

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de emtricitabina, cloridrato de rilpivirina equivalente a 25 mg de rilpivirina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido contém 180,3 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, de cor cinzenta, em forma de cápsula, com as dimensões 15 mm x 7 mm, gravados com “GSI” num lado do comprimido e com “255” no outro lado do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Odefsey é indicado para o tratamento de adultos e adolescentes (com 12 anos de idade ou mais, com um peso corporal de, pelo menos, 35 kg), com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1), sem mutações conhecidas associadas a resistência à classe dos inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR), tenofovir ou emtricitabina e com uma carga viral de ARN VIH-1 \leq 100.000 cópias/ml (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infecção por VIH.

Posologia

Um comprimido tomado uma vez por dia, com alimentos (ver secção 5.2).

Se um doente se esquecer de uma dose de Odefsey no período de 12 horas após a hora em que é habitualmente administrada, o doente deve tomar Odefsey com alimentos logo que for possível e continuar com o esquema de administração habitual. Se um doente se esquecer de uma dose de Odefsey e tiverem decorrido mais de 12 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve continuar simplesmente com o esquema de toma habitual.

Se o doente vomitar no espaço de 4 horas após tomar Odefsey, deve tomar outro comprimido com alimentos. Se um doente vomitar mais de 4 horas após tomar Odefsey, não necessita de tomar outra dose de Odefsey até à próxima dose programada habitual.

Idosos

Não é necessário um ajuste posológico de Odefsey em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste posológico de Odefsey em adultos ou adolescentes (com, pelo menos, 12 anos de idade e com, pelo menos, 35 kg de peso corporal) com uma depuração da creatinina (CrCl) estimada ≥ 30 ml/min. Odefsey deve ser descontinuado em doentes com CrCl estimada que diminui para valores inferiores a 30 ml/min durante o tratamento (ver secção 5.2).

Não é necessário um ajuste posológico de Odefsey em adultos com doença renal terminal (CrCl estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica. No entanto, Odefsey deve ser, geralmente, evitado, mas pode ser utilizado com precaução nestes doentes, caso se considere que os potenciais benefícios superem os potenciais riscos (ver secções 4.4 e 5.2). Nos dias de hemodiálise, Odefsey deve ser administrado após a conclusão do tratamento de hemodiálise.

Odefsey deve ser evitado em doentes com CrCl estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min, ou < 15 ml/min que não estejam sujeitos a hemodiálise crónica, uma vez que a segurança de Odefsey não foi estabelecida nestas populações.

Não existem dados disponíveis para fazer recomendações de dose em crianças com menos de 18 anos com doença renal terminal.

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste posológico de Odefsey em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child Pugh) ou moderado (Classe B de Child Pugh). Odefsey deve ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado. Odefsey não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child Pugh); portanto, a utilização de Odefsey não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Odefsey em crianças com menos de 12 anos de idade, ou com peso < 35 kg, não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Odefsey deve ser tomado por via oral, uma vez por dia, com alimentos (ver secção 5.2). Devido ao sabor amargo, é recomendado que o comprimido revestido por película não seja mastigado, esmagado ou dividido.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Odefsey não deve ser coadministrado com medicamentos que possam causar diminuições significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina (devido à indução das enzimas dos citocromos P450 [CYP]3A ou ao aumento do pH gástrico), que pode resultar em perda do efeito terapêutico de Odefsey (ver secção 4.5), incluindo:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenoitoína
- rifabutina, rifampicina, rifapentina
- omeprazol, esomeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- dexametasona (doses administradas por via oral e parentérica), exceto nos tratamentos de dose única
- hipericão (*Hypericum perforatum*)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Falência virológica e desenvolvimento de resistência

Não existem dados suficientes para justificar a utilização em doentes com falência anterior de INNTR. Os testes de resistência e/ou os dados históricos de resistência devem orientar a utilização de Odefsey (ver a secção 5.1).

Na análise de eficácia agrupada dos dois estudos clínicos de Fase 3 em adultos (C209 [ECHO] e C215 [THRIVE]) ao longo de 96 semanas, os doentes tratados com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + rilpivirina com uma carga viral inicial de ARN VIH-1 > 100.000 cópias/ml apresentaram um maior risco de falência virológica (17,6% com rilpivirina *versus* 7,6% com efavirenz) em comparação com os doentes com uma carga viral inicial de ARN VIH-1 ≤ 100.000 cópias/ml (5,9% com rilpivirina *versus* 2,4% com efavirenz). A taxa de falência virológica em doentes tratados com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + rilpivirina na semana 48 e na semana 96 foi de 9,5% e de 11,5% respetivamente, e de 4,2% e 5,1% no grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + efavirenz. A diferença na taxa de novas falências virológicas referente às análises da semana 48 à semana 96 entre os grupos de rilpivirina e efavirenz não foi significativa em termos estatísticos. Os doentes com uma carga viral inicial de ARN VIH-1 > 100.000 cópias/ml que apresentaram uma falência virológica apresentaram uma taxa mais elevada de resistência emergente ao tratamento à classe dos INNTR. Dos doentes que apresentaram uma falência virológica à rilpivirina e dos que apresentaram uma falência virológica ao efavirenz, houve um maior número de doentes sob tratamento com rilpivirina que desenvolveram resistência associada à lamivudina/emtricitabina (ver secção 5.1).

Os resultados em adolescentes (12 a menos de 18 anos de idade) no Estudo C213 estiveram geralmente em sintonia com estes dados (para mais detalhes, ver secção 5.1).

Apenas os adolescentes considerados como tendo boa adesão ao tratamento antirretroviral devem ser tratados com rilpivirina, uma vez que a adesão subótima pode levar ao desenvolvimento de resistência e à perda de futuras opções de tratamento.

Cardiovascular

Com doses supraterapêuticas (75 mg uma vez por dia e 300 mg uma vez por dia), a rilpivirina tem sido associada ao prolongamento do intervalo QTc do eletrocardiograma (ECG) (ver secções 4.5 e 4.9). A rilpivirina na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia não está associada a um efeito clinicamente relevante no QTc. Odefsey deve ser usado com precaução quando coadministrado com medicamentos que têm um risco conhecido de *Torsade de Pointes*.

Doentes coinfetados pelo VIH e vírus da hepatite B ou C

Os doentes com hepatite crónica B ou C em tratamento com terapêutica antirretroviral têm um risco acrescido de sofrerem reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais.

A segurança e eficácia de Odefsey em doentes coinfetados pelo VIH-1 e pelo vírus da hepatite C (VHC) não foram estabelecidas.

O tenofovir alafenamida é ativo contra o vírus da hepatite B (VHB). A descontinuação do tratamento com Odefsey em doentes coinfetados pelo VIH e pelo VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves de hepatite. Os doentes coinfetados pelo VIH e VHB que descontinuaram o tratamento com Odefsey, devem ser cuidadosamente monitorizados com acompanhamento clínico e laboratorial durante, pelo menos, vários meses após a paragem do tratamento.

Doença hepática

A segurança e a eficácia de Odefsey em doentes com doenças hepáticas significativas subjacentes não foram estabelecidas.

Os doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica ativa, têm uma frequência aumentada de alterações da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada (TARC) e devem ser monitorizados de acordo com a prática clínica. Se, nestes doentes, existir evidência de agravamento da doença hepática, deve ser considerada a paragem ou descontinuação do tratamento.

Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar, em parte, associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe, em alguns casos, evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue, é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estas estavam relacionadas predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e perturbações metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos foram com frequência transitórios. Foram notificadas raramente afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se presentemente se estas afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser tidos em consideração em qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos que apresentem sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais para utilizar a terapêutica antirretroviral em mulheres grávidas para prevenção da transmissão vertical do VIH.

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. Os exemplos relevantes incluem a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

A ocorrência de doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune) também foi notificada no enquadramento de reativação imunológica; contudo, o tempo notificado até ao início é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Infeções oportunistas

Os doentes em tratamento com Odefsey podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infecção pelo VIH e, por isso, devem permanecer sob observação clínica cuidadosa de médicos com experiência no tratamento de doentes com doenças associadas ao VIH.

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARC, apesar de a etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Nefrotoxicidade

Foram notificados casos de compromisso renal pós-comercialização, incluindo insuficiência renal aguda e tubulopatia renal proximal com medicamentos que contêm tenofovir alafenamida. Não se pode excluir um risco potencial de nefrotoxicidade resultante da exposição crónica a níveis baixos de tenofovir devido à administração de tenofovir alafenamida (ver secção 5.3).

Recomenda-se a avaliação da função renal em todos os doentes antes ou aquando do início do tratamento com Odefsey, bem como a sua monitorização durante o tratamento em todos os doentes, conforme clinicamente adequado. Em doentes que desenvolvam uma diminuição clinicamente significativa da função renal ou evidências de tubulopatia renal proximal, deve considerar-se a descontinuação de Odefsey.

Doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica

De uma forma geral, Odefsey deve ser evitado, mas pode ser utilizado com precaução em adultos com doença renal terminal (CrCl estimada $< 15 \text{ ml/min}$) sujeitos a hemodiálise crónica, se os potenciais benefícios superarem os potenciais riscos (ver secção 4.2). Num estudo com emtricitabina + tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir + cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF) em adultos infetados pelo VIH-1 com doença renal terminal (CrCl estimada $< 15 \text{ ml/min}$) sujeitos a hemodiálise crónica, a eficácia manteve-se durante 48 semanas, mas a exposição à emtricitabina foi significativamente mais elevada do que em doentes com função renal normal. Embora não tenham sido identificadas questões de segurança adicionais, as implicações do aumento da exposição à emtricitabina permanecem desconhecidas (ver secções 4.8 e 5.2).

Gravidez

Foram observadas exposições inferiores de rilpivirina quando esta foi administrada na dose de 25 mg, uma vez por dia, durante a gravidez. Nos estudos de Fase 3 (C209 e C215), uma exposição inferior de rilpivirina, semelhante à observada durante a gravidez, foi associada a um risco acrescido de falência virológica. Por conseguinte, a carga viral deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.6, 5.1 e 5.2). Em alternativa, pode considerar-se a mudança para outro regime antirretroviral.

Coadministração com outros medicamentos

Alguns medicamentos não devem ser coadministrados com Odefsey (ver secções 4.3 e 4.5).

Odefsey não deve ser administrado com outros medicamentos antirretrovirais (ver secção 4.5).

Odefsey não deve ser coadministrado com outros medicamentos contendo tenofovir alafenamida, lamivudina, tenofovir disoproxil ou adefovir dipivoxil (ver secção 4.5).

Excipientes

Odefsey contém lactose mono-hidratada. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Odefsey está indicado para ser utilizado como regime de tratamento completo da infecção por VIH-1 e não deve ser coadministrado com outros medicamentos antirretrovirais. Consequentemente, não é fornecida informação sobre interações medicamentosas com outros antirretrovirais. Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Emtricitabina

Estudos de interação medicamentosa *in vitro* e de farmacocinética clínica demonstraram que o potencial para a ocorrência de interações mediadas pelo CYP envolvendo a emtricitabina com outros medicamentos é baixa. A coadministração de emtricitabina com medicamentos que são eliminados por secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações da emtricitabina e/ou do medicamento coadministrado. Os medicamentos que diminuem a função renal podem aumentar as concentrações da emtricitabina.

Rilpivirina

A rilpivirina é metabolizada principalmente pelo CYP3A. Os medicamentos que induzem ou inibem o CYP3A podem afetar a depuração da rilpivirina (ver secção 5.2). A rilpivirina inibe a glicoproteína P (gpP) *in vitro* (a concentração inibidora a 50% [IC₅₀] é de 9,2 μM). Num estudo clínico, a rilpivirina não afetou significativamente a farmacocinética da digoxina. Além disso, num estudo clínico de interação medicamentosa com tenofovir alafenamida, o qual é mais sensível à inibição da gpP intestinal, a rilpivirina não afetou as exposições ao tenofovir alafenamida quando administrado simultaneamente, indicando que a rilpivirina não é um inibidor da gpP *in vivo*.

A rilpivirina é um inibidor *in vitro* do transportador MATE-2K com uma IC₅₀ < 2,7 nM. As implicações clínicas destes resultados são atualmente desconhecidas.

Tenofovir alafenamida

O tenofovir alafenamida é transportado pela gpP e pela proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP). Os medicamentos que afetam a atividade da gpP e da BCRP podem levar a alterações na absorção do tenofovir alafenamida (ver Tabela 1). Prevê-se que os medicamentos que induzem a atividade da gpP (por exemplo, a rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) diminuam a absorção do tenofovir alafenamida, resultando na diminuição da concentração plasmática do tenofovir alafenamida, o que pode levar à perda do efeito terapêutico de Odefsey e ao desenvolvimento de resistência. Prevê-se que a coadministração de Odefsey com outros medicamentos que inibem a atividade da gpP e da BCRP (por exemplo, o cetaconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, ciclosporina) aumente a absorção e a concentração plasmática do tenofovir alafenamida. Com base em dados de um estudo *in vitro*, não é de esperar que a coadministração de tenofovir alafenamida e inibidores da xantina oxidase (p. ex., febuxostate) aumente a exposição sistémica ao tenofovir *in vivo*.

O tenofovir alafenamida não é um inibidor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6 *in vitro*. O tenofovir alafenamida não é um inibidor ou indutor do CYP3A *in vivo*. O tenofovir alafenamida é um substrato do polipeptídeo de transporte de catiões orgânicos (OATP) 1B1 e OATP1B3 *in vitro*. A distribuição do tenofovir alafenamida no organismo pode ser afetada pela atividade do OATP1B1 e do OATP1B3.

