

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di emtricitabina, rilpivirina cloridrato equivalente a 25 mg di rilpivirina e tenofovir alafenamide fumarato equivalente a 25 mg di tenofovir alafenamide.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 180,3 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa grigia a forma di capsula, rivestita con film, di dimensioni di 15 mm x 7 mm, impressa con "GSP" da un lato della compressa e con "255" dall'altro lato della compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Odefsey è indicato per il trattamento di adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 35 kg) con infezione da virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1) senza alcuna mutazione nota associata a resistenza alla classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), a tenofovir o a emtricitabina e con una carica virale ≤ 100.000 copie/mL di HIV-1 RNA (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata da un medico con esperienza nel campo dell'infezione da HIV.

Posologia

Una compressa da assumere una volta al giorno, con del cibo (vedere paragrafo 5.2).

Se il paziente dimentica una dose di Odefsey entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Odefsey al più presto, con il cibo, e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente dimentica una dose di Odefsey per oltre 12 ore, non deve assumere la dose dimenticata e proseguire semplicemente con lo schema di dosaggio abituale.

Se il paziente vomita entro 4 ore dall'assunzione di Odefsey, deve assumere un'altra compressa con del cibo. Se il paziente vomita dopo più di 4 ore dall'assunzione di Odefsey, non ha bisogno di assumere un'altra dose di Odefsey fino alla dose successiva normalmente programmata.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Odefsey nei pazienti anziani (vedere sezione 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Odefsey negli adulti o negli adolescenti (di età pari almeno a 12 anni e con peso corporeo di almeno 35 kg) con clearance della creatinina (CrCl) stimata ≥ 30 mL/min. Odefsey deve essere interrotto nei pazienti nei quali la ClCr stimata scende al di sotto di 30 mL/min durante il trattamento (vedere paragrafo 5.2).

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Odefsey negli adulti con malattia renale in stadio terminale (CrCl stimata < 15 mL/min) sottoposti a emodialisi cronica; tuttavia, Odefsey deve essere in linea generale evitato, ma può essere usato con cautela in questi pazienti se i potenziali benefici superano i potenziali rischi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei giorni di emodialisi, Odefsey deve essere somministrato dopo il completamento del trattamento emodialitico.

Odefsey deve essere evitato nei pazienti con CrCl stimata ≥ 15 mL/min e < 30 mL/min, oppure < 15 mL/min nei pazienti che non sono sottoposti a emodialisi cronica, in quanto la sicurezza di Odefsey non è stata stabilita in queste popolazioni.

Non è disponibile alcun dato per formulare raccomandazioni posologiche in bambini di età inferiore a 18 anni con malattia renale in stadio terminale.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Odefsey nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B). Odefsey deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata. Odefsey non è stato studiato su pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C); pertanto, l'uso di Odefsey non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Odefsey nei bambini di età inferiore ai 12 anni o con peso corporeo < 35 kg non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Odefsey deve essere assunto per via orale, una volta al giorno, con del cibo (vedere paragrafo 5.2). A causa del gusto amaro, si raccomanda di non masticare, spezzare o frantumare la compressa rivestita con film.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Odefsey non deve essere co-somministrato con medicinali che possono causare riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (a causa dell'induzione degli enzimi del citocromo P450 [CYP]3A o dell'aumento del pH gastrico), che potrebbero indurre una perdita dell'effetto terapeutico di Odefsey (vedere paragrafo 4.5), inclusi:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina
- rifabutina, rifampicina e rifapentina
- omeprazolo, esomeprazolo, dexlansoprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo
- desametasone (dosi orali o parenterali), tranne come trattamento a dose singola
- erba di san Giovanni (*Hypericum perforatum*)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fallimento virologico e sviluppo di resistenza

Non vi sono dati sufficienti a giustificarne l'uso in pazienti con un precedente fallimento agli NNRTI. A guidare l'uso di Odefsey devono essere l'analisi delle resistenze e/o i dati anamnestici di resistenza (vedere paragrafo 5.1).

In un'analisi raggruppata dell'efficacia dei due studi clinici di fase III (C209 [ECHO] e C215 [THRIVE]) a 96 settimane, i pazienti in trattamento con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + rilpivirina con una carica virale al basale > 100.000 copie/mL di HIV-1 RNA hanno presentato un maggior rischio di fallimento virologico (17,6% con rilpivirina rispetto al 7,6% con efavirenz) rispetto ai pazienti con una carica virale al basale ≤ 100.000 copie/mL di HIV-1 RNA (5,9% con rilpivirina rispetto a 2,4% con efavirenz). Il tasso di fallimento virologico nei pazienti in trattamento con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + rilpivirina alla settimana 48 e alla settimana 96 è stato rispettivamente di 9,5% e 11,5% e di 4,2% e 5,1% nel gruppo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + efavirenz. Nelle analisi dalla settimana 48 alla settimana 96, la differenza nel tasso di fallimenti virologici nei pazienti in trattamento con rilpivirina e efavirenz non è stata statisticamente significativa. I pazienti con una carica virale al basale > 100.000 copie/mL di HIV-1 RNA, che hanno manifestato un fallimento virologico, hanno presentato un tasso superiore di resistenza emergente al trattamento verso la classe degli NNRTI. Ha sviluppato resistenza associata a lamivudina/emtricitabina un numero maggiore di pazienti con fallimento virologico a rilpivirina rispetto a quelli con fallimento virologico a efavirenz (vedere paragrafo 5.1).

I risultati negli adolescenti (dai 12 ai 18 anni di età) nello Studio C213 erano generalmente in linea con questi dati (per i dettagli, vedere paragrafo 5.1).

Solo gli adolescenti che si prevede possano avere una buona aderenza alla terapia antiretrovirale devono essere trattati con rilpivirina in quanto l'aderenza non ottimale può portare allo sviluppo di resistenza e alla perdita di future opzioni di terapia.

Effetti cardiovascolari

A dosi superiori rispetto al dosaggio terapeutico (75 mg e 300 mg una volta al giorno), rilpivirina è stata associata a un allungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma (ECG) (vedere paragrafi 4.5 e 4.9). Rilpivirina alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno non è associata a un effetto clinicamente rilevante sul QTc. Odefsey deve essere usato con cautela quando somministrato con medicinali con un rischio noto di Torsione di Punta.

Pazienti co-infetti con HIV e virus dell'epatite B o C

I pazienti con epatite cronica B o C sottoposti a trattamento con terapia antiretrovirale presentano un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali.

La sicurezza e l'efficacia di Odefsey in pazienti co-infetti con HIV-1 e virus dell'epatite C (HCV) non sono state stabilite.

Tenofovir alafenamide è attivo nei confronti del virus dell'epatite B (HBV). Nei pazienti co-infetti con HIV e HBV, l'interruzione della terapia con Odefsey può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite. I pazienti co-infetti con HIV e HBV che hanno interrotto la somministrazione di Odefsey devono essere tenuti sotto stretta osservazione, con un follow up sia clinico che di laboratorio, per almeno diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Malattia epatica

La sicurezza e l'efficacia di Odefsey in pazienti con significative alterazioni epatiche al basale non sono state stabilite.

Pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, compresa l'epatite cronica attiva, durante la terapia antiretrovirale di associazione (combination antiretroviral therapy, CART) mostrano un aumento nella frequenza delle alterazioni della funzionalità epatica e devono essere controllati secondo la comune pratica clinica. Se si manifesta un peggioramento della patologia epatica in tali pazienti, si deve prendere in considerazione l'eventualità di interrompere o sospendere il trattamento.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Disfunzione mitocondriale a seguito di esposizione *in utero*

Analoghi nucleosidici/nucleotidici possono compromettere la funzione mitocondriale in misura variabile, il che è molto più evidente con la stavudina, la didanosina e la zidovudina. Ci sono state segnalazioni di disfunzione mitocondriale in neonati HIV negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; ciò ha riguardato principalmente il trattamento con un regime contenente zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono state alterazioni ematologiche (anemia, neutropenia) e alterazioni metaboliche (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono spesso transitori. Sono stati riportati rari episodi tardivi di alterazioni neurologiche (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali alterazioni neurologiche siano transitorie o permanenti. Questi risultati devono essere considerati per ogni bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici/nucleos(t)idici, che presenta gravi sintomi clinici di eziologia sconosciuta, specialmente sintomi neurologici. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali di usare una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti infetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali, causando condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò includono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, quando necessario.

Nell'ambito della riattivazione immunitaria sono state segnalate anche malattie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo alla comparsa di tali patologie è risultato più variabile e questi eventi possono manifestarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Infezioni opportunistiche

I pazienti in trattamento con Odefsey possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicazioni dell'infezione da HIV, pertanto devono essere tenuti sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento di pazienti con malattie associate all'HIV.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Nefrotossicità

Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di compromissione renale, tra cui insufficienza renale acuta e tubulopatia renale prossimale con i medicinali contenenti tenofovir alafenamide. Un potenziale rischio di nefrotossicità dovuto all'esposizione cronica a bassi livelli di tenofovir in seguito alla somministrazione di tenofovir alafenamide non può essere escluso (vedere paragrafo 5.3).

In tutti i pazienti, si raccomanda la valutazione della funzionalità renale prima o all'inizio della terapia con Odefsey e il monitoraggio durante la terapia, come clinicamente appropriato. Nei pazienti che manifestano riduzioni significative della funzionalità renale o segni di tubulopatia renale prossimale deve essere considerata l'interruzione del trattamento con Odefsey.

Pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a emodialisi cronica

In linea generale, Odefsey deve essere evitato ma può essere utilizzato con cautela negli adulti con malattia renale in stadio terminale (CrCl stimata < 15 ml/min) sottoposti a emodialisi cronica se i potenziali benefici superano i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.2). In uno studio con emtricitabina + tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir + cobicistat somministrati sotto forma di compressa di associazione a dose fissa (E/C/F/TAF) condotto su adulti infetti da HIV-1 con malattia renale in stadio terminale (CrCl stimata < 15 ml/min) sottoposti a emodialisi cronica, dopo 48 settimane l'efficacia è stata mantenuta, ma l'esposizione a emtricitabina era significativamente superiore rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Sebbene non siano stati osservati nuovi problemi relativi alla sicurezza, le implicazioni dell'esposizione aumentata a emtricitabina restano incerte (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Gravidanza

Con l'assunzione di rilpivirina 25 mg una volta al giorno durante la gravidanza sono state osservate esposizioni inferiori a rilpivirina. Negli studi di fase III (C209 e C215), esposizioni inferiori a rilpivirina, simili a quelle registrate durante la gravidanza, sono state associate a un maggior rischio di fallimento virologico, pertanto la carica virale deve essere monitorata attentamente (vedere paragrafi 4.6, 5.1 e 5.2). In alternativa, può essere presa in considerazione la possibilità di passare a un altro regime antiretrovirale.

Co-somministrazione con altri medicinali

Alcuni medicinali non devono essere co-somministrati con Odefsey (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Odefsey non deve essere co-somministrato con altri medicinali antiretrovirali (vedere paragrafo 4.5).

