



Odefsey®

ténofovir alafénamide 25 mg  
emtricitabine 200 mg/rilpivirine 25 mg

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** ODEFSEY 200 mg/25 mg/25 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg d'emtricitabine, du chlorhydrate de rilpivirine correspondant à 25 mg de rilpivirine et du fumarate de ténofovir alafénamide correspondant à 25 mg de ténofovir alafénamide. **Excipients à effet notoire :** Chaque comprimé contient 189,8 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés en forme de bâtonnet, de couleur grise, de 15 mm x 7 mm de dimensions, portant, sur une face l'inscription « GSI » et « 255 » sur l'autre face. **4. INFORMATIONS CLINIQUES :**

**4.1 Indications thérapeutiques :** ODEFSEY est indiqué pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine et présentant une charge virale  $\leq$  100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1). **4.2 Posologie et mode d'administration :** Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. **Posologie :** *Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg.* Un comprimé à prendre une fois par jour avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). Si le patient oublie de prendre une dose d'ODEFSEY et s'en aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre ODEFSEY dès que possible, avec de la nourriture, et poursuivre le traitement selon son horaire de prise habituel. Si un patient oublie de prendre une dose d'ODEFSEY et s'en aperçoit plus de 12 heures après, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement reprendre son traitement à la prise suivante selon son horaire de prise habituel. Si le patient vomit dans les 4 heures suivant la prise d'ODEFSEY, il doit prendre un autre comprimé avec de la nourriture. Si un patient vomit plus de 4 heures après la prise d'ODEFSEY, il n'est pas nécessaire qu'il prenne une autre dose d'ODEFSEY avant l'heure habituelle de la prochaine prise. *Personnes âgées :* Aucune adaptation de la posologie d'ODEFSEY n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). *Insuffisance rénale :* Aucune adaptation de la posologie d'ODEFSEY n'est nécessaire chez les adultes ou les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée  $\geq$  30 mL/min. Le traitement par ODEFSEY ne doit pas être initié chez les patients présentant une clairance de la créatinine estimée  $<$  30 mL/min car aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'ODEFSEY dans cette population (voir rubriques 5.1 et 5.2). Le traitement par ODEFSEY doit être interrompu chez les patients dont la clairance de la créatinine estimée diminue en dessous de 30 mL/min au cours du traitement (voir rubriques 5.1 et 5.2). *Insuffisance hépatique :* Aucune adaptation de la posologie d'ODEFSEY n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B). ODEFSEY doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. ODEFSEY n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) ; par conséquent, l'utilisation d'ODEFSEY n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2). *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité d'ODEFSEY chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant  $<$  35 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. *Grossesse :* Des expositions plus faibles à la rilpivirine (l'un des composants d'ODEFSEY) ont été observées pendant la grossesse ; par conséquent la charge virale doit être étroitement surveillée. Une autre alternative serait d'envisager un changement de traitement antirétroviral (voir rubriques 4.4, 4.6, 5.1 et 5.2). *Mode d'administration :* ODEFSEY doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué, écrasé ou coupé. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ODEFSEY ne doit pas être administré en association avec les médicaments qui peuvent entraîner une diminution significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (due à l'induction des enzymes CYP3A du cytochrome P450 ou à l'augmentation du pH gastrique), ce qui pourrait entraîner une perte d'efficacité d'ODEFSEY (voir rubrique 4.5), notamment les médicaments suivants : • Carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne. • Rifabutine, rifampicine, rifapentine. • Oméprazole, ésomeprazole, dexlansoprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole. • Dexaméthasone (par voie orale et parentérale), sauf traitement en dose unique. • Millepertuis (*Hypericum perforatum*).

**4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise substantiellement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission. **Échec virologique et développement de résistance :** Les données disponibles sont insuffisantes pour justifier l'utilisation d'ODEFSEY chez des patients ayant présenté un échec lors d'un traitement antérieur par INNTI. Les tests de résistance et/ou les données de résistance antérieures doivent guider l'utilisation d'ODEFSEY (voir rubrique 5.1). Dans l'analyse d'efficacité groupée des deux études cliniques de phase III menées chez des adultes (C209 [ECHO] et C215 [THRIVE]) jusqu'à 96 semaines, les patients traités par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil + rilpivirine avec une charge virale à l'inclusion  $>$  100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1 présentaient un risque plus élevé d'échec virologique (17,6 % avec la rilpivirine versus 7,6 % avec l'éfavirenz) par rapport aux patients avec une charge virale à l'inclusion  $\leq$  100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1 (5,9 % avec la rilpivirine versus 2,4 % avec l'éfavirenz). Le taux d'échec virologique, chez les patients traités par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil + rilpivirine aux semaines 48 et 96 étaient respectivement de 9,5 % et 11,5 %, et de 4,2 % et 5,1 % dans le bras emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil + éfavirenz. La différence des taux de nouveaux échecs virologiques dans les analyses de la semaine 48 à la semaine 96 entre les bras rilpivirine et éfavirenz n'était pas statistiquement significative. Les patients avec une charge virale à l'inclusion  $>$  100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1 qui ont présenté un échec virologique ont eu un risque plus élevé d'émergence d'une résistance associée à la classe des INNTI. Les patients en échec virologique ont été plus nombreux sous rilpivirine que sous éfavirenz à développer une résistance associée à la lamivudine/l'emtricitabine (voir rubrique 5.1). Les résultats obtenus chez des adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans) dans l'étude C213 étaient de façon générale en accord avec ces données (pour plus de détails, voir rubrique 5.1). Seuls les adolescents susceptibles d'être observants au traitement antirétroviral doivent être traités par rilpivirine, car une mauvaise observance au traitement peut entraîner l'apparition de résistance et la perte d'options thérapeutiques ultérieures. **Risque cardiovasculaire :** À des doses supratherapeutiques (75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour), la rilpivirine a été associée à un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme (ECG) (voir rubriques 4.5 et 4.9). La rilpivirine, à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour, n'est pas associée à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. ODEFSEY doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré en association avec des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes. **Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B ou C :** Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. La sécurité et l'efficacité d'ODEFSEY chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le virus de l'hépatite C (VHC) n'ont pas été établies. Le ténofovir alafénamide est actif contre le VHB. L'arrêt du traitement par ODEFSEY chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB arrêtant le traitement par ODEFSEY doivent être étroitement surveillés sur le plan clinique et biologique pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement. **Maladie hépatique :** La sécurité et l'efficacité d'ODEFSEY chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique n'ont pas été établies. Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé. **Poids corporel et paramètres métaboliques :** Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de



glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée. **Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition *in utero*** : Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH. **Syndrome de restauration immunitaire** : Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. À titre d'exemples pertinents on peut noter : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement. **Infections opportunistes** : L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste possible sous ODEFSEY, une surveillance clinique étroite par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies associées à l'infection par le VIH demeure donc nécessaire. **Ostéonécrose** : L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé) ; cependant, des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés à se mouvoir. **Néphrotoxicité** : Un risque potentiel de néphrotoxicité résultant de l'exposition chronique à de faibles doses de ténofovir dans le cadre du traitement par le ténofovir alafénamide ne peut être exclu (voir rubrique 5.3). **Grossesse** : Des expositions plus faibles à la rilpivirine ont été observées lors de la prise quotidienne de rilpivirine 25 mg au cours de la grossesse. Dans les études de phase III (C209 et C215), une exposition plus faible à la rilpivirine, équivalente à celle observée au cours de la grossesse, a été associée à une augmentation du risque d'échec virologique, par conséquent la charge virale doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.6, 5.1 et 5.2). Une autre alternative serait d'envisager un changement de traitement antirétroviral. **Co-administration avec d'autres médicaments** : Certains médicaments ne doivent pas être co-administrés avec ODEFSEY (voir rubriques 4.3 et 4.5). ODEFSEY ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments antirétroviraux (voir rubrique 4.5). ODEFSEY ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant du ténofovir alafénamide, de la lamivudine, du ténofovir disoproxil ou de l'adéfovir dipivoxil (voir rubrique 4.5). **Excipients** : ODEFSEY contient du lactose monohydraté. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament. **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : ODEFSEY est indiqué comme traitement complet d'une infection par le VIH-1 et ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments antirétroviraux. En conséquence, aucune information n'est fournie dans ce document concernant les interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments antirétroviraux. Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. **Emtricitabine** : Les études d'interactions médicamenteuses *in vitro* et de pharmacocinétique clinique ont montré que le risque d'interactions liées aux CYP, impliquant l'emtricitabine, avec d'autres médicaments est faible. La co-administration d'emtricitabine avec des médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations de l'emtricitabine et/ou celles du médicament co-administré. Les médicaments diminuant la fonction rénale peuvent augmenter les concentrations de l'emtricitabine. **Rilpivirine** : La rilpivirine est essentiellement métabolisée par le CYP3A. Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A peuvent donc affecter la clairance de la rilpivirine (voir rubrique 5.2). La rilpivirine inhibe la glycoprotéine P (P-gp) *in vitro* (la concentration inhibitrice à 50 % [CI<sub>50</sub>] est de 9,2 µM). Dans une étude clinique, la rilpivirine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la digoxine. De plus, dans une étude clinique sur les interactions médicamenteuses avec le ténofovir alafénamide, qui est plus sensible à l'inhibition de la P-gp intestinale, la rilpivirine n'a pas eu d'effet sur les expositions au ténofovir alafénamide lorsqu'elle a été co-administrée, ce qui indique que la rilpivirine n'est pas un inhibiteur de la P-gp *in vivo*. La rilpivirine est un inhibiteur *in vitro* du transporteur MATE-2K avec une CI<sub>50</sub> < 2,7 nM. Les implications cliniques de cette observation sont actuellement inconnues. **Ténofovir alafénamide** : Le ténofovir alafénamide est transporté par la P-gp et la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Les médicaments ayant un effet sur l'activité de la P-gp et de la BCRP peuvent provoquer des modifications de l'absorption du ténofovir alafénamide (voir tableau 1). Avec les médicaments ayant un effet inducteur sur l'activité de la P-gp (p. ex., rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénobarbital), une réduction de l'absorption du ténofovir alafénamide et donc une diminution de la concentration plasmatique de ténofovir alafénamide est attendue, ce qui peut aboutir à une perte de l'effet thérapeutique d'ODEFSEY et à l'apparition d'une résistance. En cas de co-administration d'ODEFSEY avec d'autres médicaments qui inhibent l'activité de la P-gp et de la BCRP (p. ex., kétoconazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, ciclosporine), une augmentation de l'absorption et de la concentration plasmatique en ténofovir alafénamide est attendue. D'après les données issues d'une étude *in vitro*, la co-administration du ténofovir alafénamide et d'inhibiteurs de la xanthine oxydase (fébuxostat, p. ex.) ne devrait pas augmenter l'exposition systémique au ténofovir *in vivo*. *In vitro*, le ténofovir alafénamide est un substrat des protéines de transport des anions organiques OATP1B1 et OATP1B3. La distribution du ténofovir alafénamide dans l'organisme peut être affectée par l'activité de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. **Utilisation concomitante contre-indiquée** : Une réduction des concentrations plasmatiques de rilpivirine a été observée lors de l'administration d'ODEFSEY en association avec des médicaments inducteurs du CYP3A, ce qui pourrait potentiellement entraîner une perte d'efficacité d'ODEFSEY (voir rubrique 4.3) et une résistance éventuelle à la rilpivirine et à la classe des INNTI. Une réduction des concentrations plasmatiques de rilpivirine (en raison d'une augmentation du pH gastrique) a été observée lors de la co-administration d'ODEFSEY avec des inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui pourrait potentiellement entraîner une perte d'efficacité d'ODEFSEY (voir rubrique 4.3) et une résistance éventuelle à la rilpivirine et à la classe des INNTI. **Utilisation concomitante pour laquelle la prudence est recommandée** : **Inhibiteurs des enzymes du CYP** : Une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine a été observée lors de l'administration d'ODEFSEY en association avec des médicaments inhibiteurs de l'activité enzymatique du CYP3A. **Médicaments allongeant l'intervalle QT** : ODEFSEY doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est co-administré avec un médicament associé à un risque connu de torsades de pointes (voir rubrique 4.4). **Autres interactions** : *In vitro*, le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 humaine. On ne sait pas si l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide sont des inhibiteurs des autres enzymes UGT. *In vitro*, l'emtricitabine n'a pas inhibé la réaction de glucuroconjugaison d'un substrat non spécifique de l'UGT. Les interactions entre ODEFSEY ou ses composants individuels et les médicaments co-administrés sont répertoriées dans le tableau 1 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement).