Utilização concomitante contraindicada

Observou-se que a coadministração de Odefsey com medicamentos indutores de CYP3A diminui as concentrações plasmáticas da rilpivirina, o que pode potencialmente levar à perda de resposta virológica ao Odefsey (ver secção 4.3) e a possível resistência à rilpivirina e à classe dos INNTR.

Observou-se que a coadministração de Odefsey com inibidores da bomba de protões diminui as concentrações plasmáticas da rilpivirina (devido a um aumento do pH gástrico), o que pode potencialmente levar a perda de resposta virológica ao Odefsey (ver secção 4.3) e a possível resistência à rilpivirina e à classe dos INNTR.

Utilização concomitante com recomendação de precaução

Inibidores da enzima CYP

Observou-se que a coadministração de Odefsey com medicamentos que inibem a atividade da enzima CYP3A aumenta as concentrações plasmáticas de rilpivirina.

Medicamentos que causam prolongamento QT

Odefsey deve ser usado com precaução quando coadministrado com medicamentos com risco conhecido de *Torsade de Pointes* (ver secção 4.4).

Outras interações

O tenofovir alafenamida não é um inibidor da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) 1A1 humana *in vitro*. Não se sabe se a emtricitabina ou o tenofovir alafenamida são inibidores de outras enzimas UGT. A emtricitabina não inibiu a reação de glucuronidação de um substrato não específico da UGT *in vitro*.

As interações entre o Odefsey ou os seu(s) componente(s) individual(ais) e medicamentos coadministrados estão indicadas na Tabela 1 abaixo (um aumento é indicado como “↑”, uma diminuição como “↓” e sem alteração como “↔”).

Tabela 1: Interações entre Odefsey ou os seu(s) componente(s) individual(ais) e outros medicamentos

| Medicamento por áreas terapêuticas | Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} | Recomendação respeitante à coadministração com Odefsey |
|---|---|--|
| ANTI-INFECIOSOS | | |
| Antifúngicos | | |
| Cetoconazol (400 mg uma vez por dia)/Rilpivirina ¹ | <p>Cetoconazol: AUC: ↓ 24% C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↑ 49% C_{min}: ↑ 76% C_{max}: ↑ 30% Inibição de CYP3A</p> <p><i>Esperados:</i> Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ C_{max}: ↑ Inibição de gpP</p> <p>Interação não estudada com o tenofovir alafenamida. Prevê-se que a coadministração do cetoconazol aumente as concentrações plasmáticas do tenofovir alafenamida (inibição de gpP).</p> | A coadministração não é recomendada. |
| Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol | Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Odefsey. Prevê-se que a coadministração destes agentes antifúngicos aumente as concentrações plasmáticas da rilpivirina (inibição de CYP3A) e do tenofovir alafenamida (inibição de gpP). | A coadministração não é recomendada. |

| Medicamento por áreas terapêuticas | Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} | Recomendação respeitante à coadministração com Odefsey |
|------------------------------------|---|--|
| Antimicobacterianos | | |
| 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% Indução de CYP3A</p> <p><i>Esperados:</i> Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Indução de gpP</p> <p>Interação não estudada com o tenofovir alafenamida. É provável que a coadministração provoque diminuições significativas do tenofovir alafenamida (indução de gpP) nas concentrações plasmáticas.</p> | A coadministração é contraindicada. |
| Rifapentina | Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Odefsey. É provável que a coadministração provoque diminuições significativas da rilpivirina (indução de CYP3A) e do tenofovir alafenamida (indução de gpP) nas concentrações plasmáticas. | A coadministração é contraindicada. |

| Medicamento por áreas terapêuticas | Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min} | Recomendação respeitante à coadministração com Odefsey |
|--|--|---|
| Rifabutina (300 mg uma vez por dia)/Rilpivirina ¹ | Rifabutina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetil-rifabutina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rifabutina (300 mg uma vez por dia)/Rilpivirina Rilpivirina: AUC: ↓ 42% C _{min} : ↓ 48% C _{max} : ↓ 31% Indução de CYP3A <i>Esperados:</i> Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ C _{max} : ↓ Indução de gpP Interação não estudada com o tenofovir alafenamida. É provável que a coadministração provoque diminuições significativas do tenofovir alafenamida (indução de gpP) nas concentrações plasmáticas. | A coadministração é contraindicada. |
| Antibióticos macrólidos | | |
| Clarithromicina Eritromicina | Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Odefsey. A associação de Odefsey com estes antibióticos macrólidos pode provocar um aumento das concentrações plasmáticas de rilpivirina (inibição de CYP3A) e de tenofovir alafenamida (inibição de gpP). | A coadministração não é recomendada. |

| Medicamento por áreas terapêuticas | Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min} | Recomendação respeitante à coadministração com Odefsey |
|---|---|---|
| Agentes antivirais | | |
| Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg uma vez por dia)/Rilpivirina | <p>Ledipasvir: AUC: ↑ 2% C_{min}: ↑ 2% C_{max}: ↑ 1%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 5% C_{max}: ↓ 4%</p> <p>Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 8% C_{min}: ↑ 10% C_{max}: ↑ 8%</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↓ 5% C_{min}: ↓ 7% C_{max}: ↓ 3%</p> | Não são necessários ajustes posológicos. |
| Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg uma vez por dia)/Tenofovir alafenamida | Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 3% | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg uma vez por dia)/Rilpivirina ² | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> | Não são necessários ajustes posológicos. |

| Medicamento por áreas terapêuticas | Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} | Recomendação respeitante à coadministração com Odefsey |
|--|---|--|
| <p>Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg uma vez por dia)^{3/} Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir alafenamida (200 mg/25 mg/25 mg uma vez por dia)</p> | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↑ 52% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 32%</p> | <p>Não são necessários ajustes posológicos.</p> |
| <p>Sofosbuvir (400 mg uma vez por dia)/Rilpivirina (25 mg uma vez por dia)</p> | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21%</p> <p>Metabolito do sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> | <p>Não são necessários ajustes posológicos.</p> |
| ANTICONVULSIVANTES | | |
| <p>Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína</p> | <p>Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Odefsey. A coadministração pode provocar diminuições significativas de rilpivirina (indução de CYP3A) e de tenofovir alafenamida (indução de gP) nas concentrações plasmáticas.</p> | <p>A coadministração é contraindicada.</p> |

| Medicamento por áreas terapêuticas | Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} | Recomendação respeitante à coadministração com Odefsey |
|--|---|---|
| GLUCOCORTICOIDES | | |
| Dexametasona (sistémica, exceto para uso de dose única) | Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Odefsey. Esperam-se descidas significativas dependentes da dose nas concentrações plasmáticas de rilpivirina (indução de CYP3A). | A coadministração é contraindicada. |
| INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÓES | | |
| Omeprazol (20 mg uma vez por dia)/Rilpivirina ¹ | Omeprazol: AUC: ↓ 14% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 14% Rilpivirina: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40% Absorção reduzida, aumento do pH gástrico | A coadministração é contraindicada. |
| Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dexlansoprazol | Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Odefsey. Esperam-se reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina (absorção reduzida, aumento no pH gástrico). | A coadministração é contraindicada. |
| MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS | | |
| Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>). | Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Odefsey. A coadministração pode provocar diminuições significativas de rilpivirina (indução de CYP3A) e de tenofovir alafenamida (indução de gP) nas concentrações plasmáticas. | A coadministração é contraindicada. |
| ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H₂ | | |
| Famotidina (40 mg numa dose única tomada 12 horas antes da rilpivirina)/Rilpivirina ¹ | Rilpivirina: AUC: ↓ 9% C _{min} : N/A C _{max} : ↔ | Só podem ser usados os antagonistas dos receptores H ₂ que possam ser administrados uma vez por dia. Deve ser usado um esquema posológico restrito com a administração de antagonistas dos receptores H ₂ , pelo menos, 12 horas antes ou, pelo menos, 4 horas depois de Odefsey. |
| Famotidina (40 mg numa dose única tomada 2 horas antes da rilpivirina)/Rilpivirina ¹ | Rilpivirina: AUC: ↓ 76% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85% Absorção reduzida, aumento do pH gástrico | |
| Famotidina (40 mg numa dose única tomada 4 horas após a rilpivirina)/Rilpivirina ¹ | Rilpivirina: AUC: ↑ 13% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21% | |

| Medicamento por áreas terapêuticas | Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min} | Recomendação respeitante à coadministração com Odefsey |
|--|---|--|
| Cimetidina Nizatidina Ranitidina | Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Odefsey. A coadministração pode provocar reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina (absorção reduzida, aumento do pH gástrico). | |
| ANTIÁCIDOS | | |
| Antiácidos (por exemplo, hidróxido de alumínio ou magnésio, carbonato de cálcio) | Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Odefsey. A coadministração pode provocar reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina (absorção reduzida, aumento do pH gástrico). | Os antiácidos só podem ser administrados, pelo menos, 2 horas antes ou, pelo menos, 4 horas depois de Odefsey. |
| CONTRACEUTIVOS ORAIS | | |
| Etinilestradiol (0,035 mg uma vez por dia)/Rilpivirina Noretindrona (1 mg uma vez por dia)/Rilpivirina | Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17% Noretindrona: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *com base em controlos históricos | Não são necessários ajustes posológicos. |
| Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg uma vez por dia)/Etinilestradiol (0,025 mg uma vez por dia)/ Emtricitabina/tenofovir alafenamida (200/25 mg uma vez por dia) | Norelgesteromina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ | Não são necessários ajustes posológicos. |

| Medicamento por áreas terapêuticas | Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} | Recomendação respeitante à coadministração com Odefsey |
|--|--|--|
| ANALGÉSICOS NARCÓTICOS | | |
| Metadona (60-100 mg uma vez por dia, dose individualizada)/Rilpivirina | R(-) metadona: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% S(+) metadona: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 13% Rilpivirina: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *com base em controlos históricos | Não são necessários ajustes posológicos. Recomenda-se a monitorização clínica, uma vez que o tratamento de manutenção de metadona pode ter de ser ajustado em alguns doentes. |
| ANALGÉSICOS | | |
| Paracetamol (500 mg numa dose única)/Rilpivirina ¹ | Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔ | Não são necessários ajustes posológicos. |
| ANTIARRÍTMICOS | | |
| Digoxina/Rilpivirina | Digoxina: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ | Não são necessários ajustes posológicos. |
| ANTICOAGULANTES | | |
| Etexilato de dabigatran | Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Odefsey. Não pode ser excluído um risco de aumento de dabigatran nas concentrações plasmáticas (inibição da gpP intestinal). | A coadministração deve ser usada com precaução. |
| IMUNOSSUPRESSORES | | |
| Ciclosporina | Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Odefsey. Prevê-se que a coadministração da ciclosporina aumente as concentrações plasmáticas da rilpivirina (inibição de CYP3A) e do tenofovir alafenamida (inibição de gpP). | A coadministração não é recomendada. |
| ANTIDIABÉTICOS | | |
| Metformina (850 mg numa dose única)/Rilpivirina | Metformina: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ | Não são necessários ajustes posológicos. |

| Medicamento por áreas terapêuticas | Efeitos sobre os níveis de medicamentos. Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min} | Recomendação respeitante à coadministração com Odefsey |
|---|--|--|
| INIBIDORES DA HMG CO-A REDUTASE | | |
| Atorvastatina (40 mg uma vez por dia)/Rilpivirina ¹ | Atorvastatina: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rilpivirina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9% | Não são necessários ajustes posológicos. |
| INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5 (PDE-5) | | |
| Sildenafil (50 mg numa dose única)/Rilpivirina ¹ | Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ | Não são necessários ajustes posológicos. |
| Vardenafil Tadalafil | Interação não estudada com qualquer um dos componentes de Odefsey. Estes medicamentos pertencem a uma classe para a qual podem ser previstas interações similares. | Não são necessários ajustes posológicos. |
| HIPNÓTICOS/SEDATIVOS | | |
| Midazolam (dose única de 2,5 mg, por via oral)/Tenofovir alafenamida | Midazolam: AUC: ↑ 12% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 2% | Não são necessários ajustes posológicos. |
| Midazolam (dose única de 1 mg, por via intravenosa)/Tenofovir alafenamida | Midazolam: AUC: ↑ 8% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 1% | |

N/A = não aplicável

- Este estudo de interação foi realizado com uma dose superior à dose recomendada no que se refere ao cloridrato de rilpivirina avaliando o efeito máximo no medicamento coadministrado. A recomendação posológica é aplicável à dose recomendada de 25 mg de rilpivirina uma vez por dia.
- Estudo realizado com um comprimido de associação de dose fixa de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato.
- Estudo realizado com 100 mg de voxilaprevir adicionais para atingir as exposições ao voxilaprevir esperadas nos doentes infetados pelo VHC.

Estudos realizados com outros medicamentos

Com base em estudos de interação medicamentosa realizados com os componentes de Odefsey, não se esperam interações clinicamente significativas quando o Odefsey é combinado com os seguintes medicamentos: buprenorfina, naloxona e norbuprenorfina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

A utilização de Odefsey deve ser acompanhada pela utilização de contraceção eficaz.

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados de Odefsey ou dos seus componentes em mulheres grávidas.

A quantidade de dados sobre a utilização de tenofovir alafenamida em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 gravidezes expostas). Uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas (entre 300-1000 gravidezes expostas) indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com rilpivirina (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2). Foram observadas exposições inferiores de rilpivirina durante a gravidez. Por conseguinte, a carga viral deve ser cuidadosamente monitorizada. Uma grande quantidade de dados em mulheres grávidas (mais de 1000 gravidezes expostas) indica ausência de toxicidade malformativa ou fetal/neonatal associada à emtricitabina.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3) com os componentes de Odefsey.

Odefsey deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto.

Amamentação

A emtricitabina é excretada no leite humano. Desconhece-se se a rilpivirina ou o tenofovir alafenamida são excretados no leite humano. Em estudos em animais demonstrou-se que o tenofovir é excretado no leite. A rilpivirina é excretada no leite de ratos.

