

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de emtricitabina, rilpivirina hidrocloreuro equivalente a 25 mg de rilpivirina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 189,8 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, de color gris, en forma de cápsula, de dimensiones 15 mm x 7 mm, marcados en una de las caras del comprimido con “GSI” y en la otra cara del comprimido con “255”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Odefsey está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), tenofovir o emtricitabina y con una carga viral de ARN del VIH-1 ≤ 100.000 copias/ml (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

Adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con un peso de al menos 35 kg
Un comprimido que se debe tomar una vez al día con alimentos (ver sección 5.2).

Si el paciente omite una dosis de Odefsey en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Odefsey lo antes posible con alimentos y continuar la pauta habitual de administración. Si el paciente omite una dosis de Odefsey durante más de 12 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 4 horas después de tomar Odefsey, debe tomar otro comprimido con alimentos. Si el paciente vomita más de 4 horas después de tomar Odefsey, no necesita tomar otra dosis de Odefsey hasta la próxima dosis habitual programada.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en adultos o en adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con un aclaramiento de creatinina estimado (ClCr) ≥ 30 ml/min. Odefsey se debe suspender en los pacientes cuyo ClCr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento (ver sección 5.2).

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica; aunque en general Odefsey se debe evitar, se puede utilizar con precaución en estos pacientes si se considera que los posibles beneficios superan a los posibles riesgos (ver las secciones 4.4 y 5.2). En los días de hemodiálisis, Odefsey se debe administrar cuando esta haya finalizado.

Odefsey se debe evitar en pacientes con ClCr estimado ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min, o < 15 ml/min que no reciben hemodiálisis crónica, ya que no se ha establecido la seguridad de Odefsey en estas poblaciones.

No se dispone de datos que permitan hacer recomendaciones sobre la dosis en menores de 18 años con nefropatía terminal.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Odefsey en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Odefsey se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado Odefsey en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), por tanto, no se recomienda el uso de Odefsey en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Odefsey en niños menores de 12 años de edad o que pesen < 35 kg. No se dispone de datos.

Embarazo

Durante el embarazo se observaron exposiciones inferiores de rilpivirina (uno de los componentes de Odefsey), por lo que se debe realizar un seguimiento estrecho de la carga viral. De forma alternativa, se puede considerar cambiar a otra pauta de tratamiento antirretroviral (ver las secciones 4.4, 4.6, 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Odefsey se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos (ver sección 5.2). El comprimido recubierto con película no se debe masticar, machacar ni partir.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Odefsey no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que puedan causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido a la inducción enzimática del citocromo P450 [CYP]3A o al aumento del pH gástrico), lo que puede dar como resultado la pérdida del efecto terapéutico de Odefsey (ver sección 4.5), entre ellos:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- rifabutina, rifampicina, rifapentina
- omeprazol, esomeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- dexametasona (dosis por vía oral o parenteral), excepto como tratamiento de dosis única
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

A pesar de que se ha comprobado que una supresión viral eficaz con tratamiento antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Fracaso virológico y aparición de resistencias

No hay datos suficientes para justificar el uso en pacientes con fracaso previo con ITINN. La realización de pruebas de resistencia y/o los antecedentes de resistencias deben guiar el uso de Odefsey (ver sección 5.1).

En el análisis combinado de eficacia de los dos estudios clínicos de fase III en adultos (C209 [ECHO] y C215 [THRIVE]) durante 96 semanas, los pacientes tratados con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + rilpivirina con una carga viral basal de ARN del VIH-1 > 100.000 copias/ml tuvieron un mayor riesgo de fracaso virológico (17,6 % con rilpivirina *frente a* 7,6 % con efavirenz) en comparación con los pacientes con una carga viral basal de ARN del VIH ≤ 100.000 copias/ml (5,9 % con rilpivirina *frente a* 2,4 % con efavirenz). La tasa de fracaso virológico en los pacientes tratados con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + rilpivirina en la semana 48 y la semana 96 fue del 9,5 % y el 11,5 %, respectivamente, y del 4,2 % y el 5,1 % en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato + efavirenz. La diferencia en la tasa de nuevos fracasos virológicos desde la semana 48 a la semana 96 entre los grupos de rilpivirina y efavirenz no fue estadísticamente significativa. Los pacientes con una carga viral basal de ARN del VIH-1 > 100.000 copias/ml que presentaron fracaso virológico mostraron una mayor tasa de resistencia emergente al tratamiento para los ITINN. Más pacientes que habían fracasado virológicamente con rilpivirina que los que habían fracasado virológicamente con efavirenz desarrollaron resistencia asociada a lamivudina/emtricitabina (ver sección 5.1).

Los hallazgos en los adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) en el estudio C213 estuvieron generalmente en consonancia con estos datos (para más detalles, ver sección 5.1).

Sólo los adolescentes más propensos a tener un buen cumplimiento de la terapia antirretroviral deben ser tratados con rilpivirina, ya que un cumplimiento subóptimo puede conducir al desarrollo de resistencias y a la pérdida de opciones de tratamiento en el futuro.

Enfermedades cardiovasculares

A dosis supraterapéuticas (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día), se ha asociado a rilpivirina con la prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma (ECG) (ver las secciones 4.5 y 4.9). Rilpivirina a la dosis recomendada de 25 mg una vez al día no está asociada a un efecto clínicamente relevante sobre el QTc. Odefsey se debe utilizar con precaución cuando se administre de forma concomitante con medicamentos con un riesgo conocido de Torsade de Pointes.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Odefsey en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC).

Tenofovir alafenamida es activo frente al virus de la hepatitis B (VHB). La interrupción del tratamiento con Odefsey en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede estar asociada con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con Odefsey hay que realizar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Odefsey en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluida hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia mayor de alteraciones de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben monitorizar de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios pueden estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

Los análogos de nucleósidos o nucleótidos pueden afectar a la función mitocondrial en grados variables, lo cual es más pronunciado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o posparto a análogos de nucleósidos; predominantemente esto ha afectado al tratamiento con pautas de tratamiento que contienen zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactacidemia, hiperlipasemia). Estas reacciones son a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si dichos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben tener en cuenta para cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleósidos o nucleótidos que presente hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, particularmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos

ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir varios meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban Odefsey pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida (ver sección 5.3).

Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica

En general, Odefsey se debe evitar pero se puede utilizar con precaución en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que reciben hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos (ver sección 4.2). En un estudio de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat en un comprimido de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) en adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica, la eficacia se mantuvo durante 48 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente superior a la obtenida en pacientes con función renal normal. Aunque no se identificaron problemas de seguridad nuevos, las consecuencias del aumento de la exposición a emtricitabina continúan siendo inciertas (ver las secciones 4.8 y 5.2).

Embarazo

Se observaron exposiciones inferiores de rilpivirina cuando se administró 25 mg una vez al día de rilpivirina durante el embarazo. En los estudios de fase III (C209 y C215), una exposición inferior de rilpivirina, similar a la observada durante el embarazo, se ha asociado con un aumento del riesgo de fracaso virológico; por lo que se debe realizar un seguimiento estrecho de la carga viral (ver las secciones 4.6, 5.1 y 5.2). De forma alternativa, se puede considerar cambiar a otra pauta de tratamiento antirretroviral.

Administración concomitante de otros medicamentos

Algunos medicamentos no se deben administrar de forma concomitante con Odefsey (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Odefsey no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 4.5)

Odefsey no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, lamivudina, tenofovir disoproxil o adefovir dipivoxil (ver sección 4.5)

Excipientes

Odefsey contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Odefsey está indicado para su uso como pauta completa para el tratamiento de la infección por VIH-1 y no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales. Por lo tanto, no se facilita información sobre interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Emtricitabina

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicas e *in vitro* han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

Rilpivirina

Rilpivirina se metaboliza principalmente a través de CYP3A. Los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden, por tanto, afectar al aclaramiento de rilpivirina (ver sección 5.2). Rilpivirina inhibe la glicoproteína P (P-gp) *in vitro* (la concentración inhibitoria del 50 % [CI₅₀] es 9,2 µM). En un estudio clínico, rilpivirina no afectó significativamente a la farmacocinética de la digoxina. Además, en un estudio clínico de interacciones medicamentosas con tenofovir alafenamida, que es más sensible a la inhibición intestinal de la P-gp, rilpivirina no afectó a las exposiciones de tenofovir alafenamida cuando se administraron simultáneamente, indicando que rilpivirina no es un inhibidor de la P-gp *in vivo*.

Rilpivirina es un inhibidor *in vitro* del transportador MATE-2K, con una CI₅₀ de < 2,7 nM. Las implicaciones clínicas de este hallazgo se desconocen en la actualidad.

Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida se transporta por la P-gp y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan a la actividad de la P-gp y BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida (ver Tabla 1). Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej., rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede redundar en una pérdida del efecto terapéutico de Odefsey y la aparición de resistencias. Se prevé que la administración concomitante de Odefsey con otros medicamentos que inhiben la actividad de la P-gp y de la BCRP (p. ej., ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. A partir de los datos procedentes de un estudio *in vitro*, no se espera que la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumente la exposición sistémica a tenofovir *in vivo*.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vitro*. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor ni un inductor de CYP3A *in vivo*.

Tenofovir alafenamida es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y de OATP1B3 *in vitro*. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo se puede ver afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

Uso concomitante contraindicado

Se ha observado que la administración concomitante de Odefsey y medicamentos que inducen CYP3A disminuye las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, lo que potencialmente podría conducir a la pérdida de respuesta virológica a Odefsey (ver sección 4.3) y a la posible resistencia a rilpivirina y los ITINN.

Se ha observado que la administración concomitante de Odefsey e inhibidores de la bomba de protones disminuye las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido al aumento del pH gástrico), lo que potencialmente podría conducir a la pérdida de respuesta virológica a Odefsey (ver sección 4.3) y a la posible resistencia a rilpivirina y los ITINN.

Uso concomitante para el cual se recomienda precaución

Inhibidores de las enzimas CYP

Se ha observado que la administración concomitante de Odefsey y medicamentos que inhiben la actividad de la enzima CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.

Medicamentos que producen prolongación de QT

Odefsey se debe utilizar con precaución cuando se administra junto con un medicamento asociado a un riesgo conocido de Torsade de Pointes (ver sección 4.4)

Otras interacciones

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana *in vitro*. No se sabe si emtricitabina o tenofovir alafenamida son inhibidores de otras enzimas UGT. Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico *in vitro*.

Las interacciones entre Odefsey o sus componentes individuales y los medicamentos administrados de forma concomitante se enumeran a continuación en la Tabla 1 (el aumento está indicado como “↑”, la disminución, como “↓”, la ausencia de cambios, como “↔”).