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

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



Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, de la C <sub>max</sub> de la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec ODEFSEY
<p>Rifabutine (300 mg une fois par jour)/Rilpivirine<sup>1</sup></p> <p>Rifabutine (300 mg une fois par jour)/Rilpivirine</p>	<p>Rifabutine : ASC : ↔ C<sub>min</sub> : ↔ C<sub>max</sub> : ↔</p> <p>25-O-désacétyl-rifabutine : ASC : ↔ C<sub>min</sub> : ↔ C<sub>max</sub> : ↔</p> <p>Rilpivirine : ASC : ↓ 42 % C<sub>min</sub> : ↓ 48 % C<sub>max</sub> : ↓ 31 %</p> <p>Induction du CYP3A</p> <p>Ténofovir alafénamide : ASC : ↓ C<sub>max</sub> : ↓</p> <p>Induction de la P-gp</p> <p>Interaction non étudiée avec le ténofovir alafénamide. La co-administration est susceptible d'entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide (induction de la P-gp).</p>	<p>La co-administration est contre-indiquée.</p>
<b>Antibiotiques macrolides</b>		
<p>Clarithromycine</p> <p>Érythromycine</p>	<p>Interaction avec les composants d'ODEFSEY non étudiée. La co-administration d'ODEFSEY avec ces antibiotiques macrolides peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition du CYP3A) et de ténofovir alafénamide (inhibition de la P-gp).</p>	<p>La co-administration n'est pas recommandée.</p>
<b>Agents antiviraux</b>		
<p>Bocéprévir</p>	<p>Interaction avec les composants d'ODEFSEY non étudiée.</p>	<p>La co-administration n'est pas recommandée.</p> <p>D'après les données <i>in vitro</i>, le bocéprévir est susceptible d'altérer l'activation intracellulaire et l'efficacité antivirale clinique du ténofovir alafénamide.</p>
<p>Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg une fois par jour)/Rilpivirine</p> <hr/> <p>Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg une fois par jour)/Ténofovir alafénamide</p>	<p>Lédipasvir : ASC : ↑ 2 % C<sub>min</sub> : ↑ 2 % C<sub>max</sub> : ↑ 1 %</p> <p>Sofosbuvir : ASC : ↑ 5 % C<sub>max</sub> : ↓ 4 %</p> <p>Métabolite du sofosbuvir GS-331007 : ASC : ↑ 8 % C<sub>min</sub> : ↑ 10 % C<sub>max</sub> : ↑ 8 %</p> <p>Rilpivirine : ASC : ↓ 5 % C<sub>min</sub> : ↓ 7 % C<sub>max</sub> : ↓ 3 %</p> <p>Ténofovir alafénamide : ASC : ↑ 32 % C<sub>max</sub> : ↑ 3 %</p>	<p>Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.</p>



Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, de la C <sub>max</sub> <sup>1</sup> de la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec ODEFSEY
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg une fois par jour)/Rilpivirine <sup>2</sup>	Sofosbuvir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Métabolite du sofosbuvir GS-331007 : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Velpatasvir : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirine : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg une fois par jour)/Ténofovir alafénamide	Interaction non étudiée. <i>Attendue :</i> Ténofovir alafénamide : ASC : ↑ C <sub>max</sub> : ↑	
Sofosbuvir (400 mg une fois par jour)/Rilpivirine (25 mg une fois par jour)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 21 %  Métabolite du sofosbuvir GS-331007 : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirine : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Siméprévir (150 mg une fois par jour)/Rilpivirine	Siméprévir : ASC : ↑ 6 % C <sub>min</sub> : ↓ 4 % C <sub>max</sub> : ↑ 10 %  Rilpivirine : ASC : ↑ 12 % C <sub>min</sub> : ↑ 25 % C <sub>max</sub> : ↑ 4 %	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
<b>ANTICONVULSIVANTS</b>		
Carbamazépine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne	Interaction avec les composants d'ODEFSEY non étudiée. La co-administration peut entraîner une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine (induction du CYP3A) et de ténofovir alafénamide (induction de la P-gp).	La co-administration est contre-indiquée.
<b>GLUCOCORTICOÏDES</b>		
Dexaméthasone (systémique, sauf traitement en dose unique)	Interaction avec les composants d'ODEFSEY non étudiée. Une baisse dose-dépendante significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine est attendue (induction du CYP3A).	La co-administration est contre-indiquée.
<b>INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS</b>		
Oméprazole (20 mg une fois par jour)/Rilpivirine <sup>1</sup>	Oméprazole : ASC : ↓ 14 % C <sub>min</sub> : NA C <sub>max</sub> : ↓ 14 %  Rilpivirine : ASC : ↓ 40 % C <sub>min</sub> : ↓ 33 % C <sub>max</sub> : ↓ 40 % Réduction de l'absorption, augmentation du pH gastrique.	La co-administration est contre-indiquée.
Lansoprazole Rabéprazole Pantoprazole Ésoméprazole Dexlansoprazole	Interaction avec les composants d'ODEFSEY non étudiée. Une baisse significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine est attendue (réduction de l'absorption, augmentation du pH gastrique).	La co-administration est contre-indiquée.



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



Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, de la C <sub>max</sub> <sup>1</sup> de la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec ODEFSEY
<b>ANALGÉSIFIQUES NARCOTIQUES</b>		
Méthadone (60 à 100 mg une fois par jour, posologie personnalisée)/Rilpivirine	R(-) méthadone : ASC : ↓ 16 % C <sub>min</sub> : ↓ 22 % C <sub>max</sub> : ↓ 14 %  S(+) méthadone : ASC : ↓ 16 % C <sub>min</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↓ 13 %  Rilpivirine : ASC : ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔*  *sur la base d'études antérieures	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.  Une surveillance clinique est recommandée car il peut être nécessaire d'adapter le traitement d'entretien à la méthadone chez certains patients.
<b>ANALGÉSIFIQUES</b>		
Paracétamol (500 mg, dose unique)/Rilpivirine <sup>1</sup>	Paracétamol : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : NA C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirine : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 26 % C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
<b>ANTIARYTHMIQUES</b>		
Digoxine/Rilpivirine	Digoxine : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : NA C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
<b>ANTICOAGULANTS</b>		
Dabigatran éxétilate	Interaction avec les composants d'ODEFSEY non étudiée.  On ne peut exclure un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran (inhibition de la P-gp intestinale).	La co-administration doit se faire avec prudence.
<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>		
Ciclosporine	Interaction avec les composants d'ODEFSEY non étudiée. Une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes du CYP3A) et de ténofovir alafénamide (inhibition de la P-gp) est attendue en cas de co-administration de ciclosporine.	La co-administration n'est pas recommandée.
<b>ANTIDIABÉTIQUES</b>		
Metformine (850 mg, dose unique)/Rilpivirine	Metformine : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : NA C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
<b>INHIBITEURS DE L'HMG-COA RÉDUCTASE</b>		
Atorvastatine (40 mg une fois par jour)/Rilpivirine <sup>1</sup>	Atorvastatine : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 15 % C <sub>max</sub> : ↑ 35 %  Rilpivirine : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 9 %	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
<b>INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRISE DE TYPE 5 (PDE-5)</b>		
Sildénafil (50 mg, dose unique)/Rilpivirine <sup>1</sup>	Sildénafil : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : NA C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirine : ASC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.



Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, de la C <sub>max</sub> <sup>1</sup> de la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec ODEFSEY
Vardénafil Tadalafil	Interaction avec les composants d'ODEFSEY non étudiée. Ces médicaments appartiennent à une classe pour laquelle des interactions similaires sont prévisibles.	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
<b>HYPNOTIQUES/SÉDATIFS</b>		
Midazolam (2,5 mg, par voie orale, une fois par jour)/Ténofovir alafénamide	Midazolam : ASC : ↑ 12 % C <sub>min</sub> : NA C <sub>max</sub> : ↑ 2 %	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Midazolam (1 mg, par voie intraveineuse, une fois par jour)/Ténofovir alafénamide	Midazolam : ASC : ↑ 8 % C <sub>min</sub> : NA C <sub>max</sub> : ↓ 1 %	

NA = non applicable

<sup>1</sup> Cette étude d'interactions a été réalisée avec une dose de chlorhydrate de rilpivirine supérieure à la dose recommandée, pour évaluer l'effet maximal sur le médicament co-administré. La recommandation posologique est applicable à la dose de rilpivirine recommandée de 25 mg une fois par jour.

<sup>2</sup> Étude menée sur emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil sous la forme d'un comprimé d'association à dose fixe.

**Études menées avec d'autres médicaments** : Au vu des études d'interactions médicamenteuses menées avec les composants d'ODEFSEY, aucune interaction cliniquement significative n'est attendue lorsqu'ODEFSEY est associé aux médicaments suivants : buprénorphine, naloxone, norbuprénorphine et norgestimate/éthinyloestradiol. **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement** : **Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes** : L'utilisation d'ODEFSEY doit s'accompagner d'une méthode de contraception efficace (voir rubriques 4.5). **Grossesse** : Aucune étude appropriée et contrôlée n'a été menée avec ODEFSEY ou ses composants chez la femme enceinte. Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la rilpivirine et du ténofovir alafénamide chez la femme enceinte (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2). Des niveaux d'exposition plus faibles à la rilpivirine ont été observés au cours de la grossesse, par conséquent la charge virale doit être étroitement surveillée. Un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1 000 issues de grossesse exposée) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects des composants d'ODEFSEY sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'ODEFSEY pendant la grossesse. **Allaitement** : L'emtricitabine est excrétée dans le lait maternel. On ne sait pas si la rilpivirine ou le ténofovir alafénamide sont excrétés dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont montré que le ténofovir est excrété dans le lait. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de chacun des composants d'ODEFSEY chez les nouveau-nés/nourrissons, par conséquent ODEFSEY ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leurs nourrissons quelles que soient les circonstances. **Fertilité** : Aucune donnée relative à l'effet d'ODEFSEY sur la fertilité chez l'être humain n'est actuellement disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'emtricitabine, du chlorhydrate de rilpivirine ou du ténofovir alafénamide sur la fertilité (voir rubrique 5.3). **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Les patients doivent être informés qu'une fatigue, des vertiges et une somnolence ont été rapportés au cours de traitements avec les composants d'ODEFSEY (voir rubrique 4.8). Ces éléments sont à prendre en compte lorsque l'on évalue la capacité d'un patient à conduire ou à utiliser une machine. **4.8 Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité d'emploi** : Dans les études cliniques chez des patients naïfs de traitement traités par emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des nausées (11 %), des diarrhées (7 %) et des céphalées (6 %). Dans les études cliniques chez des patients naïfs de traitement traités par le chlorhydrate de rilpivirine en association avec emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des nausées (9 %), des sensations vertigineuses (8 %), des rêves anormaux (8 %), des céphalées (6 %), des diarrhées (5 %) et des insomnies (5 %). Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié jusqu'à la semaine 48 dans 2 études cliniques menées chez des patients virologiquement contrôlés après avoir changé leur traitement par emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil (FTC/RPV/TDF) pour ODEFSEY (étude GS-US-366-1216) ou leur traitement par éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) pour ODEFSEY (étude GS-US-366-1160). **Tableau récapitulatif des effets indésirables** : L'évaluation des effets indésirables repose sur les données de sécurité issues de l'ensemble des études de phase II et III dans lesquelles 2 396 patients ont reçu emtricitabine + ténofovir alafénamide avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe, sur les données groupées de 686 patients ayant reçu 25 mg de rilpivirine une fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux dans les études contrôlées TMC278-C209 et TMC278-C215, de 754 patients ayant reçu ODEFSEY dans les études GS-US-366-1216 et GS-US-366-1160, et sur les données recueillies avec l'association FTC/RPV/TDF depuis la commercialisation. Les effets indésirables figurant dans le tableau 2 sont présentés par classe de systèmes d'organes et par ordre décroissant de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ou rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000).



**Tableau 2 : liste des effets indésirables :**

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

<sup>1</sup> Effets indésirables identifiés lors des études cliniques menées avec la rilpivirine.

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

<sup>3</sup> Effets indésirables identifiés lors des études cliniques menées avec emtricitabine + ténofovir alafénamide.

<sup>4</sup> Effet indésirable identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil.

<sup>5</sup> Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées menées avec l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil, de sorte que la catégorie de fréquence a été estimée à l'aide d'un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil ou à tous ses composants lors des études cliniques randomisées contrôlées (n = 1261). Voir rubrique Description de certains effets indésirables particuliers.

<sup>6</sup> Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'emtricitabine mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées menées chez des adultes, ou lors des études cliniques menées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH avec l'emtricitabine. La catégorie de fréquence « peu fréquent » a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors de ces études cliniques (n = 1563).

**Anomalies biologiques : Modifications de la créatinine sérique pour les traitements à base de rilpivirine :** Les données groupées des études de phase III TMC278-C209 et TMC278-C215 chez des patients naïfs de traitement démontrent également que la créatinine sérique a augmenté et que le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) a diminué au cours des 96 semaines de traitement par la rilpivirine. La plupart des cas d'augmentation de la créatinine et de baisse du DFGe sont survenues au cours des quatre premières semaines de traitement. Au cours des 96 semaines de traitement par la rilpivirine, des variations moyennes de 0,1 mg/dL (intervalle : -0,3 mg/dL à 0,6 mg/dL) pour la créatinine et -13,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (intervalle : -63,7 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à 40,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) pour le DFGe ont été observées. Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée lors de leur entrée dans l'étude, l'augmentation de la créatinine sérique observée était similaire à celle des patients dont la fonction rénale était normale. Ces augmentations ne reflètent pas un changement concret du débit de filtration glomérulaire (DFG). **Modifications des paramètres lipidiques :** Dans les études menées chez des patients naïfs de traitement recevant les associations emtricitabine + ténofovir alafénamide (FTC + TAF) ou emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil (FTC + TDF), administrées dans les deux cas avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe, des augmentations par rapport aux valeurs à l'inclusion ont été observées dans les deux groupes de traitement à la semaine 144 pour les paramètres lipidiques mesurés à jeun, c.-à-d. le cholestérol total, le cholestérol LDL direct et le cholestérol HDL et les triglycérides. L'augmentation médiane de ces paramètres par rapport aux valeurs initiales a été plus importante chez les patients ayant reçu FTC + TAF que chez les patients ayant reçu FTC + TDF, (p < 0,001 pour la différence entre les groupes de traitement pour les mesures à



jeun du cholestérol total, du cholestérol LDL direct et du cholestérol HDL et des triglycérides). La variation médiane (Q1, Q3) du ratio entre le cholestérol total et le cholestérol HDL entre l'inclusion et la semaine 144 a été de 0,2 (-0,3 ; 0,7) chez les patients ayant reçu FTC + TAF et de 0,1 (-0,4 ; 0,6) chez les patients ayant reçu FTC + TDF ( $p = 0,006$  pour la différence entre les groupes de traitement). Le changement d'un traitement à base de TDF pour ODEFSEY peut entraîner de légères augmentations des paramètres lipidiques. Dans une étude menée chez des patients virologiquement contrôlés ayant changé leur traitement par FTC/RPV/TDF pour ODEFSEY (étude GS-US-366-1216), des augmentations par rapport aux valeurs initiales ont été observées lors des mesures à jeun du cholestérol total, du cholestérol LDL direct, du cholestérol HDL et des triglycérides dans le groupe ODEFSEY, et aucune variation cliniquement significative n'a été observée dans les deux groupes de traitement pour les valeurs médianes du ratio entre le cholestérol total et le cholestérol HDL mesurées à jeun entre l'initiation du traitement et la semaine 48. Dans une étude menée chez des patients virologiquement contrôlés ayant changé leur traitement par EFV/FTC/TDF pour ODEFSEY (étude GS-US-366-1160), des diminutions par rapport aux valeurs initiales ont été observées pour les valeurs à jeun du cholestérol total, du cholestérol HDL et des triglycérides dans le groupe ODEFSEY, aucune variation cliniquement significative n'a été observée dans les deux groupes de traitement pour les valeurs médianes du ratio entre le cholestérol total et le cholestérol HDL mesurées à jeun entre l'initiation du traitement et la semaine 48.

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

**Description de certains effets indésirables particuliers :**

- Paramètres métaboliques :** Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).
- Syndrome de restauration immunitaire :** Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) a également été rapportée. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).
- Ostéonécrose :** Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, à un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).
- Réactions cutanées sévères :** Des réactions cutanées sévères avec symptômes systémiques ont été rapportées depuis la commercialisation de l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil, notamment des éruptions cutanées accompagnées de fièvre, de phlyctènes, de conjonctivite, d'angioedème, d'élévation des paramètres de la fonction hépatique et/ou d'éosinophilie.

