

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin, rilpivirinhydroklorid motsvarande 25 mg rilpivirin och tenofoviralfenamidfumarat motsvarande 25 mg tenofoviralfenamid.

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 189,8 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Grå kapselformade, filmdragerade tabletter med måtten 15 mm x 7 mm, präglade med ”GSI” på ena sidan av tabletten och med ”255” på andra sidan av tabletten.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Odefsey är avsett för behandling av vuxna och ungdomar (12 år och äldre som väger minst 35 kg) infekterade med humant immunbristvirus- 1 (hiv-1) utan kända mutationer som förknippas med resistens mot klassen icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI), tenofovir eller emtricitabin och med en virusmängd  $\leq 100\,000$  hiv-1-RNA-kopior/ml (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

#### Dosering

*Vuxna och ungdomar 12 år och äldre som väger minst 35 kg*  
En tablett en gång dagligen tillsammans med mat (se avsnitt 5.2).

Om en patient glömmer en dos av Odefsey men upptäcker det inom 12 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, ska patienten ta Odefsey tillsammans med mat så snart som möjligt och fortsätta enligt det normala doseringsschemat. Om en patient glömmer en dos av Odefsey i mer än 12 timmar, ska patienten inte ta den glömda dosen utan bara fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

Om patienten kräks inom 4 timmar efter att ha tagit Odefsey ska en ny tablett tas. Om en patient kräks mer än 4 timmar efter att ha tagit Odefsey behöver han/hon inte ta en ny dos av Odefsey förrän nästa schemalagda dos.

### *Äldre*

Ingen dosjustering av Odefsey krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering av Odefsey krävs för vuxna eller ungdomar (12 år och äldre som väger minst 35 kg) med uppskattat kreatininclearance (CrCl)  $\geq$  30 ml/min.

Odefsey ska inte sättas in vid en uppskattad CrCl  $<$  30 ml/min eftersom det saknas data för användningen av Odefsey i denna population (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Odefsey ska sättas ut om beräknad kreatininclearance sjunker under 30 ml/min under behandlingen (se avsnitt 5.1 och 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering av Odefsey krävs för patienter med lätt (Child-Pugh-klass A) eller måttligt (Child-Pugh-klass B) nedsatt leverfunktion. Odefsey bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Odefsey har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C), för dessa patienter rekommenderas därför inte Odefsey (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Odefsey för barn yngre än 12 år, eller som väger  $<$  35 kg, har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### *Graviditet*

Lägre exponeringar för rilpivirin (en av komponenterna i Odefsey) observerades under graviditet, varför virusmängden ska övervakas noggrant. Alternativt kan byte till en annan antiretroviral regim övervägas (se avsnitt 4.4, 4.6, 5.1 och 5.2).

### Administreringsätt

Odefsey ska tas oralt en gång dagligen tillsammans med mat (se avsnitt 5.2). Den filmdragerade tablettens får inte tuggas, krossas eller delas.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Odefsey ska inte ges samtidigt med läkemedel som kan resultera i signifikanta minskningar i plasmakoncentrationen av rilpivirin (på grund av inducering av enzymsystemet cytokrom P450 3A (CYP3A) eller ökning av gastriskt pH) vilket i sin tur kan medföra att den terapeutiska effekten av Odefsey går förlorad (se avsnitt 4.5), däribland:

- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- rifabutin, rifampicin, rifapentin
- omeprazol, esomeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- dexametason (orala och parenterala doser), utom som enkeldosbehandling
- johannesört (*Hypericum perforatum*).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

En effektiv viral suppression med antiretroviral terapi har visat sig avsevärt minska risken för sexuell överförd smitta, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

## Virologisk svikt och utveckling av resistens

Det finns inte tillräckliga data för att kunna rättfärdiga användningen med patienter med tidigare NNRTI-svikt. Resistenstestning och/eller historiska resistensdata ska styra användningen av Odefsey (se avsnitt 5.1).

I den poolade effektanalysen från de två kliniska studierna i fas 3 med vuxna (C209 [ECHO] och C215 [THRIVE]) under 96 veckor löpte patienter, som behandlats med emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat + rilpivirin med en virusmängd vid studiestart på > 100 000 hiv-1-RNA-kopior/ml, större risk för virologisk svikt (17,6 % med rilpivirin mot 7,6 % med efavirenz), jämfört med patienter med en virusmängd vid studiestart på ≤ 100 000 hiv-1-RNA-kopior/ml (5,9 % med rilpivirin mot 2,4 % med efavirenz). Andelen patienter med virologisk svikt som behandlats med emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat + rilpivirin var vid vecka 48 och vecka 96 9,5 % respektive 11,5 % och 4,2 % och 5,1 % i armen med emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat + efavirenz. Skillnaden i förekomst av nya fall av virologisk svikt från analysen av vecka 48–96 mellan armarna med rilpivirin och efavirenz var inte statistiskt signifikant. Patienter som hade en virusmängd vid studiestart på > 100 000 hiv-1-RNA-kopior/ml och som uppvisade virologisk svikt hade en högre förekomst av resistens mot NNRTI-klassen som uppkommit under behandling. Fler patienter som fick virologisk svikt med rilpivirin än som fick virologisk svikt med efavirenz utvecklade resistens associerad med lamivudin/emtricitabin (se avsnitt 5.1).

Fynd hos ungdomar (12 till under 18 år) i studie C213 låg i allmänhet i linje med dessa data (mer information i avsnitt 5.1).

Endast ungdomar som bedöms ha god följsamhet till antiretroviral terapi ska behandlas med rilpivirin, eftersom suboptimal följsamhet kan leda till utveckling av resistens och förlust av framtida behandlingsalternativ.

## Hjärta och kärl

Vid supratherapeutiska doser (75 mg en gång dagligen och 300 mg en gång dagligen) har rilpivirin associerats med förlängning av QTc-intervallet i elektrokardiogrammet (EKG) (se avsnitt 4.5 och 4.9). Med den rekommenderade dosen 25 mg en gång dagligen associeras inte rilpivirin med en kliniskt relevant effekt på QTc. Försiktighet ska iakttas vid användning av Odefsey när det administreras samtidigt med läkemedel med känd risk för Torsade de Pointes.

## Patienter samtidigt infekterade med hiv och hepatit B- eller C-virus

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral terapi löper ökad risk för svåra och potentiellt dödliga leverbiverkningar.

Säkerhet och effekt för Odefsey hos patienter med samtidig infektion med hiv-1 och hepatit C-virus (HCV) har inte fastställts.

Tenofoviralafenamid är aktivt mot hepatit B-virus (HBV). Utsättande av behandling med Odefsey hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit. Patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion som avbryter behandlingen med Odefsey ska övervakas noggrant med både kliniska och laboratoriemässiga kontroller åtminstone under flera månader efter avslutad behandling.

## Leversjukdom

Säkerhet och effekt av Odefsey har inte fastställts hos patienter med signifikanta underliggande leversjukdomar.

Patienter med tidigare leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad förekomst av störningar i leverfunktionen under antiretroviral kombinationsterapi (CART) och dessa patienter ska övervakas på sedvanligt sätt. Vid tecken på förvärrad leversjukdom hos sådana patienter måste uppehåll eller utsättande av behandlingen övervägas.

#### Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande kontroll av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

#### Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

Nukleosidanaloger/nukleotidanaloger kan påverka den mitokondriella funktionen i varierande grad, mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnatalet. Detta har huvudsakligen rört sig om behandlingar där zidovudin ingår. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar är ofta övergående. Sent uppträdande neurologiska rubbningar har i sällsynta fall rapporterats (hypertoni, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för barn som exponerats *in utero* för nukleosidanaloger/nukleotidanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd med okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra överföring av hiv-infektion från mor till barn.

#### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärra symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättandet av CART. Relevanta exempel inkluderar cytomegalovirusretinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering, men den rapporterade tiden till debut varierar mer och dessa händelser kan uppkomma många månader efter att behandlingen sattes in.

#### Opportunistiska infektioner

Patienter som får Odefsey kan fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer av hiv-infektionen. Dessa patienter ska därför kvarstå under noggrann klinisk observation av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hiv-relaterade sjukdomar.

#### Osteonekros

Även om etiologin anses vara multifaktoriell (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienter ska rådas att söka läkare vid ledvärk och smärta, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

## Njurtoxicitet

En potentiell risk för njurtoxicitet, även vid de låga nivåer av tenofovir som ses vid behandling med tenofoviralfenamid, kan inte uteslutas vid kronisk exponering (se avsnitt 5.3).

## Graviditet

Lägre exponeringar för rilpivirin observerades när rilpivirin 25 mg togs en gång dagligen under graviditet. I Fas 3-studier (C209 och C215), har lägre rilpivirinexponering, liknande den som sågs under graviditet, associerats med en ökad risk för virologisk svikt, varför virusmängden ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.6, 5.1 och 5.2). Alternativt kan byte till en annan antiretroviral regim övervägas.

## Samtidig administrering av andra läkemedel

Vissa läkemedel ska inte ges samtidigt med Odefsey (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Odefsey ska inte ges samtidigt med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.5).

Odefsey ska inte administreras samtidigt med andra läkemedel som innehåller tenofoviralfenamid, lamivudin, tenofovirdisoproxil eller adefovirdipivoxil (se avsnitt 4.5).

## Hjälpämnen

Odefsey innehåller laktosmonohydrat. Därför bör patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Odefsey är indicerat för behandling av hiv-1-infektion och ska inte administreras samtidigt med andra antiretrovirala läkemedel. Därför ges ingen information angående interaktioner mellan läkemedel med andra antiretrovirala läkemedel. Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## Emtricitabin

*In vitro*-studier och kliniska farmakokinetiska interaktionsstudier har visat att risken för CYP-medierade interaktioner mellan emtricitabin och andra läkemedel är liten. Samtidig administrering av emtricitabin med läkemedel som elimineras via aktiv tubulär sekretion kan öka koncentrationen av emtricitabin och/eller det samtidigt administrerade läkemedlet. Läkemedel som minskar njurfunktionen kan öka koncentrationen av emtricitabin.

## Rilpivirin

Rilpivirin metaboliseras primärt via CYP3A. Läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3A kan således påverka clearance för rilpivirin (se avsnitt 5.2). Rilpivirin hämmar P-glykoprotein (P-gp) *in vitro* (50 % hämmande koncentration [IC<sub>50</sub>] är 9,2 µM). I en klinisk studie påverkade inte rilpivirin signifikant farmakokinetiken för digoxin. Dessutom i en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie med tenofoviralfenamid, som är känsligare för P-gp-hämning i tarm, påverkade inte rilpivirin exponering för tenofoviralfenamid när de administreras samtidigt, vilket indikerar att rilpivirin inte är en P-gp-hämmare *in vivo*.

Rilpivirin är en hämmare *in vitro* av transportören MATE-2K med en IC<sub>50</sub> på < 2,7 nM. Den kliniska betydelsen av detta fynd är för närvarande okänd.

## Tenofoviralafenamid

Tenofoviralafenamid transporteras av P-gp och bröstcancerresistensprotein (BCRP). Läkemedel som påverkar P-gp- och BCRP-aktiviteten kan leda till förändringar av absorptionen av tenofoviralafenamid (se tabell 1). Läkemedel som inducerar P-gp-aktivitet (t.ex. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) förväntas minska absorptionen av tenofoviralafenamid, med minskad plasmakoncentration av tenofoviralafenamid som följd, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt av Odefsey och resistensutveckling. Samtidig administrering av Odefsey med andra läkemedel som hämmar P-gp och BCRP aktivitet (t.ex. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, ciklosporin) förväntas öka absorptionen och plasmakoncentrationen av tenofoviralafenamid. Baserat på data från en *in vitro*-studie förväntas inte samtidig administrering av tenofoviralafenamid och xantinoxidashämmare (t.ex. feboxustat) öka den systemiska exponeringen för tenofovir *in vivo*.

Tenofoviralafenamid är inte en hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vitro*. Tenofoviralafenamid är inte en hämmare eller inducerare av CYP3A *in vivo*. Tenofoviralafenamid är ett substrat av organisk anjontransporterande polypeptid (OATP) 1B1 och OATP1B3 *in vitro*. Distributionen av tenofoviralafenamid i kroppen kan påverkas av aktiviteten av OATP1B1 och OATP1B3.

## Kontraindicerad samtidig användning

Det har observerats att samtidig administrering av Odefsey och läkemedel som inducerar CYP3A minskar plasmakoncentrationen av rilpivirin, vilket potentiellt skulle kunna leda till förlusten av virologisk respons till Odefsey (se avsnitt 4.3) och möjlig resistens mot rilpivirin och NNRTI-klassen.

Det har observerats att samtidig administrering av Odefsey och protonpumphämmare minskar plasmakoncentrationen av rilpivirin (på grund av en ökning av gastriskt pH), vilket potentiellt skulle kunna leda till förlusten av virologisk respons till Odefsey (se avsnitt 4.3) och möjlig resistens mot rilpivirin och NNRTI-klassen.

## Samtidig användning där försiktighet rekommenderas

### *CYP-enzymhämmare*

Det har observerats att samtidig administrering av Odefsey med läkemedel som hämmar CYP3A-enzymaktiviteten ökar plasmakoncentrationen av rilpivirin.

### *QT-förlängande läkemedel*

Försiktighet ska iakttas vid användning av Odefsey när det administreras samtidigt med ett läkemedel med känd risk för Torsade de Pointes (se avsnitt 4.4).