Tabla 1: Interacciones entre Odefsey o sus componentes individuales y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , y C _{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
ANTIINFECCIOSOS		
Antifúngicos		
Ketoconazol (400 mg una vez al día)/Rilpivirina ¹	Ketoconazol: AUC: ↓ 24 % C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↑ 49 % C _{min} : ↑ 76 % C _{max} : ↑ 30 % Inhibición de CYP3A <i>Previsto:</i> Tenofovir alafenamida: AUC: ↑	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max} , y C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
	<p>C_{max}: ↑ Inhibición de la P-gp</p> <p>Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. Se prevé que la administración concomitante de ketoconazol aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida (inhibición de la P-gp).</p>	
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. Se prevé que la administración concomitante de estos antifúngicos aumente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inhibición de la P-gp).	No se recomienda la administración concomitante.
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 % Inducción de CYP3A</p> <p><i>Previsto:</i> Tenofovir alafenamida: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Inducción de la P-gp</p> <p>Interacción no estudiada con tenofovir alafenamida. Es probable que la administración concomitante cause disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).</p>	La administración concomitante está contraindicada.
Rifapentina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. Es probable que la administración concomitante cause disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).	La administración concomitante está contraindicada.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , y C _{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
día)/Tenofovir alafenamida	C _{max} : ↑ 3 %	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg una vez al día)/Rilpivirina ²	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Metabolito de 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>	No es necesario ajustar la dosis.
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg una vez al día) ³ / Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir alafenamida (200 mg/25 mg/25 mg una vez al día)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Metabolito de 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>	No es necesario ajustar la dosis.
Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/Rilpivirina (25 mg una vez al día)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21 %</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔</p>	No es necesario ajustar la dosis.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , y C _{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
	C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Simeprevir (150 mg una vez al día)/Rilpivirina	Simeprevir: AUC: ↑ 6 % C _{min} : ↓ 4 % C _{max} : ↑ 10 % Rilpivirina: AUC: ↑ 12 % C _{min} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 4 %	No es necesario ajustar la dosis.
ANTIÉPILEPTICOS		
Carbamazepina: Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. La administración concomitante puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).	La administración concomitante está contraindicada.
GLUCOCORTICOIDES		
Dexametasona (sistémica, excepto para uso en dosis única)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. Se esperan disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina dependientes de la dosis (Inducción de CYP3A).	La administración concomitante está contraindicada.
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol (20 mg una vez al día)/Rilpivirina ¹	Omeprazol: AUC: ↓ 14 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 14 % Rilpivirina: AUC: ↓ 40 % C _{min} : ↓ 33 % C _{max} : ↓ 40 % Menor absorción, aumento del pH gástrico	La administración concomitante está contraindicada.
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dexlansoprazol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. Se esperan disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (disminución de la absorción, aumento del pH gástrico).	La administración concomitante está contraindicada.
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. La administración concomitante puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inducción de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inducción de la P-gp).	La administración concomitante está contraindicada.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , y C _{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H₂		
Famotidina (40 mg dosis única tomada 12 horas antes de rilpivirina)/Rilpivirina ¹	Rilpivirina: AUC: ↓ 9 % C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Sólo se deben utilizar los antagonistas de los receptores H ₂ que puedan administrarse una vez al día. Se debe utilizar una estricta pauta de dosificación, con ingesta de los antagonistas de los receptores H ₂ al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de Odefsey.
Famotidina (40 mg dosis única tomada 2 horas antes de rilpivirina)/Rilpivirina ¹	Rilpivirina: AUC: ↓ 76 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85 % Menor absorción, aumento del pH gástrico	
Famotidina (40 mg dosis única tomada 4 horas después de rilpivirina)/Rilpivirina ¹	Rilpivirina: AUC: ↑ 13 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21 %	
Cimetidina Nizatidina Ranitidina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. La administración concomitante puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (disminución de la absorción, aumento del pH gástrico).	
ANTIÁCIDOS		
Antiácidos (por ejemplo, hidróxido de aluminio o magnesio, carbonato de calcio)	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. La administración concomitante puede causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (disminución de la absorción, aumento del pH gástrico).	Los antiácidos sólo se deben administrar o bien al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de Odefsey.
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Etinilestradiol (0,035 mg una vez al día)/Rilpivirina	Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 %	No es necesario ajustar la dosis.
Noretindrona (1 mg una vez al día)/Rilpivirina	Noretindrona: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *basado en controles históricos	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{max} , y C _{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día)/Etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida (200/25 mg una vez al día)	<p>Norelgestromina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Etinilestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	No es necesario ajustar la dosis.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona (60-100 mg una vez al día, dosis individualizada)/Rilpivirina	<p>R(-) metadona: AUC: ↓ 16 % C_{min}: ↓ 22 % C_{max}: ↓ 14 %</p> <p>S(+) metadona: AUC: ↓ 16 % C_{min}: ↓ 21 % C_{max}: ↓ 13 %</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* *basado en controles históricos</p>	<p>No se requieren ajustes de dosis.</p> <p>Se recomienda realizar una monitorización clínica ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento con metadona en algunos pacientes.</p>
ANALGÉSICOS		
Paracetamol (500 mg dosis única)/Rilpivirina ¹	<p>Paracetamol: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 26 % C_{max}: ↔</p>	No es necesario ajustar la dosis.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina/Rilpivirina	<p>Digoxina: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p>	No es necesario ajustar la dosis.
ANTICOAGULANTES		
Dabigatrán etexilato	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. No se puede excluir un riesgo de aumentos de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán (inhibición intestinal de la P-gp).	La administración concomitante debe utilizarse con precaución.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C_{max} , y C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Odefsey
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. Se prevé que la administración concomitante de ciclosporina aumente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (inhibición de CYP3A) y tenofovir alafenamida (inhibición de la P-gp).	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIDIABÉTICOS		
Metformina (850 mg dosis única)/Rilpivirina	Metformina: AUC: ↔ C_{min} : N/A C_{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis.
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA		
Atorvastatina (40 mg una vez al día)/Rilpivirina ¹	Atorvastatina: AUC: ↔ C_{min} : ↓ 15 % C_{max} : ↑ 35 % Rilpivirina: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↓ 9 %	No es necesario ajustar la dosis.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (FDE-5)		
Sildenafil (50 mg dosis única)/Rilpivirina ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C_{min} : N/A C_{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Vardenafilo Tadalafilo	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Odefsey. Son medicamentos pertenecientes a la misma clase por lo que se podrían predecir interacciones similares.	No es necesario ajustar la dosis.
HIPNÓTICOS/SEDANTES		
Midazolam (2,5 mg por vía oral, dosis única)/Tenofovir alafenamida	Midazolam: AUC: ↑ 12 % C_{min} : N/A C_{max} : ↑ 2 %	No es necesario ajustar la dosis.
Midazolam (1 mg por vía intravenosa, dosis única)/Tenofovir alafenamida	Midazolam: AUC: ↑ 8 % C_{min} : N/A C_{max} : ↓ 1 %	

N/A = no aplicable

- Este estudio de interacciones ha sido realizado con una dosis superior a la dosis recomendada de rilpivirina hidrocloreuro para evaluar el efecto máximo sobre el medicamento administrado de forma concomitante. La recomendación de administración es aplicable a la dosis recomendada de rilpivirina de 25 mg una vez al día.
- Estudio realizado con el comprimido de combinación de dosis fija de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxilo fumarato.
- Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

Estudios realizados con otros medicamentos

Basándonos en los estudios de interacciones medicamentosas realizados con los componentes de Odefsey, no se esperan interacciones clínicamente significativas cuando Odefsey se combina con los siguientes medicamentos: buprenorfina, naloxona y norbuprenorfina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

El uso de Odefsey se debe acompañar del empleo de métodos anticonceptivos efectivos.

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados de Odefsey o de sus componentes en mujeres embarazadas.

Los datos (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de rilpivirina y tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas son limitados (ver las secciones 4.4, 5.1 y 5.2). Durante el embarazo se observaron exposiciones inferiores de rilpivirina; por lo que se debe realizar un seguimiento estrecho de la carga viral. Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción con los componentes de Odefsey (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Odefsey durante el embarazo.

Lactancia

Emtricitabina se excreta en la leche materna. Se desconoce si rilpivirina o tenofovir alafenamida se excretan en la leche materna. En estudios en animales se ha observado que tenofovir se excreta en la leche.

No hay datos suficientes sobre los efectos de todos los componentes de Odefsey en recién nacidos/lactantes, por lo tanto Odefsey no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no den el pecho a sus hijos bajo ningún concepto.

Fertilidad

No hay datos en humanos disponibles sobre el efecto de Odefsey en la fertilidad. Los estudios realizados en animales no indican efectos dañinos de emtricitabina, rilpivirina hidrocloreto o tenofovir alafenamida sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe informar a los pacientes de que se han notificado casos de fatiga, mareos y somnolencia durante el tratamiento con los componentes de Odefsey (ver sección 4.8). Esto se debe tener en cuenta a la hora de evaluar la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los estudios clínicos de pacientes sin tratamiento previo y que tomaron emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat fueron náuseas (11 %), diarrea (7 %) y cefalea (6 %). Y en pacientes sin tratamiento previo, que recibieron rilpivirina hidrocloreuro en combinación con emtricitabina + tenofovir disoproxilo fumarato, las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron náuseas (9%), mareos (8%), sueños anormales (8%), cefalea (6%), diarrea (5%) e insomnio (5%).

No se identificaron nuevas reacciones adversas hasta la semana 96 en 2 estudios clínicos de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron desde emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxilo fumarato (FTC/RPV/TDF) a Odefsey (estudio GS-US-366-1216) o desde efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (EFV/FTC/TDF) a Odefsey (estudio GS-US-366-1160).

Tabla resumen de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase II y III en los que 2.396 pacientes recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida administrado con elvitegravir + cobicistat como un comprimido de combinación de dosis fija, datos obtenidos de 686 pacientes que recibieron rilpivirina 25 mg una vez al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en los estudios controlados TMC278-C209 y TMC278-C215, 754 pacientes que recibieron Odefsey en los estudios GS-US-366-1216 y GS-US-366-1160, y la experiencia posterior a la comercialización.

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y la mayor frecuencia observada. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Frecuentes:	Disminución del recuento de leucocitos ¹ , disminución de la hemoglobina ¹ , disminución del recuento de plaquetas ¹
Poco frecuentes:	anemia ²
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Poco frecuentes:	síndrome de reconstitución inmunitaria ¹
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Muy frecuentes:	aumento del colesterol total (en ayunas) ¹ , aumento del colesterol LDL (en ayunas) ¹
Frecuentes:	disminución del apetito ¹ , aumento de triglicéridos (en ayunas) ¹
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Muy frecuentes:	insomnio ¹
Frecuentes:	depresión ¹ , sueños anormales ^{1,3} , trastornos del sueño ¹ , humor deprimido ¹
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes:	cefalea ^{1,3} , mareo ^{1,3}
Frecuentes:	somnolencia ¹
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	náuseas ^{1,3} , aumento de la amilasa pancreática ¹
Frecuentes:	dolor abdominal ^{1,3} , vómitos ^{1,3} , aumento de la lipasa ¹ , malestar abdominal ¹ , sequedad de boca ¹ , flatulencia ³ , diarrea ³
Poco frecuentes:	dispepsia ³
<i>Trastornos hepato biliares</i>	
Muy frecuentes:	aumento de transaminasas (AST y/o ALT) ¹
Frecuentes:	aumento de la bilirrubina ¹

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes:	erupción cutánea ^{1,3}
Poco frecuentes:	reacciones cutáneas graves con síntomas sistémicos ⁴ , angioedema ^{5,6} , prurito ³ , urticaria ⁶
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Poco frecuentes:	artralgia ³
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	fatiga ^{1,3}

- 1 Reacciones adversas identificadas a partir de estudios clínicos con rilpivirina.
- 2 Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de fase III de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat o en estudios de fase III con Odefsey, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.
- 3 Reacciones adversas identificadas a partir de estudios clínicos de productos que contienen emtricitabina + tenofovir alafenamida.
- 4 Reacción adversa identificada mediante la vigilancia poscomercialización para emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxilo fumarato.
- 5 Reacción adversa identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos con emtricitabina.
- 6 Reacción adversa identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos con tenofovir alafenamida.

