (N = 867)	Différence entre les traitements	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC+TDF (sous forme de STRIBILD) (N = 867)	Différence entre les traitements	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 866)	FTC+TDF (sous forme de STRIBILD) (N = 867)	Différence entre les traitements
Créatinine sérique ($\mu\text{mol/L}$) ^a	7,07 \pm 10,96	9,72 \pm 19,18	-3,54 p < 0,001	3,54 \pm 10,08	6,19 \pm 11,23	-2,65 p < 0,001	3,54 \pm 10,61	6,19 \pm 11,23	-3,54 p < 0,001
Protéinurie par bandelette réactive à l'urine ^b	31 %	37 %	p = 0,022	36 %	41 %	p = 0,034	40 %	45 %	p = 0,027
Rapport protéines/créatinine urinaires [RPCU] ^c	-3,4 %	19,8 %	p < 0,001	-9,1 %	16,2 %	p < 0,001	-10,5 %	25,2 %	p < 0,001
Rapport albumine/créatinine urinaire [RACU] ^c	-4,7 %	7,1 %	p < 0,001	-5,2 %	4,9 %	p < 0,001	- ^d	- ^d	- ^d
Rapport protéine RBP/créatinine urinaire ^c	9,2 %	51,2 %	p < 0,001	13,8 %	74,2 %	p < 0,001	34,8 %	111 %	p < 0,001
Rapport bêta-2- microglobuline/créatinine dans l'urine ^c	-31,7 %	24,1 %	p < 0,001	-32,1 %	33,5 %	p < 0,001	-25,7 %	53,8 %	p < 0,001

a. Variation moyenne \pm ÉT.

b. Comprend tous les grades de gravité (1 à 3).

c. Variation médiane en pourcentage.

d. RACU évalué jusqu'à la semaine 96.

Aux semaines 48, 96 et 144, la proportion de patients qui présentaient une hypophosphatémie de n'importe quel grade était de 3,6 %, de 5,6 % et de 6,8 % chez les patients du groupe FTC+TAF et de 4,0 %, de 5,4 % et de 7,6 % chez ceux du groupe FTC+TDF, respectivement. La variation médiane (Q1, Q3) de FePO_4 par rapport au début de l'étude était de 2,0 % (-1,2 %, 5,6 %), de 2,1 % (-1,3 %, 5,5 %) et de 3,0 % (-0,7 %, 7,2 %) aux semaines 48, 96 et 144, respectivement, chez les patients qui recevaient FTC+TAF et de 2,6 % (-0,7 %, 6,4 %), de 2,7 % (-0,8 %, 7,0 %) et de 4,1 % (0,2 %, 8,0 %) aux semaines 48, 96 et 144, respectivement, chez les patients recevant FTC+TDF ($p = 0,006$, $0,009$ et $0,001$ aux semaines 48, 96 et 144, respectivement).

La variation médiane (Q1, Q3) du rapport entre le taux de réabsorption rénale tubulaire maximale du phosphate et le débit de filtration glomérulaire (TmP/DFG) par rapport au début de l'étude était de -0,2 mg/dL (-0,7 mg/dL, 0,2 mg/dL), de -0,3 mg/dL (-0,9 mg/dL, 0,2 mg/dL) et de -0,4 mg/dL (-1,0 mg/dL, 0,1 mg/dL) aux semaines 48, 96 et 144, respectivement, chez les patients recevant FTC+TAF et de -0,3 mg/dL (-0,7 mg/dL, 0,2 mg/dL), de -0,4 mg/dL (-0,8 mg/dL, 0,1 mg/dL) et de -0,5 mg/dL (-1,0 mg/dL, 1,0 mg/dL) aux semaines 48, 96 et 144, respectivement, chez les patients recevant FTC+TDF ($p = 0,21$, $0,35$ et $0,011$ aux semaines 48, 96 et 144, respectivement).

Variations des lipides selon les analyses de laboratoire

Aux semaines 48, 96 et 144, on a observé dans les deux groupes de traitement des augmentations par rapport au début de l'étude des paramètres des lipides à jeun, soit le cholestérol total, le cholestérol LDL direct, le cholestérol HDL et les triglycérides. Comme l'illustre le [tableau 6](#), l'augmentation médiane de ces paramètres par rapport au début de l'étude était supérieure dans les patients sous FTC+TAF par rapport aux patients sous FTC+TDF (sous forme de GENVOYA et de STRIBILD, respectivement) [$p < 0,001$ pour la différence de cholestérol total, de cholestérol LDL direct, de cholestérol HDL et de triglycérides à jeun entre les groupes de traitement]. La variation médiane (Q1, Q3) du rapport cholestérol total/cholestérol HDL entre le début de l'étude et les semaines 48, 96 et 144 était de 0,1 (-0,3, 0,5), 0,1 (-0,3, 0,7) et 2,0 (-0,3, 0,7) chez les patients recevant FTC+TAF et de 0,0 (-0,5, 0,4), 0,0 (-0,4, 0,5) et 0,1 (-0,4, 0,6) chez les patients recevant FTC+TDF ($p < 0,001$ pour la différence entre les groupes de traitement aux semaines 48 et 96; $p = 0,006$ à la semaine 144), respectivement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Régimes posologiques contenant de la rilpivirine

Dans le cadre des études C209 et C215, l'efficacité à la semaine 48 et la semaine 96 pour les patients dans les groupes sous RPV et sous EFV pour les données groupées est illustrée dans le [tableau 26](#). Une efficacité similaire pour Edurant a été observée dans chacun des essais démontrant la non-infériorité par rapport au comparateur. Le taux de réponse (charge virale indétectable confirmée de l'ARN du VIH-1 inférieure à 50 copies/mL) à la semaine 96 était comparable entre le groupe sous RPV et le groupe sous EFV. L'incidence d'échec virologique était plus élevée dans le groupe sous RPV

que dans le groupe sous EFV à la semaine 96; toutefois, la plupart des échecs virologiques se sont produits pendant les 48 premières semaines du traitement.

Tableau 26. Résultats virologiques groupés du traitement randomisé des études C209 et C215 (pour les patients recevant la RPV ou l'EFV en association avec FTC/TDF) aux semaines 48 et 96^a

	Résultats après 48 semaines		Résultats après 96 semaines	
	RPV + FTC/TDF (N = 550)	EFV + FTC/TDF (N = 546)	RPV + FTC/TDF (N = 550)	EFV + FTC/TDF (N = 546)
Succès virologique Charge virale indétectable confirmée (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL)^{a,b}	459 (83,5 %)	450 (82,4 %)	423 (76,9 %)	422 (77,3 %)
Échec virologique^c	52 (9,5 %)	23 (4,2 %)	63 (11,5 %)	28 (5,1 %)
Décès	0	1 (0,2 %)	0	4 (0,7 %)
Étude interrompue en raison d'effet indésirable (EI)	12 (2,2 %)	39 (7,1 %)	20 (3,6 %)	44 (8,1 %)
Étude interrompue pour d'autres raisons	27 (4,9 %)	33 (6,0 %)	44 (8,0 %)	48 (8,8 %)

N = nombre de patients par groupe de traitement

- Patient avec 2 valeurs consécutives de la charge virale inférieures à 50 copies/mL (ITT TAPRV – Intention de Traiter - temps avant la perte de réponse virologique).
- La différence de taux de réponse est de -3 % à 6 % (intervalle de confiance à 95 %) pour la semaine 48 et de -5 % à 5 % pour la semaine 96, en utilisant une approximation normale.
- Inclut les patients dont la charge virale a augmenté de nouveau (charge virale confirmée égale ou supérieure à 50 copies/mL après avoir répondu) ou qui n'ont jamais présenté de suppression (aucune charge virale confirmée inférieure à 50 copies/mL).

La réponse virologique par la charge virale plasmatique de base est présentée au Tableau 27.