## Övriga interaktioner

Tenofoviralafenamid är inte hämmare av humant uridindifosfatglukuronosyltransferas (UGT) 1A1 *in vitro*. Det är inte känt om emtricitabin eller tenofoviralafenamid är hämmare av andra UGT-enzymmer. Emtricitabin hämmade inte glukuronideringsreaktionen hos ett icke-specifikt UGT-substrat *in vitro*.

Interaktioner mellan Odefsey eller dess enskilda komponenter och läkemedel som administreras samtidigt visas i tabell 1 nedan (ökning visas som ”↑”, minskning som ”↓”, oförändrat som ”↔”).

**Tabell 1: Interaktioner mellan Odefsey eller dess enskilda komponent(er) och andra läkemedel**

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> och C <sub>min</sub>	Rekommendation avseende samtidig administrering med Odefsey
<b>INFEKTIONSLÄKEMEDEL</b>		
<b>Antimykotika</b>		
Ketokonazol (400 mg en gång dagligen)/rilpivirin <sup>1</sup>	<p>Ketokonazol: AUC: ↓ 24 % C<sub>min</sub>: ↓ 66 % C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↑ 49 % C<sub>min</sub>: ↑ 76 % C<sub>max</sub>: ↑ 30 % Hämning av CYP3A</p> <p><i>Förväntad:</i> Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ C<sub>max</sub>: ↑ Hämning av P-gp</p> <p>Interaktion med tenofoviralfenamid har inte studerats. Samtidig administrering av ketokonazol förväntas öka plasmakoncentrationen av tenofoviralfenamid (hämning av P-gp).</p>	Samtidig administrering rekommenderas inte.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Samtidig administrering av dessa antimykotika förväntas öka plasmakoncentrationerna av rilpivirin (hämning av CYP3A) och tenofoviralfenamid (hämning av P-gp).	Samtidig administrering rekommenderas inte.



Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> och C <sub>min</sub>	Rekommendation avseende samtidig administrering med Odefsey
<b>Antimykobakteriella medel</b>		
Rifampicin/rilpivirin	<p>Rifampicin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: – C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>25-desacetylrifampicin: AUC: ↓ 9 % C<sub>min</sub>: – C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 80 % C<sub>min</sub>: ↓ 89 % C<sub>max</sub>: ↓ 69 % Inducering av CYP3A</p> <p><i>Förväntad:</i> Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ C<sub>max</sub>: ↓ Inducering av P-pg</p> <p>Interaktion med tenofoviralfenamid har inte studerats. Det är sannolikt att samtidig administrering orsakar signifikanta minskningar i plasmakoncentrationen av tenofoviralfenamid (inducering av P-pg).</p>	Samtidig administrering är kontraindicerad.
Rifapentin	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Det är sannolikt att samtidig administrering orsakar signifikanta minskningar i plasmakoncentrationerna av rilpivirin (inducering av CYP3A) och tenofoviralfenamid (inducering av P-pg).	Samtidig administrering är kontraindicerad.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> och C <sub>min</sub>	Rekommendation avseende samtidig administrering med Odefsey
<p>Rifabutin (300 mg en gång dagligen)/rilpivirin<sup>1</sup></p> <p>Rifabutin (300 mg en gång dagligen)/rilpivirin</p>	<p>Rifabutin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>25-O-desacetylrifabutin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 42 % C<sub>min</sub>: ↓ 48 % C<sub>max</sub>: ↓ 31 % Inducering av CYP3A</p> <p><i>Förväntad:</i> Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ C<sub>max</sub>: ↓ Inducering av P-gp</p> <p>Interaktion med tenofoviralfenamid har inte studerats. Det är sannolikt att samtidig administrering orsakar signifikanta minskningar i plasmakoncentrationen av tenofoviralfenamid (inducering av P-gp).</p>	<p>Samtidig administrering är kontraindicerad. (Gäller hela tabellen)</p>
<b>Makrolidantibiotika</b>		
<p>Klaritromycin Erytromycin</p>	<p>Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Kombination av Odefsey med dessa makrolidantibiotika kan orsaka en ökning i plasmakoncentrationerna av rilpivirin (hämmning av CYP3A) och tenofoviralfenamid (hämmning av P-gp).</p>	<p>Samtidig administrering rekommenderas inte.</p>
<b>Antivirala medel</b>		
<p>Boceprevir</p>	<p>Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats.</p>	<p>Samtidig administrering rekommenderas inte. Boceprevir kan potentiellt ha en negativ inverkan på den intracellulära aktiveringen och kliniska effekten av tenofoviralfenamid baserat på <i>in vitro</i>-data.</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> och C <sub>min</sub>	Rekommendation avseende samtidig administrering med Odefsey
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg en gång dagligen)/rilpivirin	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 2 % C<sub>min</sub>: ↑ 2 % C<sub>max</sub>: ↑ 1 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 5 % C<sub>max</sub>: ↓ 4 %</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↑ 8 % C<sub>min</sub>: ↑ 10 % C<sub>max</sub>: ↑ 8 %</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 5 % C<sub>min</sub>: ↓ 7 % C<sub>max</sub>: ↓ 3 %</p>	Ingen dosjustering krävs.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg en gång dagligen)/tenofoviralfenamid	<p>Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C<sub>max</sub>: ↑ 3 %</p>	Ingen dosjustering krävs.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg en gång dagligen)/rilpivirin <sup>2</sup>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Ingen dosjustering krävs.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> och C <sub>min</sub>	Rekommendation avseende samtidig administrering med Odefsey
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg en gång dagligen) <sup>3</sup> / emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid (200 mg/25 mg/25 mg en gång dagligen) <sup>4</sup>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir-metabolit GS-331007: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 52% C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↑ 32%</p>	Ingen dosjustering krävs.
Sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)/rilpivirin (25 mg en gång dagligen)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 21 %</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Ingen dosjustering krävs
Simeprevir (150 mg en gång dagligen)/rilpivirin	<p>Simeprevir: AUC: ↑ 6 % C<sub>min</sub>: ↓ 4 % C<sub>max</sub>: ↑ 10 %</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↑ 12 % C<sub>min</sub>: ↑ 25 % C<sub>max</sub>: ↑ 4 %</p>	Ingen dosjustering krävs.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> och C <sub>min</sub>	Rekommendation avseende samtidig administrering med Odefsey
<b>ANTIPILEPTIKA</b>		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Samtidig administrering kan orsaka signifikanta minskningar i plasmakoncentrationerna av rilpivirin (inducering av CYP3A) och tenofoviralafenamid (inducering av P-pg).	Samtidig administrering är kontraindicerat.
<b>GLUKOKORTIKOIDER</b>		
Dexametason (systemiskt, utom vid enkeldos)	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Signifikanta dosberoende minskningar i plasmakoncentrationen av rilpivirin förväntas (inducering av CYP3A).	Samtidig administrering är kontraindicerat.
<b>PROTONPUMPHÄMMARE</b>		
Omeprazol (20 mg en gång dagligen)/rilpivirin <sup>1</sup>	Omeprazol: AUC: ↓ 14 % C <sub>min</sub> : – C <sub>max</sub> : ↓ 14 %  Rilpivirin: AUC: ↓ 40 % C <sub>min</sub> : ↓ 33 % C <sub>max</sub> : ↓ 40 % Minskad absorption, ökning av gastriskt pH	Samtidig administrering är kontraindicerat.
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dexlansoprazol	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Signifikanta minskningar i plasmakoncentrationen av rilpivirin förväntas (minskad absorption, ökning av gastriskt pH).	Samtidig administrering är kontraindicerat.
<b>TRADITIONELLT VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL</b>		
Johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Samtidig administrering kan orsaka signifikanta minskningar i plasmakoncentrationerna av rilpivirin (inducering av CYP3A) och tenofoviralafenamid (inducering av P-pg).	Samtidig administrering är kontraindicerat.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> och C <sub>min</sub>	Rekommendation avseende samtidig administrering med Odefsey
<b>H<sub>2</sub>-RECEPTORANTAGONISTER</b>		
Famotidin (40 mg enkeldos tagen 12 timmar före rilpivirin)/rilpivirin <sup>1</sup>	Rilpivirin: AUC: ↓ 9 % C <sub>min</sub> : – C <sub>max</sub> : ↔	Endast H <sub>2</sub> -receptorantagonister som kan doseras en gång dagligen ska användas. Ett strikt doseringsschema med intag av H <sub>2</sub> -receptorantagonisterna minst 12 timmar före eller minst 4 timmar efter Odefsey ska användas.
Famotidin (40 mg enkeldos tagen 2 timmar före rilpivirin)/rilpivirin <sup>1</sup>	Rilpivirin: AUC: ↓ 76 % C <sub>min</sub> : – C <sub>max</sub> : ↓ 85 % Minskad absorption, ökning av gastriskt pH	
Famotidin (40 mg enkeldos tagen 4 timmar efter rilpivirin)/rilpivirin <sup>1</sup>	Rilpivirin: AUC: ↑ 13 % C <sub>min</sub> : – C <sub>max</sub> : ↑ 21 %	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Samtidig administrering kan orsaka signifikanta minskningar i plasmakoncentrationen av rilpivirin (minskad absorption, ökning av gastriskt pH).	
<b>ANTACIDA</b>		
Antacida (t.ex. aluminium- eller magnesiumhydroxid, kalciumkarbonat)	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Samtidig administrering kan orsaka signifikanta minskningar i plasmakoncentrationen av rilpivirin (minskad absorption, ökning av gastriskt pH).	Antacida ska endast administreras antingen minst 2 timmar före eller minst 4 timmar efter Odefsey.
<b>ORALA PREVENTIVMEDEL</b>		
Etinylöstradiol (0,035 mg en gång dagligen)/rilpivirin	Etinylöstradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 17 %	Ingen dosjustering krävs.
Noretindron (1 mg en gång dagligen)/rilpivirin	Noretindron: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirin: AUC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔*  * baserat på historiska kontroller	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> och C <sub>min</sub>	Rekommendation avseende samtidig administrering med Odefsey
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg en gång dagligen)/ etinylöstradiol (0,025 mg en gång dagligen)/ emtricitabin/tenofoviralafenamid (200/25 mg en gång dagligen)	Norelgestromin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Norgestrel: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Etinylöstradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Ingen dosjustering krävs.
<b>NARKOTISKA ANALGESIKA</b>		
Metadon (60-100 mg en gång dagligen, individualiserad dos)/rilpivirin	R- metadon: AUC: ↓ 16 % C <sub>min</sub> : ↓ 22 % C <sub>max</sub> : ↓ 14 %  S- metadon: AUC: ↓ 16 % C <sub>min</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↓ 13 %  Rilpivirin: AUC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* * baserat på historiska kontroller	Inga dosjusteringar krävs.  Klinisk övervakning rekommenderas då underhållsterapi med metadon eventuellt kan behöva justeras för vissa patienter.
<b>ANALGESIKA</b>		
Paracetamol (500 mg enkeldos)/rilpivirin <sup>1</sup>	Paracetamol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : – C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 26 % C <sub>max</sub> : ↔	Ingen dosjustering krävs.
<b>ANTIARYTMIKA</b>		
Digoxin/rilpivirin	Digoxin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : – C <sub>max</sub> : ↔	Ingen dosjustering krävs.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
Dabigatranetexilat	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Risk för ökning i plasmakoncentrationen av dabigatran kan inte uteslutas (hämning av tarm-P-gp).	Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C <sub>max</sub> och C <sub>min</sub>	Rekommendation avseende samtidig administrering med Odefsey
<b>IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL</b>		
Ciklosporin	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Samtidig administrering av ciklosporin förväntas öka plasmakoncentrationerna av rilpivirin (hämmning av CYP3A) och tenofoviralafenamid (hämmning av P-gp).	Samtidig administrering rekommenderas inte.
<b>ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin (850 mg enkeldos)/rilpivirin	Metformin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : – C <sub>max</sub> : ↔	Ingen dosjustering krävs.
<b>HMG CO-A-REDUKTASHÄMMARE</b>		
Atorvastatin (40 mg en gång dagligen)/rilpivirin <sup>1</sup>	Atorvastatin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 15 % C <sub>max</sub> : ↑ 35 %  Rilpivirin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 9 %	Ingen dosjustering krävs.
<b>HÄMMARE AV FOSFODIESTERAS TYP 5 (PDE-5)</b>		
Sildenafil (50 mg enkeldos)/rilpivirin <sup>1</sup>	Sildenafil: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : – C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Ingen dosjustering krävs.
Vardenafil Tadalafil	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Dessa är läkemedel inom klassen där liknande interaktioner skulle kunna förutses.	Ingen dosjustering krävs.
<b>HYPNOTIKA/LUGNANDE MEDEL</b>		
Midazolam (2.5 mg, oralt, enkel dos)/ tenofoviralafenamid	Midazolam: AUC: ↑ 12 % C <sub>min</sub> : – C <sub>max</sub> : ↑ 2 %	Ingen dosjustering krävs.
Midazolam (1 mg, intravenöst, enkel dos)/ tenofoviralafenamid	Midazolam: AUC: ↑ 8 % C <sub>min</sub> : – C <sub>max</sub> : ↓ 1 %	

– = ej relevant

<sup>1</sup> Denna interaktionsstudie har genomförts med en dos som är högre än den rekommenderade dosen för rilpivirinhydroklorid för bedömning av den maximala effekten på det samtidigt administrerade läkemedlet. Doseringsrekommendationen är tillämplig på den rekommenderade dosen med rilpivirin på 25 mg en gång dagligen.



- <sup>2</sup> Studie som utförts med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxilfumarat som tablett med fast doskombination.
- <sup>3</sup> Studie som utförts med extra voxilaprevir 100 mg för att uppnå voxilaprevirexponering som förväntas hos HCV-infekterade patienter.