Resultados anómalos de laboratorio

Cambios en la creatinina sérica en pautas que contienen rilpivirina

Los datos combinados de los estudios de fase III TMC278-C209 y TMC278-C215 con pacientes sin tratamiento previo también demuestran que la creatinina sérica aumentó y la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) disminuyó durante 96 semanas de tratamiento con rilpivirina. La mayor parte de este aumento de la creatinina y la disminución de la TFGe se produjo durante las primeras cuatro semanas de tratamiento. A lo largo de 96 semanas de tratamiento con rilpivirina se observaron unos cambios medios de 0,1 mg/dl (intervalo: -0,3 mg/dl a 0,6 mg/dl) para la creatinina y -13,3 ml/min/1,73 m² (intervalo: -63,7 ml/min/1,73 m² a 40,1 ml/min/1,73 m²) para la TFGe. En los pacientes que entraron en los estudios con insuficiencia renal leve o moderada, el aumento de la creatinina sérica observado fue similar a lo observado en pacientes con función renal normal. Estos aumentos no reflejan un cambio en la tasa real de filtración glomerular (TFG).

Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos

En estudios en pacientes sin tratamiento previo, que recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida (FTC + TAF) o emtricitabina + tenofovir disoproxilo fumarato (FTC + TDF), ambos administrados con elvitegravir + cobicistat como comprimidos de combinación de dosis fija, se observaron aumentos con respecto al valor basal en ambos grupos de tratamiento para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en los pacientes que recibieron FTC + TAF en comparación con los pacientes que recibieron FTC + TDF ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol LDL directo y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en la semana 144 en el cociente colesterol total/colesterol HDL fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en pacientes que recibieron FTC + TAF y de 0,1 (-0,4; 0,6) en pacientes que recibieron FTC + TDF ($p = 0,006$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

El cambio de una pauta basada en TDF a Odefsey puede provocar ligeros aumentos en los parámetros lipídicos. En un estudio de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron desde FTC/RPV/TDF a Odefsey (estudio GS-US-366-1216), se observaron aumentos desde el inicio en los valores en ayunas del colesterol total, colesterol LDL directo, colesterol HDL y triglicéridos en el brazo de Odefsey, y no se observaron cambios clínicamente significativos desde el inicio en la mediana de los valores en ayunas para el cociente colesterol total/colesterol HDL en ambos grupos de tratamiento, en la semana 96. En un estudio con pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron desde EFV/FTC/TDF a Odefsey (estudio GS-US-366-1160), se observaron reducciones desde el inicio en los valores en ayunas del colesterol total y colesterol HDL en el grupo de Odefsey; no se observaron cambios clínicamente significativos desde el inicio en la mediana de los valores en ayunas para el

cociente colesterol total/colesterol HDL, colesterol LDL directo o triglicéridos en ambos grupos de tratamiento en la semana 96.

Cortisol

En los estudios de fase III TMC278-C209 y TMC278-C215 combinados de pacientes sin tratamiento previo, en la semana 96, hubo una media del cambio global con respecto al valor basal de cortisol de -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l en el grupo de rilpivirina y de -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l en el grupo de efavirenz. En la semana 96, el cambio medio con respecto al valor basal en la concentración de cortisol estimulado por ACTH fue menor en el grupo de rilpivirina (+18,4 ± 8,36 nmol/l) que en el grupo de efavirenz (+54,1 ± 7,24 nmol/l). Los valores medios para el grupo de rilpivirina tanto para el cortisol basal como el estimulado por ACTH en la semana 96, se mantuvieron dentro del intervalo normal. Estos cambios en los parámetros de seguridad suprarrenal no fueron clínicamente relevantes. No hubo signos ni síntomas clínicos que sugirieran insuficiencia suprarrenal o disfunción gonadal en adultos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune). No obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos eventos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves con síntomas sistémicos durante la experiencia poscomercialización de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato, incluidas erupciones acompañadas por fiebre, ampollas, conjuntivitis, angioedema, elevaciones en las pruebas de la función hepática y/o eosinofilia.

Población pediátrica

La seguridad de emtricitabina + tenofovir alafenamida se evaluó a lo largo de 48 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0106) en el que 50 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 12 a < 18 años de edad que nunca habían recibido tratamiento recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. En este estudio, el perfil de seguridad en pacientes adolescentes fue similar al de los adultos (ver sección 5.1).

La evaluación de la seguridad de rilpivirina se basó en los datos a 48 semanas, de un estudio abierto de un solo grupo (TMC278-C213) en 36 pacientes pediátricos de 12 a < 18 años y con un peso mínimo de 32 kg. Ningún paciente interrumpió la toma de rilpivirina debido a reacciones adversas. No se identificaron nuevas reacciones adversas en comparación a las observadas en adultos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. Las reacciones adversas (todos los grados) muy frecuentes fueron cefalea, depresión, somnolencia y náuseas. No se informó de ningún resultado anómalo de laboratorio de grado 3-4 para AST/ALT o reacciones adversas de grado 3-4 de aumento de transaminasas (ver sección 5.1).

Otras poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad de emtricitabina + tenofovir alafenamida se evaluó a lo largo de 144 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112) en el que 248 pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento previo (n = 6), o bien eran pacientes virológicamente suprimidos (n = 242), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [TFGe_{CG}]: 30-69 ml/min) recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal (ver sección 5.1).

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida se evaluó durante 48 semanas en un estudio clínico abierto, de un solo brazo (GS-US-292-1825) en el que 55 pacientes infectados por VIH-1, virológicamente suprimidos y con nefropatía terminal (TFGe_{CG} < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (ver sección 5.2).

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

La seguridad de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) se evaluó en 72 pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249), hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de una pauta antirretroviral (que incluía TDF en 69 de 72 pacientes) a E/C/F/TAF. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

En pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B o C que recibieron rilpivirina, la incidencia de elevación de enzimas hepáticas fue mayor que en los pacientes que recibieron rilpivirina y que no estaban coinfectados. La exposición farmacocinética de rilpivirina en pacientes coinfectados fue comparable a la de pacientes sin coinfección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 4.8), y administrar el tratamiento de apoyo si fuera necesario, incluyendo la observación de la situación clínica del paciente y la monitorización de las constantes vitales y ECG (intervalo QT).

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con Odefsey. Hasta el 30 % de la dosis de emtricitabina puede eliminarse por hemodiálisis. Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54 %. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir se pueden eliminar con diálisis peritoneal. Puesto que rilpivirina presenta una elevada unión a proteínas, es improbable que la diálisis dé como resultado una eliminación significativa del principio activo.

La administración de carbón activado puede también utilizarse para ayudar a eliminar la rilpivirina hidrocloreuro que aún no se ha absorbido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH y combinaciones, código ATC: J05AR19

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Emtricitabina es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN) y un análogo de 2'-desoxicitidina. Emtricitabina es fosforilada por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato. Emtricitabina trifosfato inhibe competitivamente la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1, lo que da como resultado la terminación de la cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN). Emtricitabina muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB.

Rilpivirina es un ITINN del VIH-1 del grupo de las diarilpirimidinas. La actividad de rilpivirina está mediada por la inhibición no competitiva de la TI del VIH-1. Rilpivirina no inhibe las polimerasas del ADN celulares humanas α , β , ni la polimerasa del ADN mitocondrial γ .

Tenofovir alafenamida es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos (ITIANt) y un profármaco de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato). Debido a su mayor estabilidad plasmática y activación intracelular mediante hidrólisis por la cathepsina A, tenofovir alafenamida es más eficaz que tenofovir disoproxilo fumarato a la hora de concentrar tenofovir en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) (incluidos linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos. Tenofovir intracelular se fosforila a continuación al metabolito activo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la TI del VIH, lo que da como resultado la terminación de la cadena de ADN. Tenofovir muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB.

Actividad antiviral *in vitro*

Las combinaciones de emtricitabina, rilpivirina y tenofovir alafenamida no fueron antagónicas y mostraron efectos sinérgicos en estudios de actividad antiviral combinada en cultivo celular.

La actividad antiviral de emtricitabina frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, en la línea celular MAGI-CCR5 y en PBMC. Los valores de la concentración eficaz al 50 % (CE₅₀) para emtricitabina oscilaron entre 0,0013 y 0,64 μ M.

Emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a los subtipos del VIH-1 A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE₅₀ de 0,007 a 0,075 μ M) y presentó actividad frente al VIH-2 (con valores de CE₅₀ de 0,007 a 1,5 μ M).

Rilpivirina mostró actividad frente a cepas de laboratorio del VIH-1 de tipo salvaje en una línea de linfocitos T infectados de forma aguda, con un valor mediano de la CE₅₀ para VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirina demostró también actividad antiviral frente a un amplio panel de aislados primarios del grupo M de VIH-1 (subtipo A, B, C, D, F, G, H) con valores de CE₅₀ que varían desde 0,07 hasta 1,01 nM (0,03 a 0,37 ng/ml), aislados primarios del grupo O con valores de CE₅₀ que varían desde 2,88 hasta 8,45 nM (de 1,06 a 3,10 ng/ml), y mostró actividad limitada *in vitro* contra el VIH-2 con valores de CE₅₀ que varían desde 2.510 hasta 10.830 nM (de 920 a 3.970 ng/ml).

La actividad antiviral de tenofovir alafenamida frente a aislados clínicos y de laboratorio del subtipo B del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, PBMC, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos T CD4+. Los valores de la CE₅₀ de tenofovir alafenamida oscilaron entre 2,0 y 14,7 nM. Tenofovir alafenamida mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a todos los

grupos del VIH-1 (M, N, O), incluyendo los subtipos A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE₅₀ de 0,10 a 12,0 nM) y mostró actividad frente al VIH-2 (con valores de CE₅₀ de 0,91 a 2,63 nM).

Resistencia

Considerando todos los datos *in vitro* disponibles y los datos generados en pacientes sin tratamiento previo, las siguientes mutaciones asociadas a resistencia en la TI del VIH-1, cuando se encuentran presentes en la situación basal, pueden afectar a la actividad de Odefsey: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L y la combinación de L100I y K103N.

No se puede excluir un impacto negativo por mutaciones de ITINN distintas a las enumeradas anteriormente (por ejemplo, mutaciones K103N o L100I como mutaciones únicas), ya que esto no se estudió *in vivo* en un número suficiente de pacientes.

Al igual que con otros medicamentos antirretrovirales, la realización de pruebas de resistencia y/o los antecedentes de resistencias deben guiar el uso de Odefsey (ver sección 4.4).

In vitro

La sensibilidad reducida a emtricitabina se asocia con mutaciones M184V/I en la TI del VIH-1.