Tableau 27. Réponse virologique des études C209 et C215 (données regroupées pour les patients recevant de la rilpivirine ou de l'éfavirenz en association avec emtricitabine/ténofovir DF) à 48 semaines et à 96 semaines par charge virale initiale et numération lymphocytaire CD4+ initiale

	Résultat après 48 semaines*		Résultat après 96 semaines*	
	RPV + FTC/TDF	EFV + FTC/TDF	RPV + FTC/TDF	EFV + FTC/TDF
Réponse virologique	459/550 (83,5 %)	450/546 (82,4 %)	423/550 (76,9 %)	422/546 (77,3 %)

Par charge virale initiale (copies/mL)

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	Résultat après 48 semaines*		Résultat après 96 semaines*	
	RPV + FTC/TDF	EFV + FTC/TDF	RPV + FTC/TDF	EFV + FTC/TDF
≤ 100 000	258/288 (89,6 %)	217/256 (84,8 %)	241/288 (83,7 %)	206/255 (80,8 %)
> 100 000	201/262 (76,7 %)	233/290 (80,3 %)	182/262 (69,5 %)	216/291 (74,2 %)

Numération lymphocytaire CD4+ initiale
(cellules/mm³)

< 200	138/181 (76,2 %)	132/164 (80,5 %)	122/181 (67,4 %)	119/164 (72,6 %)
≥ 200	321/368 (87,2 %)	318/382 (83,2 %)	301/368 (81,8 %)	303/382 (79,3 %)
Échec virologique ^a	52/550 (9,5 %)	23/546 (4,2 %)	63/550 (11,5 %)	28/546 (5,1 %)

Par charge virale initiale (copies/mL)

≤ 100 000	12/288 (4,2 %)	6/256 (2,3 %)	17/288 (5,9 %)	6/255 (2,4 %)
> 100 000	40/262 (15,3 %)	17/290 (5,9 %)	46/262 (17,6 %)	22/291 (7,6 %)

Numération lymphocytaire CD4+ initiale
(cellules/mm³)

< 200	28/181 (15,5 %)	12/164 (7,3 %)	36/181 (19,9 %)	14/164 (8,5 %)
≥ 200	24/368 (6,5 %)	11/382 (2,9 %)	27/368 (7,3 %)	14/382 (3,7 %)

N = nombre de patients par groupe de traitement

* Imputations selon l'algorithme TAPRV

a. Inclut les patients dont la charge virale a augmenté de nouveau (charge virale confirmée ≥ 50 copies/mL après avoir répondu) ou qui n'ont jamais présenté de suppression (aucune charge virale confirmée < 50 copies/mL).

Les résultats virologiques étaient comparables entre les hommes et les femmes dans les études C209 et C215.

Selon les données regroupées des essais C209 et C215 à la 96^e semaine de traitement, la moyenne de l'augmentation de la numération lymphocytaire CD4+ par rapport au début de l'étude était de 226 cellules/mm³ pour les patients traités par RPV plus FTC/TDF et de 222 cellules/mm³ pour les patients traités par EFV plus FTC/TDF [différence estimée entre les traitements (IC à 95 %) : +8 (-13 à 28)].

Variations des lipides selon les analyses de laboratoire

Lors des études C209 et C215, les changements par rapport au niveau de cholestérol total, de cholestérol-LDL, de cholestérol HDL et de triglycérides au début de l'étude sont présentés dans la section **EFFETS INDÉSIRABLES**. Par rapport aux taux initiaux, les variations moyennes étaient plus faibles dans le groupe de rilpivirine que dans le groupe d'éfavirenz. L'impact de ces résultats n'a pas été démontré.

Patients infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique

Régime posologique contenant de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide

Les résultats du traitement dans l'étude 109 jusqu'aux semaines 48 et 96 sont présentés dans le [tableau 28](#).

Tableau 28. Résultats virologiques de l'étude 109 aux semaines 48a et semaine 96b

	Semaine 48		Semaine 96	
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 959)	Traitement initial (N = 477)	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) (N = 959)	Traitement initial (N = 477)
Succès virologique ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	97 %	93 %	93 %	89 %
Différence entre les traitements	4,1 % (IC à 95 % : de 1,6 % à 6,7 %)		3,7 % (IC à 95 % : de 0,4 % à 7,0 %)	
Valeur p	p < 0,001		p = 0,017	
Échec virologique ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL ^c	1 %	1 %	2 %	2 %
Aucune donnée virologique dans la fenêtre des semaines 48 et 96	2 %	6 %	5 %	9 %
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour cause d'EI ou de décès ^d	1 %	1 %	1 %	3 %
Arrêt du médicament à l'étude pour d'autres raisons et dernier résultat disponible de l'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL ^e	1 %	4 %	3 %	6 %
Données manquantes pendant la période, mais sous traitement par le médicament à l'étude	0	< 1 %	1 %	< 1 %

a. La semaine 48 se situait entre le jour 294 et le jour 377 (inclusivement).

b. La semaine 96 se situait entre le jour 630 et le jour 713 (inclusivement).

c. Comprend les patients qui présentaient ≥ 50 copies/mL aux semaines 48 et 96, les patients qui ont arrêté le traitement avant la fin de l'étude pour cause de manque ou de perte d'efficacité, ainsi que les patients qui ont abandonné l'étude pour des motifs autres qu'un effet indésirable (EI), le décès ou le manque ou la perte d'efficacité et qui, au moment de l'abandon, présentaient une charge virale de ≥ 50 copies/mL.

d. Comprend les patients qui ont abandonné l'étude pour cause d'EI ou de décès à n'importe quel moment depuis le jour 1 et sur toute la période, si cela entraînait l'absence de données virologiques sur le traitement pendant la période précisée.

e. Comprend les patients qui ont abandonné l'étude pour des motifs autres qu'un EI, le décès ou le manque ou la perte d'efficacité; par exemple, retrait du consentement, perte de vue au suivi, etc.

Le passage à FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA) s'est révélé non inférieur pour le maintien du taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 ($p < 0,001$) et à la semaine 96 ($p = 0,017$) par comparaison avec les patients qui ont continué de recevoir leur traitement initial.

L'augmentation moyenne de la numération lymphocytaire CD4+ entre le début de l'étude et les semaines 48 et 96 était de 35 et 60 cellules/mm³ chez les patients traités par FTC+TAF et de 24 et 42 cellules/mm³ chez les patients qui avaient continué de prendre leur traitement initial, respectivement.

Densité minérale osseuse

On a évalué par DXA les variations de la DMO entre le début de l'étude et la semaine 48 chez les patients pour lesquels on dispose de mesures au début de l'étude et à la semaine 48 (N = 869 et N = 881 dans le groupe sous FTC+TAF, et N = 428 et N = 436 chez les patients qui avaient continué de prendre leur traitement initial, respectivement pour la hanche et la colonne vertébrale). On a évalué par DXA les variations de la DMO entre le début de l'étude et la semaine 96 chez les patients pour lesquels on dispose de mesures au début de l'étude et à la semaine 96 (N = 809 et N = 821 dans le groupe sous FTC+TAF, et N = 396 et N = 401 chez les patients qui avaient continué de prendre leur traitement initial, respectivement pour la hanche et la colonne vertébrale). Les résultats pour les semaines 48 et 96 sont résumés dans le [tableau 29](#).

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Tableau 29. Mesures de la densité minérale osseuse dans l'étude 109 (analyses aux semaines 48 et 96)

	Semaine 48				Semaine 96			
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA)	Traitement initial	Différence entre les traitements		FTC+TAF (sous forme de GENVOYA)	Traitement initial	Différence entre les traitements	
Analyse DXA de la hanche	N = 869	N = 428	Différence de la moyenne des moindres carrés (IC à 95 %)	Valeur p	N = 809	N = 396	Différence de la moyenne des moindres carrés (IC à 95 %)	Valeur p
Variation moyenne en pourcentage (ÉT) de la DMO	1,5 % (2,7 %)	-0,3 % (2,8 %)	1,8 % (1,5 à 2,1)	p < 0,001	2,4 % (3,6 %)	-0,5 % (3,4 %)	2,9 % (2,5 à 3,3)	p < 0,001
Patients présentant une variation catégorique :								—
Diminution de la DMO > 3 %	3 %	13 %	—	—	2 %	15 %	—	
Augmentation de la DMO > 3 %	21 %	7 %			35 %	9 %		
Patients sans diminution (% de changement ≥ zéro) de la DMO	78 %	46 %	—	—	82 %	43 %	—	—
Analyse DXA de la colonne lombaire	N = 881	N = 436			N=821	N=401		
Variation moyenne en pourcentage (ÉT) de la DMO	1,6 % (3,8 %)	-0,4 % (4,1 %)	2,0 % (1,5 à 2,4)	p < 0,001	2,1 % (3,8 %)	-0,1 % (3,5 %)	2,2 % (1,8 à 2,6)	p < 0,001

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	Semaine 48				Semaine 96			
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA)	Traitement initial	Différence entre les traitements		FTC+TAF (sous forme de GENVOYA)	Traitement initial	Différence entre les traitements	
Patients présentant une variation catégorique :								
Diminution de la DMO > 3 %	8 %	19 %	—	—	6 %	17 %	—	—
Augmentation de la DMO > 3 %	33 %	13 %			37 %	18 %		
Patients sans diminution (% de changement ≥ zéro) de la DMO	74 %	47 %	—	—	75 %	47 %	—	—

Variations de la fonction rénale selon les analyses de laboratoire et de l'innocuité pour les reins

Par rapport au début de l'étude, on a constaté une diminution de la protéinurie (RPCU), de l'albuminurie (RACU) et de la protéinurie tubulaire (rapport protéine RBP/créatinine urinaire et rapport bêta-2-microglobuline/créatinine urinaire), ainsi que d'autres mesures du dysfonctionnement des tubules rénaux proximaux (y compris la fraction excrétée de l'acide urique [FEAU]) chez les patients recevant FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA), comparativement à une augmentation par rapport au début de l'étude chez les patients qui ont continué de prendre leur traitement initial à base de TDF, ce qui indique collectivement une incidence réduite de TAF sur la fonction des tubules rénaux proximaux. À la semaine 96, la variation médiane en pourcentage de la RPCU était de -26 % par rapport à 9 %; pour la RACU, elle était de -14 % par rapport à 11 %. À la semaine 48, la variation médiane en pourcentage du rapport protéine RBP/créatinine urinaire était de -33 % par rapport à 18 %; pour le rapport bêta-2-microglobuline/créatinine urinaire, elle était de -52 % par rapport à 19 % ($p < 0,001$ pour toutes les comparaisons). Aucun cas de syndrome de Fanconi ou de TRP n'a été détecté chez les patients passant à FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA) jusqu'à la semaine 96.

