

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg emtricitabin, rilpivirinhydrochlorid svarende til 25 mg rilpivirin samt tenofovirafenamidfumarat svarende til 25 mg tenofovirafenamid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 180,3 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Grå, kapselformet, filmovertrukket tablet, der måler 15 mm x 7 mm, præget med "GSI" på den ene side af tabletten og med "255" på den anden side af tabletten.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Odefsey er indiceret til behandling af voksne og unge (i alderen 12 år og ældre med en legemsvægt på mindst 35 kg), som er inficeret med humant immundefektvirus 1 (hiv 1) uden nogen kendte mutationer forbundet med resistens over for non-nukleosid revers transkriptasehæmmer-klassen (NNRTI), tenofovir eller emtricitabin og med en virusbelastning ≤ 100.000 hiv 1-rna-kopier/ml (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion.

Dosering

Én tablet tages én gang daglig sammen med mad (se pkt. 5.2).

Hvis patienten glemmer at tage en dosis Odefsey, men kommer i tanker om det inden for 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Odefsey sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis patienten glemmer at tage en dosis Odefsey, og der går mere end 12 timer, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 4 timer efter at have taget Odefsey, skal der tages en ny tablet sammen med mad. Hvis patienten kaster op mere end 4 timer efter at have taget Odefsey, er det ikke nødvendigt at tage en ny dosis Odefsey, før den næste planlagte dosis.

Ældre

Dosisjustering af Odefsey er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af Odefsey er ikke nødvendig hos voksne og unge (i alderen mindst 12 år og med en legemsvægt på mindst 35 kg) med en estimeret kreatininclearance (CrCl) \geq 30 ml/min. Odefsey bør seponeres hos voksne med estimeret CrCl, der falder til under 30 ml/min under behandlingen (se pkt. 5.2).

Dosisjustering af Odefsey er ikke nødvendig hos voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl $<$ 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse. Odefsey bør generelt undgås, men kan dog anvendes til patienter, hos hvem de potentielle fordele vurderes at opveje de potentielle risici (se pkt. 4.4 og 5.2). På dage med hæmodialyse, skal Odefsey administreres efter fuldført hæmodialysebehandling.

Odefsey frarådes til patienter med en estimeret CrCl \geq 15 ml/min og $<$ 30 ml/min, eller $<$ 15 ml/min, som ikke er i kronisk hæmodialyse, da Odefseys sikkerhed hos disse populationer ikke er klarlagt.

Der er ingen tilgængelige data til at lave dosisanbefalinger hos børn under 18 år med nyresygdom i slutstadiet.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af Odefsey er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A) eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B). Odefsey skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Odefsey er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C); derfor frarådes det at bruge Odefsey hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Odefseys sikkerhed og virkning hos børn, der er yngre end 12 år eller vejer $<$ 35 kg, er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse

Odefsey skal tages oralt, én gang dagligt, sammen med mad (se pkt. 5.2). Det anbefales, at den filmovertrukne tablet ikke tygges, knuses eller deles på grund af den bitre smag.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Odefsey bør ikke administreres samtidigt med de følgende lægemidler, da der kan forekomme signifikante reduktioner i plasmakoncentrationen af rilpivirin (på grund af cytochrom P450 [CYP]3A-enzyminduktion eller forhøjelse af pH-værdien i ventriklen), hvilket kan resultere i tab af Odefseys terapeutiske virkning (se pkt. 4.5), herunder:

- carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin
- rifabutin, rifampicin, rifapentin
- omeprazol, esomeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- dexamethason (orale og parenterale doser), undtagen som enkeltdosisbehandling
- perikon (*Hypericum perforatum*).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Virologisk svigt og udvikling af resistens

Der er ikke nok data til at berettige anvendelse til patienter med tidligere NNRTI-svigt. Resistenstest og/eller historiske resistensdata bør vejlede brugen af Odefsey (se pkt. 5.1).