### Studier som utförts med andra läkemedel

Baserat på läkemedelsinteraktionsstudier som genomförts med komponenterna i Odefsey förväntas inga kliniskt signifikanta interaktioner när Odefsey kombineras med följande läkemedel: buprenorfin, naloxon, norbuprenorfin och norgestimat/etinylöstradiol.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor/födelsekontroll hos män och kvinnor

Vid användning av Odefsey ska effektiva preventivmedel användas (se avsnitt 4.5).

### Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier av Odefsey eller dess komponenter hos gravida kvinnor.

Det finns en begränsad mängd data (mindre än 300 graviditetsutfall) från användning av rilpivirin och tenofoviralafenamid hos gravida kvinnor (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2). Lägre exponeringar för rilpivirin observerades under graviditet, varför virusmängden ska övervakas noggrant. En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 exponerade graviditeter) tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på fetal/neonatal toxicitet med emtricitabin.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3) av komponenterna i Odefsey.

Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas att man undviker användning av Odefsey under graviditet.

### Amning

Emtricitabin utsöndras i bröstmjolk. Det är okänt om rilpivirin eller tenofoviralafenamid utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att tenofovir utsöndras i mjölk.

Det finns inte tillräcklig information om effekterna av alla komponenter i Odefsey på nyfödda/spädbarn. Odefsey ska därför inte användas under amning.

För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att hiv-infekterade kvinnor inte under några omständigheter ammar sina spädbarn.

### Fertilitet

Inga humandata om Odefseys effekt på fertiliteten finns tillgängliga. Djurstudier indikerar inga skadliga effekter av emtricitabin, rilpivirinhydroklorid eller tenofoviralafenamid på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patienterna ska informeras om att trötthet, yrsel och sömnhet har rapporterats under behandling med komponenterna i Odefsey (se avsnitt 4.8). Detta ska beaktas vid bedömningen av en patients förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska studier av behandlingsnaiva patienter som tog emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir + kobicistat var illamående (11 %), diarré (7 %) och huvudvärk (6 %). De vanligast rapporterade biverkningarna i kliniska studier av behandlingsnaiva patienter som tog rilpivirinhydroklorid i kombination med emtricitabin + tenofovirdisoproxilfumarat var illamående (9 %), yrsel (8 %), onormala drömmar (8 %), huvudvärk (6 %), diarré (5 %) och sömnlöshet (5 %).

Inga nya biverkningar identifierades till och med vecka 96 i 2 kliniska studier av virologiskt suppresserade patienter som hade bytt från emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxilfumarat (FTC/RPV/TDF) till Odefsey (studie GS-US-366-1216) eller från efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (EFV/FTC/TDF) till Odefsey (studie GS-US-366-1160).

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Bedömningen av biverkningar baseras på säkerhetsdata från alla fas 2- och fas 3-studier där 2 396 patienter fick emtricitabin + tenofoviralfenamid tillsammans med elvitegravir + kobicistat som en tablett med fast doskombination, poolade data från 686 patienter som fick rilpivirin 25 mg en gång dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel i de kontrollerade studierna TMC278-C209 och TMC278-C215, 754 patienter som fick Odefsey i studierna GS-US-366-1216 och GS-US-366-1160, samt på erfarenheter efter introduktionen på marknaden för FTC/RPV/TDF.

Biverkningarna i tabell 2 är angivna efter organsystem och högsta observerad frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) eller sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

**Tabell 2: Biverkningar i tabellform**

Frekvens	Biverkning
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Vanliga:	minskat antal vita blodkroppar <sup>1</sup> , minskat hemoglobin <sup>1</sup> , minskat antal blodplättar <sup>1</sup>
Mindre vanliga:	anemi <sup>2</sup>
<i>Immunsystemet</i>	
Mindre vanliga:	Immunreaktiveringssyndrom <sup>1</sup>
<i>Metabolism och nutrition</i>	
Mycket vanliga:	ökat totalt kolesterol (fastande) <sup>1</sup> , ökat LDL-kolesterol (fastande) <sup>1</sup>
Vanliga:	minskad aptit <sup>1</sup> , ökade triglycerider (fastande) <sup>1</sup>
<i>Psykiska störningar</i>	
Mycket vanliga:	sömnlöshet <sup>1</sup>
Vanliga:	depression <sup>1</sup> , onormala drömmar <sup>1,3</sup> , sömnrubbningar <sup>1</sup> , nedstämdhet <sup>1</sup>
<i>Nervsystemet</i>	
Mycket vanliga:	huvudvärk <sup>1,3</sup> , yrsel <sup>1,3</sup>
Vanliga:	somnolens <sup>1</sup>
<i>Magtarmkanalen</i>	
Mycket vanliga:	illamående <sup>1,3</sup> , ökat pankreasamylas <sup>1</sup>
Vanliga:	buksmärtor <sup>1,3</sup> , kräkningar <sup>1,3</sup> , ökat lipas <sup>1</sup> , obehag i buken <sup>1</sup> , muntorrhet <sup>1</sup> , flatulens <sup>3</sup> , diarré <sup>3</sup>
Mindre vanliga:	dyspepsi <sup>3</sup>
<i>Lever och gallvägar</i>	
Mycket vanliga:	ökade transaminaser (ASAT och/eller ALAT) <sup>1</sup>
Vanliga:	ökat bilirubin <sup>1</sup>
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanliga:	utslag <sup>1,3</sup>
Mindre vanliga:	allvarliga hudreaktioner med systemiska symtom <sup>4,5</sup> , angioödem <sup>2,6</sup> , pruritus <sup>3</sup>

Frekvens	Biverkning
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväven</i>	
Mindre vanliga:	artralgi <sup>3</sup>
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Vanliga:	trötthet <sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Biverkningar identifierade i kliniska studier med rilpivirin.

<sup>2</sup> Denna biverkning observerades inte i fas 3-studier med emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir + kobicistat eller i fas 3-studier med Odefsey utan identifierades i kliniska studier eller erfarenheter efter introduktionen på marknaden för emtricitabin när detta används med andra antiretrovirala medel.

<sup>3</sup> Biverkningar som identifierats i kliniska studier med emtricitabin + tenofoviralfenamid.

<sup>4</sup> Biverkning som identifierats genom övervakning efter introduktionen på marknaden för emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxilfumarat

<sup>5</sup> Denna biverkning observerades inte i randomiserade, kontrollerade kliniska studier för emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxilfumarat. Därför uppskattades frekvenskategorin utifrån en statistisk beräkning baserad på det totala antalet patienter som exponerats för emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxilfumarat eller alla dess komponenter i randomiserade, kontrollerade kliniska studier (n = 1 261). *Beskrivning av utvalda biverkningar.*

<sup>6</sup> Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för emtricitabin, men observerades inte i randomiserade, kontrollerade kliniska studier med emtricitabin på vuxna eller pediatrika patienter med hiv. Frekvenskategorin "mindre vanliga" bedömdes utgående från en statistisk beräkning baserad på det totala antalet patienter som exponerats för emtricitabin i dessa kliniska studier (n = 1 563).

### Onormala laboratorievärden

#### *Ändringar i serumkreatinin för behandlingar där rilpivirin ingår*

Poolade data från fas 3-studierna TMC278-C209 och TMC278-C215 av behandlingsnaiva patienter påvisar också att serumkreatinin ökade och beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) minskade under 96 veckors behandling med rilpivirin. Största delen av denna ökning i kreatinin och minskning i eGFR inträffade inom de fyra första veckorna av behandlingen. Under 96 veckors behandling med rilpivirin observerades genomsnittliga förändringar på 0,1 mg/dl (intervall: -0,3 mg/dl till 0,6 mg/dl) för kreatinin och -13,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (intervall: -63,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> till 40,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) för eGFR. I patienter som inledde studien med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion var den observerade ökningen i kreatinin liknande den som observerades hos patienter med normal njurfunktion. Dessa ökningarna återspeglar inte en förändring i faktisk glomerulär filtrationshastighet (GFR).

#### *Förändringar i laboratorietester av lipider*

I studier på behandlingsnaiva patienter som fick emtricitabin + tenofoviralfenamid (FTC + TAF) eller emtricitabin + tenofoviridisoproxilfumarat (FTC + TDF), där båda gavs tillsammans med elvitegravir + kobicistat som en tablett med fast doskombination, observerades ökningarna från studiestart vid mätning av lipidparametrarna totalt kolesterol, direkt LDL- och HDL-kolesterol samt triglycerider vid fasta i båda behandlingsgrupperna vid vecka 144. Medianökningen från studiestart för dessa parametrar var större hos patienter som fick FTC + TAF jämfört med patienter som fick FTC + TDF (p < 0,001 för skillnaden mellan behandlingsgrupperna för totalt kolesterol, direkt LDL- och HDL-kolesterol samt triglycerider vid fasta). Medianförändring (Q1, Q3) från studiestart vid vecka 144 i förhållandet mellan totalt kolesterol och HDL-kolesterol var 0,2 (-0,3, 0,7) hos patienter som fick FTC + TAF och 0,1 (-0,4, 0,6) hos patienter som fick FTC + TDF (p = 0,006 för skillnaden mellan behandlingsgrupperna).

Byte från en TDF-baserad behandling till Odefsey kan leda till små höjningar i lipidparametrarna. I en studie av virologiskt suppresserade patienter som bytte från FTC/RPV/TDF till Odefsey (studie GS-US-366-1216), observerades höjningar från studiestart av fastevärden för totalt kolesterol, direkt LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider i Odefsey-armen. Inga kliniskt relevanta förändringar från studiestart i medianen för fastevärden för totalt kolesterol jämfört med HDL observerades i någon av behandlingsarmarna vid vecka 96. I en studie av virologiskt suppresserade patienter som bytte från EFV/FTC/TDF till Odefsey (studie GS-US-366-1160), observerades sänkningar från studiestart i fastevärdena för totalt kolesterol och HDL-kolesterol i Odefsey-armen. Inga kliniskt relevanta förändringar från studiestart i medianfastevärdena för totalt kolesterol jämfört med HDL, direkt LDL-kolesterol eller triglycerider observerades i någon av behandlingsarmarna vid vecka 96.

### *Kortisol*

I de poolade fas 3 TMC278-C209- och TMC278-C215-studierna av behandlingsnaiva patienter var vid vecka 96 den totala medelförändringen i basalt kortisol från studiestart  $-19,1$  ( $-30,85$ ,  $-7,37$ ) nmol/l i rilpivirinarmen respektive  $-0,6$  ( $-13,29$ ,  $12,17$ ) nmol/l i efavirenzarmen. Vid vecka 96 var medelförändringen från studiestart i ACTH-stimulerade kortisolnivåer lägre i rilpivirinarmen ( $+18,4 \pm 8,36$  nmol/l) än i efavirenzarmen ( $+54,1 \pm 7,24$  nmol/l). Medelvärden för rilpivirinarmen för både basalt och ACTH-stimulerat kortisol låg vid vecka 96 inom det normala intervallet. Dessa förändringar i adrenala säkerhetsparametrar var inte kliniskt relevanta. Det fanns inga kliniska tecken eller symtom som antydde adrenal eller gonadal dysfunktion hos vuxna.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Metabola parametrar*

Viktökning och ökade halter av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

#### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, men den rapporterade tiden till debut varierar mer och dessa händelser kan inträffa många månader efter att behandlingen satts in (se avsnitt 4.4).

#### *Osteonekros*

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

#### *Allvarliga hudreaktioner*

Allvarliga hudreaktioner med systemiska symtom har rapporterats efter introduktionen på marknaden av emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxilfumarat inklusive utslag tillsammans med feber, blåsor, konjunktivit, angioödem, förhöjda värden vid leverfunktionstester och/eller eosinofili.

### Pediatrik population

Säkerheten för emtricitabin + tenofoviralafenamid utvärderades under 48 veckor i en öppen klinisk studie (GS-US-292-0106) i vilken 50 hiv-1-infekterade, behandlingsnaiva, pediatrika patienter i ålder 12 till < 18 år fick emtricitabin + tenofoviralafenamid i kombination med elvitegravir + kobicistat som tablett med fast doskombination. I denna studie liknade säkerhetsprofilen för ungdomspatienter den för vuxna (se avsnitt 5.1).

Säkerhetsbedömningen för rilpivirin baseras på data från vecka 48 från en öppen enkelarmsstudie (TMC278-C213) med 36 pediatrika patienter 12 till < 18 år som vägde minst 32 kg. Inga patienter slutade med rilpivirin på grund av biverkningar. Inga nya biverkningar annat än dem som observerats hos vuxna identifierades. De flesta biverkningar var av grad 1 eller 2. Mycket vanliga biverkningar (alla grader) var huvudvärk, depression, sömnhet och illamående. Inga onormala laboratorievärden av grad 3–4 för ASAT/ALAT eller biverkningar av grad 3–4 av ökat transaminas rapporterades (se avsnitt 5.1).

### Andra särskilda populationer

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Säkerheten för emtricitabin + tenofoviralafenamid utvärderades under 144 veckor i en öppen klinisk studie (GS-US-292-0112) i vilken 248 hiv-1-infekterade patienter som var antingen behandlingsnaiva ( $n = 6$ ) eller virologiskt suppresserade ( $n = 242$ ) med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (beräknad glomerulär filtrationshastighet enligt Cockcroft-Gault [ $eGFR_{CG}$ ]: 30–69 ml/min) fick emtricitabin + tenofoviralafenamid i kombination med elvitegravir + kobicistat som tablett med fast

doskombination. Säkerhetsprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion var likartad den hos patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 5.1).