Régimes posologiques contenant de la rilpivirine

Les résultats du traitement dans l'étude GS-US-264-0106 (analyse instantanée de la FDA) sont présentés dans le Tableau 30. Le passage à FTC/RPV/TDF (COMPLERA) n'était pas inférieur pour le maintien de l'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL par rapport aux patients qui ont continué à prendre un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir, en association avec deux INTI (différence entre les traitements [IC à 95 %] : +3,8 % [de -1,6 % à 9,1 %]).

Tableau 30. Résultats virologiques de l'étude GS-US-264-0106

	FTC/RPV/TDF (COMPLERA) Semaine 48^a	Maintien du traitement initial (MTI) Semaine 24^b
	(N = 317)	(N = 159)
Succès virologique^c ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	283 (89,3 %)	143 (89,9 %)
Échec virologique^d	8 (2,5 %)	8 (5,0 %)
Aucune donnée virologique à la semaine 24		
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour cause d'EI ou de décès ^e	7 (2,2 %)	0 %

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	FTC/RPV/TDF (COMPLERA) Semaine 48^a	Maintien du traitement initial (MTI) Semaine 24^b
	(N = 317)	(N = 159)
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour d'autres motifs et dernier ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL ^f	16 (5,0 %)	5 (3,1 %)
Données manquantes pendant la période, mais sous traitement par le médicament à l'étude	3 (0,9 %)	3 (1,9 %)

- La semaine 48 se situait entre le jour 295 et le jour 378 (inclusivement).
- Pour les patients dans le groupe MTI qui ont continué à suivre le traitement initial pendant 24 semaines avant de passer à COMPLERA, la semaine 24 se situait entre le jour 127 et le jour de la première dose de COMPLERA.
- La différence prévue (IC à 95 %) du taux de réponse pour le passage à COMPLERA à la semaine 48 par rapport à avoir continué à suivre le traitement initial à la semaine 24 (en l'absence de résultats pour la semaine 48 du groupe MTI par conception de l'étude) est de -0,7 % (-6,4 % à 5,1 %).
- Comprend les patients qui présentaient un ARN du VIH-1 de ≥ 50 copies/mL sur toute la période, les patients qui ont arrêté le traitement avant la fin de l'étude pour cause de manque ou de perte d'efficacité, ainsi que les patients qui ont abandonné l'étude pour des motifs autres qu'un effet indésirable ou la mort et qui, au moment de l'abandon, présentaient un ARN du VIH-1 de ≥ 50 copies/mL.
- Comprend les patients qui ont abandonné l'étude pour cause d'effet indésirable ou de décès à n'importe quel moment depuis le jour 1 et sur toute la période, si cela entraînait l'absence de données virologiques sur le traitement pendant la période précisée.
- Comprend les patients qui ont abandonné l'étude pour des motifs autres qu'un effet indésirable, le décès ou le manque ou la perte d'efficacité; par exemple, retrait du consentement, perte de vue au suivi, etc.

À la semaine 24, la numération lymphocytaire CD4+ avait augmenté considérablement par rapport au début de l'étude dans le groupe sous COMPLERA (+10 cellules/mm³, p = 0,046) et le groupe MTI (+22 cellules/mm³, p = 0,008) lors de l'analyse pendant le traitement. La différence de la numération lymphocytaire CD4+ médiane entre le groupe sous COMPLERA et le groupe MTI n'était pas statistiquement significative à la semaine 24 (p = 0,28).

Patients infectés par le VIH-1 et atteints d'insuffisance rénale

Régime posologique contenant de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide

Dans l'étude 112 à la semaine 24, 95 % (230/242) des patients ont maintenu un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/mL après être passés à FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA). Trois patients ont présenté un échec virologique à la semaine 24. À la semaine 96, 88,4 % (214/242) des patients ont maintenu un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/mL après être passés à FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA). À la semaine 144, 83,1 % (197/237) des patients ont continué d'avoir un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après le passage au FTC+TAF administrés avec EVG+COBI sous forme de comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA);

14,8 % des patients n'avaient aucune donnée virologique dans la fenêtre temporelle de la semaine 144. Dans l'ensemble de la population à l'étude, cinq échecs virologiques ont été constatés à la semaine 144.

Lors d'une sous-étude, les patients qui ont reçu FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA) [N = 32] n'ont affiché aucune variation du débit de filtration glomérulaire réel (mesuré par la clairance de l'iohexol) entre le début de l'étude et la semaine 24.

Les variations de la fonction rénale selon les analyses de laboratoire entre le début de l'étude et les semaines 24, 96 et 144 chez les patients qui sont passés à FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA) sont présentées dans le [tableau 31](#). La prévalence de la protéinurie cliniquement significative (RPCU > 200 mg/g) était de 42 % au début de l'étude et a diminué à 21 %, à 18 % et à 16 % aux semaines 24, 96 et 144, respectivement. La prévalence de l'albuminurie cliniquement significative (RACU ≥ 30 mg/g) était de 49 % au début de l'étude et a diminué à 27 %, à 27 % et à 32 % aux semaines 24, 96 et 144, respectivement. D'autres évaluations rénales, y compris la fraction excrétée de l'acide urique, la cystatine C sérique et le phosphore sérique, ont affiché par rapport au début de l'étude de petites variations à chaque point dans le temps, jusqu'aux semaines 24, 96 et 144. Dans l'ensemble, de multiples évaluations de la fonction rénale indiquent que des changements ont été observés des fonctions rénales dès la semaine qui suit le passage à FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA) et ont persisté pendant 144 semaines.

Tableau 31. Variations de la fonction rénale selon les analyses de laboratoire entre le début de l'étude et les semaines 24, 96 et 144 chez les patients présentant une suppression virologique et atteints d'insuffisance rénale qui sont passés à FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) dans l'étude 112 (analyses aux semaines 24, 96 et 144)

	Semaine 24	Semaine 96	Semaine 144
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) [N = 242]		
Créatinine sérique (µmol/L) ^a	1,77 ± 22,19	-2,65 ± 24,66	-4,42 ± 25,38
Amélioration de la protéinurie par bandelette réactive à l'urine ^b	57/76 (75 %)	60/71 (85 %)	56/66 (85 %)
Rapport protéine RBP/créatinine urinaire ^c	-35,3 %	-37,7 %	-45,7 %
Rapport albumine/créatinine urinaire ^c	-38,8 %	-45,5 %	-35,1 %
Rapport protéine RBP/créatinine urinaire ^c	-56,2 %	-64,1 %	-63,8 %

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	Semaine 24	Semaine 96	Semaine 144
	FTC+TAF (sous forme de GENVOYA) [N = 242]		
Rapport bêta-2-microglobuline/créatinine urinaire ^c	-70,7 %	-83,6 %	-81,9 %

a. Variation moyenne \pm ÉT.

b. Amélioration d'au moins 1 grade de toxicité par rapport au début de l'étude.

c. Variation médiane en pourcentage.

Densité minérale osseuse : Chez les patients présentant une suppression virologique atteints d'insuffisance rénale qui sont passés à FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA), on a observé des augmentations moyennes du pourcentage de la DMO dans la hanche et dans la colonne vertébrale entre le début de l'étude et les semaines 24, 96 et 144. À la semaine 144, l'évaluation de la DMO à l'aide d'un seuil de variation par rapport au début de l'étude de 3 % a révélé que le pourcentage de patients ayant connu une augmentation de la DMO dans la hanche et dans la colonne vertébrale par rapport au début de l'étude était supérieur au pourcentage de patients ayant connu une diminution.

À la semaine 144, le pourcentage médian d'augmentation de la DMO au niveau de la hanche et de la colonne vertébrale par rapport au début de l'étude était plus élevé chez les patients présentant une suppression virologique qui sont passés d'un schéma à base de TDF à FTC+TAF administrés avec EVG+COBI sous forme de comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA) que chez ceux qui sont passés d'un schéma ne contenant pas de TDF à FTC+TAF.

15. MICROBIOLOGIE

Activité antivirale

Emtricitabine, rilpivirine et ténofovir alafénamide

Les combinaisons de FTC, RPV et TAF n'étaient pas antagonistes et présentaient des effets synergiques les unes avec les autres lors de tests d'activité antivirale en association dans des cultures cellulaires.

Emtricitabine

L'activité antivirale in vitro du FTC à l'encontre des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, la lignée cellulaire MAGI-CCR5 et les cellules mononucléées du sang périphérique. La concentration efficace à 50 % (CE₅₀) des valeurs du FTC était d'environ 0,0013 à 0,64 μ M.