I en samlet virkningsanalyse fra de to kliniske fase 3-studier af voksne (C209 [ECHO] og C215 [THRIVE]) over 96 uger havde patienter, som blev behandlet med emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat + rilpivirin med en virusbelastning ved *baseline* > 100.000 hiv 1-rna-kopier/ml større risiko for virologisk svigt (17,6 % med rilpivirin *kontra* 7,6 % med efavirenz) sammenlignet med patienter med en virusbelastning ved *baseline* ≤ 100.000 hiv 1-rna-kopier/ml (5,9 % med rilpivirin *kontra* 2,4 % med efavirenz). Forekomsten af virologisk svigt hos patienter behandlet med emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat + rilpivirin var i uge 48 og uge 96 henholdsvis 9,5 % og 11,5 %, og 4,2 % og 5,1 % i armen med emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat + efavirenz. Forskellen i forekomst af nye virologiske svigt fra uge 48 til uge 96 var ikke statistisk signifikant mellem rilpivirin-armen og efavirenz-armen. Patienter med en virusbelastning ved *baseline* > 100.000 hiv 1-rna-kopier/ml, som fik virologisk svigt, havde en højere forekomst af resistens over for NNRTI-klassen som følge af behandlingen. Flere patienter, som fik virologisk svigt med rilpivirin, udviklede lamivudin/emtricitabin-forbundet resistens, end det var tilfældet for patienter, der fik virologisk svigt med efavirenz, (se pkt. 5.1).

Resultaterne for unge (i alderen 12 til under 18 år) i studiet C213 var generelt på linje med disse data (se pkt. 5.1 for at få yderligere oplysninger).

Kun unge, der vurderes at kunne udvise compliance i forbindelse med antiretroviral terapi, bør behandles med rilpivirin, da suboptimal compliance kan føre til udvikling af resistens og tab af behandlingsmuligheder i fremtiden.

Kardiovaskulære forhold

Ved supratherapeutiske doser (75 mg en gang om dagen og 300 mg en gang om dagen) er rilpivirin blevet forbundet med forlængelse af QTc-intervallet i elektrokardiogrammet (EKG) (se pkt. 4.5 og 4.9). Rilpivirin er ved den anbefalede dosis på 25 mg en gang om dagen ikke forbundet med en klinisk relevant indvirkning på QTc. Der skal udvises forsigtighed ved brug af Odefsey, når det gives samtidig med lægemidler med en kendt risiko for torsades de pointes.

Patienter, som samtidig er inficerede med hiv- og hepatitis B- eller C-virus

Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i antiretroviral behandling, har en øget risiko for svære og potentielt letale, hepatiske bivirkninger.

Odefseys sikkerhed og virkning hos patienter, som samtidig er inficerede med hiv 1 og hepatitis C-virus (HCV), er ikke klarlagt.

Tenofoviralfenamid er aktiv mod hepatitis B (HBV). Seponering af behandlingen med Odefsey hos patienter, som samtidig er inficerede med hiv og HBV, kan være forbundet med svær, akut eksacerbation af hepatitis. Patienter med hiv-infektion, som samtidig er inficerede med HBV, og som ophører med Odefsey, bør monitoreres tæt med opfølgning både klinisk og i laboratoriet i flere måneder eller længere efter ophør af behandlingen.

Leversygdom

Odefseys sikkerhed og virkning hos patienter med signifikant underliggende leversygdom er ikke klarlagt.

Hos patienter med allerede eksisterende leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en forhøjet forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART, combination antiretroviral therapy), og disse patienter bør monitoreres i henhold til standardprocedurer. Hvis der er tegn på, at leversygdommen forværres hos sådanne patienter, skal det overvejes at afbryde eller seponere behandlingen.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtstigning og en specifik behandling. For monitorering af lipider og glucose i blodet henvises der til eksisterende retningslinjer om behandling af hiv. Lipidforstyrrelser skal behandles som klinisk indiceret.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad; dette er mest udtalt ved stavudin, didanosin og zidovudin. Der har været rapporter om mitokondriedysfunktion hos hiv-negative spædbørn eksponeret for nukleoside analoger *in utero* og/eller postnatalt. Disse vedrørte fortrinsvis behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni), metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionen har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er blevet rapporteret i sjældne tilfælde (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Der skal tages hensyn til disse resultater for alle børn, der er blevet eksponeret for nukleoside/nukleotide analoger *in utero*, og som præsenterer svære kliniske fund af ukendt ætiologi, især neurologiske fund. Disse resultater påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens ved påbegyndelsen af CART kan der opstå en inflammatorisk reaktion over for asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmunsygdomme (som Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret i tilfælde af immunreakivering. Den rapporterede tidsperiode, før sådanne opstår, er imidlertid variabel, og de kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