Odefsey non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti tenofovir alafenamide, lamivudina, tenofovir disoproxil o adefovir dipivoxil (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Odefsey contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi, o con malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Odefsey è indicato per l'uso come regime completo per il trattamento dell'infezione da HIV e non deve essere co-somministrato con altri medicinali antiretrovirali. Non si forniscono quindi informazioni sulle interazioni farmacologiche con altri antiretrovirali. Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Emtricitabina

Studi *in vitro* e studi farmacocinetici clinici di interazione hanno evidenziato che il rischio di interazioni mediate da CYP tra emtricitabina e altri medicinali è basso. La co-somministrazione di emtricitabina con medicinali eliminati tramite secrezione tubulare attiva può aumentare le concentrazioni di emtricitabina e/o del medicinale co-somministrato. I medicinali che riducono la funzionalità renale possono aumentare le concentrazioni di emtricitabina.

Rilpivirina

Rilpivirina è metabolizzato principalmente da CYP3A. I medicinali che inducono o inibiscono CYP3A possono quindi influenzare la clearance di rilpivirina (vedere paragrafo 5.2). La rilpivirina inibisce la P-glicoproteina (P-gp) *in vitro* (la concentrazione inibente del 50% [IC₅₀] è 9,2 µM). In uno studio clinico, rilpivirina non ha avuto effetti significativi sulla farmacocinetica della digossina. Inoltre, in uno studio di interazione farmacologica clinica con tenofovir alafenamide, che è più sensibile all'inibizione della P-gp intestinale, rilpivirina non ha inciso sulle esposizioni a tenofovir alafenamide, quando co-somministrato, indicando che rilpivirina non è un inibitore della P-gp *in vivo*.

Rilpivirina è un inibitore *in vitro* del trasportatore MATE-2K con un IC₅₀ di < 2,7 nM. Attualmente non sono note le implicazioni cliniche di questi risultati.

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide è trasportato dalla P-gp e dalla proteina di resistenza del carcinoma mammario (breast cancer resistance protein, BCRP). I medicinali che alterano l'attività della P-gp e della BCRP possono modificare l'assorbimento di tenofovir alafenamide (vedere tabella 1). I medicinali che inducono l'attività della P-gp (ad es., rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) ridurrebbero l'assorbimento di tenofovir alafenamide, con conseguente riduzione della concentrazione plasmatica di tenofovir alafenamide, che può determinare la perdita dell'effetto terapeutico di Odefsey e lo sviluppo di resistenza. La co-somministrazione di Odefsey con altri prodotti medicali che inibiscono l'attività della P-gp e della BCRP (ad es., ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, ciclosporina) aumenterebbe l'assorbimento e la concentrazione plasmatica di tenofovir alafenamide. In base a dati ottenuti da uno studio *in vitro*, non ci si aspetta che la co-somministrazione di tenofovir alafenamide con inibitori della xantina ossidasi (ad es. febuxostat) aumenti l'esposizione sistemica a tenofovir *in vivo*.

Tenofovir alafenamide non è un inibitore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vitro*. Tenofovir alafenamide non è un inibitore o induttore di CYP3A *in vivo*. Tenofovir alafenamide è un substrato della polipeptide di trasporto degli anioni organici (*organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1 e OATP1B3 *in vitro*. La distribuzione di tenofovir alafenamide nell'organismo può essere influenzata dall'attività di OATP1B1 e OATP1B3.

Terapie concomitanti controindicate

È stato osservato che la co-somministrazione di Odefsey con medicinali che inducono CYP3A riduce le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, dando origine a una eventuale perdita della risposta virologica a Odefsey (vedere paragrafo 4.3) e a una eventuale resistenza alla rilpivirina e alla classe degli NNRTI.

È stato osservato che la co-somministrazione di Odefsey con inibitori della pompa protonica riduce le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, dando origine a una eventuale perdita della risposta virologica a Odefsey (vedere paragrafo 4.3) e a una eventuale resistenza alla rilpivirina e alla classe degli NNRTI.

Terapie concomitanti da usare con cautela

Inibitori degli enzimi del CYP

È stato osservato che la co-somministrazione di Odefsey con medicinali che inibiscono l'attività degli enzimi CYP3A determina un incremento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.

Medicinali che allungano l'intervallo QT

Odefsey deve essere usato con cautela quando somministrato con medicinali con un rischio noto di Torsione di Punta (vedere paragrafo 4.4).

Altre interazioni

Tenofovir alafenamide non è un inibitore dell'uridina difosfato glucuronosiltransferasi (UGT) 1A1 umana *in vitro*. Non è noto se emtricitabina o tenofovir alafenamide siano inibitori di altri enzimi UGT. Emtricitabina non ha inibito la reazione di glucuronidazione di un substrato UGT non specifico *in vitro*.

Le interazioni tra Odefsey o i singoli componenti di Odefsey e i medicinali eventualmente somministrati congiuntamente sono riportate nella seguente Tabella 1 (l'aumento è indicato come “↑”, la diminuzione come “↓” e nessuna variazione come “↔”).

Tabella 1: Interazioni tra Odefsey o i suoi singoli componenti e altri medicinali

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Odefsey
ANTI-INFETTIVI		
Antimicotici		
Ketoconazolo (400 mg una volta al giorno)/rilpivirina ¹	<p>Ketoconazolo: AUC: ↓ 24% C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↑ 49% C_{min}: ↑ 76% C_{max}: ↑ 30% Inibizione di CYP3A</p> <p><i>Attesi:</i> Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ C_{max}: ↑ Inibizione della P-gp</p> <p>Interazione non studiata con tenofovir alafenamide. La co-somministrazione di ketoconazolo può aumentare le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide (inibizione della P-gp).</p>	La co-somministrazione non è raccomandata.
Fluconazolo Itraconazolo Posaconazolo Voriconazolo	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Odefsey. La co-somministrazione di questi agenti antimicotici può aumentare le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (inibizione di CYP3A) e di tenofovir alafenamide (inibizione della P-gp).	La co-somministrazione non è raccomandata.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Odefsey
Antimicobatterici		
Rifampicina/rilpivirina	<p>Rifampicina: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>25-desacetil-rifampicina: AUC: ↓ 9% C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69% Induzione di CYP3A</p> <p><i>Attesi:</i> Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Induzione di P-gp</p> <p>Interazione non studiata con tenofovir alafenamide. La co-somministrazione può generare una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide (induzione di P-gp).</p>	La co-somministrazione è controindicata.
Rifapentina	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Odefsey. La co-somministrazione può generare una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (induzione di CYP3A) e di tenofovir alafenamide (induzione di P-gp).	La co-somministrazione è controindicata.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Odefsey
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg una volta al giorno)/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 3%	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg una volta al giorno)/ Rilpivirina ²	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Metabolita di sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg una volta al giorno) ³ / Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir alafenamide (200 mg/25 mg/25 mg una volta al giorno)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Sofosbuvir metabolita GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 52% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 32%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Odefsey
Sofosbuvir (400 mg una volta al giorno)/rilpivirina (25 mg una volta al giorno)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21% Metabolita di sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
ANTICONVULSIVI		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoina	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Odefsey. La co-somministrazione può generare una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (induzione di CYP3A) e di tenofovir alafenamide (induzione di P-gp).	La co-somministrazione è controindicata.
GLUCOCORTICOIDI		
Desametasone (sistemico, tranne in dose singola)	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Odefsey. Può causare riduzioni dose-dipendenti significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (induzione degli enzimi CYP3A).	La co-somministrazione è controindicata.
INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA		
Omeprazolo (20 mg una volta al giorno)/rilpivirina ¹	Omeprazolo: AUC: ↓ 14% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 14% Rilpivirina: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40% Riduzione dell'assorbimento gastrico, aumento del pH gastrico	La co-somministrazione è controindicata.
Lansoprazolo Rabeprazolo Pantoprazolo Esomeprazolo Dexlansoprazolo	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Odefsey. Può causare riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (riduzione dell'assorbimento gastrico, aumento del pH gastrico).	La co-somministrazione è controindicata.
PRODOTTI FITOTERAPICI		
Erba di san Giovanni (Hypericum perforatum)	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Odefsey. La co-somministrazione può generare una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (induzione di CYP3A) e di tenofovir alafenamide (induzione di P-gp).	La co-somministrazione è controindicata.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Odefsey
ANTAGONISTI DEI RECETTORI H₂		
Famotidina (40 mg in dose singola assunta 12 ore prima di rilpivirina)/rilpivirina ¹	Rilpivirina: AUC: ↓ 9% C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Possono essere utilizzati solo gli antagonisti dei recettori H ₂ che possono essere somministrati una volta al giorno. Si deve applicare uno schema posologico rigido con assunzione degli antagonisti dei recettori H ₂ almeno 12 ore prima o almeno 4 ore dopo la somministrazione di Odefsey.
Famotidina (40 mg in dose singola assunta 2 ore prima di rilpivirina)/rilpivirina ¹	Rilpivirina: AUC: ↓ 76% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85% Riduzione dell'assorbimento gastrico, aumento del pH gastrico	
Famotidina (40 mg in dose singola assunta 4 ore dopo di rilpivirina)/rilpivirina ¹	Rilpivirina: AUC: ↑ 13% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21%	
Cimetidina Nizatidina Ranitidina	Interazione non studiata con i componenti di Odefsey. La co-somministrazione può comportare una riduzione significativa di concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (ridotto assorbimento, aumento del pH gastrico).	
ANTIACIDI		
Antiacidi (ad es., idrossido di alluminio o di magnesio, carbonato di calcio)	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Odefsey. La co-somministrazione può comportare una riduzione significativa di concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (ridotto assorbimento, aumento del pH gastrico).	Gli antiacidi devono essere somministrati almeno 2 ore prima o 4 ore dopo la somministrazione di Odefsey.
CONTRACCETTIVI ORALI		
Etinilestradiolo (0,035 mg una volta al giorno)/rilpivirina	Etinilestradiolo: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Noretindrone (1 mg una volta al giorno)/rilpivirina	Noretindrone: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *in base a controlli storici	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Odefsey
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una volta al giorno)/etinilestradiolo (0,025 mg una volta al giorno)/emtricitabina/tenofovir alafenamide (200/25 mg una volta al giorno)	<p>Norelgestromina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Etinilestradiolo: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
ANALGESICI NARCOTICI		
Metadone (60-100 mg una volta al giorno, dose personalizzata)/rilpivirina	<p>R(-) metadone: AUC: ↓ 16% C_{min}: ↓ 22% C_{max}: ↓ 14%</p> <p>S(+) metadone: AUC: ↓ 16% C_{min}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 13%</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* *in base a controlli storici</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose.</p> <p>Si raccomanda di effettuare un monitoraggio clinico, poiché in alcuni pazienti può essere necessario aggiustare la terapia di mantenimento con metadone.</p>
ANALGESICI		
Paracetamolo (500 mg dose singola)/rilpivirina ¹	<p>Paracetamolo: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 26% C_{max}: ↔</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
ANTIARITMICI		
Digossina/rilpivirina	<p>Digossina: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
ANTICOAGULANTI		
Dabigatran etexilato	<p>Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Odefsey. Non si può escludere un rischio di aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran (inibizione della P-gp a livello intestinale).</p>	Si usi cautela in caso di co-somministrazione.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Odefsey
IMMUNOSOPPRESSIVI		
Ciclosporina	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Odefsey. La co-somministrazione di ciclosporina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (inibizione di CYP3A) e di tenofovir alafenamide (inibizione della P-gp).	La co-somministrazione non è raccomandata.
ANTIDIABETICI		
Metformina (850 mg dose singola)/rilpivirina	Metformina: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
INIBITORI DELLA HMG CO-A REDUTTASI		
Atorvastatina (40 mg una volta al giorno)/rilpivirina ¹	Atorvastatina: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rilpivirina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil (50 mg dose singola)/rilpivirina ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Vardenafil Tadalafil	Interazione non studiata con alcuno dei componenti di Odefsey. Questi sono medicinali appartenenti ad una classe di farmaci per cui si prevedono interazioni simili.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
SEDATIVI/IPNOTICI		
Midazolam (2,5 mg, per via orale, singola dose)/ tenofovir alafenamide	Midazolam: AUC: ↑ 12% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 2%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Midazolam (1 mg, per via endovenosa, singola dose)/ tenofovir alafenamide	Midazolam: AUC: ↑ 8% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 1%	

N/A = non pertinente

- Lo studio d'interazione è stato condotto con una dose maggiore di quella raccomandata per rilpivirina cloridrato, valutando l'effetto massimo sul medicinale co-somministrato. La raccomandazione della dose è applicabile alla dose raccomandata di rilpivirina da 25 mg una volta al giorno.
- Studio condotto con una compressa contenente la combinazione a dose fissa di emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato.
- Studio condotto con 100 mg supplementari di voxilaprevir per ottenere l'esposizione a voxilaprevir prevista nei pazienti infetti da HCV.