#### *Patienter med samtidig hiv-infektion och HBV-infektion*

Säkerheten för emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir+kobicistat som tablett med fast doskombination (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid [E/C/F/TAF]) utvärderades hos 72 patienter, som var samtidigt infekterade med hiv och HBV, och som fick behandling för hiv i en öppen klinisk studie (GS-US-292-1249), till och med vecka 48, där patienter växlades från en annan antiretroviral behandling (som inkluderade TDF hos 69 av 72 patienter) till E/C/F/TAF. Baserat på dessa begränsade data var säkerhetsprofilen för emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination, hos patienter med samtidig infektion med hiv/HBV, likartad den hos patienter med enbart infektion med hiv-1.

I patienter som var samtidigt infekterade med hepatit B- eller C-virus som fick rilpivirin var förekomsten av förhöjt hepatiskt enzym högre än hos patienter som fick rilpivirin som inte var samtidigt infekterade. Den farmakokinetiska exponeringen av rilpivirin hos samtidigt infekterade patienter var jämförbar med den hos patienter som inte var samtidigt infekterade.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Vid överdosering måste patienten övervakas med avseende på tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8), och vid behov ska standardmässig stödjande behandling ges inklusive observation av patientens kliniska status samt övervakning av vitala tecken och EKG (QT-intervall).

Det finns ingen specifik antidot för överdosering med Odefsey. Upp till 30 % av emtricitabindosen kan avlägsnas med hemodialys. Tenofovir avlägsnas effektivt med hemodialys med en extraktionskoefficient på cirka 54 %. Det är inte känt om emtricitabin eller tenofovir kan elimineras med peritonealdialys. Eftersom rilpivirin är starkt proteinbundet är det inte sannolikt att dialys resulterar i signifikant avlägsnande av den aktiva substansen.

Administrering av aktivt kol kan också användas för att bidra till elimineringen av ej absorberad rilpivirinhydroklorid.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antivirala medel för systemiskt bruk; antivirala medel mot hiv-infektioner, kombinationer, ATC-kod: J05AR19

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Emtricitabin är en nukleosid omvänt transkriptashämmare (NRTI) och analog av 2'-deoxycytidin. Emtricitabin fosforyleras av cellulära enzymer och bildar emtricitabintrifosfat. Emtricitabintrifosfat ger en kompetitiv hämning av hiv-1-enzymet omvänt transkriptas (RT) vilket leder till att deoxyribonukleinsyra- (DNA) kedjan avslutas. Emtricitabin har aktivitet mot hiv-1, hiv-2 och HBV.

Rilpivirin är en diarylpyrimidin-NNRTI av hiv-1. Rilpivirinaktivitet medieras av icke kompetitiv hämning av hiv-1-RT. Rilpivirin hämmar inte de humana cellulära DNA-polymerasen  $\alpha$  och  $\beta$  samt mitokondriellt DNA-polymeras  $\gamma$ .

Tenofoviralafenamid är en nukleotid omvänt transkriptashämmare (NtRTI) och prodrug till tenofovir (2'-deoxiadenosinmonofosfat analog). På grund av ökad stabilitet i plasma och intracellulär aktivering genom hydrolys av katepsin A är tenofoviralafenamid effektivare än tenofovirdisoproxilfumarat avseende att ladda tenofovir i mononukleära celler i perifert blod (PBMC) (inklusive lymfocyter och andra hiv-målceller) och makrofager. Intracellulärt tenofovir fosforyleras sedan till den aktiva metaboliten tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat hämmar hiv-RT vilket leder till att DNA-kedjan avslutas. Tenofovir har aktivitet mot hiv-1, hiv-2 och HBV.

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Kombinationerna av emtricitabin, rilpivirin och tenofoviralafenamid var inte antagonistiska och uppvisade synergieffekter med varandra i analyser av antiviral aktivitet i cellodling.

Emtricitabins antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, MAGI-CCR5-cellinjen, och PBMC. Värdena för 50 % effektiv koncentration ( $EC_{50}$ ) för emtricitabin låg i intervallet 0,0013–0,64  $\mu$ M. Emtricitabin uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot hiv-1-subtyperna A, B, C, D, E, F och G ( $EC_{50}$ -värden i intervallet 0,007–0,075  $\mu$ M) och uppvisade aktivitet mot hiv-2 ( $EC_{50}$ -värden i intervallet 0,007–1,5  $\mu$ M).

Rilpivirin uppvisade aktivitet mot laboriestammar av vildtyps-hiv-1 i en akut infekterad T-cellinje med ett median- $EC_{50}$ -värde för Hiv-1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirin uppvisade även antiviral aktivitet mot en bred panel av primära isolat av hiv-1-grupp M (subtyp A, B, C, D, F, G, H) med  $EC_{50}$ -värden i intervallet 0,07–1,01 nM (0,03–0,37 ng/ml), primära isolat av grupp O med  $EC_{50}$ -värden i intervallet 2,88–8,45 nM (1,06–3,10 ng/ml) samt begränsad *in vitro*-aktivitet mot hiv-2 med  $EC_{50}$ -värden i intervallet 2 510–10 830 nM (920–3 970 ng/ml).

Tenofoviralafenamids antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 subtyp B bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, PBMC, primära monocyt-/makrofagceller och CD4+-T-lymfocyter.  $EC_{50}$ -värdet för tenofoviralafenamid låg i intervallet 2,0–14,7 nM. Tenofovirafenamid uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot alla hiv-1-grupper (M, N och O) inklusive subtyperna A, B, C, D, E, F och G ( $EC_{50}$ -värden i intervallet 0,10–12,0 nM) och uppvisade aktivitet mot hiv-2 ( $EC_{50}$ -värden i intervallet 0,91–2,63 nM).

#### Resistens

Med tanke på alla *in vitro*-data och data genererade för behandlingsnaiva patienter kan följande resistensassocierade mutationer i hiv-1-RT, om de föreligger vid studiestart, påverka aktiviteten hos Odefsey: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L samt kombinationen L100I och K103N.

En negativ inverkan av NNRTI-mutationer utöver de som anges ovan (t.ex. mutationerna K103N eller L100I som singelmutationer) kan inte uteslutas, eftersom detta inte studerades *in vivo* hos ett tillräckligt antal patienter.

Liksom med andra antiretrovirala läkemedel ska resistenstestning och/eller historiska resistensdata styra användningen av Odefsey (se avsnitt 4.4).

#### *In vitro*

Nedsatt känslighet för emtricitabin förknippas med M184V/I-mutationer i hiv-1-RT.

Rilpivirin-resistenta stammar valdes i cellodling med början i vildtyps-hiv-1 med olika ursprung och subtyper samt även NNRTI-resistent hiv-1. De vanligast observerade aminosyrasubstitutionerna som framkom var: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C och M230I.

Hiv-1-isolat med nedsatt känslighet för tenofoviralfenamid uttryckte en K65R-mutation i hiv-1-RT. Dessutom har en övergående K70E-mutation i hiv-1-RT observerats.

#### *Behandlingsnaiva vuxna patienter*

I den poolade analysen i vecka 144 av antiretroviralnaiva patienter som fick elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid (E/C/F/TAF) i fas 3-studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 observerades utveckling av en eller flera primära resistensassocierade mutationer i hiv-1-isolat från 12 av 866 (1,4 %) patienter som behandlats med E/C/F/TAF. Bland dessa 12 hiv-1-isolat framkom mutationerna M184V/I (n = 11) och K65R (n = 2) i RT samt T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) och N155H (n = 2) i integras.

I den poolade analysen i vecka 96 för patienter som fick emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (FTC/TDF) + rilpivirinhydroklorid i de kliniska fas 3-studierna TMC278-C209 och TMC278-C215 hade hiv 11-isolaten från 43 patienter en aminosyrasubstitution associerad med resistens mot NNRTI (n = 39) eller NRTI (n = 41). De vanligaste NNRTI-resistensassocierade mutationerna var: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y och F227C. Närvaron av V90I och V189I vid studiestart påverkade inte responsen. Femtiotvå procent av hiv-1-isolaten med uppkommen resistens i rilpivirinarmen utvecklade samtidiga NNRTI- och NRTI-mutationer, däribland vanligast E138K och M184V. De mutationer som associerades med NRTI-resistens som utvecklades i 3 eller flera patientisolat var: K65R, K70E, M184V/I och K219E.

Fram t.o.m. vecka 96 hade färre patienter i rilpivirinarmen med en virusmängd vid studiestart på  $\leq 100\ 000$  kopior/ml nyuppkomna resistensassocierade substitutioner och/eller en fenotypisk resistens mot rilpivirin (7/288) jämfört med patienter som hade en virusmängd vid studiestart på  $> 100\ 000$  kopior/ml (30/262).

#### *Virologiskt suppresserade patienter*

Ett fall av de novo resistens (M184M/I) identifierades i en klinisk studie med virologiskt suppresserade patienter som bytte från en behandling som innehöll emtricitabin + tenofovirdisoproxilfumarat till E/C/F/TAF i en tablett med fast doskombination (FDC) (GS-US-292-0109, n = 959).

Till och med vecka 96 upptäcktes inga resistensassocierade mutationer som uppkommit under behandlingen hos patienter som bytt till Odefsey från emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxilfumarat (FTC/RPV/TDF) eller efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (EFV/FTC/TDF) (studierna GS-US-366-1216 och GS-US-366-1160; n = 754).

#### *Hos patienter med samtidig hiv-infektion och HBV-infektion*

I en klinisk studie av virologiskt suppresserade hiv-patienter med samtidig kronisk hepatit B-infektion, som fick E/C/F/TAF i 48 veckor (GS-US-292-1249, n=72), kvalificerade 2 patienter för resistensanalys. Hos dessa 2 patienter identifierades inga aminosyrasubstitutioner, som associerades med resistens mot någon av komponenterna i E/C/F/TAF, i hiv-1 eller HBV.

#### Korsresistens

Emtricitabinresistenta virus med M184V/I-substitutionen var korsresistenta mot lamivudin, men behöll känsligheten för didanosin, stavudin, tenofovir och zidovudin.

I en panel med 67 hiv-1-rekombinanta laborierstammar med en resistensassocierad mutation vid RT-positioner associerade med NNRTI-resistens var K101P och Y181V/I de enda resistensassocierade singelmutationerna som var förknippade med förlorad mottaglighet för rilpivirin. Enbart K103N-substitutionen resulterade inte i minskad mottaglighet för rilpivirin, men kombinationen K103N och L100I resulterade i en 7-faldigt minskad mottaglighet för rilpivirin. I en annan studie resulterade

Y188L-substitutionen i 9-faldigt minskad mottaglighet för rilpivirin för kliniska isolat och en 6-faldig minskning för mutanter (site-directed mutants).

I patienter som fick rilpivirinhydroklorid i kombination med FTC/TDF i fas 3-studier (poolade data för TMC278-C209 och TMC278-C215) uppvisade de flesta hiv-1-isolaten med nyuppkommen fenotypisk resistens mot rilpivirin korsresistens mot minst en annat NNRTI (28/31).

K65R- och K70E-substitutionen leder till nedsatt mottaglighet för abakavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin och tenofovir, men behåller känsligheten för zidovudin.

### Kliniska data

Den kliniska effekten av Odefsey fastställdes utifrån studier som genomfördes med emtricitabin + tenofoviralfenamid givet med elvitegravir + kobicistat som en E/C/F/TAF FDC-tablett, utifrån studier utförda med rilpivirin givet med FTC/TDF som individuella komponenter eller som en FTC/RPV/TDF FDC -tablett, och från studier utförda med Odefsey.

#### *Behandling innehållande emtricitabin + tenofoviralfenamid*

#### *Behandlingsnaiva och viologiskt suppresserade hiv-1-infekterade vuxna patienter*

I studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 fick patienterna antingen E/C/F/TAF (n = 866) eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumarat (E/C/F/TDF) (n = 867) en gång dagligen, båda givna som FDC-tabletter.

Genomsnittsåldern var 36 år (intervall 18–76). Av patienterna var 85 % män, 57 % vita, 25 % svarta och 10 % asiater. Genomsnittsvärde för hiv-1-RNA i plasma vid studiestart var 4,5 log<sub>10</sub> kopior/ml (intervall 1,3–7,0). 23 % av patienterna hade en virusmängd på > 100 000 kopior/ml vid studiestart. Genomsnittsvärdet för antal CD4+-celler vid studiestart var 427 celler/mm<sup>3</sup> (intervall 0–1 360). 13 % av patienterna hade ett antal CD4+-celler på < 200 celler/mm<sup>3</sup>.

I studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 uppvisade E/C/F/TAF statistisk överlägsenhet för andelen patienter med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml vid jämförelse med E/C/F/TDF vid vecka 144. Skillnaden i procent var 4,2 % (95 % CI: 0,6 % till 7,8 %). Poolade behandlingsresultat vecka 48 och 144 visas i tabell 3.

I studie GS-US-292-0109 utvärderades effekt och säkerhet med byte från antingen EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus atazanavir (boostat med antingen kobicistat eller ritonavir) eller E/C/F/TDF till E/C/F/TAF FDC-tablett i en randomiserad öppen studie av viologiskt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml). Studien var öppen och randomiserad 2:1, där 959 patienter bytte till E/C/F/TAF och 477 fortsatte med oförändrad behandling [Stayed on Baseline Regimen, SBR]. Patienternas genomsnittsålder var 41 år (intervall 21–77). Av patienterna var 89 % män, 67 % vita och 19 % svarta. Genomsnittsvärdet vid studiestart för antal CD4+-celler var 697 celler/mm<sup>3</sup> (intervall 79–1 951).