Não existem informações suficientes relativas aos efeitos de todos os componentes de Odefsey em recém-nascidos/lactentes.

Devido ao potencial de reações adversas em lactentes amamentados, as mulheres devem receber instruções para não amamentar se estiverem em tratamento com Odefsey.

De forma a evitar a transmissão do VIH ao lactente, recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis referentes ao efeito de Odefsey na fertilidade do ser humano. Estudos em animais não indicam efeitos nefastos da emtricitabina, do cloridrato de rilpivirina ou do tenofovir alafenamida na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Odefsey pode ter efeitos reduzidos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem estar informados que foi notificada fadiga, tonturas e sonolência durante o tratamento com os componentes de Odefsey (ver secção 4.8). Tal deve ser tido em conta quando se avaliar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas por parte de um doente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente nos estudos clínicos em doentes sem terapêutica prévia que tomaram emtricitabina + tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir + cobicistate foram náuseas (11%), diarreia (7%) e cefaleias (6%). As reações adversas notificadas mais frequentemente nos estudos clínicos em doentes sem terapêutica prévia que tomaram

cloridrato de rilpivirina em associação com emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato foram náuseas (9%), tonturas (8%), sonhos anormais (8%), cefaleias (6%), diarreia (5%) e insônia (5%).

Resumo tabelado das reações adversas

A avaliação das reações adversas baseia-se nos dados de segurança de todos os estudos de Fase 2 e 3 nos quais os doentes receberam emtricitabina + tenofovir alafenamida com elvitegravir + cobicistate sob a forma de um comprimido de associação de dose fixa, em dados agrupados de doentes que receberam 25 mg de rilpivirina uma vez por dia em associação com outros medicamentos antirretrovirais nos estudos controlados TMC278-C209 e TMC278-C215, doentes que receberam Odefsey nos Estudos GS-US-366-1216 e GS-US-366-1160 e na experiência pós-comercialização.

As reações adversas da Tabela 2 estão indicadas por classes de sistemas de órgãos e maior frequência observada. As frequências são definidas como se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) ou pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabela 2: Lista tabelada de reações adversas

| Frequência | Reação adversa |
|---|---|
| <i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i> | |
| Frequentes: | diminuição na contagem de leucócitos ¹ , diminuição da hemoglobina ¹ , diminuição na contagem de plaquetas ¹ |
| Pouco frequentes: | anemia ² |
| <i>Doenças do sistema imunitário</i> | |
| Pouco frequentes: | Síndrome de reativação imunológica ¹ |
| <i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i> | |
| Muito frequentes: | aumento do colesterol total (em jejum) ¹ , aumento do colesterol LDL (em jejum) ¹ |
| Frequentes: | redução do apetite ¹ , aumento dos triglicéridos (em jejum) ¹ |
| <i>Perturbações do foro psiquiátrico</i> | |
| Muito frequentes: | insônia ¹ |
| Frequentes: | depressão ¹ , sonhos anormais ^{1,3} , perturbações do sono ¹ , humor depressivo ¹ |
| <i>Doenças do sistema nervoso</i> | |
| Muito frequentes: | cefaleias ^{1,3} , tonturas ^{1,3} |
| Frequentes: | sonolência ¹ |
| <i>Doenças gastrointestinais</i> | |
| Muito frequentes: | náuseas ^{1,3} , aumento da amilase pancreática ¹ |
| Frequentes: | dor abdominal ^{1,3} , vômitos ^{1,3} , aumento da lipase ¹ , desconforto abdominal ¹ , boca seca ¹ , flatulência ³ , diarreia ³ |
| Pouco frequentes: | dispepsia ³ |
| <i>Doenças hepatobiliares</i> | |
| Muito frequentes: | aumento das transaminases (AST e/ou ALT) ¹ |
| Frequentes: | aumento da bilirrubina ¹ |
| <i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i> | |
| Frequentes: | erupção cutânea ^{1,3} |
| Pouco frequentes: | reações cutâneas graves com sintomas sistémicos ⁴ , angioedema ^{5,6} , prurido ³ , urticária ⁶ |
| <i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i> | |
| Pouco frequentes: | artralgia ³ |
| <i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i> | |
| Frequentes: | fadiga ^{1,3} |

1 Reações adversas identificadas a partir de estudos clínicos com rilpivirina.

2 Esta reação adversa não foi observada nos estudos da Fase 3 com emtricitabina + tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir + cobicistate nem nos estudos da Fase 3 com Odefsey, mas foi identificada a partir de estudos clínicos ou de experiência pós-comercialização da emtricitabina quando utilizada com outros antirretrovirais.

3 Reações adversas identificadas a partir de estudos clínicos com medicamentos contendo emtricitabina + tenofovir alafenamida.

4 Reação adversa identificada através da vigilância pós-comercialização da emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato.

5 Reação adversa identificada através da vigilância pós-comercialização de medicamentos contendo emtricitabina.

6 Reação adversa identificada através da vigilância pós-comercialização de medicamentos contendo tenofovir alafenamida.

Anomalias laboratoriais

Alterações na creatinina sérica para os regimes contendo rilpivirina

Os dados agrupados dos estudos de Fase 3 TMC278-C209 e TMC278-C215 em doentes sem terapêutica prévia demonstraram que a creatinina sérica aumentou e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) diminui ao longo das 96 semanas de tratamento com rilpivirina. Grande parte deste aumento na creatinina e da diminuição da TFGe ocorreu durante as primeiras quatro semanas do tratamento. Ao longo das 96 semanas de tratamento com rilpivirina foi observada uma alteração média de 0,1 mg/dl (intervalo: -0,3 mg/dl a 0,6 mg/dl) para a creatinina e -13,3 ml/min/1,73 m² (intervalo: -63,7 ml/min/1,73 m² a 40,1 ml/min/1,73 m²) para a TFGe. Em doentes que entraram nos estudos com compromisso renal ligeiro ou moderado, o aumento observado da creatinina sérica foi semelhante ao observado em doentes com função renal normal. Estes aumentos não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular (TFG) real.

Alterações nas análises laboratoriais dos lípidos

Nos estudos em doentes sem terapêutica prévia que receberam emtricitabina + tenofovir alafenamida (FTC + TAF) ou emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato (FTC + TDF), ambos administrados com elvitegravir + cobicistate sob a forma de um comprimido de associação de dose fixa, observaram-se aumentos dos parâmetros dos lípidos em jejum para o colesterol total, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e das lipoproteínas de alta densidade (HDL) pelo método direto e triglicéridos na semana 144 nos dois grupos de tratamento em relação ao início. O aumento mediano dos referidos parâmetros desde o início foi superior nos doentes que receberam FTC + TAF em comparação com os doentes que receberam FTC + TDF ($p < 0,001$ em termos de diferença entre grupos de tratamento para o colesterol total em jejum, colesterol LDL e colesterol HDL direto e triglicéridos). A alteração mediana (Q1, Q3) na razão entre o colesterol total e o colesterol HDL na semana 144 foi 0,2 (-0,3, 0,7) nos doentes que receberam FTC + TAF e 0,1 (-0,4, 0,6) nos doentes que receberam FTC + TDF ($p = 0,006$ para a diferença entre grupos de tratamento).

A mudança de um regime à base de TDF para Odefsey pode levar a ligeiros aumentos nos parâmetros lipídicos. Num estudo realizado em doentes com supressão virológica que mudaram de FTC/RPV/TDF para Odefsey (Estudo GS-US-366-1216), foram observados no grupo de Odefsey aumentos dos valores em jejum do colesterol total, colesterol LDL direto, colesterol HDL e triglicéridos em relação aos valores basais; não foram observadas alterações clinicamente relevantes em relação ao valor basal dos valores em jejum medianos da razão entre o colesterol total e o colesterol HDL em qualquer um dos grupos de tratamento na semana 96. Num estudo realizado em doentes com supressão virológica que mudaram de EFV/FTC/TDF para Odefsey (Estudo GS-US-366-1160), foram observadas no grupo de Odefsey diminuições dos valores em jejum do colesterol total e colesterol HDL em relação aos valores basais; não foram observadas alterações clinicamente relevantes em relação ao valor basal dos valores medianos em jejum da razão entre colesterol total e o colesterol HDL, colesterol LDL direto ou triglicéridos em qualquer um dos grupos de tratamento na semana 96.

Cortisol

Nos estudos agrupados de Fase 3 TMC278-C209 e TMC278-C215 em doentes sem terapêutica prévia, na semana 96, observou-se uma alteração média global em relação ao valor basal do cortisol de -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l no grupo de rilpivirina e de -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l no grupo de efavirenz. Na semana 96, a alteração média em relação ao valor basal dos níveis de cortisol estimulado por ACTH foi inferior no grupo de rilpivirina ($+18,4 \pm 8,36$ nmol/l) em comparação com o grupo de efavirenz ($+54,1 \pm 7,24$ nmol/l). Na semana 96, os valores médios do cortisol basal e do cortisol estimulado por ACTH no grupo da rilpivirina estavam dentro do intervalo normal. Estas alterações aos parâmetros de segurança suprarrenal não foram clinicamente relevantes. Não se observaram sinais ou sintomas clínicos sugestivos de disfunção suprarrenal ou gonadal em adultos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais. Também foram notificadas doenças autoimunes (como a doença de Graves e a hepatite autoimune); contudo, o tempo até ao início notificado é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a TARC. A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Reações cutâneas graves

Foram notificadas reações cutâneas graves com sintomas sistémicos durante a experiência pós-comercialização de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato, incluindo erupções cutâneas acompanhadas de febre, bolhas, conjuntivite, angioedema, provas funcionais do fígado elevadas e/ou eosinofilia.

População pediátrica

A segurança de emtricitabina + tenofovir alafenamida foi avaliada durante 48 semanas num estudo clínico aberto (GS-US-292-0106), no qual 50 doentes pediátricos com 12 a < 18 anos de idade, infetados pelo VIH-1, sem terapêutica prévia, receberam emtricitabina + tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir + cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. Neste estudo, o perfil de segurança em doentes adolescentes foi semelhante ao dos adultos (ver secção 5.1).

A avaliação de segurança da rilpivirina baseia-se nos dados da semana 48 de um estudo aberto de grupo único (TMC278-C213) em 36 doentes pediátricos dos 12 aos < 18 anos pesando, pelo menos, 32 kg. Nenhum doente descontinuou a rilpivirina devido a reações adversas. Não foram identificadas novas reações adversas em comparação com as reações observadas nos adultos. A maioria das reações adversas foi de Grau 1 ou 2. As reações adversas (todos os graus) muito frequentes foram cefaleias, depressão, sonolência e náuseas. Não foram notificadas anomalias laboratoriais da AST/ALT de Grau 3-4 ou aumento das transaminases de Grau 3-4 (ver secção 5.1).

Outras populações especiais

Doentes com compromisso renal

A segurança de emtricitabina + tenofovir alafenamida foi avaliada durante 144 semanas num estudo clínico aberto (GS-US-292-0112), no qual 248 doentes infetados pelo VIH-1, uns sem terapêutica prévia ($n = 6$) e outros com supressão virológica ($n = 242$), com compromisso renal ligeiro a moderado (taxa de filtração glomerular estimada pelo método de Cockcroft-Gault [TFGe_{CG}]: 30-69 ml/min) foram tratados com emtricitabina + tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir + cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa. O perfil de segurança em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado foi semelhante ao observado nos doentes com função renal normal (ver secção 5.1).

A segurança de emtricitabina + tenofovir alafenamida foi avaliada durante 48 semanas num estudo clínico aberto de grupo único (GS-US-292-1825), no qual 55 doentes infetados pelo VIH-1 virologicamente suprimidos com doença renal terminal (TFGe_{CG} < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica receberam emtricitabina + tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir + cobicistate

na forma de um comprimido de associação de dose fixa. Não foram identificadas questões de segurança adicionais em doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica a receberem emtricitabina + tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir + cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (ver secção 5.2).

Doentes coinfetados com o VIH e VHB

Num estudo clínico aberto (GS-US-292-1249), avaliou-se a segurança de emtricitabina + tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa (elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) em 72 doentes coinfetados pelo VIH/VHB a receberem tratamento para o VIH, até à semana 48, no qual os doentes mudaram de outro regime antirretroviral (que incluiu TDF em 69 de 72 doentes) para E/C/F/TAF. Com base nestes dados limitados, o perfil de segurança de emtricitabina + tenofovir alafenamida em combinação com elvitegravir e cobicistate na forma de um comprimido de associação de dose fixa, em doentes com coinfecção pelo VIH/VHB, foi semelhante ao observado nos doentes com monoinfeção pelo VIH-1.

Nos doentes coinfetados com o vírus da hepatite B ou C tratados com rilpivirina, a incidência de aumento da enzima hepática foi superior relativamente aos doentes que receberam rilpivirina e que não apresentavam coinfecção. A exposição farmacocinética da rilpivirina nos doentes coinfetados foi comparável à dos doentes sem coinfecção.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve necessariamente ser monitorizado para pesquisa de toxicidade (ver secção 4.8), e deve ser administrada terapêutica de suporte, conforme necessário, incluindo a observação do estado clínico do doente e a monitorização dos sinais vitais e ECG (intervalo QT).