Studi condotti con altri medicinali

Sulla base degli studi di interazione farmacologica condotti con Odefsey, non esistono interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando Odefsey è co-somministrato con: buprenorfina, naloxone e norbuprenorfina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

L'uso di Odefsey deve essere accompagnato dall'uso di contraccettivi efficaci.

Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati su Odefsey o sui suoi componenti in donne in gravidanza.

I dati relativi all'uso di tenofovir alafenamide in donne in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Un moderato numero di dati in donne in gravidanza (tra 300 e 1.000 gravidanze esposte) indica che non vi è malformazione o tossicità fetale/neonatale associata a rilpivirina (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2). Durante la gravidanza sono state osservate esposizioni inferiori a rilpivirina; pertanto la carica virale deve essere monitorata attentamente. Un ampio numero di dati in donne in gravidanza (più di 1.000 gravidanze esposte) indica che emtricitabina non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3) con i componenti di Odefsey.

Odefsey deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Emtricitabina è escreta nel latte materno. Non è noto se rilpivirina o tenofovir alafenamide siano escreti nel latte materno. In studi sugli animali è stato dimostrato che tenofovir è escreto nel latte. Rilpivirina viene escreta nel latte dei ratti.

Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di tutti i componenti di Odefsey su neonati/lattanti.

Le donne devono essere informate di non allattare con latte materno se sono in terapia con Odefsey, per le potenziali reazioni avverse nei neonati allattati con latte materno.

Al fine di evitare la trasmissione dell'HIV al lattante, si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno.

Fertilità

Non esistono dati relativi all'effetto di Odefsey sulla fertilità umana. Negli studi condotti sugli animali non sono stati riscontrati effetti rilevanti sulla fertilità da parte di emtricitabina, rilpivirina cloridrato o tenofovir alafenamide (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Odefsey può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con Odefsey sono stati segnalati stanchezza, capogiri e

sonnolenza (vedere paragrafo 4.8). Questi effetti devono essere presi in considerazione quando si valuta la capacità di un paziente di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi clinici in pazienti adulti naïve al trattamento che assumevano emtricitabina + tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir + cobicistat sono state nausea (11%), diarrea (7%) e cefalea (6%). Le reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi clinici in pazienti naïve al trattamento che assumevano rilpivirina cloridrato in combinazione con emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato sono state nausea (9%), capogiri (8%), sogni anormali (8%), cefalea (6%), diarrea (5%) e insonnia (5%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La valutazione delle reazioni avverse si basa sui dati di sicurezza ottenuti da tutti gli studi di fase 2 e 3 nei quali i pazienti assumevano una compressa di associazione a dose fissa contenente emtricitabina + tenofovir alafenamide + elvitegravir + cobicistat; dati raggruppati di pazienti che hanno ricevuto rilpivirina 25 mg una volta al giorno in combinazione con altri medicinali antiretrovirali negli studi controllati TMC278-C209 e TMC278-C215, pazienti che hanno ricevuto Odefsey negli Studi GS-US-366-1216 e GS-US-366-1160 e l'esperienza post-marketing.

Le reazioni avverse riportate nella Tabella 2 sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza più elevata. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabella 2: Tabella delle reazioni avverse

Frequenza	Reazione avversa
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Comune:	conta dei leucociti diminuita ¹ , emoglobina ridotta ¹ , conta delle piastrine diminuita ¹
Non comune:	anemia ²
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Non comune:	sindrome da riattivazione immunitaria ¹
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Molto comune:	colesterolo totale aumentato (a digiuno) ¹ , colesterolo LDL aumentato (a digiuno) ¹
Comune:	appetito ridotto ¹ , trigliceridi aumentati (a digiuno) ¹
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Molto comune:	insonnia ¹
Comune:	depressione ¹ , sogni anormali ^{1,3} , disturbi del sonno ¹ , umore depresso ¹
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Molto comune:	cefalea ^{1,3} , capogiro ^{1,3}
Comune:	sonnolenza ¹
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comune:	nausea ^{1,3} , amilasi pancreatica (ematica) aumentata ¹
Comune:	dolore addominale ^{1,3} , vomito ^{1,3} , lipasi aumentata ¹ , fastidio addominale ¹ , bocca secca ¹ , flatulenza ³ , diarrea ³
Non comune:	dispepsia ³
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Molto comune:	transaminasi aumentate (AST e/o ALT) ¹
Comune:	bilirubina aumentata ¹
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comune:	eruzione cutanea ^{1,3}
Non comune:	gravi eruzioni cutanee con sintomi sistemici ⁴ , angioedema ^{5,6} , prurito ³ , orticaria ⁶

Frequenza	Reazione avversa
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Non comune:	artralgia ³
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune:	stanchezza ^{1,3}

- 1 Reazioni avverse identificate negli studi clinici condotti con rilpivirina.
- 2 Questa reazione avversa non è stata osservata negli studi clinici di fase 3 condotti con emtricitabina + tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir + cobicistat o negli studi di fase 3 con Odefsey, bensì identificata negli studi clinici o nell'esperienza post-marketing per emtricitabina, se utilizzato con altri antiretrovirali.
- 3 Reazioni avverse identificate negli studi clinici condotti con medicinali contenenti emtricitabina + tenofovir alafenamide.
- 4 Reazione avversa identificata tramite sorveglianza successiva all'immissione in commercio per emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato
- 5 Reazione avversa identificata tramite sorveglianza successiva all'immissione in commercio per i medicinali contenenti emtricitabina.
- 6 Reazione avversa identificata tramite sorveglianza successiva all'immissione in commercio per i medicinali contenenti tenofovir alafenamide.

Alterazioni dei parametri di laboratorio

Variazioni della creatinina sierica per regimi contenenti rilpivirina

I dati integrati degli studi di fase 3 TMC278-C209 e TMC278-C215 condotti in pazienti naïve al trattamento hanno mostrato inoltre un aumento della creatinina sierica e una riduzione della velocità stimata di filtrazione glomerulare (eGFR) nel corso di 96 settimane di trattamento con rilpivirina. L'aumento di creatinina e la riduzione di eGFR si sono verificati in gran parte nel corso delle prime 4 settimane di trattamento. Nel corso di 96 settimane di trattamento con rilpivirina sono state osservate variazioni medie di 0,1 mg/dL (intervallo: tra -0,3 mg/dL e 0,6 mg/dL) per la creatinina e di -13,3 mL/min/1,73 m² (intervallo: tra -63,7 mL/min/1,73 m² e 40,1 mL/min/1,73 m²) per la eGFR. In pazienti con compromissione renale lieve o moderata è stato osservato un aumento della creatinina sierica simile a quello dei pazienti con funzionalità renale normale. Questi aumenti non rispecchiano una variazione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR).

Variazioni dei lipidi nelle analisi di laboratorio

Negli studi in pazienti naïve al trattamento che assumevano emtricitabina + tenofovir alafenamide (FTC + TAF) o emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato (FTC + TDF), entrambi somministrati con elvitegravir + cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa, aumenti dal basale sono stati osservati in entrambi i gruppi di trattamento per i seguenti parametri lipidici a digiuno: colesterolo totale, colesterolo LDL diretto, colesterolo HDL diretto e trigliceridi alla settimana 144. L'aumento mediano dal basale in questi parametri è stato maggiore nel gruppo FTC + TAF rispetto a quello FTC + TDF (p < 0,001 per la differenza tra i gruppi di trattamento per colesterolo totale, colesterolo LDL diretto, colesterolo HDL diretto e trigliceridi a digiuno). La variazione mediana (Q1, Q3) dal basale del rapporto tra colesterolo totale e colesterolo HDL alla settimana 144 è stata di 0,2 (-0,3; 0,7) nel gruppo FTC + TAF e di 0,1 (-0,4; 0,6) nel gruppo FTC + TDF (p = 0,006 per la differenza tra i gruppi di trattamento).

Il passaggio da un regime a base di TDF a Odefsey può causare lievi aumenti dei parametri lipidici. In uno studio su pazienti con soppressione virologica passati da FTC/RPV/TDF a Odefsey (Studio GS-US-366-1216), sono stati osservati aumenti dal basale nei valori a digiuno di colesterolo totale, colesterolo LDL diretto, colesterolo HDL e trigliceridi nel braccio Odefsey; non è stata osservata alcuna alterazione clinicamente significativa dal basale nei valori mediani a digiuno del rapporto tra colesterolo totale e colesterolo HDL in nessun braccio di trattamento alla Settimana 96. In uno studio su pazienti con soppressione virologica passati da EFV/FTC/TDF a Odefsey (Studio GS-US-366-1160), sono state osservate riduzioni dal basale nei valori a digiuno di colesterolo totale e colesterolo HDL nel braccio Odefsey; non è stata osservata alcuna alterazione clinicamente significativa dal basale nei valori mediani a digiuno del rapporto tra colesterolo totale e colesterolo HDL, del colesterolo LDL diretto o dei trigliceridi in nessun braccio di trattamento alla Settimana 96.