Opportunistiske infektioner

Patienter, som får Odefsey, har fortsat risiko for opportunistiske infektioner eller andre hiv-relaterede komplikationer, og bør derfor følges nøje af læger med erfaring i behandlingen af patienter med hiv-associerede sygdomme.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose især hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter med langvarig eksponering over for CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (herunder anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, forhøjet Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

Nefrotoksicitet

Tilfælde af nedsat nyrefunktion, herunder akut nyresvigt og proksimal renal tubulopati er blevet rapporteret med produkter indeholdende tenofovirafenamid efter markedsføring. En mulig risiko for

nefrotoksicitet som følge af kronisk eksponering over for lave niveauer af tenofovir fra doseringen med tenofovirafenamid kan ikke udelukkes (se pkt. 5.3).

Det anbefales at evaluere nyrefunktionen hos alle patienter før eller ved påbegyndelse af behandling med Odefsey, samt at monitorere den under behandlingen hos alle patienter, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt. Hos patienter, som udvikler klinisk signifikant nedsættelse af nyrefunktionen eller evidens for proksimal renal tubulopati, bør seponering af Odefsey overvejes.

Patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse

Odefsey bør generelt undgås, men kan anvendes med forsigtighed hos voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse, hvis de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.2). I et studie med emtricitabin + tenofovirafenamid kombineret med elvitegravir + cobicistat som fastdosis kombinationstablet (E/C/F/TAF) hos hiv 1-inficerede voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse opretholdtes effekten i 48 uger, men eksponering for emtricitabin var signifikant højere end hos patienter med normal nyrefunktion. Skønt der ikke identificeredes nye sikkerhedsproblemer, er implikationerne af øget eksponering for emtricitabin stadig usikre (se pkt. 4.8 og 5.2).

Graviditet

Der er observeret lavere eksponeringer for rilpivirin, når rilpivirin 25 mg blev taget én gang dagligt under graviditet. I fase III-studierne (C209 og C215) er lavere eksponering for rilpivirin, som ligner den der ses under graviditet, blevet associeret med øget risiko for virologisk svigt, hvorfor virusbelastningen bør monitoreres tæt (se pkt. 4.6, 5.1 og 5.2). Alternativt kan det overvejes at skifte til et andet antiretroviralt program.

Samtidig administration af andre lægemidler

Visse lægemidler må ikke administreres sammen med Odefsey (se pkt. 4.3 og 4.5).

Odefsey bør ikke administreres sammen med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.5).

Odefsey bør ikke administreres sammen med andre lægemidler, der indeholder tenofovirafenamid, lamivudin, tenofoviridisoproxil eller adefovirdipivoxil (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Odefsey indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Odefsey er indiceret til brug som et komplet regime til behandling af hiv 1-infektion, og det bør ikke administreres sammen med andre antiretrovirale lægemidler. Derfor gives der ikke oplysninger om lægemiddelinteraktion med andre antiretrovirale lægemidler. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Emtricitabin

In vitro- og kliniske farmakokinetiske lægemiddelinteraktionsstudier har vist, at risikoen for CYP-medierede interaktioner, der involverer emtricitabin og andre lægemidler, er lav. Samtidig administration af emtricitabin og lægemidler, der elimineres ved aktiv tubulær sekretion, kan øge

koncentrationerne af emtricitabin og/eller det samtidigt administrerede lægemiddel. Lægemidler, der nedsætter nyrefunktionen, kan øge koncentrationerne af emtricitabin.