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com Odefsey. É possível remover até 30% da dose de emtricitabina por hemodiálise. O tenofovir é removido de forma eficaz por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Desconhece-se se a emtricitabina ou o tenofovir podem ser eliminados por diálise peritoneal. Uma vez que a rilpivirina apresenta uma ligação elevada às proteínas, é pouco provável que a diálise resulte na remoção significativa da substância ativa. A gestão adicional deve ser efetuada conforme indicado clinicamente ou recomendado pelo Centro Antivenenos nacional, caso disponível.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral para uso sistémico; antivirais para o tratamento de infecções por VIH, associações, código ATC: J05AR19

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

A emtricitabina é um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (INTR) e um análogo da 2'-deoxicitidina. A emtricitabina é fosforilada por enzimas celulares para formar a emtricitabina trifosfato. A emtricitabina trifosfato inibe competitivamente a transcriptase reversa (TR) do VIH-1,

o que resulta na terminação da cadeia de ácido desoxirribonucleico (ADN). A emtricitabina possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

A rilpivirina é uma diarilpirimidina INNTR do VIH-1. A atividade da rilpivirina é mediada pela inibição não competitiva da TR do VIH-1. A rilpivirina não inibe as polimerases α , β do ADN celular humano nem a polimerase γ do ADN mitocondrial.

O tenofovir alafenamida é um inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa (INtTR) e um pró-fármaco do tenofovir (análogo 2'-deoxiadenosina monofosfato). Devido a um aumento da estabilidade plasmática e da ativação intracelular através da hidrólise pela catepsina A, o tenofovir alafenamida é mais eficaz do que o tenofovir disoproxil fumarato em concentrar o tenofovir nas células mononucleares do sangue periférico (CsMSP) (incluindo os linfócitos e outras células alvo do VIH) e nos macrófagos. O tenofovir intracelular é subsequentemente fosforilado dando origem ao metabolito ativo tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a RT do VIH, resultando na terminação da cadeia de ADN. O tenofovir possui atividade contra o VIH-1, o VIH-2 e o VHB.

Atividade antiviral *in vitro*

As associações de emtricitabina, rilpivirina e tenofovir alafenamida não foram antagonistas e demonstraram ter efeitos sinérgicos entre si em ensaios de atividade antiviral em culturas de células combinadas.

A atividade antiviral de emtricitabina contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 foi analisada em linhagens celulares linfoblastoides, na linhagem celular MAGI CCR5 e nas CsMSP. Os valores da concentração eficaz a 50% (CE_{50}) para a emtricitabina encontravam-se no intervalo de 0,0013 a 0,64 μ M. A emtricitabina apresentou atividade antiviral em culturas celulares contra os subtipos A, B, C, D, E, F e G do VIH-1 (os valores da CE_{50} variaram de 0,007 a 0,075 μ M) e demonstrou atividade contra o VIH-2 (os valores da CE_{50} variaram de 0,007 a 1,5 μ M).

A rilpivirina apresentou atividade contra as estirpes laboratoriais de VIH-1 de tipo selvagem numa linhagem de células T com infecção aguda, com um valor mediano da CE_{50} de 0,73 nM (0,27 ng/ml) para o VIH-1/IIIB. A rilpivirina também demonstrou atividade antiviral contra um vasto painel de isolados primários do grupo M de VIH-1 (subtipos A, B, C, D, F, G, H) com valores da CE_{50} que vão de 0,07 a 1,01 nM (0,03 a 0,37 ng/ml), de isolados primários do grupo O com valores da CE_{50} que vão de 2,88 a 8,45 nM (1,06 a 3,10 ng/ml), e demonstrou atividade limitada *in vitro* contra o VIH-2 com valores da CE_{50} que vão de 2510 a 10.830 nM (920 a 3970 ng/ml).

A atividade antiviral de tenofovir alafenamida contra isolados laboratoriais e clínicos do VIH-1 subtipo B foi analisada em linhagens celulares linfoblastoides, CsMSP, monócitos/macrófagos primários e linfócitos T CD4+. Os valores da EC_{50} para o tenofovir alafenamida encontravam-se no intervalo de 2,0 a 14,7 nM. O tenofovir alafenamida apresentou atividade antiviral em culturas celulares contra todos os grupos de VIH-1 (M, N, O), incluindo os subtipos A, B, C, D, E, F e G (os valores da CE_{50} variaram de 0,10 a 12,0 μ M) e demonstrou atividade contra o VIH-2 (os valores da CE_{50} variaram de 0,91 a 2,63 μ M).

Resistência

Tendo em conta todos os dados *in vitro* disponíveis e os dados gerados em doentes sem terapêutica prévia, as seguintes mutações associadas a resistência na TR do VIH-1, quando presentes no início, podem afetar a atividade de Odefsey: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L e a combinação de L100I e K103N.

Um impacto negativo provocado por mutações associadas a INNTR diferentes das que se encontram descritas acima (por exemplo, as mutações K103N ou L100I como mutações simples), não pode ser excluído, uma vez que tal não foi estudado *in vivo* num número suficiente de doentes.

Tal como acontece com outros medicamentos antirretrovirais, os testes de resistência e/ou os dados históricos de resistência devem orientar a utilização de Odefsey (ver a secção 4.4).

In vitro

A sensibilidade diminuída à emtricitabina está associada às mutações M184V/I na TR do VIH-1.

As estirpes resistentes à rilpivirina foram selecionadas em culturas celulares iniciadas a partir de VIH-1 de tipo selvagem de diferentes origens e subtipos, bem como a partir de VIH-1 resistente a INNTR. As substituições de aminoácidos mais frequentemente observadas que emergiram foram: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C e M230I.

Os isolados do VIH-1 com sensibilidade diminuída ao tenofovir alafenamida exprimiram uma mutação K65R na TR do VIH-1; para além disso, observou-se transitoriamente uma mutação K70E na TR do VIH-1.

Doentes adultos sem experiência terapêutica prévia

Na análise agrupada à semana 144 dos doentes sem terapêutica antirretroviral prévia a receber elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida (E/C/F/TAF) dos estudos de fase 3 GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, foi observado o desenvolvimento de uma ou mais mutações associadas a resistência primária nos isolados de VIH-1 de 12 dos 866 (1,4%) doentes tratados com E/C/F/TAF. Entre estes 12 isolados de VIH-1, as mutações que emergiram foram a M184V/I ($n = 11$) e a K65R/N ($n = 2$) na TR e a T66T/A/I/V ($n = 2$), E92Q ($n = 4$), Q148Q/R ($n = 1$) e N155H ($n = 2$) na integrase.

Na análise agrupada à semana 96 dos doentes tratados com emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (FTC/TDF) + cloridrato de rilpivirina dos estudos clínicos de fase 3 TMC278-C209 e TMC278-C215, os isolados de VIH-1 de 43 doentes tiveram uma substituição de aminoácidos associada com a resistência a INNTR ($n = 39$) ou INTR ($n = 41$). As mutações associadas à resistência a INNTR que se desenvolveram mais frequentemente foram: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y e F227C. A presença de V90I e V189I no início não afetou a resposta. Cinquenta e dois por cento dos isolados de VIH-1 com resistência emergente no grupo da rilpivirina desenvolveu concomitantemente mutações associadas aos INNTR e INTR, mais frequentemente a E138K e M184V. As mutações associadas à resistência a INTR que se desenvolveram em isolados de 3 ou mais doentes foram: K65R, K70E, M184V/I e K219E.

Até à semana 96, houve menos doentes do grupo de rilpivirina com uma carga viral inicial ≤ 100.000 cópias/ml que apresentaram substituições emergentes associadas à resistência e/ou resistência fenotípica à rilpivirina (7/288) em comparação com os doentes com uma carga viral inicial > 100.000 cópias/ml (30/262).

Em doentes com supressão virológica

Um doente com resistência emergente (M184M/I) foi identificado num estudo clínico com doentes com supressão virológica que mudaram de um regime contendo emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato para E/C/F/TAF num comprimido de associação de dose fixa (GS-US-292-0109, $n = 959$).

Não foram detetadas mutações associadas a resistência emergentes do tratamento até à semana 96, em doentes que mudaram para Odefsey de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato (FTC/RPV/TDF) ou de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (EFV/FTC/TDF) (Estudos GS-US-366-1216 e GS-US-366-1160; $n = 754$).

Doentes coinfetados pelo VIH e VHB

Num estudo clínico em doentes infetados pelo VIH com supressão virológica coinfetados com hepatite B crónica, que receberam E/C/F/TAF durante 48 semanas (GS-US-292-1249, $n = 72$), 2 doentes qualificaram-se para análise de resistência. Nestes 2 doentes, não foram identificadas substituições de aminoácidos associadas a resistência a qualquer um dos componentes de E/C/F/TAF no VIH-1 ou VHB.

Resistência cruzada

Os vírus resistentes à emtricitabina com a substituição M184V/I apresentaram resistência cruzada à lamivudina, mas retiveram a sensibilidade à didanosina, estavudina, tenofovir e à zidovudina.

Num painel de 67 estirpes laboratoriais recombinantes de VIH-1 com uma mutação em posições da TR associadas a resistência a INNTR, as únicas mutações simples associadas a resistência com perda de sensibilidade à rilpivirina foram a K101P e Y181V/I. A substituição K103N por si só não resultou na diminuição da sensibilidade à rilpivirina, mas a associação da K103N e L100I resultou numa diminuição em 7 vezes da sensibilidade à rilpivirina. Noutro estudo, a substituição Y188L resultou numa diminuição em 9 vezes da sensibilidade à rilpivirina em isolados clínicos e de 6 vezes em mutantes direcionados para o local.

Nos doentes tratados com cloridrato de rilpivirina em associação com FTC/TDF nos estudos de fase 3 (dados agrupados dos estudos TMC278-C209 e TMC278-C215), a maioria dos isolados de VIH-1 com resistência fenotípica emergente à rilpivirina demonstrou uma resistência cruzada a, pelo menos, um outro INNTR (28/31).

A substituição K65R e K70E resultam numa sensibilidade diminuída ao abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina e tenofovir, mas retêm a sensibilidade à zidovudina.

Dados clínicos

A eficácia clínica de Odefsey foi estabelecida a partir de estudos realizados com emtricitabina + tenofovir alafenamida quando administrados com elvitegravir + cobicistate sob a forma de um comprimido de associação de dose fixa de E/C/F/TAF, a partir de estudos realizados com rilpivirina quando administrada com FTC/TDF como componentes individuais ou sob a forma de um comprimido de associação de dose fixa de FTC/RPV/TDF e de estudos realizados com Odefsey.

Regimes contendo emtricitabina + tenofovir alafenamida

Doentes adultos infetados com VIH-1 sem terapêutica prévia e com supressão virológica

No Estudo GS-US-292-0104 e no Estudo GS-US-292-0111, os doentes receberam E/C/F/TAF ($n = 866$) ou elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (E/C/F/TDF) ($n = 867$) uma vez por dia, ambos administrados sob a forma de comprimidos de associação de dose fixa.

A idade média era de 36 anos (intervalo de 18-76), 85% eram do sexo masculino, 57% eram caucasianos, 25% eram negros e 10% eram asiáticos. O ARN VIH-1 plasmático médio inicial era de 4,5 log₁₀ cópias/ml (intervalo de 1,3-7,0) e 23% tinham cargas virais iniciais > 100.000 cópias/ml. A contagem média inicial de células CD4+ foi de 427 células/mm³ (intervalo de 0-1.360) e 13% tinham uma contagem de células CD4+ < 200 células/mm³.

Nos Estudos GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, E/C/F/TAF demonstrou superioridade estatística na obtenção de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml quando comparado com E/C/F/TDF às 144 semanas. A diferença percentual foi de 4,2% (IC 95%: 0,6% a 7,8%). Os resultados agrupados do tratamento às 48 e 144 semanas estão apresentados na Tabela 3.

No Estudo GS-US-292-0109, avaliou-se a eficácia e segurança da mudança de EFV/FTC/TDF, FTC/TDF mais atazanavir (potenciado por cobicistate ou ritonavir), ou E/C/F/TDF para o comprimido de associação de dose fixa de E/C/F/TAF num estudo aleatorizado, aberto em adultos infetados pelo VIH-1 virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) ($n = 959$ mudaram para E/C/F/TAF, $n = 477$ mantiveram-se no regime inicial [SBR]). Os doentes tinham uma idade média de 41 anos (intervalo de 21-77), 89% eram do sexo masculino, 67% eram caucasianos e 19% eram negros. A contagem média inicial de células CD4+ era de 697 células/mm³ (intervalo de 79-1.951).

No Estudo GS-US-292-0109, a mudança de um regime à base de tenofovir disoproxil fumarato para E/C/F/TAF foi superior na manutenção de um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml em comparação com a

permanência no regime inicial. Os resultados agrupados do tratamento às 48 semanas estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados virológicos dos Estudos GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 na semana 48 e na semana 144^a e GS-US-292-0109 na semana 48^a

| | Tratamento de adultos sem terapêutica prévia nos Estudos GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111 ^b | | | | Adultos virologicamente suprimidos no Estudo GS-US-292-0109 | |
|--|---|------------------------|------------------------|----------------------------|---|-----------------------------|
| | Semana 48 | | Semana 144 | | Semana 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 inicial (n = 477) |
| ARN VIH-1 < 50 cópias/ml | 92% | 90% | 84% | 80% | 97% | 93% |
| Diferença entre tratamentos | 2,0% (IC 95%: -0,7% a 4,7%) | | | 4,2% (IC 95%: 0,6% a 7,8%) | | |
| ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml^d | 4% | 4% | 5% | 4% | 1% | 1% |
| Sem dados virológicos na janela da Semana 48 ou 144 | 4% | 6% | 11% | 16% | 2% | 6% |
| Medicamento do estudo descontinuado devido a um AA ou morte ^e | 1% | 2% | 1% | 3% | 1% | 1% |
| Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml disponível ^f | 2% | 4% | 9% | 11% | 1% | 4% |
| Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo | 1% | < 1% | 1% | 1% | 0% | <1% |
| ARN VIH-1 < 20 cópias/ml | 84% | 84% | 81% | 76% | | |
| Diferença entre tratamentos | 0,4% (IC 95%: -3,0% a 3,8%) | | | 5,4% (IC 95%: 1,5% a 9,2%) | | |
| Proporção (%) de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml por regime de tratamento anterior^d | | | | | | |
| EFV/FTC/TDF | | | | | 96% | 90% |
| FTC/TDF mais atazanavir potenciado | | | | | 97% | 92% |
| E/C/F/TDF | | | | | 98% | 97% |

a A janela da semana 48 encontrava-se entre o dia 294 e 377 (inclusive); a janela da semana 144 encontrava-se entre o dia 966 e 1049 (inclusive).

b Em ambos os estudos, os doentes foram estratificados em função do ARN VIH-1 inicial (\leq 100.000 cópias/ml, > 100.000 cópias/ml a \leq 400.000 cópias/ml ou > 400.000 cópias/ml), da contagem de células CD4+ (< 50 células/ μ l, 50-199 células/ μ l ou \geq 200 células/ μ l) e por região (EUA ou exterior aos EUA).