Cortisolo

Alla valutazione dei dati integrati degli studi di fase 3 TMC278-C209 e TMC278-C215, condotti in pazienti naïve al trattamento, alla settimana 96, si è osservata una variazione media generale dal basale

del cortisolo di -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/L, nel gruppo rilpivirina, e di -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/L nel gruppo efavirenz. Alla settimana 96, la variazione media dal basale nei livelli di cortisolo stimolato da ACTH è risultata inferiore nel gruppo rilpivirina ($+18,4 \pm 8,36$ nmol/L) rispetto al gruppo efavirenz ($+54,1 \pm 7,24$ nmol/L). I valori medi del cortisolo basale e stimolato da ACTH alla settimana 96 nel gruppo rilpivirina sono risultati entro l'intervallo normale. Queste variazioni dei parametri di sicurezza surrenali non sono risultate clinicamente rilevanti. Non sono stati osservati segni o sintomi clinici che lasciassero sospettare una disfunzione del surrene o delle gonadi negli adulti.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono state segnalate anche malattie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo alla comparsa di tali patologie è risultato variabile e questi eventi possono manifestarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Eruzioni cutanee severe

Eruzioni cutanee severe con sintomi sistemici sono state segnalate nell'esperienza post-marketing di emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato, incluse eruzioni cutanee accompagnate da febbre, vescicole, congiuntivite, angioedema, elevazione dei test di funzionalità epatica e/o eosinofilia.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di emtricitabina + tenofovir alafenamide è stata valutata per 48 settimane in uno studio clinico in aperto (GS-US-292-0106), nel quale 50 pazienti pediatrici infetti da HIV-1, naïve al trattamento e di età compresa tra 12 e < 18 anni, hanno assunto una compressa di associazione a dose fissa contenente emtricitabina + tenofovir alafenamide + elvitegravir + cobicistat. In questo studio, il profilo di sicurezza in pazienti adolescenti è stato simile a quello degli adulti (vedere paragrafo 5.1).

La valutazione di sicurezza di rilpivirina è basata su dati raccolti nella settimana 48 di uno studio clinico in aperto, a singolo braccio, (TMC278-C213), condotto su 36 pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e < 18 anni e dal peso di almeno 32 kg. Nessuno dei pazienti ha sospeso il trattamento con rilpivirina a causa di reazioni avverse. Non sono state riscontrate nuove reazioni avverse rispetto a quelle riscontrate negli adulti. La maggior parte delle reazioni avverse sono state di grado 1 o 2. Le reazioni avverse al farmaco (di tutti i gradi) molto comuni riscontrate sono: cefalea, depressione, sonnolenza e nausea. Non sono state riportate anomalie di laboratorio di grado 3-4 per AST/ALT o di grado 3-4 per aumenti delle transaminasi (vedere paragrafo 5.1).

Altre popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

La sicurezza di emtricitabina e tenofovir alafenamide è stata valutata per 144 settimane in uno studio clinico in aperto (GS-US-292-0112), nel quale 248 pazienti infetti da HIV-1, naïve al trattamento (n = 6) o con soppressione virologica (n = 242), con compromissione renale lieve o moderata (velocità stimata di filtrazione glomerulare in base al metodo di Cockcroft-Gault [eGFR_{CG}]: 30-69 mL/min) hanno assunto una compressa di associazione a dose fissa contenente emtricitabina + tenofovir alafenamide + elvitegravir + cobicistat. Il profilo di sicurezza in pazienti con compromissione renale lieve o moderata è stato simile a quello dei pazienti con funzione renale normale (vedere paragrafo 5.1).

La sicurezza di emtricitabina + tenofovir alafenamide è stata valutata per 48 settimane in uno studio clinico in aperto a singolo braccio (GS-US-292-1825) in cui 55 pazienti con infezione da HIV-1 virologicamente soppressi e con malattia renale in stadio terminale (eGFR_{CG} < 15 mL/min) sottoposti a emodialisi cronica hanno ricevuto emtricitabina + tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir + cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa. Non sono stati osservati nuovi problemi relativi alla sicurezza nei pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a emodialisi cronica che hanno ricevuto emtricitabina + tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir + cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti co-infetti con HIV e HBV

La sicurezza della compressa di associazione a dose fissa contenente emtricitabina + tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir e cobicistat (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide [E/C/F/TAF]) è stata valutata in uno studio clinico in aperto (GS-US-292-1249) in 72 pazienti con co-infezione da HIV/HBV, in trattamento per HIV, fino alla Settimana 48, in cui i pazienti sono passati da un altro regime antiretrovirale (contenente TDF in 69 pazienti su 72) a E/C/F/TAF. In base a questi dati limitati, il profilo di sicurezza di emtricitabina + tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa nei pazienti con co-infezione da HIV/HBV è risultato essere simile a quello dei pazienti con sola infezione da HIV-1.

In pazienti con co-infezione da virus dell'epatite B o C sottoposti al trattamento con rilpivirina, l'incidenza dell'aumento degli enzimi epatici è stata maggiore rispetto a quella riscontrata in pazienti non co-infetti. L'esposizione farmacocinetica di rilpivirina in pazienti co-infetti è stata paragonabile a quella dei pazienti senza co-infezione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio è necessario monitorare il paziente per rilevare eventuali segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8) e, all'occorrenza, applicare l'usuale terapia di supporto, con osservazione dello stato clinico del paziente, monitoraggio dei segni vitali ed ECG (intervallo QT).

Non esiste alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio di Odefsey. Fino al 30% della dose di emtricitabina può essere rimossa con l'emodialisi. Tenofovir viene rimosso efficacemente con l'emodialisi, con un coefficiente di estrazione del 54% circa. Non è noto se emtricitabina o tenofovir possano essere eliminati per dialisi peritoneale. Poiché rilpivirina presenta un forte legame con le proteine, è improbabile che con la dialisi si ottenga una rimozione significativa del principio attivo. Un'ulteriore gestione deve essere svolta come indicato clinicamente o come raccomandato dal centro antiveleni nazionale, se disponibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale per uso sistemico; antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, associazioni. Codice ATC: J05AR19

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Emtricitabina è un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI) e un analogo sintetico nucleosidico della 2'-deossicitidina. Emtricitabina è fosforilata dagli enzimi cellulari per formare emtricitabina trifosfato. Emtricitabina trifosfato inibisce competitivamente la trascrittasi inversa dell'HIV-1, provocando l'interruzione della catena dell'acido desossiribonucleico (DNA). Emtricitabina è attiva nei confronti di HIV-1, HIV-2 e HBV.

Rilpivirina è un NNRTI dell'HIV-1 diarilpirimidinico. L'attività di rilpivirina è mediata dall'inibizione non competitiva della trascrittasi inversa (RT) dell'HIV-1. Rilpivirina non inibisce le DNA-polimerasi cellulari α , β e la DNA-polimerasi mitocondriale γ umane.

Tenofovir alafenamide è un inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa (nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NtRTI) e profarmaco di tenofovir (analogo della 2' deossadenosina monofosfato). Grazie a una maggiore stabilità nel plasma e all'attivazione intracellulare dopo idrolisi da parte della catepsina A, tenofovir alafenamide è più efficace del TDF nel concentrare tenofovir nelle cellule mononucleate del sangue periferico (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) (inclusi i linfociti e altre cellule target dell'HIV) e nei macrofagi. Tenofovir intracellulare è successivamente fosforilato al metabolita attivo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inibisce la replicazione dell'HIV, con la conseguente interruzione della catena del DNA. Tenofovir è attivo nei confronti di HIV 1, HIV 2 e virus dell'epatite B.

Attività antivirale *in vitro*

Le associazioni di emtricitabina, rilpivirina e tenofovir alafenamide non sono risultate antagoniste e hanno mostrato un'attività antivirale sinergica nelle colture cellulari.

L'attività antivirale di emtricitabina nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, nella linea cellulare MAGI-CCR5 e in PBMC. I valori di concentrazione efficace al 50% (CE_{50}) per emtricitabina sono stati compresi nell'intervallo 0,0013-0,64 μ M. Emtricitabina ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti dei sottotipi A, B, C, D, E, F e G di HIV-1 (valori di EC_{50} compresi tra 0,007 e 0,075 μ M) e ha mostrato attività ceppo-specifica nei confronti di HIV-2 (valori di EC_{50} compresi tra 0,007 e 1,5 μ M).

Rilpivirina ha mostrato attività nei confronti di ceppi di laboratorio di HIV-1 wild-type in una linea di cellule T in infezione acuta con un valore mediano di EC_{50} per HIV-1/IIIB di 0,73 nM (0,27 ng/mL). Rilpivirina ha mostrato inoltre attività antivirale nei confronti di un ampio spettro di isolati primari di HIV-1 del gruppo M (sottotipi A, B, C, D, F, G, H), con valori di EC_{50} compresi tra 0,07 e 1,01 nM (tra 0,03 e 0,37 ng/mL) e di isolati primari del gruppo O con valori di EC_{50} compresi tra 2,88 e 8,45 nM (tra 1,06 e 3,10 ng/mL), nonché ha mostrato di possedere una limitata attività *in vitro* contro il virus dell'HIV-2, con valori di EC_{50} compresi tra 2,510 e 10,830 nM (tra 920 e 3,970 ng/mL).

L'attività antivirale di tenofovir alafenamide nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 di sottotipo B è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, in PBMC, in monociti/macrofagi primari e in linfociti T CD4+. I valori EC_{50} di tenofovir alafenamide sono stati compresi nell'intervallo 2,0-14,7 nM. Tenofovir alafenamide ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti di tutti i gruppi (M, N e O), compresi i sottotipi A, B, C, D, E, F e G, di HIV-1 (valori di EC_{50} compresi

tra 0,10 e 12,0 nM) e ha mostrato attività nei confronti di HIV-2 (valori di EC₅₀ compresi tra 0,91 e 2,63 nM).

Resistenza

Considerando tutti i dati disponibili *in vitro* e i dati derivati da pazienti naïve al trattamento, le seguenti mutazioni associate a resistenza della trascrittasi inversa di HIV-1, se presenti al basale, possono influenzare l'attività di Odefsey: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L e la combinazione di L100I e K103N.

Non si può escludere un effetto negativo di mutazioni associate a resistenza agli NNRTI diverse da quelle sopra elencate (ad esempio, le mutazioni K103N o L100I da sole), in quanto esse non sono state studiate *in vivo* in un numero sufficiente di pazienti.

Come con altri medicinali antiretrovirali, a guidare l'uso di Odefsey devono essere l'analisi delle resistenze e/o i dati anamnestici di resistenza (vedere paragrafo 4.4).

In vitro

La ridotta suscettibilità a emtricitabina è associata alle mutazioni M184V/I nella RT dell'HIV-1.

Ceppi resistenti a rilpivirina sono stati selezionati in colture cellulari a partire da HIV-1 wild-type di diverse origini e sottotipi, oltre a HIV-1 resistenti agli NNRTI. Le mutazioni associate a resistenza più frequentemente osservate hanno incluso: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C e M230I.

Gli isolati HIV-1 con ridotta suscettibilità a tenofovir alafenamide presentano la mutazione K65R nella RT dell'HIV-1; inoltre, è stata transitoriamente osservata una mutazione K70E nella RT dell'HIV-1.

In pazienti adulti naïve al trattamento

Nell'analisi combinata alla settimana 144 degli studi di fase 3 GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, in cui pazienti naïve al trattamento antiretrovirale hanno assunto elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF), lo sviluppo di una o più mutazioni primarie associate a resistenza è stato osservato negli isolati HIV-1 di 12 pazienti su 866 (1,4%) in trattamento con E/C/F/TAF. Tra questi 12 isolati HIV-1, le mutazioni emergenti sono state M184V/I (n = 11) e K65R/N (n = 2) in RT and T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) e N155H (n = 2) nell'integrasi.