I studien GS-US-292-0109 var byte från en behandling baserad på tenofovirdisoproxilfumarat till E/C/F/TAF överlägset vad gäller att bibehålla hiv-1-RNA < 50 kopior/ml jämfört med att fortsätta med den initiala behandlingen. Poolade behandlingsresultat i vecka 48 visas i tabell 3.



**Tabell 3: Virologiska resultat från studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 i vecka 48 och vecka 144<sup>a</sup> samt GS-US-292-0109 i vecka 48<sup>a</sup>**

	Behandlingsnaiva vuxna i studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 <sup>b</sup>				Virologiskt suppresserade vuxna i studien GS-US-292-0109	
	Vecka 48		Vecka 144		Vecka 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)	Behandling vid studiestart (n = 477)
<b>Hiv-1-RNA &lt; 50 kopior/ml</b>	92 %	90 %	84 %	80 %	97 %	93 %
Behandlingsskillnad	2,0 % (95 % KI: -0,7 % till 4,7 %)		4,2 % (95 % KI: 0,6 % till 7,8 %)		4,1 % (95 % KI: 1,6 % till 6,7 %, p < 0,001 <sup>c</sup> )	
<b>Hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml<sup>d</sup></b>	4 %	4 %	5 %	4 %	1 %	1 %
<b>Inga virologiska data under vecka 48- eller vecka 144-tidsfönstren</b>	4 %	6 %	11 %	16 %	2 %	6 %
Utsättande av studieläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall <sup>e</sup>	1 %	2 %	1 %	3 %	1 %	1 %
Utsättande av studieläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1- RNA < 50 kopior/ml <sup>f</sup>	2 %	4 %	9 %	11 %	1 %	4 %
Data saknas under tidsfönstret, men pat. på studieläkemedel	1 %	< 1 %	1 %	1 %	0 %	< 1 %
<b>Hiv-1-RNA &lt; 20 kopior/ml</b>	84 %	84 %	81 %	76 %		
Behandlingsskillnad	0,4 % (95 % KI: -3,0 % till 3,8 %)		5,4 % (95 % KI: 1,5 % till 9,2 %)			
<b>Andel (%) av patienterna med hiv-1- RNA &lt; 50 kopior/ml av tidigare behandling<sup>d</sup></b>						
EFV/FTC/TDF					96 %	90 %
FTC/TDF plus boostat atazanavir					97 %	92 %
E/C/F/TDF					98 %	97 %

a Vecka 48-tidsfönstret innefattade dag 294 till och med dag 377 medan vecka 144-tidsfönstret innefattade dag 966 till och med dag 1 049.

b I båda studierna stratifierades patienterna efter hiv-1-RNA vid studiestart (≤ 100 000 kopior/ml, > 100 000 kopior/ml till ≤ 400 000 kopior/ml eller > 400 000 kopior/ml), efter antal CD4+-celler (< 50 celler/μl, 50–199 celler/μl eller ≥ 200 celler/μl) och efter region (USA eller utanför USA).

c P-värdet för superiority-testet som jämförde procentuell virologisk framgång avser CMH-testet (Cochran-Mantel-Haenszel-testet) stratifierat efter tidigare behandling (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus förstärkt atazanavir, eller E/C/F/TDF).

d Omfattar patienter som hade ≥ 50 kopior/ml under vecka 48- eller vecka 144-tidsfönstret, patienter som avbröt tidigt på grund avsaknad eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad/förlust av effekt och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.

e Omfattade patienter som avbröt på grund av biverkning eller dödsfall oavsett tidpunkt från dag 1 fram till tidsfönstrets slut om detta ledde till avsaknad av virologiska data vid behandling under den specificerade fönsterperioden.

f Omfattade patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt, t.ex. att de drog tillbaka sitt samtycke, inte kom på uppföljning osv.

I studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 var virologisk respons liknande i allasubgrupper av patienter (ålder, kön, ras, baslinje-hiv-1-RNA och antal CD4+-celler vid studiestart).

Medelökningen från studiestart i antal CD4+-celler var 230 celler/mm<sup>3</sup> hos E/C/F/TAF-behandlade patienter och 211 celler/mm<sup>3</sup> hos E/C/F/TDF-behandlade patienter (p = 0,024) vid vecka 48 och 326 celler/mm<sup>3</sup> hos E/C/F/TAF-behandlade patienter och 305 celler/mm<sup>3</sup> hos E/C/F/TDF-behandlade patienter (p = 0,06) vid vecka 144.

#### Behandlingar där rilpivirin ingår

##### Behandlingsnaiva hiv-1-infekterade vuxna patienter

Effekten av rilpivirin baseras på analyserna av data från 96 veckor från två randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade studier med behandlingsnaiva patienter (TMC278-C209 och emtricitabin + tenofoviridisoproxilfumarat-gruppen i TMC278-C215).

I den poolade analysen för TMC278-C209 och TMC278-C215 för 1 096 patienter som fick bakgrundsbehandling (BR) med FTC/TDF var demografiska parametrar och sjukdomskaraktäristika j likvärdiga för patienter behandlade med rilpivirin och efavirenz (EFV). Medianåldern var 36 år. Av patienterna var 78 % män, 62 % vita och 24 % svarta/afroamerikaner. Medianvärdet för plasma-hiv-1-RNA var 5,0 log<sub>10</sub> kopior/ml och medianvärdet för antal CD4+-celler var 255 celler/mm<sup>3</sup>.

Total respons och en subgruppsanalys av virologisk respons (< 50 hiv-1-RNA-kopior/ml) vid både 48 veckor och 96 veckor samt virologisk svikt genom virusmängd vid studiestart (poolade data från de två kliniska fas 3-studierna, TMC278-C209 och TMC278-C215, för patienter som fick BR med FTC/TDF) presenteras i tabell 4.

**Tabell 4: Virologiska resultat av randomiserad behandling i studierna TMC278-C209 och TMC278-C215 (poolade data för patienter som fick rilpivirinhydroklorid eller efavirenz i kombination med FTC/TDF) vid vecka 48 (primärt) och vecka 96**

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	<b>Vecka 48</b>		<b>Vecka 96</b>	
<b>Total respons</b> (Hiv 1-RNA < 50 kopior/ml (TLOVR <sup>a</sup> )) <sup>b</sup>	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
<b>Virusmängd vid studiestart (kopior/ml)</b>				
≤ 100 000	<b>89,6 % (258/288)</b>	<b>84,8 % (217/256)</b>	<b>83,7 % (241/288)</b>	<b>80,8 % (206/255)</b>
> 100 000	76,7 % (201/262)	80,3 % (233/290)	69,5 % (182/262)	74,2 % (216/291)
<b>Icke-respons</b>				
Virologisk svikt (alla patienter)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) <sup>c</sup>	5,1 % (28/546) <sup>d</sup>
<b>Virusmängd vid studiestart (kopior/ml)</b>				
≤ 100 000	<b>4,2 % (12/288)</b>	<b>2,3 % (6/256)</b>	<b>5,9 % (17/288)</b>	<b>2,4 % (6/255)</b>
> 100 000	15,3 % (40/262)	5,9 % (17/290)	17,6 % (46/262)	7,6 % (22/291)
Dödsfall	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Utsatt på grund av biverkning	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Utsatt p.g.a. annat skäl än biverkning <sup>e</sup>	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

EFV = efavirenz, RPV = rilpivirin

a ITT TLOVR = Intention-to-treat-tid till förlust av virologisk respons

b Skillnaden i responsfrekvens vid vecka 48 är 1 % (95 % konfidensintervall -3 % till 6 %) vid användning av normal approximation.

c Det uppstod 17 nya fall av virologisk svikt mellan primäranalysen vecka 48 och vecka 96 (6 patienter med virusmängd vid studiestart ≤ 100 000 kopior/ml och 11 patienter med virusmängd vid studiestart > 100 000 kopior/ml). Det förekom även omklassificeringar i primäranalysen i vecka 48 där de vanligaste var omklassificering från virologisk svikt till utsättning av annat skäl än biverkning.

d Det uppstod 10 nya fall av virologisk svikt mellan primäranalysen vecka 48 och vecka 96 (3 patienter med virusmängd vid studiestart ≤ 100 000 kopior/ml och 7 patienter med virusmängd vid studiestart > 100 000 kopior/ml). Det förekom även omklassificeringar i primäranalysen i vecka 48 där de vanligaste var omklassificering från virologisk svikt till utsättning av annat skäl än biverkning.

e T.ex. ej närvarande för uppföljning, bristande efterlevnad, tillbakadraget samtycke.

FTC/TDF + rilpivirinhydroklorid var inte noninferior jämfört med FTC/TDF + efavirenz avseende andelen patienter med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml.

### Behandling med Odefsey

#### Virologiskt supprimerade hiv-1-infekterade vuxna patienter

I studie GS-US-366-1216 utvärderades effekt och säkerhet vid byte från FTC/RPV/TDF till Odefsey i en randomiserad, dubbelblind studie av virologiskt supprimerade hiv-1-infekterade vuxna. Patienterna hade en medelålder på 45 år (intervall 23-72), 90 % var män, 75 % var vita och 19 % var svarta. Det genomsnittliga antalet CD4+-celler vid studiestarten var 709 celler/mm<sup>3</sup> (intervall: 104-2 527).

I studie GS-US-366-1160 utvärderades effekt och säkerhet vid byte från EFV/FTC/TDF till Odefsey i en randomiserad, dubbelblind studie av virologiskt supprimerade hiv-1-infekterade vuxna. Patienterna hade en medelålder på 48 år (intervall 19-76), 87 % var män, 67 % var vita och 27 % var svarta. Det genomsnittliga antalet CD4+-celler vid studiestarten var 700 celler/mm<sup>3</sup> (intervall: 140-1 862).

Behandlingsresultaten för studierna GS-US-366-1216 och GS-US-366-1160 presenteras i tabell 5.

**Tabell 5: Virologiska resultat för studierna GS-US-366-1216 och GS-US-366-1160 vid veckorna 48<sup>a</sup> och 96<sup>b</sup>**

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Vecka 48		Vecka 96		Vecka 48		Vecka 96	
	ODE (n = 316)	FTC/RPV /TDF (n = 313) <sup>c</sup>	ODE (n = 316)	FTC/RPV /TDF (n = 313) <sup>c</sup>	ODE (n = 438)	EFV/FTC /TDF (n = 437)	ODE (n=438)	EFV/FTC/ TDF (n = 437)
<b>Hiv-1-RNA &lt; 50 kopior/ml<sup>d</sup></b>	94 %	94 %	89 %	88 %	90 %	92 %	85 %	85 %
Behandlings- skillnad	-0,3 % (95 % KI: -4,2 % till 3,7 %)		0,7 % (95 % KI: -4,3 % till 5,8 %)		-2,0 % (95 % KI: -5,9 % till 1,8 %)		0 % (95 % KI: -4,8 % till 4,8 %)	
<b>Hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml<sup>d</sup></b>	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
<b>Inga virologiska data i vecka 48- eller vecka 96- fönstret</b>	6 %	6 %	10 %	11 %	9 %	7 %	14 %	14 %
Utsättande av studieläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall och sista tillgängliga hiv- 1-RNA < 50 kopior/ml	2 %	1 %	2 %	3 %	3 %	1 %	4 %	3 %
Utsättande av studieläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml <sup>c</sup>	4 %	4 %	8 %	8 %	5 %	5 %	10 %	11 %
Data saknas under tidsfönstret, men pat. på studieläkemedel	< 1 %	1 %	1 %	0	1 %	1 %	< 1 %	0

ODE = Odefsey

a Vecka 48-tidsfönstret var mellan dag 295 till och med 378.

b Vecka 96-tidsfönstret var mellan dag 631 till och med 714.

c En patient som inte behandlats med FTC/RPV/TDF före screening exkluderades från analysen.

d Inkluderade patienter med ≥ 50 kopior/ml inom vecka 48- eller vecka 96-tidsfönstret, patienter som avbröt tidigt på grund av utebliven eller förlorad effekt; patienter som avbröt av andra skäl än utebliven eller förlorad effekt och vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.

- e Inkluderade patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, död, eller utebliven eller förlorad effekt; t.ex. att patienten ångrat sitt samtycke, inte kunnat följas upp osv.

Vid vecka 96 var byte till Odefsey noninferiort när det gällde att bibehålla hiv-1-RNA < 50 kopior/ml jämfört med patienter som stod kvar på FTC/RPV/TDF eller på EFV/FTC/TDF i respektive studie.

I studie GS-US-366-1216 var medelförändringen vid vecka 96 från studiestart av antalet CD4+-celler 12 celler/mm<sup>3</sup> hos patienter som bytt till Odefsey och 16 celler/mm<sup>3</sup> hos de som stått kvar på FTC/RPV/TDF. I studie GS-US-366-1160 var medelförändringen vid vecka 96 från studiestart av antalet CD4+-celler 12 celler/mm<sup>3</sup> hos patienter som bytt till Odefsey och 6 celler/mm<sup>3</sup> hos de som stått kvar på EFV/FTC/TDF.

#### *Hiv-1-infekterade vuxna patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion*

I studien GS-US-292-0112 utvärderades effekten och säkerheten hos E/C/F/TAF FDC-tabletten i en öppen klinisk studie av 242 hiv-1-infekterade, virologiskt suppresserade patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR<sub>CG</sub>: 30–69 ml/min).