Se seleccionaron cepas resistentes a rilpivirina en cultivo celular a partir de VIH-1 de tipo salvaje de diferentes orígenes y subtipos, así como VIH-1 resistentes a ITINN. Las sustituciones de aminoácidos más frecuentemente observadas que surgieron fueron: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C y M230I.

Los aislados del VIH-1 con sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida expresaron una mutación K65R en la TI del VIH-1. Además, se ha observado de forma transitoria una mutación K70E en la TI del VIH-1.

Pacientes adultos sin tratamiento previo

En la semana 144, en un análisis combinado de pacientes sin tratamiento previo antirretroviral tratados con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (E/C/F/TAF) en los estudios de fase III GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111, se observó el desarrollo de una o más mutaciones asociadas a resistencia primaria en aislados de VIH-1 en 12 de 866 (1,4 %) pacientes tratados con E/C/F/TAF. Entre estos 12 aislados de VIH-1, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I (n = 11) y K65R/N (n = 2) en la TI y T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) y N155H (n = 2) en la integrasa.

En la semana 96, en un análisis combinado de pacientes que habían recibido tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (FTC/TDF) + rilpivirina hidrocloreuro en los estudios clínicos de fase III TMC278-C209 y TMC278-C215, en aislados de VIH-1 de 43 pacientes había una sustitución de aminoácidos asociada con resistencia a ITINN (n = 39) o ITIAN (n = 41). Las mutaciones asociadas a resistencia a ITINN que se desarrollaron más frecuentemente fueron: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y y F227C. La presencia de V90I y V189I en el momento basal no afectó a la respuesta. El cincuenta y dos por ciento de aislados de VIH-1 con resistencia emergente en el grupo de rilpivirina desarrollaron mutaciones concomitantes relacionadas con ITINN e ITIAN, las más frecuentes E138K y M184V. Las mutaciones asociadas con la resistencia a ITIAN que se desarrollaron en 3 o más cultivos aislados de pacientes fueron: K65R, K70E, M184V/I y K219E.

Hasta la semana 96, menos pacientes en el grupo de rilpivirina con carga viral basal ≤ 100.000 copias/ml tuvieron sustituciones asociadas a resistencia emergente y/o resistencia fenotípica a rilpivirina (7/288) que los pacientes con carga viral basal > 100.000 copias/ml (30/262).

En pacientes virológicamente suprimidos

Se identificó un paciente con resistencia de reciente aparición (M184M/I) en un estudio clínico de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron desde una pauta que contenía emtricitabina + tenofovir disoproxilo fumarato a E/C/F/TAF en un comprimido de combinación de dosis fija (CDF) (GS-US-292-0109, n = 959).

Hasta la semana 96, en los pacientes que cambiaron a Odefsey desde emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxilo fumarato (FTC/RPV/TDF) o efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (EFV/FTC/TDF) (estudios GS-US-366-1216 y GS-US-366-1160; n = 754), no se detectaron mutaciones asociadas a resistencia aparecidas durante el tratamiento.

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

En un estudio clínico en pacientes coinfectados por el VIH virológicamente suprimidos y hepatitis B crónica, que recibieron E/C/F/TAF durante 48 semanas (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacientes cumplieron las condiciones para un análisis de resistencia. En estos 2 pacientes, no se identificaron en el VIH-1 o el VHB sustituciones de aminoácidos asociadas a resistencia a alguno de los componentes de E/C/F/TAF.

Resistencia cruzada

Los virus resistentes a emtricitabina con la sustitución M184V/I mostraron resistencia cruzada con lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir y zidovudina.

En un panel de 67 cepas de laboratorio de VIH-1 recombinantes con una mutación asociada a resistencia en posiciones de la TI asociadas con resistencia a ITINN, las únicas mutaciones individuales asociadas a resistencia asociadas con una pérdida de sensibilidad a rilpivirina fueron K101P y Y181V/I. La sustitución K103N sola no dio lugar a una susceptibilidad reducida a rilpivirina, pero la combinación de K103N y L100I dio lugar a una sensibilidad 7 veces menor a rilpivirina. En otro estudio, la sustitución Y188L dio lugar a una reducción de la sensibilidad a rilpivirina de 9 veces para los aislados clínicos y de 6 veces para los mutantes de sitio dirigido.

En los pacientes que recibieron rilpivirina hidrocloreuro en combinación con FTC/TDF en estudios de fase III (datos combinados de TMC278-C209 y TMC278-C215), la mayoría de aislados de VIH-1 con resistencia fenotípica emergente a rilpivirina tenía resistencia cruzada a al menos otro ITINN (28/31).

La sustitución K65R y también K70E redundan en una sensibilidad reducida a abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina y tenofovir, pero conserva la sensibilidad a zidovudina.

Datos clínicos

La eficacia clínica de Odefsey se estableció a partir de estudios realizados con emtricitabina + tenofovir alafenamida administrada con elvitegravir + cobicistat como comprimido de CDF de E/C/F/TAF, a partir de estudios realizados con rilpivirina administrada con FTC/TDF como componentes individuales o como un comprimido de CDF de FTC/RPV/TDF, y a partir de estudios realizados con Odefsey.

Pautas de tratamiento que contienen emtricitabina + tenofovir alafenamida

Pacientes adultos sin tratamiento previo y virológicamente suprimidos, infectados por VIH-1

En el estudio GS-US-292-0104 y el estudio GS-US-292-0111, los pacientes recibieron E/C/F/TAF (n = 866) o bien elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (E/C/F/TDF) (n = 867) una vez al día, ambos administrados como comprimidos de CDF.

La media de edad fue de 36 años (rango 18-76), el 85 % eran hombres, el 57 % blancos, el 25 % negros y el 10 % asiáticos. La media del ARN del VIH-1 plasmático basal fue de 4,5 log₁₀ copias/ml (rango 1,3-7,0) y el 23 % de los pacientes tenía cargas virales basales de > 100.000 copias/ml. La

media del recuento basal de células CD4+ fue de 427 células/mm³ (rango 0-1.360) y el 13 % tenía cifras de células CD4+ < 200 células/mm³.

En los estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111, E/C/F/TAF demostró superioridad estadística en cuanto a la consecución de un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml al compararlo con E/C/F/TDF en la semana 144. La diferencia en porcentaje fue de 4,2 % (IC del 95 %: 0,6 % a 7,8 %). Los resultados combinados de los tratamientos a las 48 y a las 144 semanas se muestran en la Tabla 3.

En el estudio GS-US-292-0109, se evaluaron la eficacia y la seguridad de cambiar desde EFV/FTC/TDF, FTC/TDF más atazanavir (potenciado con cobicistat o con ritonavir) o comprimido de CDF de E/C/F/TDF a E/C/F/TAF en un estudio abierto aleatorizado de adultos infectados por el VIH-1 virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) (n = 959 cambiaron a E/C/F/TAF, n = 477 permanecieron con la pauta basal). Los pacientes tenían una media de edad de 41 años (rango 21-77), el 89 % eran hombres, el 67 % blancos y el 19 % negros. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 697 células/mm³ (rango 79-1.951).

En el estudio GS-US-292-0109, el cambio desde una pauta basada en tenofovir disoproxil fumarato a E/C/F/TAF fue superior a la hora de mantener un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml en comparación con permanecer con la pauta basal. Los resultados combinados de los tratamientos a las 48 semanas se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultados virológicos de los estudios GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 en la semana 48 y la semana 144^a, y GS-US-292-0109 en la semana 48^a

	Pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento, en los estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111 ^b				Adultos virológicamente suprimidos en el estudio 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)	Pauta basal (n = 477)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	92 %	90 %	84 %	80 %	97 %	93 %
Diferencia entre tratamientos	2,0 % (IC del 95 %: -0,7 % a 4,7 %)		4,2 % (IC del 95 %: 0,6 % a 7,8 %)		4,1 % (IC del 95 %: 1,6 % a 6,7 %, p < 0,001 ^c)	
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml^d	4 %	4 %	5 %	4 %	1 %	1 %
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48 o 144	4 %	6 %	11 %	16 %	2 %	6 %
Interrumpieron la medicación del estudio debido a AA o muerte ^e	1 %	2 %	1 %	3 %	1 %	1 %
Interrumpieron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml ^f	2 %	4 %	9 %	11 %	1 %	4 %
Datos ausentes (missing data) durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	1 %	< 1 %	1 %	1 %	0 %	< 1 %
ARN del VIH-1 < 20 copias/ml	84 %	84 %	81 %	76 %		
Diferencia entre tratamientos	0,4 % (IC del 95 %: -3,0 % a 3,8 %)		5,4 % (IC del 95 %: 1,5 % a 9,2 %)			

	Pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento, en los estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111 ^b				Adultos virológicamente suprimidos en el estudio 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)	Pauta basal (n = 477)
Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml con la pauta de tratamiento previo^d						
EFV/FTC/TDF					96 %	90 %
FTC/TDF más refuerzo con atazanavir					97 %	92 %
E/C/F/TDF					98 %	97 %

- a La ventana de la semana 48 fue entre los días 294 y 377 (ambos inclusive); la ventana de la semana 144 fue entre los días 966 y 1.049 (ambos inclusive).
- b En ambos estudios se estratificó a los pacientes según su ARN del VIH-1 basal (≤ 100.000 copias/ml, > 100.000 copias/ml a ≤ 400.000 copias/ml o > 400.000 copias/ml), según el recuento de células CD4+ (< 50 células/ μ l, $50-199$ células/ μ l o ≥ 200 células/ μ l) y según la región (EE. UU. o fuera de EE. UU.)
- c El valor de p para la prueba de superioridad que comparaba los porcentajes de éxito virológico fue el de la prueba de CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) estratificada según la pauta de tratamiento previo (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF más refuerzo con atazanavir o E/C/F/TDF).
- d Incluye a pacientes que tenían ≥ 50 copias/ml en la ventana de la semana 48 o 144, pacientes que interrumpieron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, pacientes que interrumpieron por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥ 50 copias/ml.
- e Incluye a pacientes que interrumpieron debido a un AA o muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.
- f Incluye a pacientes que interrumpieron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

En los estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111, la tasa de eficacia virológica fue similar entre los subgrupos de pacientes (edad, sexo, raza, ARN del VIH-1 basal, o recuento de células CD4+ basal).

El aumento medio con respecto al valor basal en el recuento de células CD4+ fue 230 células/mm³ en los pacientes tratados con E/C/F/TAF y 211 células/mm³ en los pacientes tratados con E/C/F/TDF ($p = 0,024$) en la semana 48 y 326 células/mm³ en los pacientes tratados con E/C/F/TAF y 305 células/mm³ en los pacientes tratados con E/C/F/TDF ($p = 0,06$) en la semana 144.

Pautas de tratamiento que contienen rilpivirina

Pacientes adultos sin tratamiento previo, infectados por VIH-1

La eficacia de rilpivirina se basa en el análisis de datos de 96 semanas a partir de dos estudios aleatorizados, controlados, doble ciego, en pacientes sin tratamiento previo (TMC278-C209 y subconjunto de emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato en TMC278-C215).

En el análisis combinado de 1096 pacientes del TMC278-C209 y TMC278-C215 que recibieron una pauta anterior (PA) de FTC/TDF, las características demográficas y basales fueron equilibradas entre los grupos de rilpivirina y efavirenz (EFV). La mediana de edad fue de 36 años, el 78 % eran varones y el 62 % blancos y el 24 % negros/afroamericanos. La mediana del ARN del VIH-1 plasmático fue de 5,0 log₁₀ copias/ml y la mediana del recuento de células CD4+ fue de 255 células/mm³.