L'emtricitabine a affiché une activité antivirale en culture cellulaire contre les clades A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (la valeur CE₅₀ se situait entre 0,007 et 0,075 µM) et a montré une activité antivirale spécifique contre le VIH-2 (la valeur CE₅₀ se situait entre 0,007 et 1,5 µM).

Des effets qui vont d'additifs à synergiques ont été observés dans le cadre d'études d'association médicamenteuse de l'emtricitabine à des INTI (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, ténofovir et zidovudine), à des INNTI (delavirdine, éfavirenz, névirapine, et RPV), à des inhibiteurs de protéase (amprénavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir) et à l'inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase (iTBI) EVG. On n'a observé aucun antagonisme pour ces associations.

Rilpivirine

La rilpivirine présentait une activité contre les souches de VIH-1 de laboratoire de type sauvage sur une lignée de lymphocyte T avec une infection aiguë avec une valeur médiane CE₅₀ pour le VIH-1/IIIB de 0,73 nM. La rilpivirine démontrait une activité limitée dans les cultures cellulaires contre le VIH-2, avec une CE₅₀ médiane de 5 220 nM (fourchette de 2 510 à 10 830 nM).

La rilpivirine a démontré une activité antivirale contre un large panel d'isolats primaires VIH-1 de groupe M (sous-type A, B, C, D, F, G, H) à valeur CE₅₀ se situant de 0,07 à 1,01 nM et d'isolats primaires de groupe O à valeur CE₅₀ se situant de 2,88 à 8,45 nM.

La rilpivirine présentait une activité antivirale additive à synergique à l'emploi d'un INTI tel qu'abacavir, didanosine, FTC, lamivudine, stavudine, ténofovir et zidovudine, ou à l'emploi d'inhibiteurs de la protéase tels qu'amprénavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir et tipranavir; les INNTI EFV, névirapine et étravirine; l'inhibiteur de fusion enfuvirtide; l'inhibiteur d'entrée maraviroc et l'inhibiteur de l'intégrase raltégravir.

Ténofovir alafénamide

On a évalué l'activité antivirale du ténofovir alafénamide vis-à-vis d'isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 de sous-type B dans les lignées de cellules lymphoblastoïdes, les PBMC, les monocytes et macrophages primaires et les lymphocytes T CD4. Les valeurs de la CE₅₀ pour le ténofovir alafénamide se situaient entre 2,0 et 14,7 nM.

Le ténofovir alafénamide a affiché une activité antivirale en culture cellulaire vis-à-vis de tous les groupes du VIH-1 (M, N, O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs de la CE₅₀ entre 0,10 et 12,0 nM), et une activité propre à la souche vis-à-vis du VIH-2 (valeur de la CE₅₀ entre 0,91 et 2,63 nM).

Dans le cadre d'une étude sur le TAF portant sur un large groupe de représentants des principales catégories de médicaments anti-VIH approuvés (INTI, INNTI, ITBI et IP), on

a observé des effets additifs à synergiques. On n'a observé aucun antagonisme pour ces associations.

Résistance

En culture cellulaire

Emtricitabine

Des isolats du VIH-1 à sensibilité réduite au FTC ont été sélectionnés en culture cellulaire. La sensibilité réduite au FTC était associée aux substitutions M184V/I dans la transcriptase inverse du VIH-1.

Rilpivirine

Des souches résistantes à la rilpivirine ont été sélectionnées en culture cellulaire à partir de type sauvage VIH-1 de différents origines et sous-types ainsi que le VIH-1 résistant aux INNTI. Les substitutions en acides aminés les plus fréquemment observées et qui ont émergé et conféré une sensibilité phénotypique réduite à la RPV incluent : L100I, K101E, V106I et A, V108I, E138K et G, Q, R, V179F et I, Y181C et I, V189I, G190E, H221Y, F227C, et M230I et L.

Ténofovir alafénamide

Des isolats du VIH-1 à sensibilité réduite au TAF ont été sélectionnés en culture cellulaire. Les isolats du VIH-1 sélectionnés par TAF exprimaient une mutation K65R dans la transcriptase inverse du VIH-1; en outre, on a également observé une substitution temporaire K70E dans la transcriptase inverse du VIH-1. Les études de sélection de résistance au médicament *in vitro* portant sur le TAF n'ont montré aucune apparition d'augmentations de la résistance supérieures à 2,5 fois après 6 mois passés en culture.

Dans les essais cliniques

Chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement

Emtricitabine et ténofovir alafénamide

Dans une analyse regroupée de patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux qui recevaient FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA) dans les études de phase III 104 et 111), on a effectué le génotypage d'isolats plasmatiques du VIH-1 provenant de tous les patients dont le taux d'ARN du VIH-1 était égal ou supérieur à 400 copies/mL au moment de la confirmation de l'échec virologique, à la semaine 144 ou au moment de l'arrêt précoce du médicament à l'étude. À la semaine 144, on a observé l'apparition d'une ou de plusieurs mutations primaires du FTC, du TAF ou de l'EVG associées à la résistance chez 12 des 22 patients pour lesquels les données de génotypage pouvaient être évaluées par rapport aux isolats appariés en début de l'étude et à l'échec du traitement par EVG+COBI+FTC+TAF (12 patients sur 866 [1,4 %]), par rapport à

12 isolats à l'échec du traitement sur 20 provenant de patients avec des données génotypiques évaluables dans le groupe de traitement par EVG+COBI+FTC+TDF (12 patients sur 867 [1,4 %]). Sur les 12 patients présentant l'apparition d'une résistance dans le groupe sous EVG+COBI+FTC+TAF, les mutations survenues étaient les mutations M184V/I (N = 11) et K65R (N = 2) dans la transcriptase inverse et les mutations T66T/A/I/V (N = 2), E92Q (N = 4), Q148Q/R (N = 1) et N155H (N = 2) dans l'intégrase. Sur les 12 patients présentant l'apparition d'une résistance dans le groupe sous EVG+COBI+FTC+TDF, les mutations survenues étaient les mutations M184V/I (N = 9) et K65R (N = 4) et L210LW (N = 1) dans la transcriptase inverse et les mutations E92Q/V (N = 4), Q148R (N = 2) et N155H/S (N = 3) dans l'intégrase. Dans les deux groupes de traitement, la plupart des patients chez lesquels des mutations de résistance à l'EVG sont apparues ont aussi présenté des mutations de résistance au FTC dans la transcriptase inverse.

Au cours des analyses de phénotypage des patients appartenant à la population d'analyse de la résistance finale, 7 patients sur 22 (32 %) avaient des isolats du VIH-1 à sensibilité réduite à l'EVG dans le groupe sous EVG+COBI+FTC+TAF, par rapport à 7 patients sur 20 (35 %) dans le groupe sous EVG+COBI+FTC+TDF; 8 patients (36 %) affichaient une sensibilité réduite au FTC dans le groupe sous EVG+COBI+FTC+TAF, par rapport à 7 patients (35 %) dans le groupe sous EVG+COBI+FTC+TDF. Un patient du groupe sous EVG+COBI+FTC+TAF (1 sur 22 [4,5 %]) et 2 du groupe sous EVG+COBI+FTC+TDF (2 sur 20 [10 %]) présentaient une sensibilité réduite au ténofovir.

Régimes posologiques contenant de la rilpivirine

Lors de l'analyse groupée de deux essais de phase III (C209 et C215), l'émergence de la résistance a été supérieure chez les patients qui recevaient RPV en association avec FTC/TDF comparativement au groupe témoin (EFV en association avec FTC/TDF) à la semaine 48 (11,5 % et 4,2 %, respectivement) et à la semaine 96 (14,2 % et 6,8 %, respectivement). Un nombre moins élevé d'échecs virologiques attribuables à la résistance a été observé entre la semaine 48 et la semaine 96 dans chaque groupe de traitement (2,7 % et 2,6 % respectivement dans le groupe sous RPV et le groupe témoin). Jusqu'à la semaine 96, moins de patients qui présentaient une charge virale initiale inférieure ou égale à 100 000 copies/mL avaient une résistance génotypique et/ou phénotypique à la RPV (2,4 %) par rapport à ceux dont la charge virale initiale était supérieure à 100 000 copies/mL (11,4 %).

À la 96^e semaine, dans une analyse groupée de patients traités par RPV/FTC/TDF, on disposait de données sur la résistance pour 71 des 78 patients en échec virologique. Les substitutions aux INNTI qui se sont développées le plus souvent chez ces patients incluaient : V90I, K101E/P/T, E138K/A/Q/G, V179I/L, Y181C/I, V189I, H221Y, F227C/L et M230L, qui étaient associées à un changement de l'expression phénotypique de la résistance à la RPV de 2,6 à 621. Toutefois, lors des essais, la présence des substitutions V90I et V189I au départ n'a pas eu d'incidence sur la réponse virologique. La substitution E138K est apparue plus fréquemment au cours du traitement à la RPV à

la 48^e semaine et à la 96^e semaine, d'ordinaire en association avec la mutation M184I. Les substitutions d'acides aminés associées à la résistance aux INTI qui se sont développées chez trois ou plusieurs patients traités à la RPV ont été les suivantes : K65R, K70E, M184V/I et K219E. Les mutations les plus courantes étaient les mêmes lors des analyses de la 48^e semaine et de la 96^e semaine.