Rilpivirin

Rilpivirin metaboliseres primært af CYP3A. Lægemidler, der inducerer eller hæmmer CYP3A, kan således påvirke rilpivirin-clearance (se pkt. 5.2). Rilpivirin hæmmer P-glycoprotein (P-gp) *in vitro* (50 % hæmningskoncentration [IC₅₀] er 9,2 µM). I et klinisk studie påvirkede rilpivirin ikke digoxins farmakokinetik signifikant. I et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie med tenofoviralafenamid, som er mere følsomt over for hæmning af P-gp i tarmene, påvirkede rilpivirin desuden ikke eksponering for tenofoviralafenamid ved samtidig administration, hvilket tyder på, at rilpivirin ikke er en P-gp-hæmmer *in vivo*.

Rilpivirin er en hæmmer af transportøren MATE-2K *in vitro* med en IC₅₀ på < 2,7 nM. Den kliniske betydning af dette er p.t. ikke kendt.

Tenofoviralafenamid

Tenofoviralafenamid transporteres af P-gp og brystcancer-resistensprotein (BCRP). Lægemidler, der påvirker P-gp- og BCRP-aktiviteten, kan føre til ændringer i tenofoviralafenamids absorption (se tabel 1). Lægemidler, der inducerer P-gp- og BCRP-aktivitet (f.eks. rifampicin, rifabutin, carbamazepin, phenobarbital) forventes at nedsætte absorptionen af tenofoviralafenamid, hvilket fører til en nedsat plasmakoncentration af tenofoviralafenamid, hvilket kan forårsage en svigtende terapeutisk virkning af Odefsey samt udvikling af resistens. Samtidig administration af Odefsey og andre lægemidler, som hæmmer P-gp (f.eks. ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, ciclosporin), forventes at øge absorptionen og plasmakoncentrationen af tenofoviralafenamid. Baseret på data fra et *in vitro*-studie forventes samtidig administration af tenofoviralafenamid og xanthinoxidasehæmmere (f.eks. febuxostat) ikke at øge den systemiske eksponering over for tenofovir *in vivo*.

Tenofoviralafenamid er ikke en hæmmer af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vitro*. Tenofoviralafenamid er ikke en hæmmer eller induktor af CYP3A *in vivo*. Tenofoviralafenamid er et substrat for organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1 og OATP1B3 *in vitro*. Fordelingen af tenofoviralafenamid i kroppen kan påvirkes af aktiviteten af OATP1B1 og OATP1B3.

Samtidig brug kontraindiceret

Administration af Odefsey sammen med lægemidler, der inducerer CYP3A, er blevet vist at nedsætte plasmakoncentrationerne af rilpivirin, hvilket potentielt kan medføre svigtende virologisk respons på Odefsey (se pkt. 4.3) og mulig resistens over for rilpivirin og over for NNRTI-klassen.

Administration af Odefsey sammen med protonpumpehæmmere er blevet vist at nedsætte plasmakoncentrationerne af rilpivirin (grundet en stigning i gastrisk pH), hvilket potentielt kan medføre svigtende virologisk respons på Odefsey (se pkt. 4.3) og mulig resistens over for rilpivirin og over for NNRTI-klassen.

Samtidig brug, hvor forsigtighed tilrådes

CYP-enzymhæmmere

Administration af Odefsey sammen med lægemidler, der hæmmer CYP3A-enzymaktivitet, er blevet observeret at øge plasmakoncentrationerne af rilpivirin.

QT-forlængende lægemidler

Der skal udvises forsigtighed ved brug af Odefsey, når det gives samtidig med et lægemiddel med en kendt risiko for torsades de pointes (se pkt. 4.4).

Andre interaktioner

Tenofoviralafenamid er ikke en hæmmer af humant uridindiphosphat-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vitro*. Det er ukendt, om emtricitabin eller tenofoviralafenamid er hæmmere af andre UGT-enzymmer. Emtricitabin hæmmede ikke glucuronidationsreaktionen af et non-specifikt UGT substrat *in vitro*.

Interaktioner mellem Odefsey eller de individuelle indholdsstoffer i Odefsey og mulige samtidigt administrerede lægemidler ses i tabel 1 nedenfor (stigning er angivet som ”↑”, fald som ”↓”, ingen ændring som ”↔”).