Genomsnittsåldern var 58 år (intervall 24–82). 63 patienter (26 %) var ≥ 65 år. Av patienterna var 79 % män, 63 % vita, 18 % svarta och 14 % asiater. 35 % av patienterna följde en behandling där tenofoviridisoproxilfumarat inte ingick. Vid studiestart var median-eGFR<sub>CG</sub> 56 ml/min. 33 % av patienterna hade en eGFR<sub>CG</sub> mellan 30 och 49 ml/min. Genomsnittsvärdet vid studiestart för antal CD4+-celler var 664 celler/mm<sup>3</sup> (intervall 126–1 813).

Vid vecka 144 bibehöll 83,1 % (197/237 patienter) hiv-1-RNA < 50 kopior/ml efter byte till E/C/F/TAF FDC-tablett.

#### *Patienter med samtidig hiv-infektion och HBV-infektion*

I den öppna studien GS-US-292-1249 utvärderades effekt och säkerhet av E/C/F/TAF hos vuxna patienter med samtidig infektion med hiv-1 och kronisk hepatit B. Sextionio av de 72 patienterna stod på tidigare antiretroviral behandling med TDF. I början av behandlingen med E/C/F/TAF hade de 72 patienterna varit hiv-supprimerade (hiv-1 RNA < 50 kopior/ml) i minst 6 månader, med eller utan suppression av HBV DNA, och hade kompenserad leverfunktion. Medelåldern var 50 år (intervall 28-67), 92 % av patienterna var män, 69 % var vita, 18 % var svarta och 10 % var asiater. Det genomsnittliga CD4 + cellantalet vid baslinjen var 636 celler/mm<sup>3</sup> (intervall 263-1498). Åttiosex procent av patienterna (62/72) var HBV-supprimerade (HBV DNA < 29 IU/ml) och 42 % (30/72) var HBeAg-positiva vid baslinjen.

Av de patienter som var HBeAg-positiva vid baslinjen, uppnådde 1/30 (3,3 %) serokonversion till anti-HBe vid vecka 48. Av de patienter som var HBsAg-positiva vid baslinjen, uppnådde 3/70 (4,3 %) serokonversion till anti-HBs vid vecka 48.

Vid vecka 48, bibehöll 92 % av patienterna (66/72) hiv-1 RNA < 50 kopior/ml efter att de bytt till E/C/F/TAF. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen av CD4+ cellantalet vid vecka 48 var -2 celler/mm<sup>3</sup>. Nittiottva procent (66/72 patienter) hade HBV DNA < 29 IU/ml med användning av saknad = misslyckad analys vid vecka 48. Av de 62 patienter som var HBV-supprimerade vid baslinjen, förblev 59 suppresserade och 3 saknade data. Av de 10 patienter som inte var HBV-supprimerade vid baslinjen (HBV DNA ≥ 29 IU/ml), förblev 7 suppresserade och 2 förblev detekterbara, och 1 saknade data. Normalisering av alaninaminotransferas (ALT) uppnåddes hos 40 % (4/10) av patienterna med ALT högre än övre normalgränsen vid baslinjen.

Det finns begränsade kliniska data om användning av E/C/F/TAF hos behandlingsnaiva patienter med samtidig hiv/HBV-infektion.

### *Förändringar i bentäthetsvärden*

I studier på behandlingsnaiva patienter var E/C/F/TAF associerat med mindre reduktioner av bentäthet (BMD) jämfört med E/C/F/TDF under 144 veckors behandling mätt med dubbelenergi-röntgenabsorptiometri (DXA) av höft (medelförändring: -0,8 % jämfört med -3,4 %,  $p < 0,001$ ) och ländrygg (medelförändring: -0,9 % jämfört med -3,0 %,  $p < 0,001$ ).

Små förbättringar i BMD noterades vid 48 veckor efter byte till E/C/F/TAF jämfört med att fortsätta med behandlingen där tenofoviridisoproxilfumarat ingår.

I Odefsey-studier av virologiskt suppresserade vuxna patienter sågs ökning av BMD vid 96 veckor efter byte till Odefsey jämfört med minimala förändringar hos de som stått kvar på FTC/RPV/TDF eller EFV/FTC/TDF vid höften (medelförändring 1,6 % för Odefsey jämfört med -0,6 % för FTC/RPV/TDF,  $p < 0,001$ ; 1,8 % för Odefsey jämfört med -0,6 % för EFV/FTC/TDF,  $p < 0,001$ ) och ryggraden (medelförändring 2,0 % för Odefsey jämfört med -0,3 % för FTC/RPV/TDF,  $p < 0,001$ ; 1,7 % för Odefsey jämfört med 0,1 % för EFV/FTC/TDF;  $p < 0,001$ ).

### *Förändringar i njurfunktionsvärden*

I studier på behandlingsnaiva patienter var E/C/F/TAF associerat med mindre påverkan på njursäkerhetsparametrar (mätt efter 144 veckors behandling enligt uppmätt eGFR<sub>CG</sub>, och kvoten mellan protein och kreatinin i urin [UPCR] och efter 96 veckors behandling med kvoten mellan albumin och kreatinin i urin [UACR]) jämfört med E/C/F/TDF (se även avsnitt 4.4). Under 144 veckors behandling var det ingen patient som avbröt E/C/F/TAF på grund av en behandlingsframkallad njurbiverkning jämfört med 12 patienter som avbröt E/C/F/TDF ( $p < 0,001$ ). I studier av virologiskt suppresserade vuxna patienter sågs minimala förändringar eller sänkningar av albuminuri (UACR) under 96 veckors behandling hos patienter som fick Odefsey jämfört med ökning från studiestarten hos patienter som stod kvar på FTC/RPV/TDF eller EFV/FTC/TDF. Se även avsnitt 4.4.

### Pediatrik population

#### *Behandling med emtricitabin + tenofoviralafenamid*

I studien GS-US-292-0106 utvärderades effekt, säkerhet och farmakokinetik hos E/C/F/TAF FDC-tabletten i en öppen studie med 50 hiv-1-infekterade, behandlingsnaiva ungdomar. Patienternas genomsnittsalder var 15 år (intervall 12–17). Av dessa var 56 % kvinnor, 12 % asiater och 88 % svarta. Vid studiestart var medianvärdet för plasma-hiv-1-RNA 4,7 log<sub>10</sub> kopior/ml, medianvärdet för antal CD4+-celler var 456 celler/mm<sup>3</sup> (intervall 95–110) och medianvärdet för CD4+-% var 23 % (intervall 7–45). Totalt hade 22 % av patienterna plasma-hiv-1-RNA > 100 000 kopior/ml vid studiestart.

Vecka 48 uppnådde 92 % (46/50) hiv-1-RNA < 50 kopior/ml, likartad den svarsfrekvens som setts i studier av behandlingsnaiva vuxna infekterade med hiv-1. Ingen nyuppkommen resistens mot E/C/F/TAF påvisades till och med vecka 48.

#### *Behandling där rilpivirin ingår*

Farmakokinetiken, säkerheten, tolerabiliteten och effekten hos rilpivirin 25 mg en gång dagligen, i kombination med en BR vald av undersökningsledaren där två NRTI:er ingick, utvärderades i studien TMC278-C213, en enarmad, öppen fas 2-studie av antiretroviralnaiva hiv-1-infekterade pediatrika patienter 12 till < 18 år gamla och som vägde minst 32 kg. Medianvaraktigheten för patienternas exponering var 63,5 veckor.

De 36 patienternas medianålder var 14,5 år. Av patienterna var 55,6 % kvinnor, 88,9 % svarta och 11,1 % asiater. Medianvärdet vid studiestart för plasma-hiv-1-RNA var 4,8 log<sub>10</sub> kopior/ml och medianvärdet för antal CD4+-celler var 414 celler/mm<sup>3</sup>. Andelen patienter med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml vid vecka 48 (TLOVR) var 72,2 % (26/36). Den mest använda NRTI-kombinationen var FTC/TDF (24 försökspersoner [66,7 %]).

Andelen med respons var högre hos patienter med en virusmängd vid studiestart på  $\leq 100\,000$  kopior/ml (78,6 %, 22/28), jämfört med de som hade  $> 100\,000$  kopior/ml (50,0 %, 4/8). Andelen fall av virologisk svikt var 22,2 % (8/36).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Odefsey för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen för behandling av human hiv-1-infektion (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

### Graviditet

Rilpivirin (en av komponenterna i Odefsey), i kombination med en bakgrundsregim, utvärderades i studie TMC114HIV3015 hos 19 gravida kvinnor under 2:a och 3:e trimestern och postpartum. De farmakokinetiska uppgifterna visar att den sammanlagda exponeringen (AUC) för rilpivirin som en del av en antiretroviral regim var ca 30 % lägre under graviditeten jämfört med postpartum (6–12 veckor). Det virologiska svaret bibehölls generellt under hela studien: av de 12 patienter som fullföljde studien var 10 patienter supprimerade i slutet av studien, hos de andra 2 patienterna observerades en ökning av virusmängden först postpartum, för minst 1 patient på grund av misstänkt suboptimal efterlevnad. Ingen överföring mellan mor och barn inträffade hos något av de 10 barn vars mödrar avslutade prövningen och för vilka hiv-status var tillgängligt. Rilpivirin tolererades väl under graviditeten och postpartum. Det fanns inga nya säkerhetsfynd i jämförelse med den kända säkerhetsprofilen för rilpivirin hos hiv-1-infekterade vuxna (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Odefsey: Exponering för emtricitabin och tenofoviralfenamid var biologiskt ekvivalent vid jämförelse av en Odefsey 200/25/25 mg filmdragerad tablett med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid (150/150/200/10 mg) som tablett med fast doskombination efter en dosadministrering hos friska försökspersoner (n = 82) efter måltid. Exponering för rilpivirin var biologiskt ekvivalent vid jämförelse av Odefsey 200/25/25 mg med en 25 mg filmdragerad tablett rilpivirin (som hydroklorid) efter en dosadministrering hos friska försökspersoner (n = 95) efter måltid.

Emtricitabin absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering med maximala plasmakoncentrationer 1 till 2 timmar efter dosering. Efter flera oralt administrerade doser av emtricitabin till 20 hiv-1-infekterade försökspersoner var arean (genomsnitt  $\pm$  SD) under plasmakoncentrationstidskurvan under ett 24 timmars doseringsintervall (AUC)  $10,0 \pm 3,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . Genomsnittligt dalvärde för plasmakoncentrationen vid steady-state 24 timmar efter dosering var lika med eller högre än  $\text{IC}_{90}$ -värdet för aktivitet mot hiv-1 *in vitro*. Den absoluta biotillgängligheten för emtricitabin från hårda kapslar på 200 mg uppskattades till 93 %. Den systemiska exponeringen av emtricitabin påverkades inte när emtricitabin administrerades med föda.

Efter oral administrering uppnås i allmänhet den maximala plasmakoncentrationen med rilpivirin inom 4 till 5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för rilpivirin är okänd. Relativt fastande förhållanden resulterade administrering av Odefsey till friska vuxna försökspersoner efter måltid i ökad exponering för rilpivirin (AUC) med 13–72 %.

Tenofoviralfenamid absorberas snabbt efter oral administrering med maximala plasmakoncentrationer 15–45 minuter efter dosering. Relativt fastande förhållanden resulterade administreringen av Odefsey till friska vuxna försökspersoner i ökad exponering för tenofoviralfenamid (AUC) med 45–53 %.

Det rekommenderas att Odefsey tas tillsammans med mat.

## Distribution

Bindningen av emtricitabin till humana plasmaproteiner *in vitro* är < 4 % och oberoende av koncentrationen i området 0,02–200 µg/ml.

Bindningen av rilpivirin till humana plasmaproteiner *in vitro* är cirka 99,7 %, huvudsakligen till albumin.

Bindningen av tenofovir till humana plasmaproteiner *in vitro* är < 0,7 % och är oberoende av koncentrationen i området 0,01–25 µg/ml. Bindningen av tenofoviralafenamid till humana plasmaproteiner *ex vivo* i prover tagna under kliniska studier var cirka 80 %.

## Metabolism

Metabolismen av emtricitabin inkluderar oxidation av tioldelen för att bilda 3'-sulfoxiddiastereomerer (cirka 9 % av dosen) och konjugation med glukuronsyra för att bilda 2'-O-glukuronid (cirka 4 % av dosen). Emtricitabin hämmar inte den läkemedelsmetabolism *in vitro* som medieras av någon av de viktigare humana CYP-isoformer som är involverade i läkemedelsmetabolismen. Emtricitabin hämmar dessutom inte uridin-5'-difosfoglukonyltransferas (UGT), det enzym som ansvarar för glukuronidering.

Experiment *in vitro* indikerar att rilpivirinhydroklorid huvudsakligen genomgår oxidativ metabolism medierad av CYP3A-systemet.

Metabolism är en huvudsaklig elimineringsväg för tenofoviralafenamid hos människa och står för > 80 % av en oral dos. *In vitro*-studier har visat att tenofoviralafenamid metaboliseras till tenofovir (huvudmetabolit) av katepsin A i PBMC (inklusive lymfocyter och övriga hiv-målceller) och makrofager samt av karboxylesteras-1 i hepatocyter. *In vivo* hydrolyseras tenofoviralafenamid inom celler och bildar tenofovir (huvudmetabolit), som fosforyleras till den aktiva metaboliten tenofovirdifosfat. I kliniska studier på människa resulterade en oral dos på 10 mg tenofoviralafenamid given med emtricitabin, kobicistat och elvitegravir i tenofovirdifosfatkoncentrationer som var mer än 4-faldigt högre i PBMC och i > 90 % lägre koncentrationer av tenofovir i plasma jämfört med en oral dos på 245 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat) given med emtricitabin, kobicistat och elvitegravir.