La substitution M184I ou V associée à la résistance au FTC et à la lamivudine et les substitutions associées à la résistance aux INTI (K65R/N, A62V, D67N/G, K70E, Y115F, K219E/R) sont apparues plus fréquemment chez les patients appartenant à la population d'analyse de la résistance à la RPV que chez les patients appartenant à la population d'analyse de la résistance à l'EFV.

Chez les patients présentant une suppression virologique

Emtricitabine et ténofovir alafénamide

Trois patients présentant une résistance émergente au FTC, au EVG ou aux deux ont été identifiés (M184M/I; M184I + E92G; M184V + E92Q) à la semaine 96 lors d'une étude clinique de patients présentant une suppression virologique qui sont passés d'un traitement contenant FTC+TDF à FTC+TAF administrés avec EVG+COBI en tant que comprimé à combinaison à dose fixe (sous forme de GENVOYA) [étude 109, N = 959].

Régimes posologiques contenant de la rilpivirine

Étude GS-US-264-0106

Sur les 469 patients traités avec FTC/RPV/TDF (317 patients qui sont passés à FTC/RPV/TDF au départ et 152 patients qui sont passés à FTC/RPV/TDF à la 24^e semaine), un total de 7 patients ont été analysés pour le développement d'une résistance et disposaient de données génotypiques et phénotypiques. Jusqu'à la 24^e semaine, 2 patients qui sont passés à FTC/RPV/TDF au départ (2/317; 0,6 %) et 1 patient qui a poursuivi son schéma thérapeutique à base d'inhibiteur de la protéase (1/159 patients; 0,6 %) ont développé une résistance génotypique et/ou phénotypique au médicament à l'étude. Après la 24^e semaine, 2 autres patients qui sont passés à FTC/RPV/TDF au départ ont développé une résistance à la 48^e semaine (total de 4 patients sur 469; 0,9 %). Les mutations de résistance émergentes les plus fréquentes chez les patients traités avec FTC/RPV/TDF étaient les mutations M184V/I et E138K de la transcriptase inverse. Tous les patients sont restés sensibles au ténofovir.

Sur les patients traités avec FTC/RPV/TDF qui présentaient des indications historiques d'une substitution K103N associée aux INNTI, 17 des 18 patients qui sont passés à FTC/RPV/TDF au départ et 5 des 6 patients qui sont passés à FTC/RPV/TDF à la 24^e semaine ont maintenu leur suppression virologique pendant 48 semaines et 24 semaines de traitement par TC/RPV/TDF, respectivement.

Résistance croisée

Patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement ou présentant une suppression virologique

Compte tenu de toutes les données *in vitro* et *in vivo* disponibles chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement, les substitutions suivantes associées à la résistance peuvent affecter l'activité de ODEFSEY lorsqu'elles sont présentes initialement : K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L, et L100I+K103N en association.

Emtricitabine

Les virus résistants à l'emtricitabine présentant la substitution M184V/I avaient une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, la stavudine, le ténofovir et la zidovudine.

Les virus présentant des substitutions conférant une sensibilité réduite à la stavudine et à la zidovudine [mutations associées aux analogues de la thymidine – MAT) [M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y / F, K219Q / E], ou à la didanosine (L74V) sont restés sensibles au FTC. Le VIH-1 contenant la substitution K103N ou d'autres substitutions associées à la résistance aux INNTI était sensible au FTC.

Régimes posologiques contenant de la rilpivirine

Aucune résistance croisée importante n'a été démontrée entre les variantes du VIH-1 résistantes à la RPV et le FTC ou le ténofovir, ou entre les variantes résistantes au FTC ou au ténofovir et la RPV.

Patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement

Lors de l'analyse groupée à la semaine 96 chez les patients recevant RPV en association avec FTC/TDF lors des deux essais de phase III parmi 66 patients présentant un échec virologique et pour qui des données sur la résistance phénotypique étaient disponibles, 40 (60 %) présentaient une sensibilité réduite au FTC, 31 (47 %) à la RPV, 39 (59 %) à la lamivudine et 2 (3 %) au ténofovir. Des 29 patients présentant un échec virologique qui prenaient EFV (contrôle) en association avec FTC/TDF et pour qui des données sur la résistance phénotypique étaient disponibles, 12 (41,4 %) présentaient une sensibilité réduite à l'EFV, 5 (17,2 %) à la FTC, 6 (20,7 %) à la lamivudine et 1 (3,4 %) au ténofovir. Sur les 31 patients qui présentaient une sensibilité réduite à la RPV, 31 (100 %) étaient résistants à l'étravirine, 28 (90 %) à l'EFV, et 13 (42 %) à la névirapine. Sur les 12 patients qui ont perdu leur sensibilité à l'EFV, 1 (8 %) était résistant à l'étravirine, aucun à la RPV et 12 (100 %) à la névirapine.

Lors des analyses groupées à la semaine 96, moins de patients qui présentaient une charge virale initiale $\leq 100\ 000$ copies/mL avaient une résistance phénotypique à d'autres INNTI (4/7) par rapport à ceux dont la charge virale initiale était $> 100\ 000$ copies/mL (28/30).

Patients présentant une suppression virologique

Lors de l'étude GS-US-264-0106, 4 des 469 patients qui sont passés d'un régime posologique à base d'inhibiteurs de protéase à FTC/RPV/TDF présentaient une sensibilité réduite à au moins un composant de FTC/RPV/TDF jusqu'à la semaine 48. Parmi ces patients, les 4 ont perdu leur sensibilité au FTC et 2 leur sensibilité à la RPV. Les patients qui présentaient une résistance au FTC étaient également résistants à la lamivudine. Les patients présentant une résistance à la RPV ont développé une résistance croisée phénotypique aux autres INNTI delavirdine, EFV et névirapine, mais ont conservé leur sensibilité à l'étravirine dans un cas sur deux.

In vitro

Dans un panel de 67 souches de VIH-1 recombinant en laboratoire avec une substitution d'acide aminé aux positions dans la transcriptase inverse associée à une résistance aux INNTI, y compris les plus courants K103N et Y181C, la RPV a montré une activité antivirale contre 64 (96 %) de ces souches. Les substitutions simples d'acides aminés associées à une perte de sensibilité à la RPV étaient : K101P et Y181V/I. La substitution de K103N ne s'est pas traduite à elle seule par une sensibilité réduite à la rilpivirine, mais l'association de K103N à la L100I s'est soldée par une sensibilité sept fois plus réduite à la RPV. Lors d'une autre étude, la substitution de Y188L a abouti à une sensibilité neuf fois plus réduite de la RPV pour les isolats cliniques et de six fois plus réduites pour les mutants dirigés vers un site.

Ténofovir alafénamide

Les mutations K65R et K70E ont entraîné une sensibilité réduite à l'abacavir, à la didanosine, à la lamivudine, au FTC, au TAF et au ténofovir, mais pas à la zidovudine.

Le VIH-1 résistant à de multiples nucléosides et exprimant une mutation T69S par double insertion ou un complexe de mutation Q151M, y compris la mutation K65R, ont affiché une sensibilité réduite au TAF.

Le VIH-1 contenant les mutations K103N ou Y181C associées à la résistance aux INNTI était sensible au TAF.

Le VIH-1 contenant des mutations associées à la résistance aux PI, comme les mutations M46I, I54V, V82F/T et L90M, était sensible au TAF.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Généralités

On n'a mené aucune étude de toxicologie sur les comprimés de ODEFSEY. Les renseignements toxicologiques sont basés sur les études menées sur le FTC, la RPV ou le TAF sous forme d'agents individuels.

Rilpivirine

Des études de toxicologie chez les animaux ont été effectuées pour la RPV chez les souris, les rats, les lapins, les chiens et les singes cynomolgus. Les organes et systèmes ciblés par la toxicité étaient le cortex surrénal et la biosynthèse des stéroïdes associée (souris, rat, chien et singe cynomolgus), les organes reproducteurs (souris femelle, chien mâle et femelle), le foie (souris, rat, chien), la thyroïde et la glande pituitaire (rat), les reins (souris, chien), le système hématopoïétique (souris, rat, chien) et le système de coagulation (rat).

Des études non cliniques menées chez les rats, les chiens et les singes ont révélé que les principaux organes cibles de la toxicité étaient les os et les reins.