**Population pédiatrique :** La sécurité de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide a été évaluée sur 48 semaines au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-0106) pendant laquelle 50 patients pédiatriques infectés par le VIH-1, naïfs de traitement, âgés de 12 à < 18 ans, ont reçu l'emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'association à dose fixe. Dans cette étude, le profil de sécurité d'emploi chez les patients adolescents a été similaire à celui observé chez l'adulte (voir rubrique 5.1). L'évaluation de la sécurité d'emploi de la rilpivirine est basée sur les données de la semaine 48 issues d'une étude en ouvert à bras unique (TMC278-C213) incluant 36 patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans et pesant au moins 32 kg. Aucun patient n'a arrêté le traitement par rilpivirine en raison d'effets indésirables. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié en comparaison aux effets indésirables observés chez l'adulte. La plupart des effets indésirables ont été de grade 1 ou 2. Les effets indésirables (tous grades confondus) très fréquents ont été : céphalées, dépression, somnolence et nausées. Aucune anomalie biologique de grade 3 ou 4 pour les taux d'ASAT/d'ALAT ou aucun effet indésirable de grade 3 ou 4 d'augmentation des transaminases n'ont été rapportés (voir rubrique 5.1).

**Autres populations particulières :**

- Patients présentant une insuffisance rénale :** La sécurité de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide a été évaluée sur 144 semaines au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-0112) dans laquelle 248 patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement ( $n = 6$ ) ou virologiquement contrôlés ( $n = 242$ ) et présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule de Cockcroft-Gault [ $DFG_{CG}$ ] : 30 à 69 mL/min) ont reçu emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe. Le profil de sécurité d'emploi chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée a été similaire à celui observé chez les patients présentant une fonction rénale normale (voir rubrique 5.1).
- Patients co-infectés par le VIH et le VHB :** La sécurité de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide [E/C/F/TAF]) a été évaluée chez 72 patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant un traitement pour le VIH au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-1249) jusqu'à la semaine 48, au cours de laquelle les patients sont passés d'un autre traitement antirétroviral (qui comprenait du TDF pour 69 des 72 patients) à l'association E/C/F/TAF. En se basant sur ces données limitées, le profil de sécurité d'emploi de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB était similaire à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VIH-1. Chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C ayant reçu la rilpivirine, l'incidence de l'augmentation des enzymes hépatiques a été plus élevée que chez les patients recevant la rilpivirine mais qui n'étaient pas co-infectés. L'exposition pharmacocinétique de la rilpivirine a été comparable chez les patients co-infectés et chez les patients sans co-infection.

**Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr*

**4.9 Surdosage :** En cas de surdosage, le patient doit être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations de toxicités (voir rubrique 4.8), et un traitement symptomatique adapté, incluant l'observation de l'état clinique du patient et la surveillance des signes vitaux et de son ECG (intervalle QT), devra au besoin être mis en œuvre. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'ODEFSEY. On peut éliminer jusqu'à 30 % de la dose d'emtricitabine par hémodialyse. Le ténofovir est efficacement éliminé par hémodialyse, avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. On ignore si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale. Etant donné que la rilpivirine est fortement liée aux protéines, il est peu probable que la dialyse entraîne une élimination significative du principe actif. L'administration de charbon actif peut aussi être utilisée pour faciliter l'élimination du chlorhydrate de rilpivirine non absorbé.

**5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : 5.1 Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : antiviral à usage systémique ; antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances, code ATC : J05AR19.

**Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :** L'emtricitabine est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) et un analogue de la 2'-désoxycytidine. L'emtricitabine est phosphorylée par des enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine triphosphate. L'emtricitabine triphosphate inhibe la transcriptase inverse (TI) du VIH-1 de manière compétitive, ce qui aboutit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'acide désoxyribonucléique (ADN). L'emtricitabine a une activité contre le VIH-1, le VIH-2 et le VHB. La rilpivirine est un INNTI de type diarylpyrimidine du VIH-1. L'activité de la rilpivirine est médiée par l'inhibition non compétitive de la transcriptase inverse du VIH-1. La rilpivirine n'inhibe pas les ADN polymérase cellulaires humaines  $\alpha$ ,  $\beta$  ni l'ADN polymérase mitochondrial  $\gamma$ . Le ténofovir alafénamide est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI) et une prodrogue du ténofovir (analogue de la 2'-désoxyadénosine monophosphate). En raison de sa stabilité plasmatique accrue et de son activation intracellulaire via hydrolyse par la cathepsine A, le ténofovir alafénamide est plus efficace que le fumarate de ténofovir disoproxil pour concentrer le ténofovir dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) (y compris les lymphocytes et les autres cellules ciblées par le VIH) et les macrophages. Le ténofovir intracellulaire est ensuite phosphorylé pour former le métabolite actif, le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe la transcriptase inverse du VIH, ce qui aboutit à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN. Le ténofovir a une activité contre le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.

**Activité antivirale in vitro :** Les associations d'emtricitabine, de rilpivirine et de ténofovir alafénamide n'ont pas eu d'effets antagonistes et ont démontré des effets synergiques les uns avec les autres lors de tests en culture cellulaire évaluant l'activité antivirale des associations. L'activité antivirale de l'emtricitabine sur des isolats cliniques et de laboratoire de VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, la lignée cellulaire MAGI CCR5 et les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP). Les valeurs de la concentration efficace à 50 % ( $CE_{50}$ ) pour l'emtricitabine étaient comprises entre 0,0013 et 0,64  $\mu$ M. L'emtricitabine a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de  $CE_{50}$  comprises entre 0,007 et 0,075  $\mu$ M) et a montré une activité contre le VIH-2 (valeurs de la  $CE_{50}$  comprises entre 0,007 et 1,5  $\mu$ M). La rilpivirine a démontré une activité