La respuesta global y un análisis de subgrupos de la respuesta virológica (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) tanto a las 48 semanas como a las 96 semanas, y el fracaso virológico desde la carga viral basal (datos combinados de los dos estudios clínicos de fase III, TMC278-C209 y TMC278-C215, para pacientes que recibieron la PA de FTC/TDF) se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado de los estudios TMC278-C209 y TMC278-C215 (datos agrupados de los pacientes que recibieron rilpivirina hidrocloreuro o efavirenz en combinación con FTC/TDF) en la semana 48 (primario) y la 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	
Respuesta global (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml (TLOVR ^a)) ^b	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
Por carga viral basal (copias/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)
Sin respuesta				
Fracaso virológico (todos los pacientes)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^c	5,1 % (28/546) ^d
Por carga viral basal (copias/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)
Muerte	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Interrupción debido a acontecimiento adverso (AA)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Interrupción por motivos distintos de un AA ^e	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirina

a ITT TLOVR = Intención de tratar, tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica.

b La diferencia en la tasa de respuesta en la semana 48 es del 1 % (intervalo de confianza del 95 %, -3 % a 6 %) usando una aproximación normal.

c Hubo 17 nuevos fracasos virológicos entre el análisis primario de la semana 48 y la semana 96 (6 pacientes con carga viral basal ≤ 100.000 copias/ml y 11 pacientes con carga viral basal > 100.000 copias/ml). También hubo reclasificaciones en el análisis primario de la semana 48 siendo la más frecuente la reclasificación de fracaso virológico a abandonaron por motivos distintos de un AA.

d Hubo 10 nuevos fracasos virológicos entre el análisis primario de la semana 48 y la semana 96 (3 pacientes con carga viral basal ≤ 100.000 copias/ml y 7 pacientes con carga viral basal > 100.000 copias/ml). También hubo reclasificaciones en el análisis primario de la semana 48 siendo la reclasificación más frecuente de fracaso virológico a abandonaron por motivos distintos de un AA.

e p. ej., pérdida para el seguimiento, falta de cumplimiento, retiraron el consentimiento.

FTC/TDF + rilpivirina hidrocloreuro fue no inferior a la hora de lograr un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml comparado con FTC/TDF + efavirenz.

Pauta de tratamiento con Odefsey

Pacientes adultos virológicamente suprimidos infectados por VIH-1

En el estudio GS-US-366-1216 se evaluó la eficacia y seguridad del cambio desde FTC/RPV/TDF a Odefsey en un estudio aleatorizado, doble ciego, con pacientes adultos infectados por VIH-1 virológicamente suprimidos. Los pacientes tenían una edad media de 45 años (rango 23–72), el 90% eran varones, el 75% eran blancos, y el 19% eran negros. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 709 células/mm³ (rango 104–2.527).

En el estudio GS-US-366-1160 se evaluó la eficacia y la seguridad del cambio desde EFV/FTC/TDF a Odefsey en un estudio aleatorizado, doble ciego, con pacientes adultos infectados por VIH-1 virológicamente suprimidos. Los pacientes tenían una edad media de 48 años (rango 19–76), el 87% eran varones, el 67% eran blancos, y el 27% eran negros. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 700 células/mm³ (rango 140–1.862).

En la tabla 5 se presentan los resultados del tratamiento de los estudios GS-US-366-1216 y GS-US-366-1160.

Tabla 5: Resultados virológicos de los estudios GS-US-366-1216 y GS-US-366-1160 en las semanas 48^a y 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 del VIH-1 < 50 copias/ml	94%	94%	89%	88%	90%	92%	85%	85%
Diferencia de tratamiento	-0,3% (IC del 95%: -4,2% a 3,7%)		0,7% (IC del 95%: -4,3% a 5,8%)		-2,0% (IC del 95%: -5,9% a 1,8%)		0% (IC del 95%: -4,8% a 4,8%)	
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml^d	1%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48 o la semana 96	6%	6%	10%	11%	9%	7%	14%	14%
Interrupción de la medicación del estudio debido a AA o muerte y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml	2%	1%	2%	3%	3%	1%	4%	3%
Interrupción de la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml ^e	4%	4%	8%	8%	5%	5%	10%	11%
Datos ausentes (missing data) durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	< 1%	1%	1%	0	1%	1%	< 1%	0

ODE = Odefsey

- a La ventana de la semana 48 fue entre el día 295 y el 378 (ambos incluidos).
- b La ventana de la semana 96 fue entre el día 631 y el 714 (ambos incluidos).
- c Se excluyó del análisis a un paciente que no estaba con FTC/RPV/TDF antes de la selección.
- d Incluye a pacientes que tenían ≥ 50 copias/ml en la ventana de la semana 48 o la semana 96, pacientes que interrumpieron precozmente debido a ausencia o pérdida de eficacia, pacientes que interrumpieron por motivos diferentes a la falta o pérdida de eficacia y en el momento del abandono tenían un valor viral de ≥ 50 copias/ml.
- e Incluye a pacientes que interrumpieron por motivos diferentes a un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de eficacia, p. ej., retirada del consentimiento, pérdida de seguimiento, etc.

En la semana 96 el cambio a Odefsey fue no-inferior en mantener ARN del VIH-1 < 50 copias/ml comparado con pacientes que permanecieron en FTC/RPV/TDF o en EFV/FTC/TDF en los estudios correspondientes.

En el estudio GS-US-366-1216 el cambio medio desde el inicio en el recuento de las células CD4+ en la semana 96 fue de 12 células/mm³ en pacientes que se cambiaron a Odefsey, y 16 células/mm³ en los que permanecieron en FTC/RPV/TDF. En el estudio GS-US-366-1160 el cambio medio desde el inicio en el recuento de las células CD4+ en la semana 96 fue de 12 células/mm³ en pacientes que se cambiaron a Odefsey, y 6 células/mm³ en los que permanecieron en EFV/FTC/TDF.

Pacientes adultos infectados por el VIH-1 con insuficiencia renal leve o moderada

En el estudio GS-US-292-0112, se evaluaron la eficacia y la seguridad del comprimido de CDF de E/C/F/TAF en un estudio clínico abierto de 242 pacientes infectados por el VIH-1 virológicamente suprimidos con insuficiencia renal leve o moderada (TFGeCG: 30-69 ml/min).

La media de la edad fue de 58 años (rango 24-82), con 63 pacientes (26 %) \geq 65 años. El 79 % eran hombres, el 63 % blancos, el 18 % negros y el 14 % asiáticos. El 35% de los pacientes estaban en una pauta de tratamiento que no contenía tenofovir disoproxilo fumarato. La mediana de la TFGeCG basal fue de 56 ml/min, y el 33 % de los pacientes tenía una TFGeCG de 30 a 49 ml/min. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 664 células/mm³ (rango 126-1.813).

En la semana 144, el 83,1 % (197/237 pacientes) mantuvo un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml después de cambiar a un comprimido de CDF de E/C/F/TAF.

En el estudio GS-US-292-1825, se evaluaron la eficacia y seguridad de E/C/F/TAF en un estudio clínico abierto, de un solo brazo en el que 55 adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (TFGeCG < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica durante al menos 6 meses antes de cambiar al CDF de E/C/F/TAF. Los pacientes estaban virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) durante al menos 6 meses antes del cambio.

La media de la edad fue de 48 años (rango 23-64). El 76% eran hombres, el 82% negros y el 18% blancos. El 15% de los pacientes se identificaron como hispanos/latinos. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 545 células/mm³ (rango 205-1473). En la semana 48, el 81,8% (45/55 pacientes) seguían con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml tras cambiar a E/C/F/TAF. No hubo cambios clínicamente significativos en los resultados de laboratorio de los lípidos en los pacientes en ayunas que cambiaron de tratamiento.

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

En el estudio abierto GS-US-292-1249 se evaluaron la eficacia y la seguridad de E/C/F/TAF en pacientes adultos coinfectados por el VIH-1 y hepatitis B crónica. Sesenta y nueve de los 72 pacientes recibieron una terapia antirretroviral previa que contenía TDF. Al comienzo del tratamiento con E/C/F/TAF, los 72 pacientes presentaron supresión del VIH (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) durante al menos 6 meses, con o sin supresión del ADN del VHB, y tenían la función hepática compensada. La media de edad era de 50 años (rango 28-67), el 92% de los pacientes eran varones, el 69% eran blancos, el 18%, negros y el 10%, asiáticos. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 636 células/mm³ (rango 263-1.498). El 86% de los pacientes (62/72) presentaron supresión del VHB (ADN del VHB < 29 UI/ml) y el 42% (30/72) fueron HBeAg positivo en el momento basal.

De los pacientes que eran HBeAg positivo en el momento basal, 1/30 (3,3%) presentó seroconversión a anti-HBe en la semana 48. De los pacientes que eran HBsAg positivo en el momento basal, 3/70 (4,3%) presentaron seroconversión a anti-HBs en la semana 48.

En la semana 48 el 92% de los pacientes (66/72) mantenía un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml después de cambiar a E/C/F/TAF. El cambio medio del recuento de células CD4+ en la semana 48 con respecto al momento basal fue de -2 células/mm³. El 92% de los pacientes (66/72) tenía ADN del VHB < 29 UI/ml en la semana 48, usando un método de análisis “datos ausentes = fracaso”. De los 62 pacientes con supresión del VHB en el momento basal, la supresión se mantuvo en 59 y en 3 hubo ausencia de datos. De los 10 pacientes que no presentaron supresión del VHB en el momento basal (ADN del VHB \geq 29 UI/ml), 7 pacientes lograron supresión, el ADN del VHB se mantuvo detectable en 2 pacientes y hubo ausencia de datos en 1 paciente. Se observó normalización de la alanina aminotransferasa (ALT) en el 40% (4/10) de los sujetos cuyo valor de ALT excedía del límite superior de la normalidad (LSN) en el momento basal.

Existen datos clínicos limitados sobre el uso de E/C/F/TAF en pacientes coinfectados por VIH/VHB sin tratamiento previo.

Cambios en las mediciones de la densidad mineral ósea

En los estudios realizados con pacientes adultos sin tratamiento previo, E/C/F/TAF se asoció con reducciones más bajas de la densidad mineral ósea (DMO) comparado con E/C/F/TDF a lo largo de 144 semanas de tratamiento, medida mediante análisis de absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA) de la cadera (cambio medio: -0,8 % comparado con -3,4 %, $p < 0,001$) y de la columna lumbar (cambio medio: -0,9 % comparado con -3,0 %, $p < 0,001$).

Se observaron ligeras mejorías en la DMO, 48 semanas después de cambiar a E/C/F/TAF en comparación con el mantenimiento de la pauta que contiene tenofovir disoproxil fumarato.

En los estudios con Odefsey con pacientes adultos virológicamente suprimidos se observaron aumentos en la DMO a las 96 semanas después de cambiarse a Odefsey comparado con cambios mínimos en cadera en los que permanecieron con FTC/RPV/TDF o EFV/FTC/TDF (cambio medio 1,6% para Odefsey vs -0,6% para FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,8% para Odefsey vs -0,6% para EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$) y columna vertebral (cambio medio 2,0% para Odefsey vs -0,3% para FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,7% para Odefsey vs 0,1% para EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$).