Tabel 1: Interaktion mellem Odefsey eller dets individuelle indholdsstoff(er) og andre lægemidler

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Odefsey
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol (400 mg en gang dagligt)/rilpivirin ¹	Ketoconazol: AUC: ↓ 24 % C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 49 % C _{min} : ↑ 76 % C _{max} : ↑ 30 % Hæmning af CYP3A <i>Forventet:</i> Tenofoviralafenamid: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Hæmning af P-gp Interaktion er ikke blevet undersøgt med tenofoviralafenamid. Samtidig administration af ketoconazol forventes at øge plasmakoncentrationerne af tenofoviralafenamid (hæmning af P-gp).	Samtidig administration frarådes.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af Odefseys indholdsstoffer. Samtidig administration af disse antimykotika forventes at øge plasmakoncentrationerne af rilpivirin (hæmning af CYP3A) og tenofoviralafenamid (hæmning af P-gp).	Samtidig administration frarådes.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Odefsey
Antimykobakterielle lægemidler		
Rifampicin/rilpivirin	<p>Rifampicin: AUC: ↔ C_{min}: I/R C_{max}: ↔</p> <p>25-desacetyl-rifampicin: AUC: ↓ 9 % C_{min}: I/R C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 80 % C_{min}: ↓ 89 % C_{max}: ↓ 69 % Induktion af CYP3A</p> <p><i>Forventet:</i> Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Induktion af P-gp</p> <p>Interaktion er ikke blevet undersøgt med tenofoviralfenamid. Samtidig administration medfører sandsynligvis et signifikant fald i plasmakoncentrationerne af tenofoviralfenamid (induktion af P-gp).</p>	Samtidig administration er kontraindiceret.
Rifapentin	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af Odefseys indholdsstoffer. Samtidig administration vil sandsynligvis medføre signifikante fald i plasmakoncentrationerne af rilpivirin (induktion af CYP3A) og tenofoviralfenamid (induktion af P-gp).	Samtidig administration er kontraindiceret.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Odefsey
Rifabutin (300 mg en gang dagligt)/rilpivirin ¹	Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Samtidig administration er kontraindiceret.
Rifabutin (300 mg en gang dagligt)/rilpivirin	Rilpivirin: AUC: ↓ 42 % C _{min} : ↓ 48 % C _{max} : ↓ 31 % Induktion af CYP3A <i>Forventet:</i> Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ C _{max} : ↓ Induktion af P-gp Interaktion er ikke blevet undersøgt med tenofoviralfenamid. Samtidig administration medfører sandsynligvis et signifikant fald i plasmakoncentrationerne af tenofoviralfenamid (induktion af P-gp).	
Makrolidantibiotika		
Clarithromycin Erythromycin	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af Odefseys indholdsstoffer. Kombinationen af Odefsey og disse makrolidantibiotika kan medføre et fald i plasmakoncentrationerne af rilpivirin (hæmning af CYP3A) og tenofoviralfenamid (hæmning af P-gp).	Samtidig administration frarådes.
Antivirale midler		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg en gang dagligt)/rilpivirin	Ledipasvir: AUC: ↑ 2 % C _{min} : ↑ 2 % C _{max} : ↑ 1 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 5 % C _{max} : ↓ 4 % Sofosbuvir-metabolit GS-331007: AUC: ↑ 8 % C _{min} : ↑ 10 % C _{max} : ↑ 8 % Rilpivirin: AUC: ↓ 5 % C _{min} : ↓ 7 % C _{max} : ↓ 3 %	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg en gang dagligt)/tenofoviralfenamid	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 3 %	