antivirale contre les souches de laboratoire de VIH-1 de type sauvage dans une lignée cellulaire T présentant une infection aiguë avec une valeur de  $CE_{50}$  médiane pour le VIH-1/III B de 0,73 nM (0,27 ng/mL). La rilpivirine a également démontré une activité antivirale contre un large panel d'isolats primaires de VIH-1 du groupe M (sous-types A, B, C, D, F, G, H) avec des valeurs de la  $CE_{50}$  comprises entre 0,07 et 1,01 nM (0,03 à 0,37 ng/mL) et d'isolats primaires du groupe O avec des valeurs de la  $CE_{50}$  comprises entre 2,88 et 8,45 nM (1,06 à 3,10 ng/mL) et elle a démontré une activité *in vitro* limitée contre le VIH-2 avec des valeurs de la  $CE_{50}$  comprises entre 2510 et 10830 nM (920 à 3970 ng/mL). L'activité antivirale du ténofovir alafénamide sur des isolats cliniques et de laboratoire du sous-type B du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, des cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP), des monocytes/macrophages primaires et des lymphocytes T CD4+. Les valeurs de la  $CE_{50}$  du ténofovir alafénamide étaient comprises entre 2,0 et 14,7 nM. Le ténofovir alafénamide a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes du VIH-1 (M, N et O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs de la  $CE_{50}$  comprises entre 0,10 et 12,0 nM) et a présenté une activité contre le VIH-2 (valeurs de la  $CE_{50}$  comprises entre 0,91 et 2,63 nM). **Résistance** : Compte tenu de toutes les données disponibles *in vitro* et des données obtenues chez les patients naïfs de traitement, les mutations suivantes de la transcriptase inverse du VIH-1, lorsqu'elles étaient présentes lors de l'entrée dans l'étude, peuvent affecter l'activité d'ODEFSEY : K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L et l'association des mutations L100I et de K103N. Un impact négatif de mutations associées aux INNTI autres que celles énumérées ci-dessus (p. ex., les mutations K103N ou L100I isolées) ne peut être exclu car ceci n'a pas été étudié *in vivo* chez un nombre suffisant de patients. Tout comme pour les autres médicaments antirétroviraux, les tests de résistance et/ou les données de résistance antérieures doivent guider l'utilisation d'ODEFSEY (voir rubrique 4.4). **In vitro** : Une diminution de la sensibilité à l'emtricitabine est associée aux mutations M184V/I au niveau de la transcriptase inverse du VIH-1. Les souches résistantes à la rilpivirine ont été sélectionnées en culture cellulaire à partir de VIH-1 de type sauvage d'origines et de sous-types différents, ainsi que du VIH-1 résistant aux INNTI. Les substitutions d'acides aminés les plus fréquemment observées qui ont émergé incluaient : L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C et M230I. Les isolats de VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité au ténofovir alafénamide ont exprimé une mutation K65R au niveau de la transcriptase inverse du VIH-1 ; par ailleurs, une mutation K70E au niveau de la transcriptase inverse du VIH-1 a été observée de façon transitoire. **Chez les patients adultes naïfs de traitement** : Dans l'analyse groupée à 144 semaines des patients naïfs de traitement antirétroviral ayant reçu l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (E/C/F/TAF) au cours des études de phase III GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, l'apparition d'une ou plusieurs mutations primaires associées à une résistance a été observée dans les isolats de VIH-1 de 12 des 866 patients (1,4 %) traités par E/C/F/TAF. Parmi ces 12 isolats de VIH-1, les mutations rencontrées étaient M184V/I (n = 11) et K65R/N (n = 2) au niveau de la transcriptase inverse et T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) et N155H (n = 2) au niveau de l'intégrase. Dans l'analyse groupée à 96 semaines pour les patients ayant reçu l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (FTC/TDF) + chlorhydrate de rilpivirine au cours des études cliniques de phase III TMC278-C209 et TMC278-C215, les isolats de VIH-1 provenant de 43 patients présentaient une substitution d'acides aminés associée à une résistance aux INNTI (n = 39) ou aux INTI (n = 41). Les mutations associées à la résistance aux INNTI les plus fréquentes étaient : V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y et F227C. La présence de la mutation V90I et de la mutation V189I à l'inclusion n'a pas affecté la réponse. Cinquante-deux pour cent des isolats de VIH-1 pour lesquels une résistance est apparue dans le groupe rilpivirine ont développé des mutations concomitantes de résistance aux INNTI et aux INTI, le plus fréquemment E138K et M184V. Les mutations associées à une résistance aux INTI qui sont apparues chez 3 isolats de patients ou plus étaient : K65R, K70E, M184V/I et K219E. Jusqu'à la semaine 96, les patients du groupe rilpivirine dont la charge virale initiale était  $\leq 100\ 000$  copies/mL ont été moins nombreux à présenter des substitutions émergentes associées à une résistance et/ou une résistance phénotypique à la rilpivirine (7/288) que les patients dont la charge virale initiale était  $> 100\ 000$  copies/mL (30/262). **Chez les patients virologiquement contrôlés** : L'apparition d'une résistance (M184M/I) a été observée chez un patient au cours d'une étude clinique menée chez des patients virologiquement contrôlés qui ont changé leur traitement à base d'emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil pour E/C/F/TAF sous la forme d'une association à dose fixe (GS-US-292-0109, n = 959). Aucune mutation associée à une résistance n'a été détectée jusqu'à la Semaine 48, chez les patients ayant changé leur traitement par association d'emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil (FTC/RPV/TDF) ou d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) pour ODEFSEY (études GS-US-366-1216 et GS-US-366-1160 ; n = 754). Dans l'étude GS-US-366-1216, parmi les patients traités par ODEFSEY ayant des antécédents de substitution K103N associée à une résistance aux INNTI, 9 patients sur 10 ont maintenu un succès virologique jusqu'à 48 semaines et un patient présentant un taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL a arrêté l'étude avant la semaine 48. **Patients co-infectés par le VIH et le VHB** : Dans une étude clinique menée chez des patients virologiquement contrôlés co-infectés par une hépatite chronique B, ayant reçu l'association E/C/F/TAF pendant 48 semaines (GS-US-292-1249, n = 72), 2 patients étaient éligibles pour la réalisation d'une analyse de résistance. Chez ces 2 patients, aucune substitution d'acide aminé associée à une résistance aux composants de l'association E/C/F/TAF n'a été identifiée dans le VIH-1 ou le VHB. **Résistance croisée** : Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir et à la zidovudine. Sur un panel de 67 souches de laboratoire recombinantes du VIH-1 comprenant sur le gène de la transcriptase inverse une mutation associée à une résistance aux INNTI, les seules mutations associées à une perte de sensibilité à la rilpivirine étaient K101P et Y181V/I. La mutation K103N isolée n'a pas entraîné de réduction de la sensibilité à la rilpivirine, mais l'association des mutations K103N et L100I a entraîné une réduction d'un facteur 7 de la sensibilité à la rilpivirine. Dans une autre étude, la mutation Y188L a entraîné une réduction de la sensibilité à la rilpivirine d'un facteur 9 pour les isolats cliniques et d'un facteur 6 pour des mutants obtenus par mutagenèse dirigée. Chez les patients ayant reçu le chlorhydrate de rilpivirine en association avec FTC/TDF au cours des études de phase 3 (données groupées des études TMC278-C209 et TMC278-C215), la plupart des isolats de VIH-1 chez lesquels une résistance phénotypique à la rilpivirine est apparue ont présenté une résistance croisée à au moins un autre INNTI (28/31). Les mutations K65R et K70E entraînent une diminution de la sensibilité à l'abacavir, à la didanosine, à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir, mais la sensibilité à la zidovudine est conservée. **Données cliniques** : L'efficacité clinique d'ODEFSEY a été établie à partir d'études menées avec l'emtricitabine + ténofovir alafénamide administrés avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe E/C/F/TAF, à partir d'études menées sur la rilpivirine administrée avec FTC/TDF comme composants individuels ou sous la forme d'une association à dose fixe FTC/RPV/TDF et à partir d'études menées avec ODEFSEY. **Traitements à base d'emtricitabine + ténofovir alafénamide** : **Patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement et virologiquement contrôlés** : Dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, les patients ont reçu soit l'association E/C/F/TAF (n = 866) soit l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (E/C/F/TDF) (n = 867) une fois par jour, sous la forme d'une association à dose fixe. L'âge moyen était de 36 ans (intervalle : 18 à 76), 85 % des patients étaient de sexe masculin, 57 % étaient blancs, 25 % étaient noirs et 10 % étaient asiatiques. Le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 à l'inclusion était de 4,5  $\log_{10}$  copies/mL (intervalle : 1,3 à 7,0) et 23 % des patients présentaient des charges virales à l'inclusion  $> 100\ 000$  copies/mL. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 427 cellules/mm<sup>3</sup> (intervalle : 0 à 1 360) et 13 % des patients présentaient un taux de CD4+  $< 200$  cellules/mm<sup>3</sup>. Dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, l'association E/C/F/TAF s'est avérée statistiquement supérieure (obtention d'un taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL) par rapport à l'association E/C/F/TDF à la semaine 144. La différence exprimée en pourcentage a été de 4,2 % (IC à 95 % : 0,6 % à 7,8 %). Les résultats combinés du traitement à 48 et à 144 semaines sont présentés dans le tableau 3. Dans l'étude GS-US-292-0109, l'efficacité et la sécurité du changement d'un traitement par EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus atazanavir (boosté par le cobicistat ou le ritonavir) ou E/C/F/TDF pour E/C/F/TAF en association à dose fixe ont été évaluées dans une étude randomisée en ouvert chez des adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés (taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL) (n = 959 passant à E/C/F/TAF, n = 477 restés sous traitement initial). L'âge moyen des patients était de 41 ans (intervalle : 21 à 77), 89 % étaient de sexe masculin, 67 % étaient blancs et 19 % étaient noirs. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 697 cellules/mm<sup>3</sup> (intervalle : 79 à 1 951). Dans l'étude GS-US-292-0109, le passage d'un traitement à base de fumarate de ténofovir disoproxil à l'association E/C/F/TAF a été supérieur en termes de maintien d'un taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/ml par rapport au maintien du traitement initial. Les résultats groupés du traitement à 48 semaines sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3 : résultats virologiques des études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 à la semaine 48 et à la semaine 144<sup>a</sup>, et de l'étude GS-US-292-0109 à la semaine 48<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> La fenêtre de la semaine 48 était comprise entre le jour 294 et le jour 377 (inclus) ; la fenêtre de la semaine 144 était comprise entre le jour 966 et le jour 1 049 (inclus).

<sup>b</sup> Dans les deux études, les patients ont été stratifiés selon le taux d'ARN du VIH-1 à l'inclusion ( $\leq 100\ 000$  copies/mL,  $> 100\ 000$  copies/mL à  $\leq 400\ 000$  copies/mL, ou  $> 400\ 000$  copies/mL), selon le taux de CD4+ ( $< 50$  cellules/ $\mu$ L, 50 à 199 cellules/ $\mu$ L ou  $\geq 200$  cellules/ $\mu$ L) et selon la région (États-Unis ou hors États-Unis).

<sup>c</sup> La valeur de p pour le test de supériorité comparant les pourcentages de succès virologique était issue du test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon le traitement précédent (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus atazanavir boosté ou E/C/F/TDF).

<sup>d</sup> Inclut les patients avec  $\geq 50$  copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ou 144 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autres qu'un effet indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale  $\geq 50$  copies/mL au moment de l'interruption du traitement.

<sup>e</sup> Inclut les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'un EI ou de leur décès à tout moment de l'étude, à partir du jour 1 et jusqu'à la période de la fenêtre, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant cette période.

<sup>f</sup> Inclut les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autres qu'un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité ; par ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

Dans les études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, le taux de succès virologique a été similaire dans l'ensemble des sous-groupes de patients (âge, sexe, ethnie, taux d'ARN du VIH-1 à l'inclusion ou taux de CD4+ à l'inclusion). L'augmentation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion a été de 230 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients traités par E/C/F/TAF et de 211 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients traités par E/C/F/TDF (p = 0,024) à la semaine 48, et de 326 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients traités par E/C/F/TAF et de 305 cellules/mm<sup>3</sup> chez ceux traités par E/C/F/TDF (p = 0,06) à la semaine 144. *Traitements à base de rilpivirine : Patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement* : L'efficacité de la rilpivirine a été établie sur la base des analyses des données à 96 semaines de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées, menées chez des patients naïfs de traitement (TMC278-C209 et sous-ensemble emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil de l'étude TMC278-C215). Dans l'analyse groupée des études TMC278-C209 et TMC278-C215, incluant 1 096 patients ayant reçu un traitement à base de FTC/TDF, les caractéristiques démographiques et initiales étaient équilibrées entre les groupes rilpivirine et éfavirenz (EFV). L'âge moyen était de 36 ans, 78 % des patients étaient de sexe masculin, 62 % étaient blancs et 24 % étaient noirs/afro-américains. Le taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 était de 5,0 log<sub>10</sub> copies/mL et le taux médian de CD4+ était de 255 cellules/mm<sup>3</sup>. La réponse globale et une analyse de sous-ensemble de la réponse virologique (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) à 48 semaines et à 96 semaines, ainsi que l'échec virologique selon la charge virale à l'inclusion (données groupées des deux études cliniques de phase 3, TMC278-C209 et TMC278-C215, pour les patients recevant le traitement à base de FTC/TDF), sont présentés dans le tableau 4.



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

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

EFV = éfavirenz ; RPV = rilpivirine

<sup>a</sup> Analyse en ITT du délai jusqu'à la perte de la réponse virologique (TLOVR ou Time to Loss of Virologic Response).

<sup>b</sup> La différence du taux de réponse à la semaine 48 est de 1 % (intervalle de confiance à 95 % : 3 % à 6 %) en utilisant une approximation normale.

<sup>c</sup> 17 nouveaux échecs virologiques se sont produits entre l'analyse principale de la semaine 48 et la semaine 96 (6 patients avec une charge virale à l'inclusion ≤ 100 000 copies/mL et 11 patients avec une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/mL). Des reclassifications ont également été effectuées lors de l'analyse principale de la semaine 48, la plus fréquente étant la reclassification d'un « Echec virologique » en « Arrêt du traitement pour raisons autres qu'un EI ».