Tenofoviralafenamid metaboliseras inte *in vitro* av CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralafenamid metaboliseras minimalt av CYP3A4. Vid samtidig administrering med den medelstarka CYP3A-induceraren efavirenz påverkades inte exponeringen av tenofoviralafenamid signifikant. Efter administrering av tenofoviralafenamid visade [<sup>14</sup>C]-radioaktiviteten i plasma en tidsberoende profil med tenofoviralafenamid som den rikligast förekommande substansen under de första timmarna och urinsyra under återstående tid.

## Eliminering

Emtricitabin utsöndras huvudsakligen via njurarna. Den givna dosen återfinns fullständigt i urin (cirka 86 %) och faeces (cirka 14 %). 13 % av emtricitabindosen återfanns i urinen som tre metaboliter. Systemisk clearance för emtricitabin var i medeltal 307 ml/min. Halveringstiden för eliminering av emtricitabin är cirka 10 timmar efter oral administrering.

Terminal halveringstid för eliminering av rilpivirin är cirka 45 timmar. Efter oral administrering av enkeldos med [<sup>14</sup>C]-rilpivirin återfinns i medeltal 85 % respektive 6,1 % av radioaktiviteten i faeces och urin. Oförändrat rilpivirin utgjorde i medeltal 25 % av den administrerade dosen i faeces. Endast spårmängder med oförändrat rilpivirin (< 1 % av dosen) detekterades i urin.

Renal utsöndring av oförändrat tenofoviralafenamid är en mindre viktig väg med < 1 % av dosen som elimineras via urinen. Tenofoviralafenamidfumarat elimineras huvudsakligen efter metabolism till tenofovir. Tenofovir elimineras renalt både genom glomerulär filtration och genom aktiv tubulär sekretion.

## Farmakokinetik i speciella populationer

### Ålder, kön och etnicitet

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken på grund av ålder, kön eller etnicitet har identifierats för emtricitabin, rilpivirin eller tenofoviralfenamid.

### Pediatrik population

Farmakokinetiken för rilpivirin hos antiretroviralnaiva hiv-1-infekterade pediatrika patienter 12 till < 18 år gamla som fick rilpivirin 25 mg en gång dagligen var jämförbar med den hos behandlingsnaiva hiv-1-infekterade vuxna som fick rilpivirin 25 mg en gång dagligen. Kroppsvikten hade ingen inverkan på farmakokinetiken för rilpivirin hos pediatrika patienter i studie C213 (33 till 93 kg), liknande det som observerades hos vuxna. Farmakokinetiken för rilpivirin hos pediatrika patienter < 12 år gamla är under utredning.

Exponeringar av emtricitabin och tenofoviralfenamid givna med elvitegravir + kobicistat som uppnåddes hos 24 pediatrika patienter i åldern 12 till < 18 år var likartade de exponeringar som uppnåddes hos behandlingsnaiva vuxna (tabell 6).

**Tabell 6: Farmakokinetik för emtricitabin och tenofoviralfenamid hos antiretroviralt naiva ungdomar och vuxna**

	Ungdomar			Vuxna		
	Emtricitabin + tenofoviralfenamid			Emtricitabin + tenofoviralfenamid		
	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>b</sup>	TFV <sup>b</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>c</sup>	TFV <sup>c</sup>
AUC <sub>tau</sub> (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 <sub>max</sub> (ng/ml)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	102,4 (38,9) <sup>b</sup>	–	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	–	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamid; TFV = tenofovir, – = ej relevant

Data presenteras som genomsnitt (% CV).

a n = 24 ungdomar (GS-US-292-0106), n = 19 vuxna (GS-US-292-0102)

b n = 23 ungdomar (GS-US-292-0106, populationsfarmakokinetisk analys)

c n = 539 (TAF) eller 841 (TFV) vuxna (GS-US-292-0111 och GS-US-292-0104, populationsfarmakokinetisk analys)

### Nedsatt njurfunktion

Emtricitabin elimineras huvudsakligen genom renal utsöndring och exponering för emtricitabin ökar hos patienter med nedsatt njurfunktion. Genomsnittlig systemisk emtricitabinexponering var högre hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) än hos patienter med normal njurfunktion (11,8 µg•h/ml).

Farmakokinetiken för rilpivirin har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Elimineringen av rilpivirin via njurarna är försumbar. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom kan plasmakoncentrationerna öka på grund av ändringen i läkemedlets absorption, distribution och/eller metabolism sekundärt till njurdysfunktionen. Eftersom rilpivirin i hög grad är bundet till plasmaproteiner är det inte sannolikt att det i signifikant omfattning avlägsnas med hemodialys eller peritonealdialys (se avsnitt 4.9).

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för tenofoviralfenamid eller tenofovir observerades mellan friska försökspersoner och försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl från 15 till < 30 mL/min) i studier av kobicistatbostrat elvitegravir respektive av tenofoviralfenamid.

### Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för emtricitabin har inte studerats hos patienter med olika grader av leverinsufficiens. Emtricitabin metaboliseras dock inte signifikant via leverenzym, därför bör effekten av nedsatt leverfunktion vara begränsad.



Rilpivirinhydroklorid metaboliseras och elimineras huvudsakligen av levern. I en studie där man jämförde 8 patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) med 8 matchade kontroller och 8 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) med 8 matchade kontroller låg exponeringen för flera doser med rilpivirin 47 % högre hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion och 5 % högre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Det kan dock eventuellt inte uteslutas att den farmakologiska, obundna exponeringen för rilpivirin ökar signifikant vid måttlig nedsättning. Rilpivirin har inte studerats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.2).

Kliniskt relevanta förändringar av farmakokinetiken för tenofoviralfenamid eller dess metabolit tenofovir har inte observerats hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion är de totala plasmakoncentrationerna av tenofoviralfenamid och tenofovir lägre än plasmakoncentrationerna som observerats hos patienter med normal leverfunktion. När de korrigerats för proteinbindning, är obundna (fria) plasmakoncentrationer av tenofoviralfenamid vid gravt nedsatt leverfunktion och normal leverfunktion liknande.

#### *Samtidig infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus*

Farmakokinetiken för emtricitabin, rilpivirin och tenofoviralfenamid är inte fullständigt utvärderad hos patienter med samtidig infektion med hepatit B- och/eller C-virus.

#### *Graviditet och postpartum*

Efter att rilpivirin 25 mg tagits en gång dagligen som en del av en antiretroviral regim, var den totala exponeringen för rilpivirin lägre under graviditeten (liknande för 2:a och 3:e trimestern) jämfört med postpartum. Minskningen i den obundna, fria fraktionen av rilpivirinexponering (dvs. aktiv) under graviditeten jämfört med postpartum var mindre uttalad än för den totala exponeringen för rilpivirin.

Hos kvinnor som fick rilpivirin 25 mg en gång dagligen under den 2:a trimestern av graviditeten var de genomsnittliga intra-individuella värdena för  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{min}$  för totalt rilpivirin 21 %, 29 % respektive 35 % lägre än postpartum. Under den 3:e trimestern av graviditeten var värdena för  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{min}$  20 %, 31% respektive 42 % lägre än postpartum.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska data från gängse studier av emtricitabin avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- och utvecklingstoxicitet visade inga särskilda risker för människa.

Prekliniska data från studier av rilpivirinhydroklorid avseende säkerhetsfarmakologi, läkemedelsdisposition, gentoxicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- och utvecklingstoxicitet visade inga särskilda risker för människa. Levertoxicitet associerad med leverenzyminduktion observerades hos råttor. Kolestasliknande effekter noterades hos hund.

Karcinogenicitetsstudier med rilpivirin på mus och råttor visade tumörogen potential som var specifik för dessa arter, men som inte anses ha någon relevans för människa.

Prekliniska studier av tenofoviralfenamid på råttor och hund visade att de primära målorganen för toxicitet är skelett och njurar. Toxisk påverkan på skelettet observerades som minskad benmineraltäthet hos råttor och hund vid tenofoviralexponeringar som var minst fyra gånger högre än de som förväntas efter administrering av Odefsey. En minimal infiltration av histiocyter förelåg i ögat hos hund vid exponeringar av tenofoviralfenamid och tenofovir som var cirka 4 respektive 17 gånger högre än de som förväntas efter administrering av Odefsey.

Tenofoviralfenamid var inte mutagen eller klastogen i konventionella gentoxicitetsanalyser.

Eftersom tenofoviralexponeringen hos råttor och mus är lägre efter administrering av tenofoviralfenamid jämfört med tenofoviridisoproxilfumarat utfördes karcinogenicitetsstudier och en peri-postnatal studie på råttor med enbart tenofoviridisoproxilfumarat. Konventionella studier av

karcinogenicitet samt reproduktions- och utvecklingstoxicitet visade inga särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudier på råtta och kanin visade inga effekter på parnings-, fertilitets-, dräktighets- eller fosterparametrar. Tenofovirdisoproxilfumarat reducerade emellertid viabilitet och vikt hos avkomman i peri-postnatala toxicitetsstudier vid maternellt toxiska doser.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium  
Laktos (som monohydrat)  
Magnesiumstearat  
Mikrokristallin cellulosa  
Polysorbat 20  
Povidon

#### Filmdragering

Makrogol  
Polyvinylalkohol  
Talk  
Titandioxid (E171)  
Svart järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Burk av polyeten med hög densitet (HDPE) med kontinuerlig gängning av polypropen och barnskyddande lock, invändigt belagd med en induktionsaktiverad aluminiumfolie och innehållande 30 filmdragerade tabletter. Varje burk innehåller torkmedel (kiselgel) och en vaddspirall av polyester.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: ytterkartonger som innehåller 1 burk med 30 filmdragerade tabletter och ytterkartonger som innehåller 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 21 juni 2016

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTERFÖRPACKNINGEN OCH  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**MÄRKNING AV BURK OCH KARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid

**2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER**

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin, rilpivirinhydroklorid motsvarande 25 mg rilpivirin och tenofoviralfenamidfumarat motsvarande 25 mg tenofoviralfenamid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos (som monohydrat). Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter

90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. **Tillslut burken väl.**



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1112/001 30 filmdragerade tabletter  
EU/1/16/1112/002 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Odefsey [Endast yttre förpackning]

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [Endast yttre förpackning]

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}  
[Endast yttre förpackning]

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmdragerade tabletter emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Odefsey är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Odefsey
3. Hur du tar Odefsey
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Odefsey ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Odefsey är och vad det används för

Odefsey är ett antiviralt läkemedel som används för att behandla infektion med **humant immunbristvirus (hiv)**. Det är en enskild tablett som innehåller en kombination av tre aktiva substanser: **emtricitabin**, **rilpivirin** och **tenofoviralfenamid**. Var och en av dessa aktiva substanser fungerar genom att påverka ett enzym som heter ”omvänt transkriptas”, som är nödvändigt för att hiv-1-viruset ska kunna föröka sig.

Odefsey minskar mängden hiv i kroppen. Därmed förstärks immunsystemet och risken för att utveckla sjukdomar som förknippas med hiv-infektion minskar.

Odefsey används för vuxna och ungdomar 12 år och äldre som väger minst 35 kg.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar Odefsey

##### Ta inte Odefsey:

- **om du är allergisk mot emtricitabin, rilpivirin, tenofoviralfenamid** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- **om du för närvarande tar något av följande läkemedel:**
  - **karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital och fenytoin** (används för att behandla epilepsi och förhindra krampanfall)
  - **rifabutin, rifampicin och rifapentin** (används för att behandla vissa bakterieinfektioner, t.ex. tuberkulos)
  - **omeprazol, dextansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol och esomeprazol** (används för att förhindra och behandla magsår, halsbränna och sura uppstötningar)

- **dexametason** (ett kortikosteroidläkemedel som används för att behandla inflammation och för att undertrycka immunsystemet) när de tas via munnen eller injiceras (utom som enkeldosbehandling)
- **produkter som innehåller johannesört** (*Hypericum perforatum*) (ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet)

→ Om detta gäller dig, **ta inte Odefsey och informera omedelbart din läkare.**

### Varningar och försiktighet

Din behandling med Odefsey måste hela tiden följas upp av läkare.

**Du kan fortfarande överföra hiv-smitta** då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera vilka åtgärder som krävs för att undvika att smitta andra personer med din läkare. Detta läkemedel botar inte hiv-infektion. Medan du tar Odefsey kan du fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion.

### Tala med läkare innan du tar Odefsey:

- **om du har leverbesvär eller har haft leversjukdom, inklusive leverinflammation (hepatit).** Patienter med leversjukdom, inklusive kronisk hepatit B eller C, som behandlas med antiretrovirala medel löper ökad risk att få svåra och eventuellt dödliga leverkomplikationer. Om du har hepatit B kommer din läkare att omsorgsfullt välja den bästa behandlingen för dig.

Om du har hepatit B-infektion kan leverbesvären förvärras efter det att du slutar ta Odefsey. Det är viktigt att du inte slutar att ta Odefsey utan att prata med din läkare. Se avsnitt 3, *Sluta inte att ta Odefsey*.

- Om du tar några läkemedel som kan orsaka livshotande oregelbundna hjärtslag (*torsades de pointes*).

### När du tar Odefsey

När du har börjat ta Odefsey ska du vara observant på:

- **Tecken på inflammation eller infektion**
- **Ledvärk, stelhet eller problem med skelettet**

→ **Kontakta omedelbart din läkare om du får något av dessa symtom.** Se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*, för mer information.