- c O valor de P para o teste de superioridade que comparava as percentagens de sucesso virológico foi o teste estratificado CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) em função do regime de tratamento anterior (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF mais atazanavir potenciado ou E/C/F/TDF).
- d Inclui doentes com ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48 ou semana 144; doentes que interromperam precocemente devido a falta ou perda de eficácia; doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia e que na altura da interrupção tinham um valor viral ≥ 50 cópias/ml.
- e Inclui doentes que descontinuaram devido a um AA ou morte em qualquer ponto de tempo ao longo de toda a janela de tempo desde o dia 1 se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.
- f Inclui doentes que descontinuaram por outras razões diferentes de um AA, morte ou falta ou perda de eficácia; p. ex., retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

Nos Estudos GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, a taxa de sucesso virológico foi semelhante nos subgrupos de doentes (idade, sexo, raça, ARN VIH-1 inicial ou contagem inicial de células CD4+).

O aumento médio desde o início na contagem de células CD4+ foi de 230 células/mm³ nos doentes tratados com E/C/F/TAF e de 211 células/mm³ nos doentes tratados com E/C/F/TDF ($p = 0,024$) na semana 48 e de 326 células/mm³ nos doentes tratados com E/C/F/TAF e de 305 células/mm³ em doentes tratados com E/C/F/TDF ($p = 0,06$) às 144 semanas.

Regimes contendo rilpivirina

Doentes adultos infetados pelo VIH-1 sem terapêutica prévia

A eficácia de rilpivirina baseia-se nas análises de dados de 96 semanas de dois estudos controlados aleatorizados, em dupla ocultação realizados em doentes sem terapêutica prévia (TMC278-C209 e o subconjunto de emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato do TMC278-C215).

Na análise agrupada de 1.096 doentes dos estudos TMC278-C209 e TMC278-C215 que receberam um regime de base (BR) com FTC/TDF, as características demográficas e iniciais foram equilibradas entre os grupos rilpivirina e efavirenz (EFV). A idade mediana foi de 36 anos, 78% eram do sexo masculino; 62% eram caucasianos e 24% eram negros/afro-americanos. O ARN VIH-1 plasmático mediano era de 5,0 log₁₀ cópias/ml e a contagem média de células CD4+ era de 255 células/mm³.

Na Tabela 4 está apresentada a resposta global e a análise da resposta virológica (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) por subgrupos às 48 semanas e 96 semanas, e a falência virológica por carga viral inicial (dados agrupados dos dois estudos clínicos de Fase 3, o TMC278-C209 e o TMC278-C215, em doentes tratados com o regime de base FTC/TDF).

Tabela 4: Resultados virológicos do tratamento aleatorizado dos Estudos TMC278-C209 e TMC278-C215 (dados agrupados dos doentes tratados com cloridrato de rilpivirina ou efavirenz em associação com FTC/TDF) na semana 48 (primária) e na semana 96

| | RPV + FTC/TDF (n = 550) | EFV + FTC/TDF (n = 546) | RPV + FTC/TDF (n = 550) | EFV + FTC/TDF (n = 546) |
|---|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Semana 48 | | Semana 96 | | |
| Resposta global (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (TLOVR ^a)) ^b | 83,5% (459/550) | 82,4% (450/546) | 76,9% (423/550) | 77,3% (422/546) |
| Por carga viral inicial (cópias/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) |
| Sem resposta | | | | |
| Falência virológica (todos os doentes) | 9,5% (52/550) | 4,2% (23/546) | 11,5% (63/550) ^c | 5,1% (28/546) ^d |
| Por carga viral inicial (cópias/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) |

| | RPV + FTC/TDF (n = 550) | EFV + FTC/TDF (n = 546) | RPV + FTC/TDF (n = 550) | EFV + FTC/TDF (n = 546) |
|--|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Semana 48 | | | | |
| Morte | 0 | 0,2% (1/546) | 0 | 0,7% (4/546) |
| Descontinuado devido a acontecimento adverso (AA) | 2,2% (12/550) | 7,1% (39/546) | 3,6% (20/550) | 8,1% (44/546) |
| Descontinuado por razão não ligada a AA ^e | 4,9% (27/550) | 6,0% (33/546) | 8% (44/550) | 8,8% (48/546) |

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirina

- a ITT TLOVR = Tempo de intenção de tratar para perda da resposta virológica.
- b A diferença da taxa de resposta na semana 48 é de 1% (intervalo de confiança de 95%, -3% a 6%) utilizando a aproximação normal.
- c Verificaram-se 17 novas falências virológicas entre a análise primária da semana 48 e a da semana 96 (6 doentes com carga viral inicial ≤ 100.000 cópias/ml e 11 doentes com carga viral inicial > 100.000 cópias/ml). Surgiram igualmente reclassificações na análise primária da semana 48, sendo a mais frequente a reclassificação da falência virológica para descontinuação por motivos não relacionados com AA.
- d Verificaram-se 10 novas falências virológicas entre a análise primária da semana 48 e a da semana 96 (3 doentes com carga viral inicial ≤ 100.000 cópias/ml e 7 doentes com carga viral inicial > 100.000 cópias/ml). Surgiram igualmente reclassificações na análise primária da semana 48, sendo a mais frequente a reclassificação da falência virológica para descontinuação por motivos não relacionados com AA.
- e Por exemplo, doentes perdidos para o seguimento, não adesão, doentes que retiraram o consentimento.

O FTC/TDF + cloridrato de rilpivirina foi não inferior em atingir o ARN VIH-1 < 50 cópias/ml em comparação com FTC/TDF + efavirenz.

Regime com Odefsey

Doentes adultos com infecção pelo VIH-1 e supressão virológica

No Estudo GS-US-366-1216, a eficácia e a segurança da mudança de FTC/RPV/TDF para Odefsey foram avaliadas num estudo aleatorizado em dupla ocultação, em adultos com infecção pelo VIH-1 e supressão virológica. A média da idade dos doentes foi de 45 anos (intervalo de 23-72), 90% eram homens, 75% eram de raça caucasiana e 19% eram de raça negra. A contagem média inicial das células CD4+ foi de 709 células/mm³ (intervalo de 104-2.527).

No Estudo GS-US-366-1160, a eficácia e a segurança da mudança de EFV/FTC/TDF para Odefsey foram avaliadas num estudo aleatorizado em dupla ocultação, em adultos com infecção pelo VIH-1 e supressão virológica. A média da idade dos doentes foi de 48 anos (intervalo de 19-76), 87% eram homens, 67% eram de raça caucasiana e 27% eram de raça negra. A contagem média inicial das células CD4+ foi de 700 células/mm³ (intervalo de 140-1.862).

Os resultados do tratamento nos Estudos GS-US-366-1216 e GS-US-366-1160 são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados virológicos dos Estudos GS-US-366-1216 e GS-US-366-1160 nas semanas 48^a e 96^b

| | GS-US-366-1216 | | | | GS-US-366-1160 | | | |
|---|---------------------------------|---|--------------------------------|---|---------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
| | Semana 48 | | Semana 96 | | Semana 48 | | Semana 96 | |
| | ODE (n = 316) | FTC/RPV/ TDF (n = 313)^c | ODE (n = 316) | FTC/RPV/ TDF (n = 313)^c | ODE (n = 438) | EFV/FTC /TDF (n = 437) | ODE (n = 438) | EFV/FTC/ TDF (n = 437) |
| ARN VIH-1 < 50 cópias/ml | 94% | 94% | 89% | 88% | 90% | 92% | 85% | 85% |
| Diferença do tratamento | -0,3% (IC 95%: -4,2% a 3,7%) | | 0,7% (IC 95%: -4,3% a 5,8%) | | -2,0% (IC 95%: -5,9% a 1,8%) | | 0% (IC 95%: -4,8% a 4,8%) | |
| ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml^d | 1% | 0% | 1% | 1% | 1% | 1% | 1% | 1% |

| | GS-US-366-1216 | | | | GS-US-366-1160 | | | |
|--|------------------------------|---|-----------------------------|---|------------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| | Semana 48 | | Semana 96 | | Semana 48 | | Semana 96 | |
| | ODE (n = 316) | FTC/RPV/ TDF (n = 313) ^c | ODE (n = 316) | FTC/RPV/ TDF (n = 313) ^c | ODE (n = 438) | EFV/FTC /TDF (n = 437) | ODE (n = 438) | EFV/FTC/ TDF (n = 437) |
| ARN VIH-1 < 50 cópias/ml | 94% | 94% | 89% | 88% | 90% | 92% | 85% | 85% |
| Diferença do tratamento | -0,3% (IC 95%: -4,2% a 3,7%) | | 0,7% (IC 95%: -4,3% a 5,8%) | | -2,0% (IC 95%: -5,9% a 1,8%) | | 0% (IC 95%: -4,8% a 4,8%) | |
| Sem dados virológicos na janela da Semana 48 ou 96 | 6% | 6% | 10% | 11% | 9% | 7% | 14% | 14% |
| Medicamento do estudo descontinuado devido a AA ou morte e último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml disponível | 2% | 1% | 2% | 3% | 3% | 1% | 4% | 3% |
| Medicamento do estudo descontinuado devido a outras razões e último ARN VIH-1 < 50 cópias/ml ^e disponível | 4% | 4% | 8% | 8% | 5% | 5% | 10% | 11% |
| Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo | <1% | 1% | 1% | 0 | 1% | 1% | <1% | 0 |

ODE = Odefsey

- a A janela da semana 48 encontrava-se entre o dia 295 e 378 (inclusive).
- b A janela da semana 96 encontrava-se entre o dia 631 e 714 (inclusive).
- c Um doente que não estava a receber FTC/RPV/TDF antes do rastreio foi excluído da análise.
- d Inclui doentes com ≥ 50 cópias/ml na janela da semana 48 ou semana 96; doentes que descontinuaram precocemente devido a falta ou perda de eficácia; doentes que descontinuaram por outras razões além da falta ou perda de eficácia e que na altura da descontinuação tinham um valor viral ≥ 50 cópias/ml.
- e Inclui doentes que descontinuaram por outras razões para além de um acontecimento adverso (AA), morte ou falta ou perda de eficácia como, por exemplo, doentes que retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento, etc.

Na semana 96, a mudança para Odefsey foi não inferior na manutenção de ARN VIH-1 < 50 cópias/ml quando comparado com os doentes que se mantiveram com FTC/RPV/TDF ou EFV/FTC/TDF nos respetivos estudos.

No Estudo GS-US-366-1216, a alteração média desde o valor basal na contagem de células CD4+ na semana 96 foi de 12 células/mm³ nos doentes que mudaram para Odefsey e de 16 células/mm³ nos doentes que se mantiveram com FTC/RPV/TDF. No Estudo GS-US-366-1160, a alteração média desde o valor basal na contagem de células CD4+ na semana 96 foi de 12 células/mm³ nos doentes que mudaram para Odefsey e de 6 células/mm³ nos doentes que permaneceram com EFV/FTC/TDF.

Doentes adultos com infecção pelo VIH-1 com compromisso renal ligeiro a moderado

No Estudo GS-US-292-0112, foram avaliadas a eficácia e a segurança de E/C/F/TAF na forma de comprimido de associação de dose fixa num estudo clínico aberto com 242 doentes infetados pelo VIH-1 virologicamente suprimidos com compromisso renal ligeiro a moderado (TFGe_{CG}: 30 a 69 ml/min).

A idade média era de 58 anos (intervalo de 24-82), com 63 doentes (26%) com idade \geq 65 anos. Setenta e nove por cento eram do sexo masculino, 63% eram caucasianos, 18% eram negros e 14% eram asiáticos. Trinta e cinco por cento dos doentes estavam a ser tratados com um regime que não continha tenofovir disoproxil fumarato. No início, a TFG_{eCG} mediana era de 56 ml/min e 33% dos doentes tinham uma TFG_{eCG} entre 30 a 49 ml/min. A contagem média inicial de células CD4+ era de 664 células/mm³ (intervalo de 126-1.813).

Na semana 144, 83,1% (197/237 doentes) mantiveram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml após a mudança para E/C/F/TAF na forma de comprimido de associação de dose fixa.

No estudo GS-US-292-1825, foram avaliadas a eficácia e a segurança de E/C/F/TAF num estudo clínico aberto de grupo único com 55 adultos infetados pelo VIH-1 com doença renal terminal ($\text{TFGe}_{\text{CG}} < 15 \text{ ml/min}$) sujeitos a hemodiálise crónica durante, pelo menos, 6 meses antes de mudarem para E/C/F/TAF. Os doentes estavam virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante, pelo menos, 6 meses antes de mudarem.

A idade média foi de 48 anos (intervalo 23-64). Setenta e seis por cento eram do sexo masculino, 82% eram de raça negra e 18% eram de raça caucasiana. Quinze por cento dos doentes foram identificados como hispânicos/latinos. A contagem média inicial de células CD4+ era de 545 células/mm³ (intervalo 205-1.473). Na semana 48, 81,8% (45/55 doentes) mantiveram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml após a mudança para E/C/F/TAF. Não houve alterações clinicamente significativas nas análises laboratoriais dos lípidos em jejum nos doentes que mudaram.