<sup>d</sup> 10 nouveaux échecs virologiques se sont produits entre l'analyse principale de la semaine 48 et la semaine 96 (3 patients avec une charge virale à l'inclusion ≤ 100 000 copies/mL et 7 patients avec une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/mL). Des reclassifications ont également été effectuées lors de l'analyse principale de la semaine 48, la plus fréquente étant la reclassification d'un « Echec virologique » en « Arrêt du traitement pour raisons autres qu'un EI ».

<sup>e</sup> Par exemple, perte de suivi, non observance du traitement, retrait du consentement.

Il a été montré que l'association FTC/TDF + chlorhydrate de rilpivirine est noninférieure par rapport à l'association FTC/TDF + éfavirenz pour obtenir un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL. *Traitement par ODEFSEY : Patients adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés* : Dans l'étude GS-US-366-1216, l'efficacité et la sécurité du changement de traitement par FTC/RPV/TDF pour ODEFSEY ont été évaluées lors d'une étude randomisée, en double aveugle, chez des adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés. L'âge moyen des patients était de 45 ans (intervalle : 23–72), 90 % étaient des hommes, 75 % étaient blancs et 19 % étaient noirs. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 709 cellules/mm<sup>3</sup> (intervalle : 104-2 527). Dans l'étude GS-US-366-1160, l'efficacité et la sécurité du changement de traitement par EFV/FTC/TDF pour ODEFSEY ont été évaluées lors d'une étude randomisée, en double aveugle, chez des adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés. L'âge moyen des patients était de 48 ans (intervalle : 19–76), 87 % étaient des hommes, 67 % étaient blancs et 27 % étaient noirs. Le taux moyen des CD4+ à l'inclusion était de 700 cellules/mm<sup>3</sup> (intervalle : 140–1 862). Les résultats des traitements des études GS-US-366-1216 et GS-US-366-1160 sont présentés dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Résultats virologiques des études GS-US-366-1216 et GS-US-366-1160 à la Semaine 48<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> La fenêtre de la Semaine 48 était comprise entre le Jour 295 et le Jour 378 (inclus).

<sup>b</sup> Un patient qui n'était pas sous FTC/RPV/TDF avant la sélection a été exclu de l'analyse.



<sup>e</sup>Incluait les patients qui avaient  $\geq 50$  copies/mL dans la fenêtre de la Semaine 48 ; les patients ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité ; les patients ayant interrompu leur traitement pour des raisons autres qu'un manque ou une perte d'efficacité et qui avaient une charge virale  $\geq 50$  copies/mL au moment de l'arrêt du traitement.

<sup>e</sup>Inclut les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un EI, un décès, un manque ou d'une perte d'efficacité ; par ex., retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

À la Semaine 48, le changement pour ODEFSEY était non inférieur pour le maintien d'un taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL par rapport aux patients qui étaient restés sous FTC/RPV/TDF ou sous EFV/FTC/TDF selon les études. Dans l'étude GS-US-366-1216, la variation moyenne des taux de CD4+ à la Semaine 48 par rapport à l'inclusion était de 9 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients ayant changé leur traitement pour ODEFSEY et de 1 cellule/mm<sup>3</sup> chez ceux qui étaient restés sous FTC/RPV/TDF. Dans l'étude GS-US-366-1160, la variation moyenne des taux de CD4+ à la Semaine 48 par rapport à l'inclusion était de 23 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients ayant changé leur traitement pour ODEFSEY et de 12 cellules/mm<sup>3</sup> chez ceux qui étaient restés sous EFV/FTC/TDF.

**Patients adultes infectés par le VIH-1 et présentant une insuffisance rénale légère à modérée :** Dans l'étude GS-US-292-0112, l'efficacité et la sécurité de l'association à dose fixe E/C/F/TAF ont été évaluées au cours d'une étude clinique en ouvert incluant 242 patients infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés et présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFG<sub>CG</sub> : 30 à 69 mL/min). L'âge moyen était de 58 ans (intervalle : 24 à 82) et 63 patients (26 %) étaient âgés de  $\geq 65$  ans. Soixante-dix-neuf pour cent des patients étaient de sexe masculin, 63 % étaient blancs, 18 % étaient noirs et 14 % étaient asiatiques. Trente-cinq pour cent des patients n'ont pas reçu de traitement contenant du fumarate de ténofovir disoproxil. À l'inclusion, le DFG<sub>CG</sub> médian était de 56 mL/min et 33 % des patients présentaient un DFG<sub>CG</sub> compris entre 30 et 49 mL/min. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 664 cellules/mm<sup>3</sup> (intervalle : 126 à 1 813). À la semaine 144, 83,1 % (197/237 patients) ont conservé un taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL après avoir changé pour l'association à dose fixe E/C/F/TAF. **Patients co-infectés par le VIH et le VHB :** Dans l'étude en ouvert GS-US-292-1249, l'efficacité et la sécurité de l'association E/C/F/TAF ont été évaluées chez des patients adultes co-infectés par le VIH-1 et une hépatite chronique B. Soixante-neuf des 72 patients ont reçu précédemment un traitement antirétroviral contenant du TDF. Lors de l'initiation du traitement par l'association E/C/F/TAF, les 72 patients étaient virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL) depuis au moins 6 mois avec ou sans suppression de l'ADN du VHB et avaient une fonction hépatique compensée. L'âge moyen était de 50 ans (intervalle : 28 - 67), 92 % des patients étaient des hommes, 69 % étaient blancs, 18 % étaient noirs et 10 % étaient asiatiques. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 636 cellules/mm<sup>3</sup> (intervalle : 263 - 1 498). Quarante-vingt-six pour cent des patients (62/72) avaient une charge virale du VHB contrôlée (ADN du VHB  $< 29$  IU/mL) et 42 % (30/72) étaient positifs pour l'AgHBe à l'inclusion. À la semaine 48, un cas de séroconversion à anticorps anti-HBE a eu lieu chez 1/30 (3,3 %) des patients qui étaient positifs pour l'AgHBe à l'inclusion. À la semaine 48, trois cas de séroconversion à anticorps anti-HBs ont eu lieu chez 3/70 (4,3 %) des patients qui étaient positifs pour l'AgHBs à l'inclusion. À la semaine 48, 92 % des patients (66/72) ont conservé un taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL après avoir changé pour l'association E/C/F/TAF. La variation moyenne du taux de CD4+ à la semaine 48 par rapport à l'inclusion était de -2 cellules/mm<sup>3</sup>. À la semaine 48, 92 % (66/72 patients) avaient un taux d'ADN du VHB  $< 29$  IU/mL en utilisant une analyse où les données manquantes sont considérées comme un échec. Sur les 62 patients dont la charge virale du VHB était contrôlée à l'inclusion, 59 sont restés virologiquement contrôlés et pour 3 patients des données étaient manquantes. Sur les 10 patients dont la charge virale du VHB n'était pas contrôlée à l'inclusion (ADN du VHB  $\geq 29$  IU/mL), 7 sont devenus virologiquement contrôlés, 2 ont conservé une charge virale détectable et pour 1 patient des données étaient manquantes. La normalisation de l'alanine aminotransférase (ALAT) a été obtenue chez 40 % (4/10) des patients ayant un taux d'ALAT supérieur à limite supérieure de la normale (LSN) à l'inclusion. Les données cliniques sont limitées en ce qui concerne l'utilisation de l'association E/C/F/TAF chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB qui sont naïfs de traitement.

**Modifications de la densité minérale osseuse :** Lors des études menées chez des patients adultes naïfs de traitement, E/C/F/TAF a été associé à de plus faibles réductions de la densité minérale osseuse (DMO), mesurée par analyse d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA) de la hanche (variation moyenne : -0,8 % vs -3,4 %,  $p < 0,001$ ) et du rachis lombaire (variation moyenne : -0,9 % vs -3,0 %,  $p < 0,001$ ) par rapport à E/C/F/TDF après 144 semaines de traitement. De légères améliorations de la DMO ont été notées 48 semaines après le passage à E/C/F/TAF, en comparaison au maintien du traitement à base de fumarate de ténofovir disoproxil. Dans les études ODEFSEY menées chez des patients adultes virologiquement contrôlés, des augmentations de la DMO ont été observées à 48 semaines après un changement pour ODEFSEY, par rapport aux changements minimes observés avec le maintien de l'association FTC/RPV/TDF ou EFV/FTC/TDF, au niveau de la hanche (variation moyenne de 1,0 % pour ODEFSEY vs -0,2 % pour FTC/RPV/TDF,  $p < 0,001$  ; de 1,3 % pour ODEFSEY vs -0,1 % pour EFV/FTC/TDF,  $p < 0,001$ ) et au niveau de la colonne vertébrale (variation moyenne de 1,6 % pour ODEFSEY vs 0,1 % pour FTC/RPV/TDF,  $p < 0,001$  ; de 1,6 % pour ODEFSEY vs -0,1 % pour EFV/FTC/TDF,  $p < 0,001$ ). **Modifications des paramètres de la fonction rénale :** Lors des études menées chez des patients adultes naïfs de traitement, E/C/F/TAF a été associé à un impact plus faible sur les paramètres de la fonction rénale (mesurés par le DFG<sub>CG</sub> et le ratio protéinurie/créatininurie après 144 semaines de traitement, et par le ratio albuminurie/créatininurie après 96 semaines de traitement) par comparaison avec E/C/F/TDF. Pendant 144 semaines, aucun sujet n'a cessé de prendre l'association E/C/F/TAF en raison d'événements indésirables rénaux imputables au traitement alors que l'administration d'E/C/F/TDF a dû être interrompue chez 12 patients ( $p < 0,001$ ). Dans les études menées chez des patients adultes virologiquement contrôlés, des diminutions de la protéinurie ont été observées pendant les 48 semaines de traitement (ratio protéinurie/créatininurie et ratio albuminurie/créatininurie) chez les patients recevant ODEFSEY, par rapport aux changements ou augmentations minimes observés depuis l'inclusion chez les patients restés sous FTC/RPV/TDF ou EFV/FTC/TDF. Voir également rubrique 4.4.