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Odefsey
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg en gang dagligt)/rilpivirin ²	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvir-metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg en gang dagligt ³)/emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid (200 mg/25 mg/25 mg en gang dagligt)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: I/R C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: I/R C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 52 % C_{min}: I/R C_{max}: ↑ 32 %</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Sofosbuvir (400 mg en gang dagligt)/rilpivirin (25 mg en gang dagligt)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21 %</p> <p>Sofosbuvir-metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Odefsey
	Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ANTI-KONVULSIVA		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af Odefseys indholdsstoffer. Samtidig administration kan medføre signifikante fald i plasmakonzentrationerne af rilpivirin (induktion af CYP3A) og tenofoviralfenamid (induktion af P-gp).	Samtidig administration er kontraindiceret.
GLUKOKORTIKOIDER		
Dexamethason (systemisk, med undtagelse af anvendelse af en enkelt dosis)	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af Odefseys indholdsstoffer. Der forventes signifikante dosisafhængige fald i plasmakonzentrationer af rilpivirin (induktion af CYP3A).	Samtidig administration er kontraindiceret.
PROTONPUMPEHÆMMERE		
Omeprazol (20 mg en gang dagligt)/rilpivirin ¹	Omeprazol: AUC: ↓ 14 % C _{min} : I/R C _{max} : ↓ 14 % Rilpivirin: AUC: ↓ 40 % C _{min} : ↓ 33 % C _{max} : ↓ 40 % Reduceret absorption, stigning i gastrisk pH	Samtidig administration er kontraindiceret.
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dexlansoprazol	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af Odefseys indholdsstoffer. Der forventes signifikante fald i plasmakonzentrationer af rilpivirin (reduceret absorption, stigning i gastrisk pH).	Samtidig administration er kontraindiceret.
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af Odefseys indholdsstoffer. Samtidig administration kan medføre signifikante fald i plasmakonzentrationerne af rilpivirin (induktion af CYP3A) og tenofoviralfenamid (induktion af P-gp).	Samtidig administration er kontraindiceret.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Odefsey
H₂-RECEPTORANTAGONISTER		
Famotidin (enkeltdosis på 40 mg taget 12 timer før rilpivirin)/rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 9 % C _{min} : I/R C _{max} : ↔	Der bør kun anvendes H ₂ -receptorantagonister, som kan doseres en gang dagligt. Der bør anvendes et rigtigt doseringsskema med indtagelse af H ₂ -receptorantagonister mindst 12 timer før eller mindst 4 timer efter Odefsey.
Famotidin (enkeltdosis på 40 mg taget 2 timer før rilpivirin)/rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 76 % C _{min} : I/R C _{max} : ↓ 85 % Reduceret absorption, stigning i gastrisk pH	
Famotidin (enkeltdosis på 40 mg taget 4 timer efter rilpivirin)/rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↑ 13 % C _{min} : I/R C _{max} : ↑ 21 %	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af Odefseys indholdsstoffer. Samtidig administration kan medføre signifikante fald i plasmakoncentrationerne af rilpivirin (reduceret absorption, stigning i gastrisk pH).	
ANTACIDA		
Antacida (f.eks. aluminium- eller magnesiumhydroxid, calciumcarbonat)	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af Odefseys indholdsstoffer. Samtidig administration kan medføre signifikante fald i plasmakoncentrationerne af rilpivirin (reduceret absorption, stigning i gastrisk pH).	Antacida bør kun administreres enten mindst 2 timer før eller mindst 4 timer efter Odefsey.
ORALE ANTIKONCEPTIVA		
Ethinylestradiol (0,035 mg en gang dagligt)/rilpivirin	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 %	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Norethindron (1 mg en gang dagligt)/rilpivirin	Norethindron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
	Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔*	
	*baseret på historiske kontroller	