Ténofovir alafénamide

On a étudié le profil toxicologique général du TAF chez la souris, le rat, le chien et le singe. Au cours d'études de toxicité non cliniques réalisées chez le rat et le chien, les principaux organes touchés ont été les os et les reins. Les effets sur les reins comprenaient la basophilie corticale tubulaire et la caryomégalie des cellules tubulaires chez le rat et le chien; à cela s'ajoutait la dégénération/régénération corticale tubulaire chez le chien. Ces effets ne semblaient pas affecter significativement la fonction rénale, sauf en ce qui concernait la réduction potentiellement apparentée du calcitriol sérique (1,25-dihydroxyvitamine D3) qui pourrait être impliquée dans les effets sur les os (voir ci-dessous). Les effets sur les os associés au TAF comprenaient une diminution de la DMO et de la teneur en minéraux observées chez le rat et le chien. Au cours de l'étude de 9 mois chez le chien, le squelette des animaux qui recevaient une dose de 18/12 mg/kg/jour (environ 47 fois l'exposition clinique, en fonction de l'ASC) n'a pas atteint la maturité. La DSENO respectives chez le rat et le chien était de 25 mg/kg/jour (environ 13 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC) et de 2 mg/kg/jour (environ 4 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC). Ces effets étaient partiellement réversibles à la suite de l'arrêt du traitement.

Des effets sur l'électrocardiogramme se sont produits au cours de l'étude de 9 mois sur le chien et comprenaient l'allongement des intervalles PR à une dose d'au moins 6 mg/kg (environ 15 fois l'exposition clinique, en fonction de l'ASC) et la réduction de la fréquence cardiaque accompagnée d'un allongement de l'intervalle QT à une dose de 18/12 mg/kg (environ 47 fois l'exposition clinique, en fonction de l'ASC); les variations de la fréquence cardiaque étaient réversibles à la suite d'une période de récupération de trois mois. La DSENO était de 2 mg/kg (environ 4 fois l'exposition clinique au ténofovir, en fonction de l'ASC). Ces effets pouvaient être dus à une réduction des niveaux de la triiodothyronine (T3).

Cancérogénicité

Emtricitabine

Dans les études de cancérogénicité du FTC à long terme, on n'a relevé aucune augmentation liée au médicament de l'incidence des tumeurs chez la souris à des doses allant jusqu'à 750 mg/kg/jour (23 fois l'exposition systémique chez l'homme à la dose thérapeutique de 200 mg/jour) ou chez le rat à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (28 fois l'exposition systémique chez l'homme à la dose thérapeutique).

Rilpivirine

La RPV a été évaluée pour le potentiel cancérogène par l'administration par gavage oral à des souris et des rats jusqu'à 104 semaines. Des doses quotidiennes de 20, 60 et 160 mg/kg/jour ont été administrées à des souris et des doses de 40, 200, 500 et 1 500 mg/kg/jour ont été administrées à des rats. Une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les souris et les rats. Une augmentation de l'incidence des adénomes des cellules folliculaires et/ou des carcinomes de la glande thyroïde a été observée chez les rats. L'administration de RPV n'a pas provoqué une augmentation statistiquement significative de l'incidence de tout autre néoplasme bénin ou malin chez les souris ou les rats. Les résultats hépatocellulaires observés chez les souris et les rats sont considérés comme étant spécifiques aux rongeurs, associés à l'induction des enzymes hépatiques. Comme aucun mécanisme semblable n'existe chez les humains, ces tumeurs ne sont pas pertinentes pour les humains. Les résultats des cellules folliculaires sont considérés comme étant spécifiques au rat, associés à une augmentation de la clairance de la thyroxine et ne sont pas considérés comme étant pertinents pour les humains. Aux doses les plus basses testées dans les études de cancérogénicité, les expositions systémiques (basées sur l'ASC) à la RPV étaient de 21 fois (souris) et 3 fois (rats), par rapport à celles observées chez les humains à la dose recommandée (25 mg une fois par jour).

Ténofovir alafénamide

Comme l'exposition au ténofovir chez le rat et la souris est moins élevée après l'administration de TAF qu'après l'administration de TDF, on a mené les études de cancérogénicité seulement sur le TDF. On a mené des études de cancérogénicité du TDF à long terme chez la souris et le rat à des expositions allant jusqu'à environ 10 fois (souris) et 4 fois (rat) celles que l'on a observées chez l'homme à la dose thérapeutique de 300 mg de TDF contre l'infection par le VIH-1. À la dose élevée chez la souris femelle, les adénomes du foie ont augmenté à des expositions 10 fois supérieures aux expositions chez l'homme. Chez le rat, l'étude a donné des résultats de cancérogénicité négatifs à des expositions allant jusqu'à 4 fois celles que l'on a observées chez l'homme à la dose thérapeutique.

Mutagénicité

Emtricitabine

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

Rilpivirine

Des résultats négatifs ont été obtenus pour la rilpivirine dans le test *in vitro* d'Ames de mutation inverse, dans le test *in vitro* des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains et dans le test *in vitro* de clastogénicité du lymphome de la souris, testé dans le cas d'absence et de présence d'un système d'activation métabolique. La rilpivirine n'a pas induit de lésions chromosomiques dans les tests *in vivo* du micronoyau chez les souris.

Ténofovir alafénamide

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

Effets toxiques sur la reproduction

Emtricitabine

L'incidence des variations et des malformations fœtales n'a pas augmenté dans les études sur la toxicité embryofœtale du FTC à des expositions (ASC) environ 60 fois plus élevées chez la souris et environ 120 fois plus élevées chez le lapin que les expositions chez l'homme à la dose quotidienne recommandée.

L'emtricitabine n'a pas affecté la fertilité à des expositions (ASC) environ 140 fois plus élevées chez les rats mâles ou à des expositions environ 60 fois plus élevées chez les souris mâles et femelles que les expositions chez l'homme à la dose quotidienne recommandée de 200 mg. La fertilité était normale chez les rejetons de souris exposées quotidiennement depuis le stade prénatal (in utero) jusqu'à la maturité sexuelle à des expositions quotidiennes (ASC) environ 60 fois plus élevées que les expositions chez l'homme à la dose quotidienne recommandée de 200 mg.

Rilpivirine

Dans une étude menée sur les rats, aucun effet n'a été observé sur l'accouplement ou la fertilité en leur donnant de la RPV avec des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour, une dose de RPV qui a montré une toxicité maternelle. Cette dose est associée à une exposition qui est environ 40 fois plus élevée que l'exposition chez les humains à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour. Des études chez les animaux n'ont

montré aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale ou un effet sur la fonction reproductive. Il n'y avait aucun effet tératogène avec la RPV chez les rats et les lapins. Les expositions à l'embryon et au fœtus sans effets toxiques observés sur les rats et les lapins ont été respectivement de 15 et 70 fois plus élevées que l'exposition chez les humains à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour. Dans une évaluation du développement pré- et postnatale chez le rat, la RPV n'a eu aucun effet sur le développement de la progéniture pendant l'allaitement ou après le sevrage lorsque les mères ont reçu des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour.

Ténofovir alafénamide

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

17. MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN

COMPLERA, comprimés (200 mg d'emtricitabine, 25 mg de rilpivirine, 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil), n° de contrôle : 186081, monographie de produit, Gilead Sciences Canada, Inc., 11 septembre 2015.

EDURANT, comprimés (rilpivirine à 25 mg), n° de contrôle : 223865, monographie de produit, Janssen Inc., 4 mars 2019.

EMTRIVA, capsules (emtricitabine à 200 mg), n° de contrôle : 165814, monographie de produit, Gilead Sciences Canada, Inc., 5 septembre 2013.

GENVOYA, comprimés (150 mg d'elvitégravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine, 10 mg de ténofovir alafénamide), n° de contrôle : 224195, monographie de produit, Gilead Sciences Canada, Inc., 7 mai 2019.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

ODEFSEY^{MD}

comprimés d'emtricitabine, de rilpivirine* et de ténofovir alafénamide**

*** sous forme de chlorhydrate de rilpivirine**

**** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide**

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

Mises en garde et précautions importantes

- **Des « crises ou poussées » d'infection par le virus de l'hépatite B**, au cours desquelles la maladie réapparaît soudainement de manière plus grave qu'avant, peuvent se produire si vous êtes également atteint d'hépatite B et cessez de prendre **Odefsey**. Ne cessez pas de prendre **Odefsey** sans consulter votre médecin. Si vous cessez de prendre **Odefsey**, avertissez immédiatement votre médecin de tout nouveau symptôme, anormal ou en voie d'aggravation que vous observez après l'arrêt du traitement. Après que vous aurez cessé de prendre **Odefsey**, votre médecin devra continuer de vérifier votre santé et de prendre des échantillons de sang afin de vérifier votre foie. **Odefsey** n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B.

Pourquoi utilise-t-on Odefsey?

Odefsey est utilisé pour traiter les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). **Odefsey** est destiné aux adultes.

Odefsey est destiné aux personnes qui ne sont pas infectées par un VIH qui résiste à **Odefsey**. **Odefsey** n'a pas été étudié chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Comment Odefsey fait-il effet?

Odefsey abaisse la quantité de VIH dans le sang (charge virale).

L'infection par le VIH détruit les cellules CD4+ (T). Ces cellules sont importantes, car elles aident le système immunitaire à lutter contre les infections. Après qu'un grand nombre de cellules T sont détruites, le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) apparaît.