**Population pédiatrique : Traitement à base d'emtricitabine + ténofovir alafénamide :** Dans l'étude GS-US-292-0106, l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de l'association à dose fixe E/C/F/TAF ont été évaluées au cours d'une étude en ouvert menée chez 50 adolescents infectés par le VIH-1 naïfs de traitement. L'âge moyen des patients était de 15 ans (intervalle : 12 à 17), 56 % étaient de sexe féminin, 12 % étaient asiatiques et 88 % étaient noirs. À l'inclusion, le taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 était de 4,7 log<sub>10</sub> copies/mL, le taux médian de CD4+ était de 456 cellules/mm<sup>3</sup> (intervalle : 95 à 1 110) et le pourcentage médian de CD4+ était de 23 % (intervalle : 7 à 45). Globalement, 22 % présentaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 à l'inclusion  $> 100 000$  copies/mL. À la semaine 48, 92 % (46/50) ont atteint un taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL, soit un taux similaire aux taux de réponse observés dans les études menées chez les adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement. Aucune émergence de résistance à l'association E/C/F/TAF n'a été détectée jusqu'à la semaine 48.

**Traitement à base de rilpivirine :** La pharmacocinétique, la sécurité, la tolérance et l'efficacité de la rilpivirine à une dose de 25 mg une fois par jour, en association avec deux INTI choisis par l'investigateur, ont été évaluées au cours de l'étude TMC278-C213. Il s'agit d'une étude de phase 2 en ouvert à bras unique menée chez des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral, âgés de 12 à  $< 18$  ans et pesant au moins 32 kg. La durée médiane d'exposition des patients était de 63,5 semaines. L'âge médian des 36 patients était de 14,5 ans, 55,6 % étaient de sexe féminin, 88,9 % étaient noirs et 11,1 % étaient asiatiques. À l'inclusion, le taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 était de 4,8 log<sub>10</sub> copies/mL et le taux médian de CD4+ était de 414 cellules/mm<sup>3</sup>. La proportion de patients avec un taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL à la semaine 48 (TLOVR) était de 72,2 % (26/36). L'association FTC/TDF était l'association d'INTI la plus fréquemment utilisée avec la rilpivirine (24 sujets [66,7 %]). La proportion de patients répondeurs était plus élevée chez les patients avec une charge virale à l'inclusion  $\leq 100 000$  copies/mL (78,6 %, 22/28) que chez les patients avec une charge virale à l'inclusion  $> 100 000$  copies/mL (50,0 %, 4/8). La proportion d'échecs virologiques a été de 22,2 % (8/36). L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ODEFSEY dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'homme (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

**Grossesse :** La rilpivirine (l'un des composants d'ODEFSEY) prise en association à un traitement antirétroviral a été évaluée dans l'étude TMC114HIV3015 chez 19 femmes enceintes au cours des deuxième et troisième trimestres et en période post-partum. Les données de pharmacocinétique ont démontré que l'exposition totale (ASC) à la rilpivirine dans le cadre d'un traitement antirétroviral était approximativement 30 % plus faible au cours de la grossesse en comparaison à la période post-partum (6-12 semaines). La réponse virologique était généralement préservée au cours de l'étude : sur les 12 patientes ayant terminé l'étude, 10 patientes étaient indétectables à la fin de l'étude ; chez les 2 autres patientes une augmentation de la charge virale a été observée uniquement en période post-partum, en raison d'une suspicion d'observance sous-optimale chez au moins 1 patiente. Aucune transmission mère-enfant n'est survenue chez les 10 nouveau-nés dont les mères ont terminé l'étude et pour lesquels le statut VIH était connu. La rilpivirine a été bien tolérée au cours de la grossesse et en période post-partum. Il n'y a eu aucune nouvelle donnée de sécurité par rapport au profil de sécurité connu de la rilpivirine chez les adultes infectés par le VIH-1 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

**5.2 Propriétés pharmacocinétiques : Absorption :** ODEFSEY :



La comparaison d'un comprimé pelliculé d'ODEFSEY 200/25/25 mg et d'un comprimé d'association à dose fixe d'élvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (150/150/200/10 mg) a montré une bioéquivalence des expositions à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide après administration d'une dose unique à des sujets sains (n = 82) non à jeun. La comparaison d'ODEFSEY 200/25/25 mg à un comprimé pelliculé de rilpivirine (sous forme de chlorhydrate) de 25 mg a montré une bioéquivalence de l'exposition à la rilpivirine après administration d'une dose unique à des sujets sains (n = 95) non à jeun. L'emtricitabine est rapidement et largement absorbée après administration orale, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes 1 à 2 heure(s) après la prise. Après l'administration orale répétée d'emtricitabine chez 20 sujets infectés par le VIH-1, l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps (moyenne  $\pm$  écart-type) sur un intervalle de traitement de 24 heures a été de  $10,0 \pm 3,1$  h $\cdot$  $\mu$ g/mL. La concentration plasmatique résiduelle moyenne à l'état d'équilibre 24 heures après la prise a été supérieure ou égale à la valeur moyenne de la  $Cl_{90}$  *in vitro* de l'activité anti-VIH-1. La biodisponibilité absolue de l'emtricitabine administrée sous forme de gélules de 200 mg est estimée à 93 %. L'exposition systémique à l'emtricitabine n'a pas été modifiée lorsque l'emtricitabine a été administrée avec de la nourriture. Après administration orale, la concentration plasmatique maximale de rilpivirine est généralement atteinte en 4 à 5 heures. La biodisponibilité absolue de la rilpivirine est inconnue. L'exposition à la rilpivirine (ASC) a été augmentée d'environ 13 à 72 % lorsque ODEFSEY a été administré à des adultes sains avec de la nourriture comparativement à l'administration à jeun. Le ténofovir alafénamide est rapidement et largement absorbé après administration orale, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes 15 à 45 minutes après la prise. L'exposition au ténofovir alafénamide (ASC) a été augmentée d'environ 45 à 53 % lorsque ODEFSEY a été administré à des adultes sains avec de la nourriture comparativement à l'administration à jeun. Il est recommandé de prendre ODEFSEY avec de la nourriture. **Distribution** : La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines était inférieure à 4 % et était indépendante de la concentration sur l'intervalle compris entre 0,02 et 200  $\mu$ g/mL. La liaison *in vitro* de la rilpivirine aux protéines plasmatiques humaines, principalement l'albumine, est d'environ 99,7 %. La liaison *in vitro* du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7 % et est indépendante de la concentration sur l'intervalle compris 0,01 et 25  $\mu$ g/mL. La liaison *ex vivo* du ténofovir alafénamide aux protéines plasmatiques humaines dans les échantillons recueillis au cours des études cliniques a été d'environ 80 %. **Biotransformation** : La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9 % de la dose) et la conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4 % de la dose). L'emtricitabine n'a pas inhibé *in vitro* le métabolisme des médicaments médié par l'un des principaux isoformes des CYP humains participant à la biotransformation des médicaments. L'emtricitabine n'a pas non plus inhibé l'uridine-5'-diphosphoglucuronyl transférase (UGT), enzyme responsable de la glucuroconjugaison. Les expériences *in vitro* indiquent que le chlorhydrate de rilpivirine subit principalement un métabolisme oxydatif médié par le CYP3A. Le métabolisme est une voie d'élimination majeure pour le ténofovir alafénamide chez l'homme, représentant > 80 % d'une dose orale. Les études *in vitro* ont montré que le ténofovir alafénamide est métabolisé en ténofovir (métabolite majeur) par la cathepsine A dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CSMP) (y compris les lymphocytes et les autres cellules ciblées par le VIH) et les macrophages, et par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes. *In vivo*, le ténofovir alafénamide est hydrolysé au sein des cellules pour former le ténofovir (métabolite majeur), lequel est phosphorylé pour former le métabolite actif, le ténofovir diphosphate. Par comparaison avec une dose orale de 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (administrée avec l'emtricitabine, le cobicistat et l'élvitégravir), les études cliniques menées chez l'homme ont montré qu'une dose orale de 10 mg de ténofovir alafénamide (administrée avec l'emtricitabine, le cobicistat et l'élvitégravir) aboutit à des concentrations de ténofovir diphosphate plus de 4 fois supérieures dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CSMP) et à des concentrations de ténofovir plus de 90 % inférieures dans le plasma. *In vitro*, le ténofovir alafénamide n'est pas métabolisé par le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 ou le CYP2D6. Le ténofovir alafénamide est métabolisé de façon minime par le CYP3A4. Lors de sa co-administration avec l'éfavirenz, un inducteur modéré des enzymes du CYP3A, l'exposition au ténofovir alafénamide n'a pas été significativement modifiée. Après administration de ténofovir alafénamide, la radioactivité [ $^{14}$ C] dans le plasma a présenté un profil dépendant du temps, le ténofovir alafénamide ayant été l'espèce la plus abondante retrouvée au cours des premières heures et l'acide urique par la suite. **Élimination** : L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86 %) et les fèces (environ 14 %). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique de l'emtricitabine a été en moyenne de 307 mL/min. Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures. La demi-vie d'élimination terminale de la rilpivirine est d'environ 45 heures. Après administration orale d'une dose unique de [ $^{14}$ C]-rilpivirine, en moyenne 85 % de la radioactivité ont été retrouvés dans les fèces et 6,1 %, dans les urines. Dans les fèces, la rilpivirine sous forme inchangée représentait en moyenne 25 % de la dose administrée. Dans les urines, seules des traces de rilpivirine sous forme inchangée (< 1 % de la dose) ont été détectées. L'excrétion rénale du ténofovir alafénamide sous forme inchangée est une voie mineure, moins de 1 % de la dose étant éliminée dans les urines. Le fumarate de ténofovir alafénamide est principalement éliminé après métabolisation en ténofovir. Le ténofovir est éliminé par voie rénale à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. **Pharmacocinétique dans les populations particulières** : **Âge, sexe et origine ethnique** : Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente liée à l'âge, au sexe ou à l'origine ethnique n'a été identifiée pour l'emtricitabine, la rilpivirine ou le ténofovir alafénamide. **Population pédiatrique** : Les données pharmacocinétiques de la rilpivirine chez les patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral recevant 25 mg de rilpivirine une fois par jour étaient comparables à celles des adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement recevant 25 mg de rilpivirine une fois par jour. Chez les patients pédiatriques de l'étude C213 (33 à 93 kg), le poids corporel n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la rilpivirine, comme cela avait été observé chez les adultes. Les propriétés pharmacocinétiques de la rilpivirine chez les patients âgés de moins de 12 ans sont en cours d'étude. L'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide (administrés avec l'élvitégravir et le cobicistat) atteinte chez 24 patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans a été similaire à l'exposition atteinte chez les adultes naïfs de traitement (tableau 6).