Doentes coinfetados pelo VIH e VHB

No estudo aberto GS-US-292-1249, a eficácia e a segurança de E/C/F/TAF foram avaliadas em doentes adultos coinfetados pelo VIH-1 e hepatite B crónica. Sessenta e nove dos 72 doentes estavam sob terapêutica antirretroviral prévia contendo TDF. No início do tratamento com E/C/F/TAF, os 72 doentes tinham apresentado supressão do VIH (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) durante, pelo menos, 6 meses com ou sem supressão do ADN do VHB e apresentavam função hepática compensada. A idade média era de 50 anos (intervalo 28-67), 92% dos doentes eram do sexo masculino, 69% eram caucasianos, 18% eram negros e 10% eram asiáticos. A contagem média de células CD4+ no início do estudo era de 636 células/mm³ (intervalo 263-1.498). Oitenta e seis por cento dos doentes (62/72) apresentavam supressão do VHB (ADN VHB < 29 UI/ml) e 42% (30/72) eram positivos para AgHBe no início do estudo.

Dos doentes que eram positivos para AgHBe no início do estudo, 1/30 (3,3%) alcançou seroconversão para anti-HBe na semana 48. Dos doentes que eram positivos para AgHBs no início do estudo, 3/70 (4,3%) alcançaram seroconversão para anti-HBs na semana 48.

Na semana 48, 92% dos doentes (66/72) mantiveram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml após a mudança para E/C/F/TAF. A alteração média desde o início do estudo na contagem de células CD4+ na semana 48 foi de -2 células/mm³. Noventa e dois por cento (66/72 doentes) apresentavam ADN VHB < 29 UI/ml utilizando uma análise em falta = falência na semana 48. Dos 62 doentes que apresentavam supressão do VHB no início do estudo, 59 permaneceram com supressão e 3 apresentaram dados em falta. Dos 10 doentes que não apresentavam supressão do VHB no início do estudo (ADN VHB \geq 29 UI/ml), 7 passaram a apresentar supressão, 2 permaneceram com níveis detetáveis e 1 apresentou dados em falta. A normalização da alanina aminotransferase (ALT) foi alcançada em 40% (4/10) dos doentes com ALT superior ao limite superior do normal (LSN) no início do estudo.

Existem dados clínicos limitados sobre a utilização de E/C/F/TAF em doentes coinfetados por VIH/VHB sem experiência terapêutica prévia.

Alterações nas determinações da densidade mineral óssea

Em estudos realizados em doentes adultos sem terapêutica prévia, E/C/F/TAF foi associado a reduções menores da densidade mineral óssea (DMO) em comparação com E/C/F/TDF após 144 semanas de tratamento, determinadas por absorciometria de Raios X de dupla energia (DXA) da anca (alteração

média: -0,8% *versus* -3,4%, $p < 0,001$) e da coluna lombar (alteração média: -0,9% *versus* -3,0%, $p < 0,001$).

Observaram-se pequenas melhorias na DMO às 48 semanas, após a mudança para E/C/F/TAF, comparativamente com a manutenção num regime contendo tenofovir disoproxil fumarato.

Em estudos com Odefsey em doentes adultos com supressão virológica, foram observados aumentos da DMO às 96 semanas após a mudança para Odefsey em comparação com alterações mínimas com a manutenção do tratamento com FTC/RPV/TDF ou EFV/FTC/TDF na anca (alteração média de 1,6% para Odefsey *versus* -0,6% para FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,8% para Odefsey *versus* -0,6% para EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$) e na coluna vertebral (alteração média de 2,0% para Odefsey *versus* -0,3% para FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,7% para Odefsey *versus* 0,1% para EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$).

Alterações nas determinações da função renal

Em estudos realizados em doentes adultos sem terapêutica prévia, E/C/F/TAF foi associado a um impacto menor nos parâmetros de segurança renal (determinados após 144 semanas de tratamento pela TFG_{eCG} e a razão entre a proteína na urina e a creatinina [UPCR] e, após 96 semanas de tratamento, pela razão entre a albumina na urina e a creatinina [UACR]) em comparação com E/C/F/TDF. Durante as 144 semanas de tratamento, nenhum indivíduo descontinuou E/C/F/TAF devido a um acontecimento adverso renal resultante do tratamento em comparação com os 12 indivíduos que descontinuaram E/C/F/TDF ($p < 0,001$). Em estudos realizados em doentes adultos com supressão virológica, verificaram-se, ao longo das 96 semanas de tratamento, alterações mínimas ou diminuições da albuminúria (UACR) em doentes que receberam Odefsey em comparação com aumentos em relação ao valor basal em doentes que se mantiveram com FTC/RPV/TDF ou EFV/FTC/TDF. Ver também secção 4.4.

População pediátrica

Regime de emtricitabina + tenofovir alafenamida

No Estudo GS-US-292-0106, avaliou-se a eficácia, segurança e farmacocinética de E/C/F/TAF na forma de comprimido de associação de dose fixa num estudo aberto em 50 adolescentes infetados pelo VIH-1 sem terapêutica prévia. Os doentes tinham uma idade média de 15 anos (intervalo de 12 a 17), 56% eram do sexo feminino, 12% eram asiáticos e 88% eram negros. No início, o ARN VIH-1 plasmático mediano era de $4,7 \log_{10}$ cópias/ml, a contagem média de células CD4+ era de 456 células/mm³ (intervalo de 95 a 1.110) e a % mediana de CD4+ era de 23% (intervalo de 7 a 45). Globalmente, 22% apresentavam um ARN VIH-1 plasmático inicial > 100.000 cópias/ml.

Às 48 semanas, 92% (46/50) atingiram um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml, semelhante às taxas de resposta observadas nos estudos realizados em adultos com infecção pelo VIH-1 sem terapêutica prévia. Não se detetou resistência emergente a E/C/F/TAF até à semana 48.

Regime contendo rilpivirina

A farmacocinética, segurança, tolerabilidade e eficácia de 25 mg de rilpivirina uma vez por dia, em associação com um regime de base selecionado pelo investigador contendo dois INTR, foram avaliadas no Estudo TMC278-C213, um estudo com um grupo único e aberto, de Fase 2 em doentes pediátricos infetados com VIH-1, sem tratamento antirretroviral prévio, dos 12 aos < 18 anos e com um peso de, pelo menos, 32 kg. A duração mediana da exposição dos doentes foi de 63,5 semanas.

Trinta e seis doentes tinham uma idade mediana de 14,5 anos e 55,6% eram do sexo feminino, 88,9% eram negros e 11,1% eram asiáticos. O ARN VIH-1 plasmático mediano inicial era de $4,8 \log_{10}$ cópias/ml e a contagem mediana inicial de células CD4+ era de 414 células/mm³. A proporção de doentes com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml na semana 48 (TLOVR) foi de 72,2% (26/36). A associação de INTR mais frequentemente utilizada juntamente com a rilpivirina foi FTC/TDF (24 indivíduos [66,7%]).

A proporção de respondentes foi mais elevada nos indivíduos com uma carga viral inicial ≤ 100.000 cópias/ml (78,6%, 22/28) em comparação com os que tinham uma carga viral inicial > 100.000 cópias/ml (50,0%, 4/8). A proporção de falências virológicas foi de 22,2% (8/36).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Odefsey em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da infecção humana pelo VIH-1 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Gravidez

A rilpivirina (um dos componentes de Odefsey), em combinação com um regime de base, foi avaliada no estudo TMC114HIV3015 em 19 mulheres grávidas durante o 2.^º e 3.^º trimestres e no pós-parto. Os dados farmacocinéticos demonstram que a exposição total (AUC) da rilpivirina, como parte integrante de um regime antirretroviral, foi aproximadamente 30% inferior durante a gravidez, em comparação com o pós-parto (6-12 semanas). A resposta virológica foi, de uma maneira geral, preservada ao longo do estudo: das 12 doentes que completaram o estudo, 10 apresentaram supressão no final do estudo; nas restantes 2 doentes, observou-se um aumento da carga viral apenas no pós-parto, suspeitando-se que, pelo menos, para 1 doente, tal tenha sido devido a adesão subóptima. Não ocorreu a transmissão de mãe para o filho no total dos 10 recém-nascidos de mães que completaram o estudo e para as quais estava disponível o estado relativamente ao VIH. A rilpivirina foi bem tolerada durante a gravidez e no pós-parto. Não se verificaram novos achados de segurança em comparação com o perfil de segurança conhecido da rilpivirina em adultos infetados por VIH-1 (ver secções 4.4 e 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Odefsey: As exposições à emtricitabina e tenofovir alafenamida foram bioequivalentes ao comparar um comprimido revestido por película de Odefsey de 200/25/25 mg com um comprimido de associação de dose fixa de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida (150/150/200/10 mg) após a administração de uma dose única a indivíduos saudáveis (n = 82) no estado pósprandial. As exposições à rilpivirina foram bioequivalentes ao comparar o Odefsey 200/25/25 mg a um comprimido revestido por película de 25 mg de rilpivirina (sob a forma de cloridrato) após a administração de uma dose única a indivíduos saudáveis (n = 95) no estado pósprandial.

A emtricitabina é rápida e extensamente absorvida após administração oral, com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem 1 a 2 horas após a dose. Após a administração oral de doses múltiplas de emtricitabina a 20 indivíduos infetados pelo VIH-1, a área sob a curva da concentração plasmática versus tempo (média \pm DP) durante um intervalo de dose de 24 horas (AUC) foi de $10,0 \pm 3,1 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$. A concentração mínima média plasmática no estado de equilíbrio 24 horas após a dose foi igual ou maior do que o valor da CI_{90} média *in vitro* da atividade anti-VIH-1. A biodisponibilidade absoluta da emtricitabina em cápsulas de 200 mg foi estimada em 93%. A exposição sistémica à emtricitabina não foi afetada quando a emtricitabina foi administrada com alimentos.

Após a administração oral, a concentração plasmática máxima de rilpivirina é geralmente atingida nas 4 a 5 horas seguintes. A biodisponibilidade absoluta da rilpivirina é desconhecida. Em relação ao estado de jejum, a administração de Odefsey com alimentos em indivíduos adultos saudáveis resultou no aumento da exposição à rilpivirina (AUC) em 13 a 72%.

O tenofovir alafenamida é rapidamente absorvido após administração oral, com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem 15 a 45 minutos após a dose. Em relação ao estado de jejum, a administração de Odefsey com alimentos em indivíduos adultos saudáveis resultou no aumento da exposição ao tenofovir alafenamida (AUC) em 45 a 53%.

Recomenda-se que Odefsey seja administrado com alimentos.

Distribuição

A ligação *in vitro* da emtricitabina às proteínas plasmáticas humanas foi < 4% e independente da concentração dentro do intervalo 0,02 a 200 µg/ml.

A ligação *in vitro* da rilpivirina às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 99,7%, especialmente à albumina.

A ligação *in vitro* do tenofovir às proteínas plasmáticas humanas foi < 0,7% e é independente da concentração no intervalo 0,01 a 25 µg/ml. A ligação *ex vivo* de tenofovir alafenamida às proteínas do plasma humano, em amostras recolhidas durante os estudos clínicos, foi de aproximadamente 80%.

Biotransformação

A biotransformação da emtricitabina inclui a oxidação da fração tiol para formar os diastereoisómeros 3'sulfóxido (~ 9% da dose) e a conjugação com o ácido glucurónico para formar o 2'O-glucuronido (aproximadamente 4% da dose). A emtricitabina não inibiu o metabolismo do medicamento *in vitro* mediado por qualquer uma das principais isoformas humanas CYP envolvidas na biotransformação do medicamento. Além disso, a emtricitabina não inibiu a uridina-5'-difosfoglucuronil transferase (UGT), a enzima responsável pela glucuronidação.

Experiências *in vitro* indicam que o cloridrato de rilpivirina é primeiramente submetido a metabolismo oxidativo mediado pelo sistema CYP3A.

O metabolismo é uma importante via de eliminação para o tenofovir alafenamida no ser humano, sendo responsável por > 80% de uma dose oral. Estudos *in vitro* demonstraram que o tenofovir alafenamida é metabolizado dando origem ao tenofovir (metabolito principal) pela catepsina A nas CsMSP (incluindo os linfócitos e outras células alvo do VIH) e macrófagos; e pela carboxilesterase-1 nos hepatócitos. *In vivo*, o tenofovir alafenamida é hidrolisado nas células de modo a formar tenofovir (metabolito principal), o qual é fosforilado dando origem ao metabolito ativo tenofovir difosfato. Em estudos clínicos no ser humano, uma dose oral de 10 mg de tenofovir alafenamida administrado com emtricitabina, cobicistate e elvitegravir resultou em concentrações de tenofovir difosfato > 4 vezes superiores nas CsMSP e concentrações > 90% inferiores de tenofovir no plasma em comparação com uma dose oral de 245 mg de tenofovir disoproxil (sob a forma de fumarato) administrado com emtricitabina, cobicistate e elvitegravir.

O tenofovir alafenamida *in vitro* não é metabolizado pelo CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, ou CYP2D6. O tenofovir alafenamida é minimamente metabolizado pelo CYP3A4. A exposição ao tenofovir alafenamida não foi significativamente afetada com a coadministração da sonda efavirenz, um indutor moderado do CYP3A. Após a administração de tenofovir alafenamida, a radioatividade plasmática de [¹⁴C] demonstrou ter um perfil dependente do tempo, sendo o tenofovir alafenamida a espécie mais abundante nas primeiras horas iniciais e o ácido úrico no restante período de tempo.