Nell'analisi combinata alla settimana 96 degli studi clinici di fase 3 TMC278-C209 e TMC278-C215, in cui i pazienti hanno assunto emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (FTC/TDF) + rilpivirina cloridrato, gli isolati HIV 1 di 43 pazienti hanno sviluppato una sostituzione aminoacidica associata a resistenza agli NNRTI (n = 39) o agli NRTI (n = 41). Le mutazioni associate a resistenza agli NNRTI che si sono sviluppate più frequentemente in questi pazienti sono state: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y e F227C. La presenza delle mutazioni V90I e V189I al basale non ha influenzato la risposta negli studi. Il 52% degli isolati HIV-1 con resistenza emergente, nel gruppo rilpivirina, ha sviluppato mutazioni associate alla resistenza agli NNRTI e agli NRTI (più frequentemente osservate: E138K e M184V). Le mutazioni associate alla resistenza agli NRTI che si sono sviluppate durante il periodo di trattamento in 3 o più pazienti sono state: K65R, K70E, M184V/I e K219E.

Fino alla settimana 96, meno pazienti del gruppo rilpivirina con una carica virale al basale ≤ 100,000 copie/mL hanno mostrato sostituzioni aminoacidiche associate a resistenza e/o resistenza fenotipica a rilpivirina (7/288), rispetto ai pazienti con carica virale al basale > 100,000 copie/mL (30/262).

In pazienti con soppressione virologica

Un paziente con resistenza emergente (M184M/I) è stato riscontrato in uno studio clinico condotto in pazienti con soppressione virologica che sono passati da un regime contenente emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato a una compressa di associazione a dose fissa (FDC) contenente E/C/F/TAF (GS-US-292-0109, n = 959).

Fino alla settimana 96, nei pazienti che sono passati a Odefsey da emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato (FTC/RPV/TDF) o efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (EFV/FTC/TDF) (Studi GS-US-366-1216 e GS-US-366-1160; n = 754), non è stata osservata alcuna mutazione associata alla resistenza emersa durante il trattamento.

In pazienti co-infetti da HIV e HBV

In uno studio clinico su pazienti con HIV virologicamente soppressi co-infetti da epatite cronica B, che hanno ricevuto E/C/F/TAF per 48 settimane (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pazienti sono risultati idonei per l'analisi della resistenza. In questi 2 pazienti, nessuna sostituzione aminoacidica associata alla resistenza ad alcuno dei componenti di E/C/F/TAF è stata identificata nell'HIV-1 o nell'HBV.

Resistenza crociata

I virus resistenti a emtricitabina con sostituzione M184V/I hanno presentato resistenza crociata alla lamivudina, ma hanno mantenuto la sensibilità alla didanosina, alla stavudina, al tenofovir e alla zidovudina.

In un insieme di 67 ceppi ricombinanti di HIV-1 di laboratorio con una mutazione associata a resistenza nelle posizioni della RT associate alla resistenza agli NNRTI, le mutazioni singole associate a resistenza correlate a una perdita di sensibilità a rilpivirina sono state: K101P e Y181V/I. La sostituzione K103N da sola non ha determinato una riduzione della sensibilità a rilpivirina, ma l'associazione di K103N e L100I ha determinato una riduzione della sensibilità a rilpivirina di 7 volte. In un altro studio, la sostituzione Y188L ha determinato una riduzione della sensibilità a rilpivirina di 9 volte per gli isolati clinici e di 6 volte per i mutanti sito-diretti.

Nei pazienti in trattamento con rilpivirina cloridrato in associazione con FTC/TDF in studi di fase 3 (dati raggruppati degli studi TMC278-C209 e TMC278-C215), gran parte degli isolati HIV-1 con resistenza fenotipica emergente a rilpivirina hanno sviluppato una resistenza crociata ad almeno uno degli altri NNRTI (28/31).

Le sostituzioni K65R e K70E portano a una ridotta suscettibilità ad abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina e tenofovir, ma mantengono la sensibilità a zidovudina.

Dati clinici

L'efficacia clinica di Odefsey è stata determinata tramite studi condotti con emtricitabina + tenofovir alafenamide somministrati con elvitegravir + cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa di E/C/F/TAF, tramite studi condotti con rilpivirina somministrata con FTC/TDF sotto forma di componenti individuali o di compressa di associazione a dose fissa FTC/RPV/TDF e tramite studi condotti con Odefsey.

Regimi contenenti emtricitabina + tenofovir alafenamide

Pazienti adulti infetti da HIV-1 naïve al trattamento e con soppressione virologica e naïve al trattamento

Negli Studi GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, i pazienti hanno assunto una volta al giorno una compressa FDC contenente E/C/F/TAF (n = 866) o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (E/C/F/TDF) (n = 867).

L'età media era di 36 anni (intervallo 18-76) e i pazienti erano per l'85% di sesso maschile, per il 57% bianchi, per il 25% neri e per il 10% asiatici. L'HIV-1 RNA plasmatico al basale era di

4,5 log₁₀ copie/mL (intervallo 1,3-7,0) e il 23% aveva una carica virale al basale > 100,000 copie/mL. La conta media di CD4+ al basale era di 427 cellule/mm³ (intervallo 0-1.360) e il 13% aveva una conta delle cellule CD4+ < 200 cellule/mm³.

Negli Studi GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, E/C/F/TAF ha dimostrato una superiorità statistica nel raggiungimento di un HIV-1 RNA < 50 copie/mL in confronto a E/C/F/TDF alla settimana 144. La differenza percentuale è stata del 4,2% (95% CI: da 0,6% a 7,8%). Gli esiti combinati del trattamento a 48 e 144 settimane sono riportati nella Tabella 3.

Nello Studio GS-US-292-0109, l'efficacia e la sicurezza del passaggio da EFV/FTC/TDF, FTC/TDF più atazanavir (potenziato con cobicistat o ritonavir) o E/C/F/TDF alla compressa FDC E/C/F/TAF sono state valutate in uno studio randomizzato, in aperto, condotto in adulti con soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) infetti da HIV-1 (n = 959 sono passati a E/C/F/TAF, n = 477 hanno proseguito con il regime basale [SBR]). I pazienti avevano un'età media di 41 anni (intervallo 21-77), per l'89% erano di sesso maschile, per il 67% erano bianchi e per il 19% erano neri. La conta media di CD4+ al basale era di 697 cellule/mm³ (intervallo 79-1,951).

Nello Studio GS-US-292-0109, il passaggio da un regime a base di tenofovir disoproxil fumarato a E/C/F/TAF è stato superiore in termini di mantenimento di HIV-1 RNA < 50 copie/mL in confronto alla prosecuzione del regime basale. Gli esiti combinati del trattamento a 48 settimane sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3: Esiti virologici derivati dagli Studi GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 alla settimana 48 e alla settimana 144, GS-US-292-0109 alla settimana 48

	Adulti naïve al trattamento partecipanti agli Studi GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111 ^b				Adulti con soppressione virologica partecipanti allo Studio GS-US-292-0109	
	Settimana 48		Settimana 144		Settimana 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)	Regime basale (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	92%	90%	84%	80%	97%	93%
Differenza di trattamento	2,0% (95% CI: da -0,7% a 4,7%)		4,2% (95% CI: da 0,6% a 7,8%)		4,1% (95% CI: da 1,6% a 6,7%, p < 0,001 ^c)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL^d	4%	4%	5%	4%	1%	1%
Nessun dato virologico alla settimana 48 o alla settimana 144	4%	6%	11%	16%	2%	6%
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso ^e	1%	2%	1%	3%	1%	1%
Interruzione del medicinale sperimentale per motivi diversi e ultimo HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/mL ^f	2%	4%	9%	11%	1%	4%
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	1%	< 1%	1%	1%	0%	< 1%

	Adulti naïve al trattamento partecipanti agli Studi GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111 ^b				Adulti con soppressione virologica partecipanti allo Studio GS-US-292-0109	
	Settimana 48		Settimana 144		Settimana 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)	Regime basale (n = 477)
HIV-1 RNA < 20 copie/mL	84%	84%	81%	76%		
Differenza di trattamento	0,4% (95% CI: da -3,0% a 3,8%)		5,4% (95% CI: da 1,5% a 9,2%)			
Percentuale (%) di pazienti con HIV-1 RNA < 50 copie/mL per regime di trattamento precedente^d						
EFV/FTC/TDF					96%	90%
FTC/TDF più atazanavir potenziato					97%	92%
E/C/F/TDF					98%	97%

a Finestra di osservazione della settimana 48 tra i giorni 294 e 377 (inclusi); finestra di osservazione della settimana 144 tra i giorni 966 e 1.049 (inclusi).

b In entrambi gli studi, i pazienti sono stati stratificati per HIV-1 RNA al basale (≤ 100.000 copie/mL, da > 100.000 copie/mL a ≤ 400.000 copie/mL o > 400.000 copie/mL), conta delle cellule CD4+ (< 50 cellule/ μ L, 50-199 cellule/ μ L o ≥ 200 cellule/ μ L) e area geografica (USA o altre).

c Il valore P nel test di superiorità per il confronto delle percentuali di successo virologico è stato stratificato dal test CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) per il regime di trattamento precedente (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF più atazanavir potenziato o E/C/F/TDF).

d Include i pazienti con ≥ 50 copie/mL nella finestra della settimana 48 o alla settimana 144, i pazienti che hanno interrotto precocemente l'assunzione a causa di mancata efficacia o perdita dell'efficacia e i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da eventi avversi (EA), decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia e che al momento dell'interruzione presentavano un carico virale ≥ 50 copie/mL.

e Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione a causa di EA o decesso in qualsiasi momento dal giorno 1 alla finestra di osservazione se non sono stati ottenuti dati virologici sul trattamento nella finestra specificata.

f Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da EA, decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia, cioè ritiro del consenso, assenti al follow-up ecc.

Negli Studi GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, il tasso di successo virologico è stato simile in tutti i sottogruppi di pazienti (età, sesso, etnia, valori dell'HIV-1 RNA al basale o conta al basale delle cellule CD4+).

L'aumento medio dal basale della conta di cellule CD4+ è stato di 230 cellule/mm³ nei pazienti in trattamento con E/C/F/TAF e di 211 cellule/mm³ nei pazienti in trattamento con E/C/F/TDF ($p = 0,024$) alla settimana 48 e di 326 cellule/mm³ nei pazienti in trattamento con E/C/F/TAF e di 305 cellule/mm³ nei pazienti in trattamento con E/C/F/TDF ($p = 0,06$) alla settimana 144.

Regimi contenenti rilpivirina

Pazienti adulti infetti da HIV-1 e naïve al trattamento

L'efficacia di rilpivirina si basa sulle analisi dei dati di 96 settimane dei due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati, condotti su pazienti naïve al trattamento (TMC278-C209 e sottogruppo emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato di TMC278-C215).

Nell'analisi combinata di TMC278-C209 e TMC278-C215 di 1.096 pazienti che hanno assunto un regime di base (BR) di FTC/TDF, le caratteristiche demografiche e basali erano equilibrate tra il gruppo rilpivirina e il gruppo efavirenz. L'età mediana era di 36 anni e i pazienti erano per il 78% di sesso maschile e per il 62% bianchi e per il 24% neri o afroamericani. Il valore mediano di HIV-1 RNA plasmatico era di 5,0 log₁₀ copie/mL e la conta mediana di CD4+ era di 255 cellule/mm³.

La risposta generale e l'analisi di sottogruppo della risposta virologica (< 50 HIV-1 RNA copie/mL) nella settimana 48 e in quella 96, e del fallimento virologico in base alla carica virale al basale (dati

raggruppati di 2 studi clinici di fase 3, TMC278-C209 e TMC278-C215, per pazienti in trattamento con FTC/TDF BR) sono presentate nella tabella 4.