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

	Adolescents			Adultes		
	Emtricitabine + ténofovir alafénamide			Emtricitabine + ténofovir alafénamide		
	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>b</sup>	TFV <sup>b</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>c</sup>	TFV <sup>c</sup>
ASC <sub>tau</sub> (ng $\cdot$ h/mL)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C <sub>tau</sub> (ng/mL)	102,4 (38,9) <sup>b</sup>	NA	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	NA	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabine ; TAF = ténofovir alafénamide ; TFV = ténofovir ; NA = non applicable

Les données sont présentées sous forme de moyenne (%CV).

<sup>a</sup> n = 24 adolescents (GS-US-292-0106) ; n = 19 adultes (GS-US-292-0102)

<sup>b</sup> n = 23 adolescents (GS-US-292-0106, analyse pharmacocinétique de population)

<sup>c</sup> n = 539 adultes (TAF) ou 841 adultes (TFV) (GS-US-292-0111 et GS-US-292-0104, analyse pharmacocinétique de population)

**Insuffisance rénale** : L'emtricitabine est éliminée principalement par excrétion rénale et l'exposition à l'emtricitabine augmente chez les patients présentant une insuffisance rénale. L'exposition systémique moyenne à l'emtricitabine a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) (33,7  $\mu$ g $\cdot$ h/mL) que chez les patients présentant une fonction rénale normale (11,8  $\mu$ g $\cdot$ h/mL). La pharmacocinétique de la rilpivirine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale. L'élimination rénale de la rilpivirine est négligeable. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale chronique terminale, les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées en raison de l'altération de l'absorption, de la distribution et/ou du métabolisme secondaire au dysfonctionnement rénal. Étant donné que la rilpivirine est fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'elle puisse être éliminée de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale (voir rubrique 4.9). Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou du ténofovir n'a été observée entre les sujets sains et les patients présentant une



insuffisance rénale sévère (Cl<sub>Cr</sub> estimée de 15 à < 30 mL/min) au cours des études sur l'élvitgravir boosté par le cobicistat ou sur le ténofovir alafénamide, respectivement. **Insuffisance hépatique** : La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique ; cependant, comme l'emtricitabine n'est pas métabolisée par les enzymes hépatiques de manière significative, l'impact de l'insuffisance hépatique devrait être limité. Le chlorhydrate de rilpivirine est essentiellement métabolisé et éliminé par le foie. Dans une étude comparant 8 patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) à 8 patients témoins appariés, et 8 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B) à 8 patients témoins appariés, l'exposition à des doses multiples de rilpivirine était de 47 % supérieure chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, et de 5 % supérieure chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Cependant, une augmentation significative de l'exposition à la rilpivirine non liée, pharmacologiquement active, chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ne peut être exclue. La rilpivirine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) (voir rubrique 4.2). Aucune modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou de son métabolite, le ténofovir, n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, les concentrations plasmatiques totales du ténofovir alafénamide et du ténofovir sont inférieures à celles observées chez les patients présentant une fonction hépatique normale. Après prise en compte de la fixation protéique, les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide non liées (libres) sont similaires en cas d'insuffisance hépatique sévère ou de fonction hépatique normale. **Co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C** : Les paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine, de la rilpivirine et du ténofovir alafénamide n'ont pas été complètement évalués chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. **Grossesse et période post-partum** : Après la prise quotidienne de 25 mg de rilpivirine dans le cadre d'un traitement antirétroviral, l'exposition totale à la rilpivirine a été plus faible pendant la grossesse (similaire pour les deuxième et troisième trimestres) en comparaison à la période post-partum. La diminution de la fraction libre non liée de l'exposition à la rilpivirine (c.-à-d. active) au cours de la grossesse en comparaison à la période post-partum a été moins prononcée que celle de la rilpivirine totale. Chez les femmes ayant reçu 25 mg de rilpivirine une fois par jour au cours du deuxième trimestre de la grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la C<sub>max</sub>, de l'ASC<sub>24h</sub> et de la C<sub>min</sub> pour la rilpivirine totale ont été, respectivement, 21 %, 29 % et 35 % plus faibles en comparaison à la période post-partum ; au cours du troisième trimestre de la grossesse, les valeurs de la C<sub>max</sub>, de l'ASC<sub>24h</sub> et de la C<sub>min</sub> ont été, respectivement, 20 %, 31 % et 42 % plus faibles en comparaison à la période post-partum. **5.3 Données de sécurité préclinique** : Pour l'emtricitabine, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Pour le chlorhydrate de rilpivirine, les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, d'élimination du médicament, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Chez les rongeurs, une toxicité hépatique associée à une induction des enzymes hépatiques a été observée. Chez le chien, des effets de type cholestase ont été notés. Chez la souris et le rat, les études de cancérogénicité effectuées avec la rilpivirine ont révélé un potentiel oncogène pour ces espèces, mais ces études ne semblent pas être pertinentes chez l'homme. Les études non cliniques effectuées avec le ténofovir alafénamide chez le rat et le chien ont révélé que les os et les reins étaient les principaux organes cibles de la toxicité. La toxicité osseuse a été observée sous la forme d'une réduction de la densité minérale osseuse chez le rat et le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir au moins quatre fois supérieurs à ceux attendus après l'administration d'ODEFSEY. Une infiltration minime des histiocytes a été observée au niveau des yeux chez le chien à des niveaux d'exposition au ténofovir alafénamide et au ténofovir environ 4 et 17 fois supérieurs, respectivement, à ceux attendus après l'administration d'ODEFSEY. Le ténofovir alafénamide n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les études de génotoxicité conventionnelles. Étant donné que l'exposition au ténofovir chez le rat et la souris est plus faible après l'administration de ténofovir alafénamide par comparaison avec le fumarate de ténofovir disoproxil, des études de cancérogénicité et une étude péri- et post-natale chez le rat ont été réalisées uniquement avec le fumarate de ténofovir disoproxil. Les études conventionnelles de cancérogénèse et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité, ni sur les paramètres relatifs à la gestation et au fœtus. Toutefois, le fumarate de ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance dans les études de toxicité péri- et post-natales à des doses toxiques pour la mère. **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES : 6.1 Liste des excipients** : Noyau : Croscarmellose sodique. Lactose (sous forme monohydratée). Stéarate de magnésium. Cellulose microcristalline. Polysorbate 20. Povidone. **Pelliculage** : Macrogol. Alcool polyvinylique. Talc. Dioxyde de titane (E171). Oxyde de fer noir (E172). **6.2 Incompatibilités** : Sans objet. **6.3 Durée de conservation** : 2 ans. **6.4 Précautions particulières de conservation** : À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** : 30 comprimés pelliculés en flacon en polyéthylène haute densité (PEHD), avec bouchon de sécurité enfant à vis en polypropylène, recouvert d'un revêtement en aluminium activé par induction. Chaque flacon contient un déshydratant de gel de silice et un tampon de polyester. Les conditionnements suivants sont disponibles : boîtes contenant 1 flacon de 30 comprimés pelliculés et boîtes contenant 90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **6.6 Précautions particulières d'élimination** : Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Gilead Sciences International Ltd. Cambridge. CB21 6GT. Royaume-Uni. Représentant local : Gilead Sciences, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt. Tél : 01.46.09.41.00. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/16/1112/001 CIP N°34009 300 615 5 8 UCD N° 3400894180722. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** : Liste I – Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint. Prix TTC : 620,33 € (CTJ : 20,67 €). Prix UCD HT : 17,957 €. Agréé Coll., remboursé Séc. Soc. à 100 % et inscrit sur la liste rétrocession dans l'indication « Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine et présentant une charge virale ≤ 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1 ». **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 21 juin 2016. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 12/2017 V1. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Gilead Sciences utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des Professions de Santé. Ces fichiers sont déclarés à la CNIL.

En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi « informatique et liberté » du 6 janvier 1978 telle que modifiée, chaque membre des Professions de Santé dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de Gilead Sciences. En application de la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments, tout commentaire relatif aux pratiques de visite médicale peut être adressé au Pharmacien Responsable de Gilead Sciences.

Gilead Sciences s'engage à respecter la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et son référentiel de certification. Tout professionnel de santé peut demander au délégué hospitalier de lui présenter les règles de déontologie de Gilead Sciences.

Contacts	<b>Pharmacovigilance</b> : Pour rappel, une déclaration peut être effectuée auprès de votre centre régional de pharmacovigilance ( <a href="http://ansm.sante.fr">http://ansm.sante.fr</a> ). Pour déclarer à Gilead Sciences un effet indésirable ou une situation particulière :	<b>Information Médicale</b> : Pour toute demande auprès du service d'information Médicale et Pharmaceutique :
Téléphone	<b>N° gratuit pour la France et les DOM : 0800 45 04 60</b> ou 0033 (0)1 46 09 41 00 (tarif en vigueur pour les appels de l'étranger)	
Courriel	FrSafety@gilead.com	FRMed.Info@gilead.com