Eliminação

A emtricitabina é excretada principalmente pelos rins, sendo que aproximadamente 86% da dose foi recuperada na urina e aproximadamente 14% nas fezes. Treze por cento da dose de emtricitabina foi recuperada na urina sob a forma de três metabolitos. A depuração sistémica da emtricitabina apresentou uma média de 307 ml/min. Após a administração oral, a semivida de eliminação da emtricitabina é de aproximadamente 10 horas.

A semivida da eliminação terminal da rilpivirina é de aproximadamente 45 horas. Após a administração oral de uma dose única de rilpivirina [¹⁴C], em média 85% e 6,1% da radioatividade pode ser recuperada nas fezes e na urina, respectivamente. Nas fezes, a rilpivirina inalterada representou, em média, 25% da dose administrada. Na urina, apenas foram encontradas quantidades vestigiais de rilpivirina inalterada (< 1% da dose).

A excreção renal do tenofovir alafenamida intacto é uma via menor em que < 1% da dose é eliminada na urina. O tenofovir alafenamida é eliminado principalmente após o metabolismo de tenofovir. O tenofovir é eliminado por via renal, tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa.

Farmacocinética em populações especiais

Idade, género e etnia

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas à idade, género ou etnia com emtricitabina, rilpivirina ou tenofovir alafenamida.

População pediátrica

A farmacocinética da rilpivirina em doentes pediátricos infetados com VIH-1 sem terapêutica antirretroviral prévia com idade compreendida entre os 12 e < 18 anos que receberam 25 mg de rilpivirina uma vez por dia foi comparável à dos doentes adultos infetados com VIH-1 sem terapêutica prévia que receberam 25 mg de rilpivirina uma vez por dia. Não houve impacto do peso corporal na farmacocinética da rilpivirina em doentes pediátricos no Estudo C213 (33 a 93 kg), semelhante ao que se observou nos adultos. A farmacocinética da rilpivirina em doentes pediátricos < 12 anos está a ser investigada.

As exposições de emtricitabina e tenofovir alafenamida administrados com elvitegravir + cobicistate atingidas em 24 doentes pediátricos com 12 a < 18 anos foram semelhantes às exposições atingidas em adultos sem terapêutica prévia (Tabela 6).

Tabela 6: Farmacocinética da emtricitabina e tenofovir alafenamida em adolescentes e adultos sem terapêutica prévia com antirretrovirais

| | Adolescentes | | | Adultos | | |
|------------------------------|---------------------------------------|------------------|------------------|---------------------------------------|------------------|------------------|
| | Emtricitabina + tenofovir alafenamida | | | Emtricitabina + tenofovir alafenamida | | |
| | 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) | 2265,0 (22,5) | 121,7 (46,2) | 14,6 (20,0) | 2056,3 (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 alafenamida; TFV = tenofovir, N/A = não aplicável

Os dados são apresentados sob a forma de média (%CV).

a n = 24 adolescentes (GS-US-292-0106); n = 19 adultos (GS-US-292-0102).

b n = 23 adolescentes (GS-US-292-0106), análise PK populacional.

c n = 539 (TAF) ou 841 (TFV) adultos (GS-US-292-0111 e GS-US-292-0104, análise PK populacional).

Compromisso renal

Não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de tenofovir alafenamida ou tenofovir entre indivíduos saudáveis e doentes com compromisso renal grave (CrCl estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min) num estudo de fase I com tenofovir alafenamida. Num estudo de fase I separado com emtricitabina apenas, a exposição sistémica média da emtricitabina foi mais elevada em doentes com compromisso renal grave (CrCl estimada < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) do que em indivíduos com função renal normal (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). A segurança de emtricitabina + tenofovir alafenamida não foi estabelecida em doentes com compromisso renal grave (CrCl estimada ≥ 15 ml/min e < 30 ml/min).

As exposições à emtricitabina e tenofovir nos 12 doentes com doença renal terminal (CrCl estimada < 15 ml/min) sujeitos a hemodiálise crónica que receberam emtricitabina + tenofovir alafenamida em associação com elvitegravir + cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (E/C/F/TAF) no estudo GS-US-292-1825 foram significativamente mais elevadas do que as observadas nos doentes com função renal normal. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de tenofovir alafenamida nos doentes com doença renal terminal sujeitos a hemodiálise crónica comparativamente com a dos doentes com função renal normal. Não foram identificadas questões de segurança adicionais nos doentes com doença renal terminal sujeitos a

hemodiálise crónica a receber emtricitabina + tenofovir alafenamida, administrados com elvitegravir + cobicistate na forma de comprimido de associação de dose fixa (ver secção 4.8).

Não existem dados de farmacocinética sobre a emtricitabina ou o tenofovir alafenamida em doentes com doença renal terminal (CrCl estimada $< 15 \text{ ml/min}$) não sujeitos a hemodiálise crónica. A segurança de emtricitabina e tenofovir alafenamida não foi estabelecida nestes doentes.

A farmacocinética da rilpivirina não foi estudada em doentes com insuficiência renal. A eliminação renal da rilpivirina não é significativa. Em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal terminal, as concentrações plasmáticas podem ser aumentadas devido a alteração da absorção do medicamento, distribuição e/ou metabolismo secundário para disfunção renal. Como a rilpivirina apresenta uma ligação elevada às proteínas plasmáticas é pouco provável que a mesma seja removida de forma significativa por hemodiálise ou por diálise peritoneal (ver secção 4.9).

Compromisso hepático

A farmacocinética da emtricitabina não foi estudada em doentes com graus variáveis de insuficiência hepática; contudo, a emtricitabina não é significativamente metabolizada pelas enzimas hepáticas, portanto o impacto do compromisso hepático deve ser limitado.

O cloridrato de rilpivirina é principalmente metabolizado e eliminado pelo fígado. Num estudo que comparou 8 doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) com 8 controlos correspondentes e 8 doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) com 8 controlos correspondentes, a exposição à dose múltipla de rilpivirina foi 47% mais elevada nos doentes com compromisso hepático ligeiro e 5% mais elevada nos doentes com compromisso renal moderado. No entanto, não se pode excluir que a exposição à rilpivirina farmacologicamente ativa, não ligada, esteja significativamente aumentada com o compromisso moderado. A rilpivirina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.2).

Não se observaram alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir alafenamida ou do seu metabolito tenofovir em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso hepático grave, as concentrações plasmáticas totais de tenofovir alafenamida e tenofovir são inferiores às observadas em indivíduos com função hepática normal. Quando corrigido o efeito da ligação às proteínas, as concentrações plasmáticas de tenofovir alafenamida não ligado (livre) são semelhantes no compromisso hepático grave e na função hepática normal.

Coinfeção com o vírus da hepatite B e/ou hepatite C

A farmacocinética da emtricitabina, rilpivirina e do tenofovir alafenamida não foram completamente avaliadas em doentes coinfetados pelo vírus da hepatite B e/ou C.

Gravidez e pós-parto

Após a administração de 25 mg de rilpivirina, uma vez por dia, como parte integrante de um regime antirretroviral, a exposição total de rilpivirina foi inferior durante a gravidez (semelhante no 2.º e 3.º trimestres), em comparação com o pós-parto. A diminuição na fração livre não ligada (ou seja, ativa) da exposição de rilpivirina durante a gravidez, em comparação com o pós-parto, foi menos pronunciada do que para a exposição total de rilpivirina.

Em mulheres a tomar 25 mg de rilpivirina, uma vez por dia, durante o 2.º trimestre de gravidez, os valores médios intra-individuais relativamente aos valores de C_{\max} , AUC_{24h} e C_{\min} da rilpivirina total foram 21%, 29% e 35% inferiores, em comparação com o pós-parto, respetivamente; durante o 3.º trimestre de gravidez, os valores de C_{\max} , AUC_{24h} e C_{\min} foram 20%, 31% e 42% inferiores, em comparação com o pós-parto, respetivamente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos com a emtricitabina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento

Os dados não clínicos com o cloridrato de rilpivirina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, disposição medicamentosa, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. A toxicidade hepática associada à indução da enzima hepática foi observada nos roedores. Foram notados efeitos do tipo colestase nos cães.

Estudos de carcinogenicidade com rilpivirina em ratinhos e ratos revelaram um potencial tumorigénico específico para estas espécies, mas são vistos como não tendo relevância para os humanos.

Os estudos não clínicos de tenofovir alafenamida no rato e no cão revelaram que o osso e o rim são os órgãos alvo primários de toxicidade. A toxicidade óssea foi observada como redução da densidade mineral óssea no rato e no cão, com exposições de tenofovir pelo menos quatro vezes superiores às que são esperadas após a administração de Odefsey. Observou-se a presença de uma infiltração mínima de histiocitos no olho em cães com exposições de tenofovir alafenamida e de tenofovir aproximadamente 4 e 17 vezes superiores, respectivamente, às que são esperadas após a administração de Odefsey.

O tenofovir alafenamida não foi mutagénico nem clastogénico em estudos convencionais de genotoxicidade.

Apenas foram realizados estudos de carcinogenicidade e um estudo peri/pós-natal no rato com o tenofovir disoproxil fumarato, uma vez que a exposição de tenofovir é menor no rato e no ratinho após a administração de tenofovir alafenamida, em comparação com o tenofovir disoproxil fumarato. Não se demonstraram riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não demonstraram alterações nos parâmetros de acasalamento, fertilidade, gravidez ou nos parâmetros fetais. No entanto, o tenofovir disoproxil fumarato reduziu o índice de viabilidade e o peso das crias num estudo de toxicidade peri/pós-natal com doses tóxicas maternas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Croscarmelose sódica
Lactose (como mono-hidrato)
Esterato de magnésio
Celulose microcristalina
Polissorbato 20
Povidona

Revestimento por película

Macrogol
Álcool polivinílico
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com uma cápsula de fecho de polipropileno de rosca contínua, resistente à abertura por crianças, revestido com um revestimento de folha de alumínio com ativação por indução, contendo 30 comprimidos revestidos por película. Cada frasco contém exsicante de sílica gel e um tampão de poliéster.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película e embalagens contendo 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de junho de 2016
Data da última renovação: 14 de janeiro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

ROTULAGEM DO FRASCO E DA EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de emtricitabina, cloridrato de rilpivirina equivalente a 25 mg de rilpivirina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

3 LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose (como mono-hidrato), consulte o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. **Manter o frasco bem fechado.**

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1112/001 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1112/002 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Odefsey [Apenas no acondicionamento secundário]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído. [Apenas no acondicionamento secundário]

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC {número}
SN {número}
NN {número}
[Apenas no acondicionamento secundário]

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg comprimidos revestidos por película emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Odefsey e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Odefsey
3. Como tomar Odefsey
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Odefsey
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Odefsey e para que é utilizado

Odefsey é um medicamento antiviral utilizado para o tratamento da infecção pelo **Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)**. É um comprimido único que contém uma combinação de três substâncias ativas: **emtricitabina, rilpivirina e tenofovir alafenamida**. Cada uma destas substâncias ativas funciona interferindo com uma enzima chamada “transcriptase reversa”, que é essencial para a multiplicação do vírus VIH-1.

Odefsey diminui a quantidade de VIH no seu corpo. Isto irá melhorar o seu sistema imunológico e diminuir o risco de desenvolvimento de doenças ligadas à infecção pelo VIH.

Odefsey é utilizado em adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais, com um peso de, pelo menos, 35 kg.

2. O que precisa de saber antes de tomar Odefsey

Não tome Odefsey

- **Se tem alergia à emtricitabina, à rilpivirina, ao tenofovir alafenamida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).**
- **Se estiver atualmente a tomar qualquer um destes medicamentos:**
 - **carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoína** (utilizados para tratar a epilepsia e evitar convulsões)
 - **rifabutina, rifampicina e rifapentina** (utilizados para tratar algumas infecções causadas por bactérias, como a tuberculose)
 - **omeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol e esomeprazol** (utilizados para evitar e tratar úlceras gástricas (estômago), azia e refluxo de ácido)
 - **dexametasona** (medicamento corticosteroide utilizado para tratar inflamação e suprimir o sistema imunológico) quando tomado oralmente ou por injeção (exceto como tratamento de dose única)

- **produtos que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*)** (um produto à base de plantas para tratar a depressão e ansiedade)

→ Se estas situações se aplicarem a si, **não tome Odefsey e informe imediatamente o seu médico.**

Advertências e precauções

Tem necessariamente de permanecer sob vigilância do seu médico enquanto estiver a tomar Odefsey. Este medicamento não é uma cura para a infecção pelo VIH. Enquanto tomar Odefsey, pode desenvolver na mesma infecções ou outras doenças associadas com a infecção pelo VIH.

Fale com o seu médico antes de tomar Odefsey:

- **Se tem problemas no fígado ou antecedentes de doença do fígado, incluindo hepatite.** Os doentes com doença no fígado, incluindo hepatite B ou C crónica, que estejam a ser tratados com medicamentos antirretrovirais, apresentam um risco superior de sofrerem complicações graves e potencialmente fatais ao nível do fígado. Se tem hepatite B, o seu médico irá considerar cuidadosamente o melhor tratamento para si.
- **Se tem infecção pelo vírus da hepatite B.** Os problemas do fígado podem piorar depois de parar de tomar Odefsey. É importante que não pare de tomar Odefsey sem falar antes com o seu médico: ver secção 3, *Não pare de tomar Odefsey*.
- Se estiver a tomar quaisquer medicamentos que possam causar um batimento cardíaco irregular potencialmente fatal (*Torsades de Pointes*).
- **Se teve doença renal ou se as análises revelaram problemas nos seus rins.** O seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue para monitorizar o funcionamento dos seus rins no início e durante o tratamento com Odefsey.