Tabella 4: Esiti virologici del trattamento randomizzato degli Studi TMC278-C209 e TMC278-C215 (dati raggruppati per i pazienti in trattamento con la terapia rilpivirina cloridrato o efavirenz in associazione a FTC/TDF) alla settimana 48 (primari) e alla settimana 96

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Settimana 48		Settimana 96	
Risposta generale (HIV-1 RNA < 50 copie/mL (TLOVR^a))^b	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)
Per carica virale al basale (copie/mL)				
≤ 100,000	89,6% (258/288)	84,8% (217/256)	83,7% (241/288)	80,8% (206/255)
> 100,000	76,7% (201/262)	80,3% (233/290)	69,5% (182/262)	74,2% (216/291)
Mancata risposta				
Fallimento virologico (tutti i pazienti)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^c	5,1% (28/546) ^d
Per carica virale al basale (copie/mL)				
≤ 100,000	4,2% (12/288)	2,3% (6/256)	5,9% (17/288)	2,4% (6/255)
> 100,000	15,3% (40/262)	5,9% (17/290)	17,6% (46/262)	7,6% (22/291)
Decesso	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Assunzione interrotta a causa di eventi avversi (AE)	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Assunzione interrotta per ragioni diverse da eventi avversi ^e	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirina

a ITT TLOVR = Tempo fino alla mancata risposta virologica della popolazione intent-to-treat

b La differenza del tasso di risposta alla settimana 48 è pari all'1% (95% margine superiore di confidenza, intervallo tra -3% e 6%), basato su approssimazione normale.

c Si sono verificati 17 nuovi fallimenti virologici tra l'analisi primaria della settimana 48 e quella della settimana 96 (6 pazienti con una carica virale al basale ≤ 100,000 copie/mL e 11 pazienti con una carica virale al basale > 100,000 copie/mL). Vi sono anche state riclassificazioni nell'analisi primaria alla settimana 48, di cui la più frequente è stata da fallimento virologico a interruzione per motivi non legati a EA.

d Si sono verificati 10 nuovi fallimenti virologici tra l'analisi primaria alla settimana 48 e la settimana 96 (3 pazienti con carica virale al basale < 100.000 copie/mL e 7 pazienti con carica virale al basale > 100.000 copie/mL). Vi sono anche state riclassificazioni nell'analisi primaria alla settimana 48, di cui la più frequente è stata da fallimento virologico a interruzione per motivi non legati a EA.

e Ad es. perso durante il follow-up, mancata compliance, ritiro del consenso.

FTC/TDF + rilpivirina cloridrato ha dimostrato di essere non inferiore nell'ottenere HIV-1 RNA < 50 copie/mL rispetto FTC/TDF + efavirenz.

Regime con Odefsey

Pazienti adulti infetti da HIV-1 con soppressione virologica

Nello studio GS-US-366-1216, l'efficacia e la sicurezza del passaggio da FTC/RPV/TDF a Odefsey sono state valutate in uno studio randomizzato in doppio cieco su adulti infetti da HIV-1 con soppressione virologica. I pazienti avevano un'età media di 45 anni (intervallo 23-72), erano per il 90% di sesso maschile, per il 75% bianchi e per il 19% neri. La conta media di cellule CD4+ al basale era di 709 cellule/mm³ (intervallo 104-2.527).

Nello studio GS-US-366-1160, l'efficacia e la sicurezza del passaggio da EFV/FTC/TDF a Odefsey sono state valutate in uno studio randomizzato in doppio cieco su adulti infetti da HIV-1 con

soppressione virologica. I pazienti avevano un'età media di 48 anni (intervallo 19-76), erano per l'87% di sesso maschile, per il 67% bianchi e per il 27% neri. La conta media di cellule CD4+ al basale era di 700 cellule/mm³ (intervallo 140-1.862).

Gli esiti del trattamento per gli Studi GS-US-366-1216 e GS-US-366-1160 sono presentati nella Tabella 5.

Tabella 5: Esiti virologici degli Studi GS-US-366-1216 e GS-US-366-1160 alle Settimane 48^a e 96^b

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Settimana 48		Settimana 96		Settimana 48		Settimana 96	
	ODE (n = 316)	FTC/ RPV/TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 316)	FTC/ RPV/TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/TDF (n = 437)	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/TDF (n = 437)
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	94%	94%	89%	88%	90%	92%	85%	85%
Differenza di trattamento	-0,3% (95% CI: da -4,2% a 3,7%)		0,7% (95% CI: da -4,3% a 5,8%)		-2,0% (95% CI: da -5,9% a 1,8%)		0% (95% CI: da -4,8% a 4,8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL^d	1%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Nessun dato virologico nella finestra della Settimana 48 o 96	6%	6%	10%	11%	9%	7%	14%	14%
Interruzione del farmaco in studio a causa di EA o decesso e ultimo HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/mL	2%	1%	2%	3%	3%	1%	4%	3%
Interruzione del farmaco in studio per altri motivi e ultimo HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/mL ^e	4%	4%	8%	8%	5%	5%	10%	11%
Dati mancanti durante la finestra ma in trattamento col farmaco in studio	< 1%	1%	1%	0	1%	1%	< 1%	0

ODE = Odefsey

a La finestra della Settimana 48 era compresa tra i Giorni 295 e 378 (compreso).

b La finestra della Settimana 96 era compresa tra i Giorni 631 e 714 (compreso).

c Un paziente che non era in trattamento con FTC/RPV/TDF prima dello screening è stato escluso dall'analisi.

d Include inclusi i pazienti con ≥ 50 copie/mL nella finestra della Settimana 48 o della Settimana 96; i pazienti che hanno interrotto il trattamento prematuramente a causa di assenza o perdita di efficacia; i pazienti che hanno interrotto il trattamento per motivi diversi dall'assenza o perdita di efficacia e che al momento dell'interruzione avevano un valore virale ≥ 50 copie/mL.

e Include i pazienti che hanno interrotto il trattamento per motivi diversi da un EA, decesso o assenza o perdita di efficacia; ad es. ritiro del consenso, perdita al follow-up ecc.

Alla settimana 96, il passaggio a Odefsey è risultato non inferiore nel mantenimento dell'HIV-1 RNA <50 copie/mL rispetto ai pazienti che hanno proseguito il trattamento con FTC/RPV/TDF o EFV/FTC/TDF nei rispettivi studi.

Nello studio GS-US-366-1216, la variazione media dal basale nella conta di cellule CD4+ alla Settimana 96 era di 12 cellule/mm³ nei pazienti passati a Odefsey e 16 cellule/mm³ in quelli che hanno proseguito il trattamento con FTC/RPV/TDF. Nello Studio GS-US-366-1160, la variazione media dal

basale nella conta di cellule CD4+ alla Settimana 96 era di 12 cellule/mm³ nei pazienti che sono passati a Odefsey e di 6 cellule/mm³ in quelli che hanno proseguito il trattamento con EFV/FTC/TDF.

Pazienti adulti infetti da HIV-1 con compromissione renale lieve o moderata

Nello Studio GS-US-292-0112, l'efficacia e la sicurezza della compressa FDC contenente E/C/F/TAF sono state valutate in uno studio in aperto condotto su 242 pazienti affetti da HIV-1, con soppressione virologica e compromissione renale lieve o moderata (eGFR_{CG}: 30-69 mL/min).

L'età media era di 58 anni (intervallo 24-82) e 63 pazienti (26%) avevano un'età ≥ 65 anni. I pazienti erano per il 79% di sesso maschile, per il 63% bianchi, per il 18% neri e per il 14% asiatici. Il 35% dei pazienti era in trattamento con un regime privo di tenofovir disoproxil fumarato. Al basale, la eGFR_{CG} mediana era di 56 mL/min e il 33% di pazienti aveva una eGFR_{CG} compresa tra 30 e 49 mL/min. La conta media di CD4+ al basale era di 664 celle/mm³ (intervallo: 126-1,813).

Alla settimana 144, l'83,1% (197/237 pazienti) ha mantenuto HIV-1 RNA < 50 copie/mL dopo il passaggio alla compressa FDC E/C/F/TAF.

L'efficacia e la sicurezza di E/C/F/TAF sono state valutate in uno studio clinico in aperto a singolo braccio (GS-US-292-1825) condotto su 55 pazienti adulti con infezione da HIV-1 e malattia renale in stadio terminale (eGFR_{CG} < 15 mL/min) sottoposti a emodialisi cronica per almeno 6 mesi prima del passaggio alla compressa FDC E/C/F/TAF. I pazienti erano virologicamente soppressi (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) da almeno 6 mesi prima del passaggio.

L'età media era di 48 anni (intervallo: 23-64). I pazienti erano per il 76% di sesso maschile, per l'82% neri e per il 18% bianchi. Il 15% dei pazienti era di origine ispanica/latina. La conta di cellule CD4+ al basale era di 545 cellule/mm³ (intervallo: 205-1473). Alla 48^a settimana, l'81,8% dei pazienti (45 su 55) ha mantenuto un HIV-1 RNA < 50 copie/mL dopo il passaggio a E/C/F/TAF. Non sono stati osservati cambiamenti clinicamente significativi nei parametri lipidici a digiuno nei pazienti che hanno effettuato il passaggio a E/C/F/TAF.

Pazienti co-infetti da HIV e HBV

Nello Studio GS-US-292-1249 in aperto, l'efficacia e la sicurezza di E/C/F/TAF sono state valutate in pazienti adulti co-infetti da HIV-1 ed epatite cronica B. Sessantanove dei 72 pazienti erano sottoposti a precedente terapia antiretrovirale contenente TDF. All'inizio del trattamento con E/C/F/TAF, i 72 pazienti presentavano soppressione virologica dell'HIV (HIV-1 RNA < 50 copie/ml) da almeno 6 mesi con o senza soppressione di HBV DNA e una funzionalità epatica compensata. L'età media era di 50 anni (intervallo: 28-67), i pazienti erano per il 92% di sesso maschile, per il 69% bianchi, per il 18% neri e per il 10% asiatici. La conta media al basale di cellule CD4+ era di 636 cellule/mm³ (intervallo: 263-1498). L'ottantasei per cento dei pazienti (62/72) presentava una soppressione virologica dell'HBV (HBV DNA < 29 UI/ml) e il 42% (30/72) era HBeAg positivo al basale.

Dei pazienti che erano HBeAg positivi al basale, 1/30 (3,3%) ha raggiunto la sierconversione ad anti-HBe alla Settimana 48. Dei pazienti che erano HBsAg positivi al basale, 3/70 (4,3%) hanno raggiunto la sierconversione ad anti-HBs alla Settimana 48.

Alla Settimana 48, il 92% dei pazienti (66/72) ha mantenuto livelli di HIV-1 RNA < 50 copie/ml dopo il passaggio a E/C/F/TAF. La variazione media dal basale nella conta di cellule CD4+ alla Settimana 48 era di -2 cellule/mm³. Il novantadue per cento (66/72) dei pazienti presentava livelli di HBV DNA < 29 UI/ml utilizzando l'analisi missing = failure alla Settimana 48. Dei 62 pazienti che presentavano una soppressione virologica al basale, 59 hanno mantenuto la soppressione e 3 presentavano dati mancanti. Dei 10 pazienti che non presentavano una soppressione virologica dell'HBV al basale (HBV DNA ≥ 29 UI/ml), 7 hanno raggiunto la soppressione, 2 hanno continuato a mostrare livelli rilevabili e 1 presentava dati mancanti. La normalizzazione dell'alanina aminotransferasi (ALT) è stata raggiunta nel 40% (4/10) dei soggetti con ALT maggiore del limite superiore della norma (ULN) al basale.