Odefsey peut contribuer à augmenter le nombre de cellules CD4+ (T). La diminution de la quantité de VIH dans le sang et l'augmentation du nombre de cellules CD4+ (T) réduit le risque d'infections qui se produisent lorsque votre système immunitaire est faible.

Odefsey ne guérit pas l'infection au VIH ou le SIDA. Les effets à long terme de **Odefsey** sont inconnus. Les personnes qui prennent **Odefsey** peuvent toujours contracter des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH. Certains de ces troubles médicaux sont la pneumonie et les infections au complexe *Mycobacterium avium* (MAC). **Il est très important que vous voyiez votre médecin régulièrement pendant que vous prenez Odefsey.**

Odefsey ne s'est pas révélé réduire le risque de transmission du VIH par contact sexuel ou par le sang. Continuez d'adopter des pratiques sexuelles sans risque. Utilisez des préservatifs pour réduire le risque de contact sexuel avec des liquides organiques comme le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang. Ne réutilisez pas les aiguilles et ne les partagez pas.

Quels sont les ingrédients de Odefsey?

Ingrédients médicinaux : emtricitabine, rilpivirine*, ténofovir alafénamide**

(* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine, ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide)

Ingrédients non médicinaux : croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 20 et povidone. L'enrobage des comprimés contient de l'alcool polyvinylique, du dioxyde de titane, du macrogol/polyéthylèneglycol, du talc et de l'oxyde de fer noir.

Odefsey se présente dans les formes posologiques suivantes :

Odefsey est offert en comprimés. Chaque comprimé contient de l'emtricitabine (200 milligrammes), de la rilpivirine (25 milligrammes) [sous forme de 27,5 milligrammes d'hydrochlorure de rilpivirine] et du ténofovir alafénamide (25 milligrammes) [sous forme de 28,0 milligrammes d'hémifumarate de ténofovir alafénamide]. Les comprimés de **Odefsey** sont gris. Ils ont la forme d'une gélule. Ils portent la marque « GSI » d'un côté et « 255 » de l'autre. Chaque flacon contient 30 comprimés. Le flacon est muni d'une fermeture à l'épreuve des enfants. Le flacon contient également une fibre de polyester (blanche et pelucheuse) et un déshydratant de gel de silice. NE PAS manger la fibre de polyester ou le déshydratant. Ils sont conçus pour conserver la fraîcheur de votre médicament.

Ne prenez pas Odefsey si :

- vous êtes allergique à l'emtricitabine, à la rilpivirine, au ténofovir alafénamide ou à tout autre ingrédient contenu dans ce produit. (Lisez également « **Quels sont les ingrédients de Odefsey?** » ci-dessus.)
- vous prenez l'un des médicaments énumérés ci-dessous.

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Médicaments qui ne doivent pas être coadministrés avec Odefsey (qui sont contre-indiqués) :

Catégorie de médicament	Ingrédient médicamenteux (marque)
Anticonvulsivants	carbamazépine (Tegreto ^{MD} , Tegretol CR ^{MD}), oxcarbazépine (Trileptal ^{MD}), phénobarbital (Phenobarb ^{MD}) et phénytoïne (Dilantin ^{MD} , Tremytoïne ^{MD})
Antimycobactériens	rifampine (Rifadin ^{MD} , Rifamate ^{MD*} , Rifater ^{MD} , Rofact ^{MD}) et rifapentine*
Glucocorticoïdes	dexaméthasone systémique (plus d'une dose) ou phosphate sodique de dexaméthasone
Produits à base d'herbes médicinales	<i>Hypericum perforatum</i> (millepertuis)
Inhibiteurs de la pompe à protons	dexlansoprazole (Dexilant ^{MD}), esoméprazole (Nexium ^{MD} , Vimovo ^{MD}), lansoprazole (Prevacid ^{MD}), oméprazole (Losec ^{MD} , Olex ^{MC}), pantoprazole sodique (Pantoloc ^{MD} , Panto IV ^{MD}), rabéprazole (Pariet ^{MD})

* N'est pas en vente au Canada

Les médicaments suivants ne devraient également pas être coadministrés avec Odefsey :

- Adéfovir dipivoxil (HEPSERA^{MD}).
- Tout autre médicament pour traiter l'infection par le VIH-1.
- Tout autre médicament qui contient du ténofovir alafénamide (BIKTARVY^{MD}, GENVOYA^{MD}, DESCOVY^{MD}, Symtuza^{MC}, VEMLIDY^{MD}).
- Tout autre médicament qui contient du fumarate de ténofovir disoproxil (ATRIPLA^{MD}, COMPLERA^{MD}, STRIBILD^{MD}, TRUVADA^{MD}, VIREAD^{MD}).
- Tout autre médicament qui contient de l'emtricitabine ou de la lamivudine (3TC^{MD}, ATRIPLA, BIKTARVY, COMPLERA, GENVOYA, EMTRIVA^{MD}, STRIBILD, Symtuza, TRUVADA, Combivir^{MD}, Heptovir^{MD}, Kivexa^{MD}, Triumeq^{MD}, Trizivir^{MD}).
- Tout autre médicament qui contient de la rilpivirine (COMPLERA, Edurant^{MD}).

Pour contribuer à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation correcte du médicament, parlez avec votre médecin avant de prendre Odefsey. Discutez

avec lui de tout état ou problème de santé que vous pourriez présenter, y compris si vous :

- êtes également atteint d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) en même temps que vous prenez Odefsey. Votre infection par le VHB peut empirer (crise ou poussées) et les symptômes s'aggraver si vous cessez de prendre Odefsey (voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » et le tableau des effets secondaires graves);
- avez des antécédents de pancréatite (enflure du pancréas). Si vous commencez à manifester des symptômes de pancréatite, comme des nausées, des vomissements et de graves douleurs à l'estomac et/ou dans le dos, prenez contact avec votre médecin;
- avez de graves problèmes de foie ou de rein;
- avez des problèmes osseux;
- avez des problèmes cardiaques (p. ex., rythme cardiaque irrégulier, prolongation de l'intervalle QT);
- manifestez une acidose lactique (hauts niveaux d'acide dans le sang). Consultez le tableau des effets secondaires graves pour en voir les symptômes, et prenez immédiatement contact avec votre médecin si vous les voyez apparaître;
- avez de graves problèmes de foie, y compris une hypertrophie du foie ou une stéatose hépatique. Consultez le tableau des effets secondaires graves pour en voir les symptômes, et prenez immédiatement contact avec votre médecin si vous les voyez apparaître;
- êtes incapable de tolérer le galactose (importante carence en lactase ou incapacité à absorber le glucose ou le galactose), un problème rare qui se manifeste dès la naissance. **Odefsey** contient du lactose.

Ne venez pas à manquer de **Odefsey**. Renouvelez votre ordonnance ou parlez à votre médecin avant que **Odefsey** ne soit épuisé.

- Ne cessez pas de prendre Odefsey sans consulter d'abord votre médecin.

Si vous cessez de prendre Odefsey, votre médecin devra continuer de vérifier votre santé souvent et de faire des analyses de sang fréquentes afin de vérifier votre infection par le VHB. Informez votre médecin de tout symptôme nouveau ou inhabituel qui se présente après que vous avez cessé de prendre Odefsey.

Autres mises en garde que vous devriez connaître :

Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir :

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

Registre des femmes enceintes : Il existe un registre de femmes enceintes sous traitement contre le VIH-1 pendant la grossesse. Ce registre vise à recueillir des renseignements concernant votre santé et celle de votre bébé. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez **Odefsey**, discutez avec votre médecin de la participation à ce registre.

Si vous allaitez ou prévoyez le faire :

N'allaites pas pendant que vous prenez **Odefsey**. N'allaites pas votre bébé si vous êtes infectée par le VIH, car le virus pourrait se transmettre à votre bébé. Au moins un des médicaments contenus dans **Odefsey**, l'emtricitabine, peut être transmis à votre bébé dans le lait maternel et pourrait lui nuire. On ignore si les autres médicaments contenus dans **Odefsey** peuvent être transmis à votre bébé dans le lait maternel. Si vous êtes une femme qui a ou aura un bébé, parlez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse peuvent modifier l'effet de Odefsey. Évitez de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse pendant votre traitement avec Odefsey.

Taux de sucre et de gras dans le sang

Les taux de sucre (glycémie) et de gras (lipidémie) dans votre sang peuvent augmenter pendant le traitement contre le VIH. Votre médecin peut vous prescrire des analyses sanguines.

Tests de la fonction rénale

Votre professionnel de la santé devrait vous faire subir des analyses de sang et d'urine pour vérifier le fonctionnement de vos reins avant et pendant le traitement avec ODEFSEY.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les drogues, les vitamines; les minéraux, les compléments alimentaires naturels ou les produits médicinaux.