Cambios en las mediciones de la función renal

En los estudios realizados con pacientes adultos sin tratamiento previo, E/C/F/TAF se asoció con un menor impacto sobre los parámetros de seguridad renal (medidos después de 144 semanas de tratamiento por la TFGe_{CG} y el cociente proteína/creatinina [CPC] en orina, y después de 96 semanas de tratamiento por el cociente albúmina/creatinina [CAC] en orina) comparado con E/C/F/TDF. A lo largo de 144 semanas de tratamiento, ningún sujeto interrumpió el tratamiento con E/C/F/TAF debido a un acontecimiento adverso renal aparecido durante el tratamiento comparado con 12 sujetos que interrumpieron el tratamiento con E/C/F/TDF ($p < 0,001$). En estudios con pacientes adultos virológicamente suprimidos, durante 96 semanas de tratamiento hubo cambios mínimos o reducciones en la albuminuria (CAC) en los pacientes que recibieron Odefsey comparado con aumentos desde el inicio en pacientes que permanecieron con FTC/RPV/TDF o EFV/FTC/TDF. Ver también sección 4.4.

Población pediátrica

Pauta con emtricitabina + tenofovir alafenamida

En el estudio GS-US-292-0106, se evaluó la eficacia, seguridad y farmacocinética del comprimido de CDF de E/C/F/TAF en un estudio abierto de 50 adolescentes infectados por el VIH-1, sin tratamiento previo. Los pacientes tenían una media de edad de 15 años (rango 12-17), el 56 % eran mujeres, el 12 % asiáticos y el 88 % negros. En el momento basal, la mediana del ARN del VIH-1 plasmático fue de 4,7 log₁₀ copias/ml, la mediana del recuento de células CD4+ fue de 456 células/mm³ (rango de 95 a 1.110) y la mediana de CD4+% fue del 23 % (rango 7-45). En conjunto, el 22 % tenía un ARN del VIH-1 plasmático basal > 100.000 copias/ml.

A las 48 semanas, el 92 % (46/50) alcanzaron un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml, de forma similar a las tasas de respuesta en los estudios con adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo. No se detectaron resistencias emergentes a E/C/F/TAF hasta la semana 48.

Pauta que contiene rilpivirina

En el estudio TMC278-C213, un estudio abierto de un solo brazo en fase II en pacientes pediátricos infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo, de 12 a < 18 años de edad y con un peso mínimo de 32 kg, se evaluó la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de 25 mg de rilpivirina una vez al día en combinación con una PA seleccionada por el investigador que contenía dos ITIAN. La mediana de la duración de la exposición de los pacientes fue de 63,5 semanas.

Treinta y seis pacientes tenían una mediana de edad de 14,5 años y el 55,6 % eran mujeres, el 88,9 % negros y el 11,1 % asiáticos. La mediana del ARN del VIH-1 plasmático basal fue de 4,8 log₁₀ copias/ml y la mediana del recuento basal de células CD4+ fue de 414 células/mm³. La proporción de pacientes con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml en la semana 48 (TLOVR) fue 72,2 % (26/36). La combinación de ITIAN utilizada con mayor frecuencia junto con rilpivirina fue FTC/TDF (24 sujetos [66,7 %]).

La proporción de pacientes con respuesta fue mayor en los sujetos con una carga viral basal ≤ 100.000 copias/ml (78,6 %, 22/28) en comparación con aquellos con una carga viral basal > 100.000 copias/ml (50,0 %, 4/8). La proporción de fracasos virológicos fue de 22,2 % (8/36).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con Odefsey en uno o más grupos de la población pediátrica en tratamiento para la infección por el VIH-1 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Embarazo

Rilpivirina (uno de los componentes de Odefsey) en combinación con una pauta de tratamiento de base se evaluó en el estudio TMC114HIV3015 en 19 mujeres embarazadas durante el 2º y el 3º trimestre y en el posparto. Los datos farmacocinéticos demuestran que la exposición total (AUC) a rilpivirina como parte de una pauta de tratamiento antirretroviral fue aproximadamente un 30 % inferior durante el embarazo en comparación con el posparto (6-12 semanas). Por lo general, la respuesta virológica se mantuvo durante todo el estudio: de las 12 pacientes que finalizaron el estudio, 10 pacientes presentaron supresión al final del estudio; en las otras 2 pacientes se observó un aumento de la carga viral solo en el posparto, debido, al menos en 1 paciente, a una adherencia supuestamente deficiente. No se produjo ninguna transmisión maternofilial en los 10 lactantes nacidos de las madres que finalizaron el estudio y cuyo estado de VIH estaba disponible. Rilpivirina se toleró bien durante el embarazo y el posparto. No se produjeron nuevos hallazgos de seguridad en comparación con el perfil de seguridad conocido de rilpivirina en los adultos infectados por el VIH-1 (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Odefsey: Las exposiciones a emtricitabina y tenofovir alafenamida fueron bioequivalentes cuando se comparó un comprimido recubierto con película de Odefsey 200/25/25 mg con un comprimido de combinación de dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (150/150/200/10 mg) después de la administración de una dosis única a sujetos sanos ($n = 82$) en condiciones de ingesta de alimentos. Las exposiciones a rilpivirina fueron bioequivalentes cuando se comparó Odefsey 200/25/25 mg con un comprimido recubierto con película de rilpivirina (en forma de hidrocloreto) de 25 mg después de la administración de una dosis única a sujetos sanos ($n = 95$) en condiciones de ingesta de alimentos.

Emtricitabina se absorbe de forma rápida y extensa después de la administración oral con unas concentraciones plasmáticas máximas de 1 a 2 horas después de la dosis. Después de la administración oral de dosis múltiples de emtricitabina a 20 sujetos infectados por el VIH-1, el (media \pm DE) área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo durante un intervalo de dosificación de 24 horas (AUC) fue de $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. La media de la concentración plasmática valle en estado estacionario a las 24 horas de la administración de la dosis fue igual o mayor que la media del valor *in vitro* del IC_{90} para la actividad anti-VIH-1. La biodisponibilidad absoluta de emtricitabina a partir de cápsulas duras de 200 mg se estimó en el 93 %. La exposición sistémica a emtricitabina no se vio afectada cuando emtricitabina se administró con alimentos.

Después de la administración oral, la concentración plasmática máxima de rilpivirina se logra generalmente en 4 a 5 horas. La biodisponibilidad absoluta de rilpivirina se desconoce. En relación a las condiciones en ayunas, la administración de Odefsey con alimentos a sujetos adultos sanos dio lugar a un aumento de la exposición a rilpivirina (AUC) de un 13-72 %.

Tenofovir alafenamida se absorbe de forma rápida después de la administración oral, alcanzándose unas concentraciones plasmáticas máximas a los 15 a 45 minutos después de la dosis. En relación a las

condiciones en ayunas, la administración de Odefsey con alimentos a sujetos adultos sanos dio lugar a un aumento de la exposición a tenofovir alafenamida (AUC) de un 45-53 %.

Se recomienda que Odefsey se tome con alimentos.

Distribución

La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas fue < 4 % y resultó independiente de la concentración en el rango de 0,02 a 200 µg/ml.

La unión *in vitro* de rilpivirina a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 99,7 %, principalmente a la albúmina.

La unión *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas es < 0,7 % y es independiente de la concentración en el rango de 0,01-25 µg/ml. La unión *ex vivo* de tenofovir alafenamida a proteínas plasmáticas en las muestras recogidas durante los estudios clínicos fue de aproximadamente el 80 %.

Biotransformación

La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico para dar los diastereómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente el 9 % de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico para formar el 2'-O-glucuronido (aproximadamente el 4 % de la dosis). Emtricitabina no inhibió *in vitro* el metabolismo de medicamentos mediado por cualquiera de las principales isoformas CYP humanas implicadas en la biotransformación de medicamentos. Además, emtricitabina tampoco inhibió la uridina-5'-difosfoglucuroniltransferasa (UGT), enzima responsable de la glucuronidación.

Los experimentos *in vitro* indican que rilpivirina hidrocloreuro sufre principalmente metabolismo oxidativo mediado por el sistema CYP3A.

El metabolismo es la ruta de eliminación principal de tenofovir alafenamida en los seres humanos, suponiendo > 80 % de una dosis oral. Los estudios *in vitro* han mostrado que tenofovir alafenamida se metaboliza a tenofovir (metabolito principal) por medio de la catepsina A en las PBMC (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos y por medio de la carboxilesterasa-1 en los hepatocitos. *In vivo*, tenofovir alafenamida se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que se fosforila al metabolito activo tenofovir difosfato. En los estudios clínicos humanos, una dosis oral de 10 mg de tenofovir alafenamida administrado con emtricitabina, cobicistat y elvitegravir dio lugar a unas concentraciones de tenofovir difosfato más de 4 veces superiores en las PBMC y más del 90 % inferiores a las concentraciones de tenofovir en plasma en comparación con una dosis oral de 245 mg de tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) administrado con emtricitabina, cobicistat y elvitegravir.

In vitro, tenofovir alafenamida no se metaboliza por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida se metaboliza mínimamente por CYP3A4. Cuando se administra de forma concomitante con el conocido inductor moderado de CYP3A efavirenz, la exposición a tenofovir alafenamida no se ve afectada significativamente. Después de la administración de tenofovir alafenamida, la radiactividad [¹⁴C] en plasma mostró un perfil dependiente del tiempo, siendo tenofovir alafenamida la especie más abundante en las primeras horas iniciales y el ácido úrico en el periodo restante.

Eliminación

Emtricitabina se excreta fundamentalmente por el riñón y la dosis se recupera por completo en la orina (aproximadamente 86 %) y en las heces (aproximadamente 14 %). El 13% de la dosis de emtricitabina se recoge en la orina en forma de tres metabolitos. El aclaramiento sistémico de emtricitabina alcanzó un promedio de 307 ml/min. Tras la administración oral, la semivida de eliminación de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

La semivida de eliminación terminal de rilpivirina es de aproximadamente 45 horas. Tras la administración oral de una sola dosis de [¹⁴C]-rilpivirina, un promedio del 85 % y el 6,1 % de la radioactividad se recuperaron en las heces y en la orina, respectivamente. En las heces, rilpivirina sin metabolizar representó un promedio del 25 % de la dosis administrada. Solamente se detectaron cantidades mínimas de rilpivirina sin metabolizar (<1 % de la dosis) en la orina.

La excreción renal de tenofovir alafenamida intacto es una ruta menor, siendo < 1 % de la dosis eliminada por la orina. Tenofovir alafenamida se elimina principalmente después de la metabolización a tenofovir. Tenofovir se elimina del organismo por vía renal por filtración glomerular y secreción tubular activa.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad, sexo y raza

No se ha identificado ninguna diferencia farmacocinética clínicamente relevante en relación con la edad, el sexo o la raza para emtricitabina, rilpivirina o tenofovir alafenamida.