Sono disponibili dati clinici limitati sull'utilizzo di E/C/F/TAF in pazienti co-infetti da HIV/HBV che sono naïve al trattamento.

Variazioni nelle misurazioni della densità minerale ossea

Negli studi su pazienti naïve al trattamento, la compressa FDC contenente E/C/F/TAF è stata associata a riduzioni minori della densità minerale ossea (bone mineral density, BMD) rispetto a E/C/F/TDF nelle 144 settimane di trattamento, misurata mediante analisi di assorbimetria a raggi X a doppia energia (*dual energy X ray absorptiometry, DXA*) dell'anca (variazione media: -0,8% rispetto a -3,4%, $p < 0,001$) e della colonna lombare (variazione media: -0,9% rispetto a -3,0%, $p < 0,001$).

Lievi miglioramenti della BMD sono stati osservati a 48 settimane dopo il passaggio a E/C/F/TAF, rispetto al mantenimento del regime contenente tenofovir disoproxil fumarato.

Negli studi con Odefsey in pazienti adulti con soppressione virologica, sono stati osservati aumenti nella BMD a 96 settimane dopo il passaggio a Odefsey rispetto a variazioni minime con il proseguimento del trattamento con FTC/RPV/TDF o EFV/FTC/TDF a livello dell'anca (variazione media di 1,6% per Odefsey rispetto a -0,6% per FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,8% per Odefsey rispetto a -0,6% per EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$) e della colonna vertebrale (variazione media di 2,0% per Odefsey rispetto a -0,3% per FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,7% per Odefsey rispetto a 0,1% per EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$).

Variazioni delle misurazioni della funzione renale

Negli studi su pazienti naïve al trattamento, la compressa contenente E/C/F/TAF è stata associata a un minore impatto sui parametri di sicurezza renali (misurati dopo 144 settimane di trattamento mediante eGFR_{CG}, e il rapporto tra proteine e creatinina nelle urine [UPCR] e dopo 96 settimane di trattamento mediante il rapporto tra albumina e creatinina nelle urine [UACR]) rispetto a E/C/F/TDF. Nelle 144 settimane di trattamento nessun soggetto ha interrotto l'assunzione di E/C/F/TAF a causa di eventi avversi renali emergenti durante il trattamento rispetto a 12 soggetti che hanno interrotto l'assunzione di E/C/F/TDF ($p < 0,001$). In studi su pazienti adulti con soppressione virologica, a 96 settimane di trattamento vi sono state variazioni minime o riduzioni nella albuminuria (UACR) nei pazienti che assumevano Odefsey rispetto a aumenti dal basale nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con FTC/RPV/TDF o EFV/FTC/TDF. Vedere anche paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

Regime contenente emtricitabina + tenofovir alafenamide

Nello Studio GS-US-292-0106, l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica della compressa FDC contenente E/C/F/TAF FDC sono state valutate in uno studio in aperto in 50 adolescenti infetti da HIV-1, naïve al trattamento. I pazienti avevano un'età media di 15 anni (intervallo 12-17), per il 56% erano di sesso femminile, per il 12% asiatici e per l'88% neri. Al basale, il valore mediano di HIV-1 RNA plasmatico era di 4,7 log₁₀ copie/mL, la conta mediana di CD4+ era di 456 cellule/mm³ (intervallo: da 95 a 1.110) e la percentuale mediana di CD4+ era del 23% (intervallo: da 7 a 45%). Complessivamente, il 22% aveva un HIV-1 RNA plasmatico al basale > 100.000 copie/mL.

A 48 settimane, il 92% (46/50) ha raggiunto livelli di HIV-1 RNA < 50 copie/mL, simile alle percentuali di risposta riscontrate in studi condotti con adulti infetti da HIV-1 naïve al trattamento. Fino alla settimana 48 non è stata riscontrata alcuna resistenza emergente a E/C/F/TAF.

Regime contenente rilpivirina

La farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di rilpivirina 25 mg una volta al giorno, in combinazione con un regime di base selezionato dall'investigatore contenente due NRTI, sono state valutate nello Studio di fase 2, TMC278-C213, a singolo braccio, in aperto, in pazienti pediatriche infettate da HIV-1, dai 12 ai 18 anni di età e con peso corporeo di almeno 32 kg. La durata mediana di esposizione per i pazienti è stata di 63,5 settimane.

Trentasei pazienti avevano un'età mediana di 14,5 anni, per il 55,6% erano di sesso femminile, per l'88,9% neri e per l'11,1% asiatici. Al basale, il valore mediano di HIV-1 RNA plasmatico era di

4,8 log₁₀ copie/mL, la conta mediana di CD4+ al basale era di 414 cellule/mm³. La percentuale di pazienti con HIV-1 RNA < 50 copie/mL alla settimana 48 (TLOVR) è stata del 72,2% (26/36). La combinazione di NRTI più frequentemente usati con rilpivirina è stata FTC/TDF (24 soggetti [66,7%]).

La percentuale di responder è stata superiore nei soggetti con carica virale al basale ≤ 100,000 copie/mL (78,6%, 22/28), rispetto a quelli con carica virale al basale > 100,000 copie/mL (50,0%, 4/8). La percentuale di fallimenti virologici è stata del 22,2% (8/36).

L'Agencia europea per i medicinali ha rimandato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Odefsey in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da HIV-1 nell'uomo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Gravidanza

Rilpivirina (uno dei componenti di Odefsey) in combinazione con un regime di base è stata valutata in 19 donne in gravidanza dello studio TMC114HIV3015 durante il 2° e il 3° trimestre, nonché post-partum. I dati farmacocinetici dimostrano che l'esposizione totale (AUC) a rilpivirina nell'ambito di un regime antiretrovirale è risultata inferiore del 30% circa durante la gravidanza rispetto alla fase post-partum (6-12 settimane). La risposta virologica si è tendenzialmente preservata per l'intero studio: delle 12 pazienti che hanno portato a termine la sperimentazione, 10 hanno registrato soppressione alla fine dello studio; nelle altre 2 pazienti è stato osservato un aumento della carica virale soltanto post-partum, almeno in 1 caso dovuto ad aderenza subottimale sospetta. In tutti e 10 i lattanti nati da madri che hanno portato a termine lo studio e per cui era disponibile lo stato HIV non è stata riscontrata alcuna trasmissione da madre a figlio. Durante la gravidanza e post-partum, rilpivirina è risultata ben tollerata. Non sono stati identificati nuovi risultati di sicurezza rispetto al profilo di sicurezza noto di rilpivirina negli adulti con infezione da HIV-1 (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Odefsey: Le esposizioni a emtricitabina e tenofovir alafenamide sono risultate bioequivalenti nel confrontare una compressa rivestita con film di Odefsey 200/25/25 mg con una compressa di associazione a dose fissa di elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide (150/150/200/10 mg) dopo somministrazione di dose singola in soggetti sani (n = 82) a stomaco pieno. Le esposizioni a rilpivirina sono risultate bioequivalenti nel confrontare una compressa di Odefsey 200/25/25 mg con una compressa rivestita con film di rilpivirina (cloridrato) 25 mg dopo somministrazione di dose singola in soggetti sani (n = 95) a stomaco pieno.

Emtricitabina è rapidamente e ampiamente assorbita dopo somministrazione orale e il picco di concentrazione plasmatica si osserva da 1 a 2 ore post-dose. Dopo somministrazione orale di dosi multiple di emtricitabina in 20 soggetti infetti da HIV-1, la curva di concentrazione plasmatica in un intervallo di dosaggio di 24 ore (AUC) è stata di 10,0 ± 3,1 µg•h/mL. La concentrazione plasmatica media di valle allo stato stazionario 24 ore post-dose è stata uguale o maggiore rispetto al valore IC90 medio *in vitro* dell'attività anti-HIV. La biodisponibilità assoluta di emtricitabina capsule rigide da 200 mg è stata stimata pari al 93%. L'esposizione sistemica a emtricitabina è rimasta invariata quando emtricitabina è stata somministrata con il cibo.

Dopo la somministrazione orale, la massima concentrazione plasmatica di rilpivirina è stata ottenuta normalmente nell'arco di 4-5 ore. La biodisponibilità assoluta di rilpivirina non è nota. Rispetto all'assunzione a digiuno, la somministrazione di Odefsey a stomaco pieno in soggetti adulti ha determinato un aumento dell'esposizione a rilpivirina (AUC) pari al 13-72%.

Tenofovir alafenamide è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale e le concentrazioni plasmatiche massime sono raggiunte entro 15-45 minuti dall'assunzione. Rispetto all'assunzione a

digiuno, la somministrazione di Odefsey con del cibo in soggetti adulti ha determinato un aumento dell'esposizione a tenofovir alafenamide (AUC) pari al 45-53%.

Odefsey deve essere assunto con del cibo.

Distribuzione

In vitro, il legame di emtricitabina alle proteine plasmatiche umane è stato < 4% e indipendente dalla concentrazione, nell'intervallo 0,02-200 µg/mL.

Il legame *in vitro* di rilpivirina alle proteine plasmatiche umane è approssimativamente del 99,7%, soprattutto con albumina.

Il legame *in vitro* di tenofovir alle proteine plasmatiche umane è < 0,7% e indipendente dalla concentrazione nell'intervallo 0,01-25 µg/mL. *Ex vivo*, il legame di tenofovir alafenamide alle proteine plasmatiche umane in campioni prelevati durante studi clinici è stato approssimativamente dell'80%.

Biotrasformazione

La biotrasformazione di emtricitabina include l'ossidazione del gruppo tiolico per formare 3'-solfossido diastereomeri (~ 9% della dose) e la coniugazione con l'acido glucuronico per formare 2'-O-glucuronide (~ 4% della dose). *In vitro* emtricitabina non ha inibito il metabolismo dei farmaci mediato da una delle principali isoforme umane CYP, coinvolte nella biotrasformazione. Inoltre, emtricitabina non ha inibito la uridin-5'-difosfoglucuroniltransferasi (UGT), l'enzima responsabile della glucuronidazione.

Gli esperimenti *in vitro* indicano che rilpivirina cloridrato viene metabolizzata principalmente tramite metabolismo ossidativo, mediato dal sistema CYP3A.

Nell'uomo, il metabolismo è un'importante via di eliminazione di tenofovir alafenamide, ed è responsabile dell'eliminazione di > 80% di una dose orale. Gli studi *in vitro* hanno evidenziato che tenofovir alafenamide è metabolizzato a tenofovir (metabolita principale) dalla catepsina A nei PBMC (inclusi i linfociti e altre cellule target dell'HIV) e nei macrofagi e dalla carbossilesterasi-1 negli epatociti. *In vivo*, tenofovir alafenamide è idrolizzato nelle cellule a formare tenofovir (metabolita principale), che è fosforilato al metabolita attivo tenofovir difosfato. In studi clinici condotti nell'uomo, una dose orale di 10 mg di tenofovir alafenamide somministrato con emtricitabina, elvitegravir e cobicistat ha determinato concentrazioni di tenofovir difosfato più di 4 volte maggiori nei PBMC e concentrazioni di tenofovir inferiori più del 90% nel plasma, in confronto a una dose orale di 245 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato) somministrato con emtricitabina, elvitegravir e cobicistat.