Médicaments qui présentent des interactions avec Odefsey, dont la dose ou la dose de l'autre médicament devrait être modifiée, ou pour lesquels d'autres directives sont de mise :

Catégorie de médicament	Ingrédient médicamenteux (marque)
-------------------------	-----------------------------------

Antiacides	les antiacides qui contiennent de l'hydroxyde d'aluminium, de l'hydroxyde de magnésium ou du carbonate de calcium. Prenez les antiacides au moins 2 heures avant ou 4 heures après la prise de Odefsey .
Antimycobactériens	rifabutine (Mycobutin ^{MD})
Antifongiques	fluconazole (Diflucan ^{MD} , Monicure ^{MD}), itraconazole (Sporanox ^{MD}), kétoconazole (Nizoral ^{MD}), posaconazole (Posanol ^{MD}) et voriconazole (Vfend ^{MD})
Antagonistes des récepteurs H ₂	cimétidine, famotidine, nizatidine, ranitidine. Prenez les antagonistes des récepteurs H ₂ au moins 12 heures avant ou 4 heures après la prise de Odefsey .
Immunodépresseurs	cyclosporine (Neoral ^{MD}), sirolimus (Rapamune ^{MD}) et tacrolimus (Prograf ^{MD})
Antibactériens	clarithromycine (Biaxin ^{MD}) et télithromycine (Ketek ^{MD})
Analgésiques narcotiques	méthadone (Metadol ^{MD} , Methadose)

Cette liste ne comprend pas tous les médicaments qui peuvent causer des problèmes si vous prenez Odefsey. Assurez-vous de parler à votre médecin de tous les médicaments que vous prenez.

Gardez une liste complète de tous les médicaments sur ordonnance et en vente libre, ainsi que de toutes les plantes médicinales que vous prenez, combien vous en prenez et à quelle fréquence vous les prenez. Mettez à jour votre liste quand vous prenez de nouveaux médicaments ou des produits à base d'herbes médicinales ou si vous ne prenez plus certains d'entre eux ou si la posologie change. Remettez une copie de cette liste à tous vos médecins et pharmaciens **chaque** fois que vous les voyez ou que vous faites exécuter une ordonnance. Votre médecin saura alors exactement quels sont les médicaments que vous prenez. À partir de ce moment-là, il ou elle peut déterminer la meilleure solution pour la situation.

Comment prendre Odefsey :

Vous devez rester sous la surveillance d'un médecin pendant que vous prenez **Odefsey**. Vous ne devez pas modifier ou cesser votre traitement sans consulter d'abord votre médecin.

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien lorsque votre quantité de **Odefsey** commence à s'épuiser. Cela est très important, car la quantité de virus présente dans votre sang risque d'augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même pendant une très courte période. Si vous ne prenez pas

régulièrement **Odefsey** comme le médecin l'a prescrit, le VIH pourrait devenir plus difficile à traiter.

Ne prenez que les médicaments qui vous ont été expressément prescrits.

Ne donnez **Odefsey** à personne d'autre et ne prenez pas de médicaments prescrits à quelqu'un d'autre.

N'utilisez pas le flacon si son sceau est brisé ou manquant.

Dose habituelle : Adultes :

- Prenez un comprimé (par la bouche) une fois par jour avec un repas. Essayez de prendre le comprimé tous les jours à la même heure. Avalez-le avec beaucoup d'eau.
- **Prenez toujours Odefsey au cours d'un repas.** Il est important de prendre un repas pris afin que votre corps obtienne les niveaux appropriés de médicament. Une boisson aux protéines prise seule ne remplace pas un repas.

Surdosage :

Si vous pensez que vous avez pris trop de **Odefsey**, prenez immédiatement contact avec votre professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

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

- **Si vous oubliez une dose de Odefsey** et vous vous en rendez compte dans les 12 heures, prenez un comprimé avec un repas le plus tôt possible. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure à laquelle vous prenez habituellement **Odefsey**.
- **Si vous oubliez une dose de Odefsey** et vous vous en rendez compte après 12 heures, attendez votre prochaine dose prévue. Ne prenez PAS une dose double (deux doses rapprochées).

Quoi faire si vous vomissez :

- Si vous vomissez **moins de 4 heures** après la prise d'une dose de **Odefsey**, prenez un autre comprimé avec un repas.
- Si vous vomissez **plus de 4 heures** après la prise d'une dose de **Odefsey**, attendez. Ne prenez PAS un autre comprimé avant l'heure prévue de votre prochaine dose.

Appelez votre médecin ou votre pharmacien si vous ne savez pas quoi faire.

Quels sont les effets secondaires possibles de Odefsey?

La liste suivante ne comprend pas tous les effets secondaires possibles que vous pouvez ressentir en prenant **Odefsey**. Si vous manifestez des effets secondaires qui ne figurent pas dans la liste, prenez contact avec votre médecin. Veuillez également consulter l'encadré Mises en garde et précautions importantes.

Voici les effets secondaires courants de **Odefsey** :

- Difficultés à dormir (insomnie).
- Maux de tête.
- Nausées.
- Fatigue.
- Dépression.

Voici d'autres effets secondaires :

- Flatulences.
- Urticaire.
- Malaise abdominal.

Des modifications du système immunitaire (syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire) peuvent se produire lorsque vous commencez à prendre des médicaments contre le VIH-1. Votre système immunitaire peut devenir plus fort et commencer à lutter contre des infections qui se cachaient dans votre organisme depuis longtemps.

Des maladies auto-immunes (le système immunitaire attaque les tissus sains de l'organisme) peuvent également apparaître après que vous avez commencé à prendre des médicaments pour traiter votre infection par le VIH, par exemple, la maladie de Graves (qui touche la thyroïde), le syndrome de Guillain-Barré (qui touche le système nerveux), la polymyosite (qui touche les muscles) ou l'hépatite auto-immune (qui touche le foie). Les maladies auto-immunes peuvent apparaître de nombreux mois après le début du traitement. Soyez attentif à des symptômes tels que les suivants :

- température élevée (fièvre), rougeur, éruption cutanée ou enflure;
- douleurs articulaires ou musculaires;
- engourdissement ou faiblesse qui commencent au niveau des mains et des pieds et qui se propagent jusqu'au tronc;
- palpitations (douleur à la poitrine) ou rythme cardiaque rapide.

Si vous remarquez ces symptômes ou tout symptôme d'inflammation ou d'infection, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Des problèmes osseux peuvent se produire chez les personnes qui prennent **Odefsey**. Cela peut inclure des douleurs dans les os, un ramollissement ou un amincissement des os (ce qui peut entraîner des fractures). Votre médecin devra peut-être effectuer des tests pour vérifier vos os.

Si vous manifestez des effets secondaires qui vous dérangent ou qui ne disparaissent pas, indiquez-le à votre médecin.

Cette liste ne comprend pas tous les effets secondaires possibles de **Odefsey**. Pour obtenir de plus amples renseignements, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<p><u>FRÉQUENT</u> Effet : Dépression ou changements d'humeur Symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tristesse ou désespoir • Anxiété ou agitation • Vous avez pensé à vous faire du mal (suicide) ou vous avez essayé de le faire 		<p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p>	
<p><u>PEU FRÉQUENT</u> Effet : Éruption cutanée grave et réactions allergiques graves Symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réactions allergiques graves causant l'enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, ce qui peut causer des difficultés à avaler ou à respirer • Ulcères dans la bouche ou ampoules sur le corps • Inflammation des yeux (conjonctivite) • Fièvre, urine foncée ou douleur sur le côté droit 		<p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p>	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Cas graves seulement	Tous les cas	
du ventre (douleur abdominale)			
<p><u>RARE</u> Effet : Acidose lactique Symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensation de faiblesse ou de fatigue extrême • Douleur musculaire inhabituelle • Douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements • Sensation inhabituelle de froid, particulièrement aux bras et aux jambes • Vertiges ou étourdissements • Rythme cardiaque rapide ou irrégulier • Respiration rapide et profonde 		<p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p>	
<p><u>TRÈS RARE</u> Effet : Crises (ou poussées) d'infection par le virus de l'hépatite B à la suite de l'arrêt du médicament Symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux) • Urine foncée • Décoloration des selles 		<p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p>	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> • Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps • Nausées • Douleurs au bas de l'estomac 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ 	
<p><u>TRÈS RARE</u> Effet : Toxicité hépatobiliaire (graves troubles du foie ou de la vésicule biliaire) avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et stéatose (accumulation de graisses dans le foie) Symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux) • Urine foncée • Décoloration des selles • Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps • Nausées • Douleurs au bas de l'estomac • Douleurs au dos et aux épaules 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	

Si vous manifestez des symptômes ou des effets secondaires gênants qui ne figurent pas dans la liste ou qui empirent suffisamment pour vous gêner dans vos activités quotidiennes, prenez contact avec votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

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

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

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

Entreposage :

- **Odefsey** doit être conservé à une température inférieure à 30 °C (86 °F).
- Conservez **Odefsey** dans son contenant d'origine hermétiquement fermé.
- Conservez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

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

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

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

Dernière révision : 13 novembre 2019

Gilead Sciences, Inc.

Foster City, CA 94404

États-Unis

Gilead Sciences Canada, Inc.

Mississauga (Ontario) L5N 2W3

Comprimés de ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine* et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de chlorhydrate de rilpivirine ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

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

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

© 2019 Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés.



e181221-GS-006