Población pediátrica

La farmacocinética de rilpivirina en pacientes pediátricos infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo de 12 a < 18 años de edad que recibieron 25 mg de rilpivirina una vez al día fue comparable a la de adultos infectados por VIH-1 sin tratamiento previo y que recibieron 25 mg de rilpivirina una vez al día. El peso corporal no afectó a la farmacocinética de rilpivirina en pacientes pediátricos en el estudio C213 (33 a 93 kg), de modo similar a lo observado en los adultos. La farmacocinética de rilpivirina en pacientes pediátricos < 12 años de edad se está investigando.

Las exposiciones a emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir + cobicistat alcanzadas en 24 pacientes pediátricos de 12 a < 18 años de edad fueron similares a las exposiciones alcanzadas en adultos sin tratamiento previo (Tabla 6).

Tabla 6: Farmacocinética de emtricitabina y tenofovir alafenamida en adolescentes y adultos sin tratamiento antirretroviral

	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)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamida; TFV = tenofovir, N/A = no aplicable

Los datos se presentan como medias (%CV).

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

b n = 23 adolescentes (GS-US-292-0106, análisis PK poblacional).

c n = 539 (TAF) u 841 (TFV) adultos (GS-US-292-0111 y GS-US-292-0104, análisis PK poblacional).

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida ni de tenofovir entre los sujetos sanos ni en los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimado \geq 15 ml/min y < 30 ml/min) en un estudio de fase I de tenofovir alafenamida. En otro estudio de fase I aparte de emtricitabina sola, la exposición sistémica media a emtricitabina fue mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimado < 30 ml/min) (33,7 μ g•h/ml) que en sujetos con función renal normal (11,8 μ g•h/ml). No se ha establecido la seguridad de emtricitabina + tenofovir alafenamida en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimado \geq 15 ml/min y < 30 ml/min).

En el estudio GS-US-292-1825, la exposición a emtricitabina y tenofovir en 12 pacientes con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica que recibieron emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) fue significativamente mayor que en pacientes con función

renal normal. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica, en comparación con los sujetos con función renal normal. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en los pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (ver sección 4.8).

No se dispone de datos farmacocinéticos de emtricitabina ni de tenofovir alafenamida en pacientes con nefropatía terminal (CICr estimado < 15 ml/min) que no reciben hemodiálisis crónica. No se ha establecido la seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en estos pacientes.

No se ha estudiado la farmacocinética de rilpivirina en pacientes con insuficiencia renal. La eliminación renal de rilpivirina es insignificante. En pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía en etapa terminal, las concentraciones plasmáticas se pueden incrementar debido a la alteración de la absorción del fármaco, la distribución y/o el metabolismo secundario a la disfunción renal. Dado que rilpivirina se une en gran medida a proteínas plasmáticas, es improbable que se elimine de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver sección 4.9).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de emtricitabina en pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática; sin embargo emtricitabina no sufre un metabolismo significativo a través de las enzimas hepáticas, por lo que la repercusión de la insuficiencia hepática debería ser escasa.

Rilpivirina hidrocloreuro se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. En un estudio comparativo de 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) con 8 controles emparejados y 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) con 8 controles emparejados, la exposición tras dosis múltiples de rilpivirina fue un 47 % mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve y un 5 % mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Sin embargo, no se puede descartar que la exposición a rilpivirina farmacológicamente activa, libre, esté significativamente aumentada en la insuficiencia moderada. Rilpivirina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 4.2).

No se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o su metabolito tenofovir en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, las concentraciones plasmáticas totales de tenofovir alafenamida y tenofovir son más bajas que las observadas en sujetos con función hepática normal. Cuando se corrigen por la unión a proteínas, las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida no unido a proteínas (libre) son similares en pacientes con insuficiencia hepática grave y en sujetos con función hepática normal.

Infección concomitante por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

No se ha evaluado por completo la farmacocinética de emtricitabina, rilpivirina y tenofovir alafenamida en los pacientes con infección concomitante por el virus de la hepatitis B y/o C.

Embarazo y posparto

Tras tomar rilpivirina 25 mg una vez al día como parte de una pauta de tratamiento antirretroviral, la exposición total de rilpivirina fue inferior durante el embarazo (similar para el 2º y el 3º trimestre) en comparación con el posparto. La disminución en la exposición a la fracción libre de rilpivirina (es decir, activa) durante el embarazo en comparación con el posparto fue menos pronunciada que para la exposición total de rilpivirina.

En las mujeres que recibieron rilpivirina 25 mg una vez al día durante el 2º trimestre del embarazo, la media de los valores intraindividuales $C_{\text{máx}}$, $AUC_{24\text{h}}$ y $C_{\text{mín}}$ correspondientes a rilpivirina total fueron un 21 %, 29 % y 35 % inferiores, respectivamente, en comparación con el posparto; durante el 3º trimestre del embarazo, los valores de $C_{\text{máx}}$, $AUC_{24\text{h}}$ y $C_{\text{mín}}$ fueron un 20 %, 31 % y 42 % inferiores, respectivamente, en comparación con el posparto.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Los datos de los estudios no clínicos de rilpivirina hidrocloreuro no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, distribución del fármaco, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Se observó en roedores toxicidad hepática asociada a la inducción de enzimas hepáticas. En perros se observaron efectos similares a colestasis.

Estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas con rilpivirina revelaron un potencial tumorigénico específico para estas especies, pero no se consideran de relevancia para los seres humanos.

Los estudios no clínicos de tenofovir alafenamida en ratas y perros mostraron los huesos y el riñón como los órganos diana primarios para la toxicidad. La toxicidad ósea se observó en forma de reducción de la densidad mineral ósea en ratas y perros a unas exposiciones a tenofovir al menos cuatro veces superiores a las esperadas después de la administración de Odefsey. Hubo una mínima infiltración de histiocitos presente en el ojo de perros a exposiciones a tenofovir alafenamida y tenofovir aproximadamente 4 y 17 veces superiores, respectivamente, a las esperadas después de la administración de Odefsey.

Tenofovir alafenamida no fue mutagénico ni clastogénico en los estudios convencionales de genotoxicidad.

Dado que existe una menor exposición a tenofovir en ratas y ratones después de la administración de tenofovir alafenamida en comparación con tenofovir disoproxilo fumarato, los estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-posnatal en ratas fueron realizados solamente con tenofovir disoproxilo fumarato. Los estudios convencionales de potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo no mostraron riesgos especiales para los seres humanos. Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad, embarazo o parámetros fetales. No obstante, tenofovir disoproxilo fumarato redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peri-posnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Croscarmelosa sódica
Lactosa (en forma de monohidrato)
Estearato magnésico
Celulosa microcristalina
Polisorbato 20
Povidona

Cubierta pelicular

Macrogol
Alcohol polivinílico
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad HDPE, con una cápsula de cierre de seguridad de polipropileno y rosca continua, a prueba de niños, recubierto con una funda de lámina de aluminio activado por inducción que contiene 30 comprimidos recubiertos con película. Cada frasco contiene un desecante de gel de sílice y un relleno de poliéster.

Este medicamento está disponible en envases de 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película y en envases de 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/junio/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes Periódicos de Seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO Y DE LA CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de emtricitabina, rilpivirina hidrocloreuro equivalente a 25 mg de rilpivirina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa (en forma de monohidrato), para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. **Mantener el frasco perfectamente cerrado.**

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Odefsey [Solo en el embalaje exterior]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único. [Solo en el embalaje exterior]

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}
[Solo en el embalaje exterior]

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Odefsey y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Odefsey
3. Cómo tomar Odefsey
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Odefsey
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Odefsey y para qué se utiliza

Odefsey es un medicamento antiviral utilizado para tratar la infección por el **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**. Es un solo comprimido que contiene una combinación de tres principios activos: **emtricitabina, rilpivirina y tenofovir alafenamida**. Cada uno de estos principios activos actúa interfiriendo con una enzima llamada «transcriptasa inversa», que es esencial para que el virus VIH-1 se multiplique.

Odefsey reduce la cantidad de VIH presente en el organismo. Esto mejora el sistema inmunitario y disminuye el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

Odefsey se utiliza en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con un peso de al menos 35 kg.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Odefsey

No tome Odefsey:

- **si es alérgico a emtricitabina, rilpivirina, tenofovir alafenamida** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- **si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:**
 - **carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína** (utilizados para tratar la epilepsia y prevenir las convulsiones)
 - **rifabutina, rifampicina y rifapentina** (utilizados para tratar algunas infecciones bacterianas como la tuberculosis)

- **omeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol** (utilizados para prevenir y tratar úlceras de estómago, ardores y enfermedad por reflujo ácido)
- **dexametasona** (un corticosteroide utilizado para tratar la inflamación y suprimir el sistema inmunitario) cuando se toma por vía oral o inyectado (excepto como tratamiento de dosis única)
- **productos que contienen hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*, una planta medicinal utilizada para la depresión y la ansiedad)

→ Si se encuentra en alguna de estas circunstancias, **no tome Odefsey y consulte a su médico inmediatamente.**

Advertencias y precauciones

Tiene que permanecer bajo supervisión de su médico mientras esté tomando Odefsey.

Mientras esté tomando este medicamento **aún puede transmitir el VIH a los demás**, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Este medicamento no es una cura para la infección por el VIH. Mientras usted esté tomando Odefsey podrá seguir padeciendo infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Odefsey:

- **Si tiene problemas hepáticos o antecedentes de enfermedad hepática, incluida hepatitis.** Los pacientes con enfermedad hepática incluida hepatitis crónica B o C, tratados con antirretrovirales, tienen un riesgo mayor de complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Si padece infección por hepatitis B, su médico considerará cuidadosamente la mejor pauta de tratamiento para usted.

Si padece infección por hepatitis B, los problemas hepáticos pueden empeorar después de interrumpir la administración de Odefsey. Es importante que no deje de tomar Odefsey sin hablar antes con su médico: ver sección 3, *No interrumpa el tratamiento con Odefsey.*

- Si está tomando cualquier medicamento que pueda causar un latido irregular del corazón (*Torsades de Pointes*) potencialmente mortal.

Mientras esté tomando Odefsey

Una vez que empiece a tomar Odefsey, esté atento a:

- **Signos de inflamación o infección**
- **Dolor articular, rigidez o problemas óseos**

→ **Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.** Para más información, ver sección 4, *Posibles efectos adversos.*

Es posible que en el futuro se puedan experimentar problemas renales si se toma Odefsey durante un periodo de tiempo prolongado.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños de 11 años de edad o menores o que pesen menos de 35 kg. No se ha estudiado todavía el uso de Odefsey en niños de 11 años de edad o menores o que pesen menos de 35 kg.

Otros medicamentos y Odefsey

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Odefsey puede interactuar con otros medicamentos. Como consecuencia, los niveles sanguíneos de Odefsey o de otros medicamentos pueden verse afectados. Esto puede impedir que sus medicamentos funcionen correctamente o empeorar sus posibles efectos adversos. En algunos casos, su médico puede tener que ajustar la dosis o comprobar sus concentraciones sanguíneas.