In vitro, tenofovir alafenamide non è metabolizzato da CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamide è metabolizzato in misura minima da CYP3A4. In caso di co-somministrazione con l'induttore moderato di CYP3A efavirenz, l'esposizione a tenofovir alafenamide non è stata modificata in misura significativa. Dopo somministrazione di tenofovir alafenamide, la radioattività [¹⁴C] plasmatica ha presentato un profilo tempo-dipendente, con tenofovir alafenamide come sostanza più abbondante nelle prime ore e acido urico nel periodo rimanente.

Eliminazione

Emtricitabina viene escreta principalmente dai reni, con recupero completo della dose ottenuto nelle urine (circa 86%) e nelle feci (circa 14%). Il tredici percento della dose di emtricitabina viene recuperato nelle urine sotto forma di tre metaboliti. La clearance sistemica di emtricitabina è in media di 307 mL/min. A seguito di somministrazione orale, l'emivita di eliminazione di emtricitabina è di circa 10 ore.

L'emivita di eliminazione terminale di rilpivirina è di circa 45 ore. Dopo somministrazione orale di dosi singole di rilpivirina [¹⁴C], l'85% e il 6,1% della radioattività è stata recuperata, rispettivamente, nelle feci e nelle urine. Nelle feci è stata identificata in media il 25% della dose di rilpivirina somministrata. Nell'urina sono state identificate solo tracce di rilpivirina imm modificata (< 1% della dose).

L'escrezione renale di tenofovir alafenamide imm modificato è una via minore, che comporta l'eliminazione di < 1% della dose nelle urine. Tenofovir alafenamide è eliminato principalmente dopo metabolismo a tenofovir. Tenofovir è eliminato per via renale, sia mediante filtrazione glomerulare che mediante secrezione tubulare attiva.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Età, sesso ed etnia

Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative all'età, al sesso o all'etnia per emtricitabina o tenofovir alafenamide.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di rilpivirina, nei pazienti pediatrici infetti da HIV-1, naïve al trattamento antiretrovirale, di età compresa tra 12 e 18 anni, che hanno assunto rilpivirina 25 mg una volta al giorno, è stata simile a quella ottenuta in pazienti adulti infetti da HIV-1, naïve al trattamento, che hanno assunto rilpivirina 25 mg una volta al giorno. Il peso corporeo non ha esercitato alcun effetto sulla farmacocinetica in pazienti pediatrici nello Studio C213 (da 33 a 93 kg), così come nei pazienti adulti. La farmacocinetica di rilpivirina in pazienti pediatrici di età inferiore ai 12 anni è in fase di studio.

Le esposizioni a emtricitabina e tenofovir alafenamide somministrati con elvitegravir + cobicistat, ottenute in pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e 18 anni sono state simili a quelle ottenute in adulti naïve al trattamento (tabella 6).

Tabella 6: Farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir alafenamide in adolescenti e adulti naïve al trattamento antiretrovirale

	Adolescenti			Adulti		
	Emtricitabina + tenofovir alafenamide			Emtricitabina + tenofovir alafenamide		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC _{tau} (ng•h/mL)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/mL)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/mL)	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamide; TFV = tenofovir, N/A = non pertinente

I dati sono presentati come media (%CV).

a n = 24 adolescenti (GS-US-292-0106); n = 19 adulti (GS-US-292-0102).

b n = 23 adolescenti (GS-US-292-0106, analisi farmacocinetica di popolazione).

c n = 539 (TAF) o 841 (TFV) adulti (GS-US-292-0111 e GS-US-292-0104, analisi farmacocinetica di popolazione).

Compromissione renale

In uno studio di fase I con tenofovir alafenamide, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di tenofovir alafenamide o tenofovir tra i soggetti sani e i pazienti con grave compromissione renale (CrCl stimata > 15 mL/min e < 30 mL/min). In uno studio separato di fase I con la sola emtricitabina, l'esposizione sistemica media a emtricitabina è risultata maggiore nei pazienti con grave compromissione renale (CrCl stimata < 30 mL/min) (33,7 µg•h/mL) rispetto ai soggetti con funzione renale normale (11,8 µg•h/mL). La sicurezza di emtricitabina + tenofovir alafenamide non è stata stabilita nei pazienti con grave compromissione renale (CrCl stimata ≥ 15 mL/min e < 30 mL/min).

Le esposizioni a emtricitabina e tenofovir in 12 pazienti con malattia renale in stadio terminale (CrCl stimata < 15 mL/min) sottoposti emodialisi cronica che avevano ricevuto emtricitabina + tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir + cobicistat sotto forma di

compresa di associazione a dose fissa (E/C/F/TAF) nello studio GS-US-292-1825 erano significativamente superiori rispetto a quelle dei pazienti con funzione renale normale. Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di tenofovir alafenamide nei pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a emodialisi cronica rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Non sono stati osservati nuovi problemi relativi alla sicurezza nei pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a emodialisi cronica che hanno ricevuto emtricitabina + tenofovir alafenamide in associazione a elvitegravir + cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa (vedere paragrafo 4.8).

Non sono disponibili dati farmacocinetici su emtricitabina o tenofovir alafenamide in pazienti con malattia renale in stadio terminale (CrCl stimata < 15 ml/min) non sottoposti a emodialisi cronica. La sicurezza di emtricitabina e tenofovir alafenamide non è stata stabilita in questi pazienti.

La farmacocinetica di rilpivirina non è stata studiata in pazienti con insufficienza renale. L'eliminazione renale di rilpivirina è trascurabile. Nei pazienti con grave compromissione renale o ESRD, le concentrazioni plasmatiche possono essere maggiori a causa dell'alterazione dell'assorbimento, della distribuzione e/o del metabolismo del farmaco conseguenti a disfunzione renale. Essendo rilpivirina altamente legata alle proteine plasmatiche, è improbabile che venga rimossa in misura significativa con l'emodialisi o la dialisi peritoneale (vedere paragrafo 4.9).

Compromissione epatica

La farmacocinetica di emtricitabina non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica di vario grado; tuttavia, emtricitabina non è metabolizzata in misura significativa dagli enzimi epatici, quindi l'effetto di una compromissione epatica dovrebbe essere limitato.

Rilpivirina cloridrato è principalmente metabolizzata ed eliminata per via epatica. In uno studio che ha confrontato 8 pazienti con compromissione epatica lieve (CPT di grado A) con 8 controlli corrispondenti e 8 pazienti con compromissione epatica moderata (CPT di grado B) con 8 controlli corrispondenti, l'esposizione a dosi multiple di rilpivirina è stata superiore del 47% nei pazienti con compromissione epatica lieve e superiore del 5% nei pazienti con compromissione epatica moderata. Non è tuttavia escluso che l'esposizione a rilpivirina non legata, farmacologicamente attiva, sia notevolmente maggiore in pazienti con compromissione epatica moderata. La rilpivirina non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 4.2).

Non sono stati osservati cambiamenti clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di tenofovir alafenamide o del suo metabolita tenofovir nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Nei pazienti con compromissione epatica grave, le concentrazioni plasmatiche totali di tenofovir alafenamide e di tenofovir sono più basse rispetto a quelle osservate in soggetti con funzionalità epatica nella norma. Quando corrette per il legame con le proteine, le concentrazioni plasmatiche non legate (libere) di tenofovir alafenamide nella compromissione epatica grave e nella funzionalità epatica normale sono risultate simili.

Co-infezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

La farmacocinetica di emtricitabina, rilpivirina e tenofovir alafenamide non è stata interamente determinata in pazienti con co-infezione da HBV e/o HCV.

Gravidanza e post-partum

Dopo l'assunzione di rilpivirina 25 mg una volta al giorno nell'ambito di un regime antiretrovirale, l'esposizione totale a rilpivirina è risultata inferiore durante la gravidanza (simile per il 2° e il 3° trimestre) rispetto alla fase post-partum. La riduzione dell'esposizione alla frazione libera non legata di rilpivirina (ossia attiva) durante la gravidanza in confronto alla fase post-partum si è rivelata meno pronunciata rispetto all'esposizione totale a rilpivirina.

Nelle donne trattate con rilpivirina 25 mg una volta al giorno durante il 2° trimestre di gravidanza, i valori intraindividuali medi per i valori di C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} di rilpivirina totale sono stati rispettivamente inferiori del 21%, del 29% e del 35% rispetto alla fase post-partum; durante il

3° trimestre di gravidanza, i valori di C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} sono stati rispettivamente inferiori del 20%, del 31% e del 42% rispetto alla fase post-partum.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici su emtricitabina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

I dati preclinici su rilpivirina cloridrato non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza (safety pharmacology), tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Tossicità epatica associata all'induzione degli enzimi epatici è stata osservata in roditori. Nel cane sono stati osservati effetti simili a colestasi.

Studi di cancerogenicità su rilpivirina nel topo e nel ratto hanno rivelato un potenziale cancerogeno specifico per queste specie, ma ritenuto privo di rilevanza per gli esseri umani.

Gli studi non clinici condotti con tenofovir alafenamide nel ratto e nel cane hanno mostrato che l'osso e i reni sono i principali organi target di tossicità. La tossicità ossea è stata osservata come ridotta densità minerale ossea in ratti e cani a esposizioni di tenofovir almeno quattro volte superiori rispetto a quelle attese dopo somministrazione di Odefsey. Un'infiltrazione minima di istiociti era presente nell'occhio dei cani a esposizioni di tenofovir alafenamide e tenofovir rispettivamente di circa 4 e 17 volte superiori, rispettivamente, rispetto a quelle attese dopo la somministrazione di Odefsey.

Tenofovir alafenamide non è risultato mutageno o clastogenico in test convenzionali di genotossicità.

Poiché l'esposizione a tenofovir è minore nel ratto e nel topo dopo somministrazione di tenofovir alafenamide rispetto a tenofovir disoproxil fumarato, gli studi di cancerogenesi e uno studio peri- e postnatale nel ratto sono stati condotti solo con tenofovir disoproxil fumarato. Non sono stati evidenziati rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Gli studi di tossicità della riproduzione effettuati in ratti e conigli non hanno evidenziato effetti sui parametri di accoppiamento, fertilità, gravidanza o fetali. Tuttavia, in uno studio di tossicità peri- e postnatale, tenofovir disoproxil fumarato ha ridotto l'indice di vitalità e il peso dei cuccioli a dosi materne tossiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica
Lattosio (come monoidrato)
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Polisorbato 20
Povidone

Film di rivestimento

Macrogol
Polivinilalcol
Talco
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con una capsula di chiusura a prova di bambino, a filettatura continua, in polipropilene, rivestito con uno strato in pellicola d'alluminio attivato per induzione, contenente 30 compresse rivestite con film. Ogni flacone contiene gel di silice come essiccante e spirale in poliestere.

Sono disponibili le seguenti confezioni: confezionamento esterno contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e confezionamento esterno contenente 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 giugno 2016
Data del rinnovo più recente: 14 gennaio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore responsabile del rilascio dei lotti

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business and Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).