Enquanto estiver a tomar Odefsey

Assim que começar a tomar Odefsey, fique atento a:

- **Sinais de inflamação ou infecção**
- **Dores nas articulações, rigidez ou problemas nos ossos**

→ **Se observar quaisquer destes sintomas, informe o seu médico imediatamente.** Para obter mais informações, consulte a secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*.

Existe a possibilidade de vir a ter problemas nos rins se tomar Odefsey durante um longo período de tempo (ver *Advertências e precauções*).

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com 11 anos de idade ou menos ou com um peso inferior a 35 kg. A utilização de Odefsey em crianças com 11 anos ou menos ou com um peso inferior a 35 kg ainda não foi estudada.

Outros medicamentos e Odefsey

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Odefsey pode interferir com outros medicamentos. Como resultado, as quantidades de Odefsey ou dos outros medicamentos no seu sangue podem ser afetadas. Isto pode fazer com que os seus medicamentos parem de funcionar apropriadamente ou piorar quaisquer efeitos indesejáveis. Em alguns casos, o seu médico pode precisar de ajustar a sua dose ou verificar os níveis dos medicamentos no seu sangue.

Medicamentos que nunca podem ser tomados com Odefsey:

- **carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoína** (utilizados para tratar a epilepsia e evitar convulsões)
- **rifabutina, rifampicina e rifapentina** (utilizados para tratar algumas infecções causadas por bactérias, como a tuberculose)
- **omeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol e esomeprazol** (utilizados para evitar e tratar úlceras gástricas, azia e refluxo de ácido)
- **dexametasona** (medicamento corticosteroide utilizado para tratar a inflamação e suprimir o sistema imunológico) quando tomado oralmente ou por injeção (exceto como tratamento de dose única)
- **produtos que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*)** (um produto à base de plantas utilizado para tratar a depressão e ansiedade)

→ Se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos, **não tome Odefsey e informe o seu médico imediatamente.**

Outros tipos de medicamentos:

Fale com o seu médico se estiver a tomar:

- **Quaisquer medicamentos utilizados para o tratamento do VIH**
- **Quaisquer medicamentos que contenham:**
 - tenofovir alafenamida
 - tenofovir disoproxil
 - lamivudina
 - adefovir dipivoxil
- **Antibióticos utilizados para tratar infecções causadas por bactérias** contendo:
 - claritromicina
 - eritromicina

Estes medicamentos podem aumentar a quantidade de rilpivirina e tenofovir alafenamida (componentes de Odefsey) no sangue. O seu médico irá prescrever-lhe um medicamento diferente.
- **Medicamentos antifúngicos utilizados para tratar infecções fúngicas:**
 - cetoconazol
 - fluconazol
 - itraconazol
 - posaconazol
 - voriconazol

Estes medicamentos podem aumentar a quantidade de rilpivirina e tenofovir alafenamida (componentes de Odefsey) no sangue. O seu médico irá prescrever-lhe um medicamento diferente.
- **Medicamentos para úlceras gástricas, azia ou refluxo de ácido**, tais como:
 - **antiácidos** (hidróxido de alumínio/magnésio ou carbonato de cálcio)
 - **antagonistas H₂** (famotidina, cimetidina, nizatidina ou ranitidina)

Estes medicamentos podem reduzir a quantidade de rilpivirina (um componente de Odefsey) no sangue. Se estiver a tomar um destes medicamentos, o seu médico irá prescrever-lhe um medicamento diferente ou recomendar-lhe a forma e o momento de tomar esse medicamento:

- **Se estiver a tomar um antiácido**, tome-o pelo menos 2 horas antes ou pelo menos 4 horas depois de Odefsey.
- **Se estiver a tomar um antagonista H₂**, tome-o pelo menos 12 horas antes ou pelo menos 4 horas depois de Odefsey. Os antagonistas H₂ só podem ser tomados uma vez por dia, se estiver a tomar Odefsey. Os antagonistas H₂ não devem ser tomados num regime de duas vezes por dia. Fale com o seu médico sobre um regime alternativo (consulte *Como tomar Odefsey*).
- **Ciclosporina**, um medicamento utilizado para reduzir a resposta do sistema imunitário do corpo:
Este medicamento pode aumentar a quantidade de rilpivirina e tenofovir alafenamida (componentes de Odefsey) no sangue. O seu médico irá dar-lhe um medicamento diferente.
- **Metadona**, um medicamento utilizado para tratar a dependência de opiáceos, uma vez que o seu médico poderá necessitar de alterar a dose de metadona.
- **Etexilato de dabigatrano**, um medicamento utilizado para tratar doenças cardíacas, uma vez que o seu médico poderá necessitar de monitorizar os níveis deste medicamento no sangue.

→ **Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um destes medicamentos.** Não pare o seu tratamento sem contactar o seu médico.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- **Utilize um método contraceptivo eficaz** enquanto estiver a tomar Odefsey.

Se estiver grávida, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Se tomou Odefsey durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue e outros testes de diagnóstico regulares para monitorizar o desenvolvimento da sua criança. Nas crianças cujas mães tomaram inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR) durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infecção pelo VIH foi superior ao risco de sofrerem efeitos indesejáveis.

Não amamente durante o tratamento com Odefsey. Isto deve-se ao facto de algumas das substâncias ativas deste medicamento serem excretadas no leite humano.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infecção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve **falar com o seu médico o mais rapidamente possível**.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas se se sentir cansado, sonolento ou com tonturas depois de tomar este medicamento.

Odefsey contém lactose e sódio

Se foi informado pelo seu médico de que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

→ Se qualquer uma destas situações se aplicar a si, **fale com o seu médico antes de tomar Odefsey.**

3. Como tomar Odefsey

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é:

Adultos: um comprimido por dia com alimentos

Adolescentes com 12 anos ou mais de idade, que pesem, pelo menos, 35 kg: um comprimido por dia com alimentos

É importante tomar Odefsey com alimentos para obter os níveis certos de substância ativa no seu corpo. Uma bebida nutricional apenas não substitui alimentos.

Devido ao sabor amargo, recomenda-se não mastigar, esmagar ou dividir o comprimido.

Se estiver a tomar um antiácido, como o hidróxido de alumínio/magnésio ou carbonato de cálcio, tome-o pelo menos 2 horas antes ou pelo menos 4 horas depois de Odefsey.

Se estiver a tomar um antagonista H₂ como famotidina, cimetidina, nizatidina ou ranitidina, tome-o pelo menos 12 horas antes ou pelo menos 4 horas depois de Odefsey. Os antagonistas H₂ só podem ser tomados uma vez por dia, se estiver a tomar Odefsey. Os antagonistas H₂ não devem ser tomados duas vezes por dia. Fale com o seu médico sobre um regime alternativo.

Se estiver a fazer diálise, tome a sua dose diária de Odefsey após terminar a diálise.

Se tomar mais Odefsey do que deveria

Se accidentalmente tomar mais do que a dose recomendada de Odefsey, pode estar em maior risco de ter efeitos indesejáveis possíveis com este medicamento (ver secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*).

Entre imediatamente em contacto com o seu médico ou aconselhe-se junto do serviço de urgência mais próximo. Mantenha ou guarde o frasco de comprimidos consigo para que facilmente possa descrever o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Odefsey

É importante que não falhe nenhuma dose de Odefsey.

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose:

- **Caso se aperceba no período de 12 horas** após a hora em que habitualmente toma Odefsey, deve necessariamente tomar o comprimido o mais rapidamente possível. Tome sempre o comprimido com alimentos. Depois tome a sua dose seguinte como é habitual.
- **Caso se aperceba 12 horas ou mais** após a hora em que habitualmente toma Odefsey, não tome a dose que falhou. Espere e tome a dose seguinte com alimentos na hora habitual.

Se vomitar em menos de 4 horas após a toma de Odefsey, tome outro comprimido com alimentos.

Se vomitar mais de 4 horas após a toma de Odefsey, não necessita de tomar outro comprimido até ao seu próximo comprimido de acordo com o esquema habitual.

Não pare de tomar Odefsey

Não pare de tomar Odefsey sem falar antes com o seu médico: A interrupção do tratamento com Odefsey pode afetar gravemente a sua resposta a um tratamento futuro. Se o tratamento com Odefsey for interrompido por qualquer razão, fale com o seu médico antes de voltar a tomar os comprimidos de Odefsey.

Quando a quantidade de Odefsey começar a diminuir, obtenha mais junto do seu médico ou farmacêutico. É muito importante que o faça porque a quantidade de vírus pode começar a aumentar se o medicamento for interrompido, mesmo por um curto período de tempo. A doença pode então tornar-se mais difícil de tratar.

Se tiver infecção por VIH e hepatite B, é particularmente importante não parar o tratamento com Odefsey sem previamente consultar o seu médico. Pode necessitar de análises ao sangue durante vários meses após interrupção do tratamento. Em alguns doentes com doença hepática (do fígado) avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento não é recomendada, uma vez que pode levar a um agravamento da sua hepatite, que pode ser potencialmente fatal.

→ **Informe imediatamente o seu médico** se surgirem quaisquer sintomas novos ou pouco habituais após parar o tratamento, particularmente sintomas que associaria à sua hepatite B.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis possíveis: informe o seu médico imediatamente

- **Quaisquer sinais de inflamação ou infecção.** Em alguns doentes com infecção pelo VIH avançada (SIDA) e antecedentes de infecções oportunistas (infecções que ocorrem em pessoas com um sistema imunológico fraco), podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação de infecções prévias logo após iniciar o tratamento do VIH. Pensa-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria na resposta imunológica do corpo, permitindo que o corpo lute contra infecções que podem estar presentes sem sintomas óbvios.
- Também podem ocorrer **doenças autoimunes**, quando o sistema imunitário ataca os tecidos saudáveis do corpo, após tomar medicamentos para a sua infecção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses depois do início do tratamento. Esteja atento a quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas, como:
 - fraqueza muscular
 - fraqueza que começa nas mãos e nos pés e que progride para o tronco
 - palpitações, tremores ou hiperatividade.

→ **Se observar estes ou quaisquer outros sintomas de inflamação ou infecção, informe o seu médico imediatamente.**

Efeitos indesejáveis muito frequentes

(podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- dificuldade em adormecer (*insónia*)
- dores de cabeça
- tonturas
- sensação de mal-estar geral (*náuseas*)

As análises podem ainda revelar:

- Níveis aumentados de colesterol e/ou amilase pancreática (uma enzima digestiva) no sangue
- níveis aumentados de enzimas hepáticas no sangue

Efeitos indesejáveis frequentes

(podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- redução do apetite
- depressão
- sonhos anormais
- perturbações do sono
- humor depressivo
- sonolência
- cansaço
- dores no estômago ou desconforto
- má disposição (*vómitos*)
- sentir-se inchado
- boca seca
- gases (*flatulência*)
- diarreia
- erupção na pele

As análises podem ainda revelar:

- baixa contagem de glóbulos brancos (uma contagem reduzida de glóbulos brancos pode deixá-lo mais suscetível a infecção)
- contagem baixa de plaquetas (um tipo de célula sanguínea envolvida na coagulação do sangue)
- redução da hemoglobina no sangue
- aumento dos ácidos gordos (*triglicéridos*), bilirrubina ou lipase no sangue

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

(podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- sinais ou sintomas de inflamação ou infecção
- baixa contagem de glóbulos vermelhos (*anemia*)
- reações cutâneas graves incluindo erupções acompanhadas por febre, inchaço e problemas de fígado
- problemas digestivos que podem resultar em desconforto após as refeições
- inchaço da face, lábios, língua ou garganta (*angioedema*)
- comichão (*prurido*)
- urticária
- dor nas articulações (*artralgia*)

→ Se qualquer um dos efeitos indesejáveis se agravar informe o seu médico.

Outros efeitos indesejáveis que podem ser observados durante o tratamento do VIH

A frequência dos efeitos indesejáveis seguintes é desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

- **Problemas nos ossos.** Alguns doentes tratados com associações de medicamentos antirretrovirais tais como Odefsey, podem desenvolver uma doença óssea chamada *osteonecrose* (morte do tecido ósseo causada pela perda da irrigação de sangue no osso). Tomar este tipo de medicamentos durante um período prolongado, tomar corticosteroides, consumir bebidas alcoólicas, ter um sistema imunológico muito fraco e ter excesso de peso, podem ser alguns dos muitos fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são:
 - rigidez das articulações

- dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro)
- dificuldade em se movimentar

→ Se observar qualquer um destes sintomas, informe o seu médico.

Durante a terapêutica para o VIH pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas ocorrências estão parcialmente relacionadas com a melhoria do estado de saúde e do estilo de vida e, por vezes, no caso dos lípidos no sangue, com os próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para despistar estas alterações.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Odefsey

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após {EXP}. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Odefsey

As substâncias ativas são a emtricitabina, a rilpivirina e o tenofovir alafenamida. Cada comprimido de Odefsey contém 200 mg de emtricitabina, cloridrato de rilpivirina equivalente a 25 mg de rilpivirina e tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

Os outros componentes são

Núcleo do comprimido:

Croscarmelose sódica, lactose (como mono-hidrato), estearato de magnésio, celulose microcristalina, polissorbato 20, povidona.

Revestimento por película:

Macrogol, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro preto (E172).

Qual o aspeto de Odefsey e conteúdo da embalagem

Odefsey é um comprimido revestido por película, de cor cinzenta, em forma de cápsula, gravado num lado com “GSI” e no outro lado com “255”. Odefsey apresenta-se em embalagens contendo 1 frasco de 30 comprimidos e em embalagens com 3 frascos, cada um dos quais contendo 30 comprimidos. Cada frasco contém um exsicante de sílica gel que deve ser mantido dentro do frasco para ajudar a proteger os seus comprimidos. O exsicante de sílica gel está contido numa saqueta ou recipiente separado e não deve ser engolido.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>