Medicamentos que nunca deben tomarse con Odefsey:

- **carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína** (utilizados para tratar la epilepsia y prevenir las convulsiones)
- **rifabutina, rifampicina y rifapentina** (utilizados para tratar algunas infecciones bacterianas como la tuberculosis)
- **omeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol** (utilizados para prevenir y tratar úlceras de estómago, ardores y enfermedad por reflujo ácido)
- **dexametasona** (un medicamento corticosteroide utilizado para tratar la inflamación y suprimir el sistema inmunitario) cuando se toma por vía oral o inyectado (excepto como tratamiento de dosis única)
- **productos que contienen hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*, una planta medicinal utilizada para la depresión y la ansiedad)

→ Si está tomando alguno de estos medicamentos, **no tome Odefsey y consulte a su médico inmediatamente.**

Otros tipos de medicamentos:

Consulte con su médico si está tomando:

- **Cualquier medicamento utilizado para tratar el VIH**
- **Cualquier medicamento que contenga:**
 - tenofovir alafenamida
 - tenofovir disoproxil
 - lamivudina
 - adefovir dipivoxil
- **Antibióticos utilizados para tratar las infecciones bacterianas** que contengan:
 - claritromicina
 - eritromicinaEstos medicamentos pueden aumentar la cantidad de rilpivirina y tenofovir alafenamida (componentes de Odefsey) en la sangre. Su médico le administrará un medicamento diferente.
- **Antifúngicos utilizados para tratar las infecciones por hongos:**
 - ketoconazol
 - fluconazol
 - itraconazol
 - posaconazol
 - voriconazolEstos medicamentos pueden aumentar la cantidad de rilpivirina y tenofovir alafenamida (componentes de Odefsey) en la sangre. Su médico le administrará un medicamento diferente.

- **Medicamentos para las úlceras de estómago, acidez gástrica o reflujo ácido** como:
 - **antiácidos** (hidróxido de aluminio/magnesio o carbonato cálcico)
 - **antagonistas H₂** (famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina)
 Estos medicamentos pueden disminuir los niveles de rilpivirina (un componente de Odefsey) en la sangre. Si usted está tomando uno de estos medicamentos su médico le administrará un medicamento diferente o le recomendará cómo y cuándo tomar este medicamento:
 - **Si está tomando un antiácido**, tómelo al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de Odefsey.
 - **Si está tomando un antagonista H₂**, tómelo al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de Odefsey. Los antagonistas H₂ sólo pueden tomarse una vez al día si se toma Odefsey. Los antagonistas H₂ no se deben tomar en una pauta de dos veces al día. Hable con su médico para que le indique una pauta alternativa (ver Cómo tomar Odefsey).
- **Ciclosporina**, un medicamento utilizado para reducir la actividad del sistema inmunitario del organismo:
Este medicamento puede aumentar la cantidad de rilpivirina y tenofovir alafenamida (componentes de Odefsey) en la sangre. Su médico le administrará un medicamento diferente.
- **Metadona**, un medicamento utilizado para tratar la adicción a los opiáceos, ya que su médico puede tener que cambiar su dosis de metadona.
- **Dabigatrán etexilato**, un medicamento utilizado para tratar las enfermedades cardíacas, ya que su médico puede tener que controlar las concentraciones de este medicamento en su sangre.

→ **Consulte con su médico si está tomando alguno de estos medicamentos.** No interrumpa su tratamiento sin consultar con su médico.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- **Utilice un método eficaz de contracepción** mientras esté tomando Odefsey.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento si está embarazada.

Si usted ha tomado Odefsey durante su embarazo, su médico puede solicitar análisis de sangre periódicos y otras pruebas de diagnóstico para controlar el desarrollo de su hijo. En niños cuyas madres tomaron inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

No dé el pecho a su hijo durante el tratamiento con Odefsey. Esto se debe a que algunos de los principios activos de este medicamento pasan a la leche materna. Se recomienda que no dé el pecho para evitar que transmita el virus al niño a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje máquinas si nota cansancio, tiene sueño o mareos después de tomar su medicamento.

Odefsey contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

→ Si se encuentra en alguna de estas circunstancias, **consulte a su médico antes de empezar a tomar Odefsey.**

3. Cómo tomar Odefsey

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es:

Adultos: un comprimido al día con alimentos

Adolescentes de 12 años de edad o mayores, que pesen al menos 35 kg: un comprimido al día con alimentos

No mastique, machaque ni divida el comprimido.

Si está tomando un antiácido, como hidróxido de aluminio/magnesio, o carbonato cálcico, tómelo al menos 2 horas antes o al menos 4 horas después de Odefsey.

Si está tomando un antagonista H₂ como famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina, tómelo al menos 12 horas antes o al menos 4 horas después de Odefsey. Los antagonistas H₂ sólo pueden tomarse una vez al día si está tomando Odefsey. Los antagonistas H₂ no se deben tomar dos veces al día. Hable con su médico para que le indique una pauta alternativa.

Si recibe diálisis, tome la dosis diaria de Odefsey una vez finalizada la diálisis.

Si toma más Odefsey del que debe

Si toma accidentalmente más de la dosis recomendada de Odefsey, puede correr mayor riesgo de experimentar posibles efectos adversos con este medicamento (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*).

Consulte inmediatamente a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano. Guarde o lleve consigo el frasco de comprimidos para que pueda describir fácilmente qué ha tomado.

Si olvidó tomar Odefsey

Es importante que no olvide una dosis de Odefsey.

Si olvida una dosis:

- **Si se da cuenta en las 12 horas** posteriores a la hora a la que normalmente toma Odefsey, debe tomar el comprimido tan pronto como sea posible. Tome el comprimido siempre con alimentos. Luego tome la dosis siguiente de la forma habitual.
- **Si se da cuenta 12 horas o más** después de la hora a la que normalmente toma Odefsey, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis, con alimentos, a la hora habitual.

Si vomita antes de que transcurran 4 horas tras haber tomado Odefsey, tome otro comprimido con alimentos. **Si vomita más de 4 horas después de tomar Odefsey** no necesita tomar otro comprimido hasta el siguiente comprimido programado de forma habitual.

No interrumpa el tratamiento con Odefsey

No interrumpa el tratamiento con Odefsey sin hablar antes con su médico. Interrumpir la toma de Odefsey puede afectar gravemente a su respuesta a tratamientos futuros. Si se interrumpe Odefsey por algún motivo, consulte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de Odefsey.

Cuando vea que le queda poca cantidad de Odefsey, acuda a su médico o farmacéutico para que le proporcione más. Esto es muy importante, ya que la cantidad de virus puede empezar a aumentar si el medicamento se interrumpe incluso durante un corto periodo de tiempo. Es posible que entonces la enfermedad se vuelva más difícil de tratar.

Si tiene tanto una infección por VIH como hepatitis B, es especialmente importante no suspender su tratamiento con Odefsey sin antes hablar con su médico. Puede necesitar hacerse análisis de sangre durante varios meses tras suspender el tratamiento. En algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda suspender el tratamiento ya que esto puede producir un empeoramiento de su hepatitis, situación que puede ser potencialmente mortal.

→ **Hable con su médico inmediatamente** acerca de síntomas nuevos o inusuales tras suspender su tratamiento, particularmente síntomas que asocie con la infección por el virus de la hepatitis B.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Posibles efectos adversos: informe a un médico inmediatamente

- **Cualquier signo de inflamación o infección.** En algunos pacientes con infección avanzada por el VIH (SIDA) y antecedentes de infecciones oportunistas (infecciones que ocurren en personas con un sistema inmunitario débil), se pueden producir signos y síntomas de inflamación por infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, que le permite combatir infecciones que podrían haber estado presentes sin síntomas obvios.
 - Se pueden producir también **trastornos autoinmunitarios**, en los que el sistema inmunitario ataca a los tejidos sanos del organismo, después de que empiece a tomar medicamentos para la infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento. Esté atento a cualquier síntoma de infección u otros síntomas, como:
 - debilidad muscular
 - debilidad que se inicia en las manos y los pies y se desplaza hacia el tronco
 - palpitaciones, temblor o hiperactividad
- **Si nota cualquiera de estos síntomas o cualquier síntoma de inflamación o infección, informe a su médico inmediatamente.**

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- dificultad para dormir (*insomnio*)
- dolor de cabeza
- mareo
- ganas de vomitar (*náuseas*)

Los análisis también pueden mostrar:

- aumento de los niveles de colesterol y/o amilasa pancreática (una enzima digestiva) en la sangre
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas en la sangre

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- disminución del apetito

- depresión
- sueños anormales
- trastornos del sueño
- estado de ánimo deprimido
- sensación de sueño (somnolencia)
- cansancio
- dolor de estómago o malestar
- vomitar (*vómito*)
- meteorismos
- sequedad de boca
- gases (*flatulencia*)
- diarrea
- erupción

Los análisis también pueden mostrar:

- baja cantidad de glóbulos blancos (un número de glóbulos blancos reducido puede hacerle más propenso a la infección)
- baja cantidad de plaquetas (un tipo de célula sanguínea que participa en la coagulación de la sangre)
- disminución de la hemoglobina en la sangre
- aumento de los ácidos grasos (*triglicéridos*), bilirrubina o lipasa en la sangre

Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- signos o síntomas de inflamación o infección
- baja cantidad de glóbulos rojos (*anemia*)
- reacciones cutáneas graves incluida erupción acompañada por fiebre, hinchazón y problemas hepáticos
- problemas digestivos que generan molestias después de las comidas
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (*angioedema*)
- picazón (*prurito*)
- habones (*urticaria*)
- dolor en las articulaciones (*artralgia*)

→ Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, informe a su médico.

Otros efectos que pueden observarse durante el tratamiento contra el VIH

La frecuencia de los siguientes efectos adversos no es conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- **Problemas óseos.** Algunos pacientes tratados con medicamentos antirretrovirales combinados como Odefsey pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada *osteonecrosis* (muerte del tejido óseo debida a una pérdida del suministro de sangre al hueso). Tomar este tipo de medicamentos durante un tiempo prolongado, tomar corticosteroides, beber alcohol, tener un sistema inmunitario muy débil y tener sobrepeso pueden ser algunos de los muchos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Los signos de osteonecrosis son:
 - rigidez articular
 - molestias y dolor articular (especialmente de cadera, rodilla y hombro)
 - dificultades para moverse

→ Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el

estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Odefsey

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco después de {CAD}. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Odefsey

Los principios activos son emtricitabina, rilpivirina y tenofovir alafenamida. Cada comprimido recubierto con película de Odefsey contiene 200 mg de emtricitabina, rilpivirina hidrocloreuro equivalente a 25 mg de rilpivirina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

Los demás componentes son

Núcleo del comprimido:

Croscarmelosa sódica, lactosa (en forma de monohidrato), estearato magnésico, celulosa microcristalina, polisorbato 20, povidona.

Cubierta pelicular:

Macrogol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro negro (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Odefsey es un comprimido gris, con forma de cápsula, recubierto con película, marcado en una de las caras con “GSI” y “255” en la otra cara. Odefsey se presenta en frascos de 30 comprimidos y en paquetes de 3 frascos, conteniendo cada uno de ellos 30 comprimidos. Cada frasco contiene un desecante de gel de sílice que debe conservarse en el frasco para ayudar a proteger los comprimidos. El desecante de gel de sílice está contenido en un sobre o recipiente separado, y no se debe tragar.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 (0) 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 Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 (0) 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 Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 262 8702

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
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 (0) 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 (0) 21 7928790

România

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

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 (0) 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 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

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}><{mes AAAA}>.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.