Det är möjligt att personer som använder Odefsey under lång tid får njurbesvär i framtiden.

### Barn och ungdomar

**Ge inte detta läkemedel till barn i åldern 11 år och yngre, eller som väger mindre än 35 kg.** Användning av Odefsey för barn i åldern 11 år och yngre eller som väger mindre än 35 kg har inte studerats.

### Andra läkemedel och Odefsey

**Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.** Odefsey kan påverka eller påverkas av andra läkemedel. Detta kan leda till att mängden Odefsey eller andra läkemedel i blodet påverkas. Läkemedlen kanske då inte verkar på rätt sätt eller så kan eventuella biverkningar förvärras. I vissa fall kan läkaren behöva ändra dosen eller kontrollera mängden läkemedel i blodet.

## Läkemedel som aldrig får tas med Odefsey:

- **karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital och fenytoin** (används för att behandla epilepsi och förhindra krampanfall)
- **rifabutin, rifampicin och rifapentin** (används för att behandla vissa bakterieinfektioner, t.ex. tuberkulos)
- **omeprazol, dextansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol och esomeprazol** (används för att förhindra och behandla magsår, halsbränna och sura uppstötningar)
- **dexametason** (ett kortikosteroidläkemedel som används för att behandla inflammation och för att undertrycka immunsystemet) när de tas oralt eller injiceras (utom som enkeldosbehandling)
- **produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*)** (ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet)

→ Om du tar något av dessa läkemedel, **ta inte Odefsey och kontakta omedelbart din läkare.**

## Andra typer av läkemedel:

Tala med läkaren om du tar:

- **Läkemedel som används för behandling av hiv**
- **Något läkemedel som innehåller:**
  - tenofoviralfenamid
  - tenofovirdisoproxil
  - lamivudin
  - adefovirdipivoxil
- **Antibiotika som används för behandling av bakterieinfektioner** som innehåller:
  - klaritromycin
  - erytromycinDessa läkemedel kan öka mängden rilpivirin (en komponent i Odefsey) i blodet. Läkaren kommer att ge dig ett annat läkemedel.
- **Antimykotika som används för behandling av svampinfektioner:**
  - ketokonazol
  - flukonazol
  - itrakonazol
  - posakonazol
  - vorikonazolDessa läkemedel kan öka mängden rilpivirin och tenofoviralfenamid (komponenter i Odefsey) i blodet. Läkaren kommer att ge dig ett annat läkemedel.
- **Antivirala läkemedel som används för behandling av hepatit C** som innehåller:
  - boceprevirDessa läkemedel kan öka mängden tenofoviralfenamid (en komponent i Odefsey) i blodet. Läkaren kommer att ge dig ett annat läkemedel.
- **Läkemedel för magsår, halsbränna eller sura uppstötningar**, däribland:
  - **antacida** (aluminium-/magnesiumhydroxid eller kalciumkarbonat)
  - **H<sub>2</sub>-antagonister** (famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin)Dessa läkemedel kan minska mängden rilpivirin (en komponent i Odefsey) i blodet. Om du tar något av dessa läkemedel ger läkaren dig antingen ett annat läkemedel eller rekommenderar hur och när du ska ta detta läkemedel.

- **Om du tar antacida** ska du ta det minst 2 timmar före eller minst 4 timmar efter Odefsey.
  - **Om du tar en H<sub>2</sub>-antagonist** ska du ta den minst 12 timmar före eller minst 4 timmar efter Odefsey. H<sub>2</sub>-antagonister kan bara tas en gång dagligen om du tar Odefsey. H<sub>2</sub>-antagonister ska inte tas i en behandling med doser två gånger dagligen. Tala med läkaren angående en alternativ behandling (se Hur du tar Odefsey).
  - **Ciklosporin**, ett läkemedel som används för att minska styrkan i kroppens immunsystem: Detta läkemedel kan öka mängden rilpivirin och tenofoviralfenamid (komponenter i Odefsey) i blodet. Läkaren kommer att ge dig ett annat läkemedel.
  - **Metadon**, ett läkemedel som används för att behandla opiatberoende, eftersom läkaren kan behöva ändra din metadondos.
  - **Dabigatranetexilat**, ett läkemedel som används för att behandla hjärtproblem, eftersom läkaren kan behöva övervaka nivåerna av detta läkemedel i blodet.
- **Kontakta din läkare om du tar något av dessa läkemedel.** Du ska inte avbryta behandlingen utan att tala med din läkare.

### Graviditet och amning

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- **Använd effektiva preventivmedel** när du tar Odefsey.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel om du är gravid.

Om du har tagit Odefsey under graviditeten kan läkaren be om regelbundna blodprover och andra diagnostiska tester för att övervaka barnets utveckling. Hos barn vars mödrar tog nukleosida omvänt transkriptashämmare (NRTI:er) under graviditeten uppvägs fördelen med skyddet mot hiv risken för biverkningar.

**Amma inte under behandling med Odefsey.** Anledningen är några av de aktiva substanserna i detta läkemedel passerar över i bröstmjolk. För att undvika överföring av hiv till barnet genom bröstmjölken bör du inte amma ditt spädbarn.

### Körförmåga och användning av maskiner

Du ska inte köra eller använda maskiner om du känner dig trött, sömning eller yr efter att ha tagit läkemedlet.

**Odefsey innehåller laktos.**

**Informera din läkare om du är laktosintolerant eller om du inte tål andra sockerarter.** Odefsey innehåller laktosmonohydrat. Om du är laktosintolerant eller om du inte tål andra sockerarter, ska du tala om det för din läkare innan du tar detta läkemedel.

→ Om något av detta gäller dig, **tala med läkaren innan du tar Odefsey.**

### 3. Hur du tar Odefsey

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

## Rekommenderad dos är:

**Vuxna:** en tablett om dagen tillsammans med mat

**Ungdomar 12 år och äldre, som väger minst 35 kg:** en tablett om dagen tillsammans med mat

## Du får inte tugga, krossa eller dela tabletten.

**Om du tar antacida**, t.ex. aluminium-/magnesiumhydroxid eller kalciumkarbonat, ska du ta det minst 2 timmar före eller minst 4 timmar efter Odefsey.

**Om du tar en H<sub>2</sub>-antagonist**, t.ex. famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin, ska du ta den minst 12 timmar före eller minst 4 timmar efter Odefsey. H<sub>2</sub>-antagonister kan bara tas en gång dagligen om du tar Odefsey. H<sub>2</sub>-antagonister ska inte tas två gånger om dagen. Tala med läkaren om en alternativ behandling.

## Om du har tagit för stor mängd av Odefsey

Om du av misstag tar mer än den ordinerade dosen av Odefsey kan risken för biverkningar med detta läkemedel öka (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*).

Kontakta omedelbart din läkare eller närmaste akutmottagning för att få råd. Spara eller ta med dig burken så att du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

## Om du har glömt att ta Odefsey

Det är viktigt att du inte missar någon dos av Odefsey.

Om du missar en dos:

- **Om du märker det inom 12 timmar** efter den tidpunkt då du brukar ta Odefsey, måste du ta tabletten så snart som möjligt. Tabletten måste alltid tas tillsammans med mat. Ta sedan nästa dos som vanligt.
- **Om du märker det 12 timmar eller mer** efter den tidpunkt då du brukar ta Odefsey, ska du inte ta den missade dosen. Vänta och ta nästa dos med mat vid den vanliga tiden.

**Om du kräks inom mindre än 4 timmar efter en dos Odefsey**, ta en ny tablett med mat. **Om du kräks mer än 4 timmar efter att ha tagit Odefsey** behöver du inte ta en ny tablett förrän nästa normalt schemalagda tablett.

## Sluta inte att ta Odefsey

**Sluta inte ta Odefsey utan att prata med din läkare.** Om du slutar ta Odefsey kan det allvarligt påverka resultatet av din framtida behandling. Om du av något skäl slutar med Odefsey, prata med din läkare innan du börjar ta Odefsey-tabletter igen.

**När ditt förråd av Odefsey börjar ta slut**, skaffa mer från läkaren eller apotekspersonalen. Detta är mycket viktigt eftersom mängden av virus kan börja öka även om du bara slutar med läkemedlet en kort tid. Sjukdomen kan sedan bli svårare att behandla.

**Om du har både hiv-infektion och hepatit B**, är det särskilt viktigt att du inte avslutar Odefsey-behandlingen utan att först prata med din läkare. Du kan behöva lämna blodprover i flera månader efter avslutad behandling. Hos vissa patienter med framskriden leversjukdom eller cirros rekommenderas inte att behandlingen avslutas, eftersom detta kan leda till att hepatiten försämras, vilket kan vara livshotande.

→ **Informera din läkare omedelbart** om varje nytt och oväntat symtom som uppträder efter avslutad behandling, särskilt symtom som du vanligtvis förknippar med din hepatit B-infektion.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

##### Eventuella biverkningar: Kontakta omedelbart läkare

- **Tecken på inflammation eller infektion** Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) som tidigare har haft opportunistiska infektioner (infektioner som uppträder hos människor med försvagat immunsystem) kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner uppträda inom kort efter det att hiv-behandlingen har påbörjats. Man tror att dessa symtom beror på att kroppens immunsystem har stärkts så att kroppen kan bekämpa infektioner som kan ha funnits utan att ge några tydliga symtom.
- **Autoimmuna sjukdomar**, när immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad, kan också uppkomma efter att du börjat ta läkemedel mot hiv-infektion. Autoimmuna sjukdomar kan uppkomma många månader efter att behandlingen påbörjats. Var observant på symtom på infektion eller andra symtom som:
  - muskelsvaghet
  - svaghet som börjar i händer och fötter och förflyttar sig mot bålen
  - hjärtklappning, skakningar eller hyperaktivitet.

→ **Om du märker dessa eller andra symtom på inflammation eller infektion, informera läkaren omedelbart.**

##### Mycket vanliga biverkningar

*(kan uppträda hos fler än 1 av 10 personer)*

- sömnsvårigheter (*insomnia*)
- huvudvärk
- yrsel
- illamående

*Tester kan även visa:*

- ökade nivåer av kolesterol och/eller pankreasamylas (ett matsmältningsenzym) i blodet
- ökade nivåer av leverenzymmer i blodet

##### Vanliga biverkningar

*(kan uppträda hos upp till 1 av 10 personer)*

- minskad matlust
- depression
- onormala drömmar
- sömnrubbingar
- nedstämdhet
- sömnighet
- trötthet
- magsmärtor eller -obehag
- illamående (*kräkning*)
- uppblåst känsla
- torr mun



- gasbildning (*flatulens*)
- diarré
- utslag

Tester kan även visa:

- lågt antal vita blodkroppar (ett minskat antal vita blodkroppar kan ge dig större benägenhet för infektion)
- lågt antal blodplättar (en typ av blodkropp som medverkar vid koaguleringen av blodet)
- minskat hemoglobin i blodet
- ökade fettsyror (*triglycerider*), bilirubin eller lipas i blodet

### Mindre vanliga biverkningar

(kan uppträda hos upp till 1 av 100 personer)

- tecken eller symptom på inflammation eller infektion
- lågt antal röda blodkroppar (*anemi*)
- allvarliga hudreaktioner inklusive utslag tillsammans med feber, svullnad och leverbesvär
- matsmältningsbesvär vilket resulterar i obehag efter måltider (dyspepsi)
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals (*angioödem*)
- klåda (*pruritus*)
- ledvärk (*artralgi*)

→ Om några biverkningar blir värre, tala med läkaren.

### Andra biverkningar som kan uppträda under hiv-behandling

Frekvensen av följande biverkningar är inte känd (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

- **Problem med skelettet** Vissa patienter som tar antiretrovirala kombinationsläkemedel som Odefsey kan utveckla en skelettsjukdom som heter *osteonekros* (benvävnad dör på grund av förlorad blodtillförsel till skelettet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla denna sjukdom är långvarig användning av den här typen av läkemedel, behandling med kortikosteroider, alkoholkonsumtion, ett mycket svagt immunsystem och övervikt. Tecken på osteonekros är:
  - ledstelhet
  - ledvärk och smärta (särskilt i höfter, knän och axlar)
  - rörelsesvårigheter

→ Informera din läkare om du märker något av dessa symptom.

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att utföra tester för att hitta sådana förändringar.

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Odefsey ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter {EXP}. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

**De aktiva substanserna är** emtricitabin, rilpivirin och tenofoviralfenamid. En Odefsey-tablett innehåller 200 mg emtricitabin, rilpivirinhydroklorid motsvarande 25 mg rilpivirin och tenofoviralfenamidfumarat motsvarande 25 mg tenofoviralfenamid.

### **Övriga innehållsämnen är**

#### *Tablettkärna:*

Kroskarmellosnatrium, laktos (som monohydrat), magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, polysorbat 20, povidon.

#### *Filmdragering:*

Makrogol, polyvinylalkohol, talk, titandioxid (E171), svart järnoxid (E172).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Odefsey är en grå, kapselformad, filmdragerad tablett präglad med ”GSI” på ena sidan och ”255” på andra sidan. Odefsey levereras i burkar på 30 tabletter och i förpackningar bestående av 3 burkar, var och en med 30 tabletter. Varje burk innehåller ett torkmedel i form av kiselgel som måste förvaras i burken för att skydda tabletterna. Torkmedlet (kiselgel) finns i en separat dospåse eller behållare och ska inte sväljas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning:**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

### **Tillverkare:**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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

**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

**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

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}><{månad ÅÅÅÅ}>.**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu>.