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Odefsey
Norgestim (0,180/0,215/0,250 mg en gang dagligt)/ ethinylestradiol (0,025 mg en gang dagligt)/ emtricitabin/ tenofovirafenamid (200/25 mg en gang dagligt)	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon (60-100 mg en gang dagligt, individualiseret dosis)/ rilpivirin	R(-) metadon: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 % C _{max} : ↓ 14 % S(+) metadon: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 13 % Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *baseret på historiske kontroller	Dosisjusteringer er ikke nødvendige. Klinisk monitorering anbefales, da vedligeholdelsesbehandling med metadon muligvis kan kræve justering for visse patienter.
ANALGETIKA		
Paracetamol (enkelt dosis på 500 mg)/rilpivirin ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : I/R C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26 % C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin/rilpivirin	Digoxin: AUC: ↔ C _{min} : I/R C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatranetexilat	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af Odefseys indholdsstoffer. Risikoen for stigninger i plasmakoncentrationerne af dabigatran kan ikke udelukkes (hæmning af intestinal P-gp).	Samtidig administration skal anvendes med forsigtighed.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporin	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af Odefseys indholdsstoffer. Samtidig administration af ciclosporin forventes at øge plasmakoncentrationerne af rilpivirin (hæmning af CYP3A) og tenofovirafenamid (hæmning af P-gp).	Samtidig administration frarådes.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Odefsey
ANTIDIABETIKA		
Metformin (850 mg enkeltdosis)/rilpivirin	Metformin: AUC: ↔ C _{min} : I/R C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
HMG CO-A-REDUKTASEHÆMMERE		
Atorvastatin (40 mg en gang dagligt)/rilpivirin ¹	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15 % C _{max} : ↑ 35 % Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9 %	Dosisjustering er ikke nødvendig.
PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 (PDE-5)-HÆMMERE		
Sildenafil (enkelt dosis på 50 mg)/rilpivirin ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : I/R C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Vardenafil Tadalafil	Interaktion er ikke blevet undersøgt med nogen af Odefseys indholdsstoffer. Disse er lægemidler i samme klasse, hvor lignende interaktioner kan forventes.	Dosisjustering er ikke nødvendig.
HYPNOTIKA/SEDATIVA		
Midazolam (2,5 mg enkelt dosis oralt)/tenofoviralfenamid	Midazolam: AUC: ↑ 12 % C _{min} : I/R C _{max} : ↑ 2 %	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Midazolam (1 mg enkelt dosis intravenøst)/tenofoviralfenamid	Midazolam: AUC: ↑ 8 % C _{min} : I/R C _{max} : ↓ 1 %	

I/R = ikke relevant

- 1 Dette interaktionsstudie er blevet udført med en højere dosis end den anbefalede dosis af rilpivirinhydrochlorid med henblik på at vurdere den maksimale virkning på det samtidigt administrerede lægemiddel. Dosisanbefalingerne gælder for den anbefalede dosis af rilpivirin på 25 mg en gang dagligt.
- 2 Studiet blev udført med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxilfumarat fastdosis-kombinationstablet.
- 3 Studie udført med yderligere 100 mg voxilaprevir for at opnå de voxilaprevir-eksponeringer, der forventes hos HCV-inficerede patienter.

Studier, udført med andre lægemidler

På baggrund af lægemiddelinteraktionsstudier udført med Odefseys indholdsstoffer forventes der ingen klinisk signifikante interaktioner, når Odefsey kombineres med følgende lægemidler: buprenorphin, naloxon og norbuprenorphin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Anvendelsen af Odefsey bør ledsages af anvendelse af sikker kontraception.

Graviditet

Der er ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier af Odefsey eller dets indholdsstoffer hos gravide kvinder.

Der er utilstrækkelige data (færre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af tenofoviralafenamid til gravide kvinder. En moderat mængde data om gravide kvinder (resultater fra mellem 300 og 1.000 graviditeter) tyder ikke på misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med rilpivirin (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2). Der er observeret lavere eksponeringer for rilpivirin under graviditet, hvorfor virusbelastningen bør monitoreres tæt. Data fra et stort antal gravide kvinder (mere end 1.000) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med emtricitabin.

Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3) med komponenterne af Odefsey.

Odefsey bør kun anvendes under graviditet, hvis de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Emtricitabin udskilles i human mælk. Det er ukendt, om rilpivirin eller tenofoviralafenamid udskilles i human mælk. Det er blevet vist i dyrestudier, at tenofovir udskilles i mælk. Rilpivirin udskilles i mælk hos rotter.

Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af alle indholdsstofferne i Odefsey hos nyfødte/spædbørn.

På grund af den potentielle risiko for bivirkninger hos ammede børn bør kvinder instrueres om at undgå amning, hvis de modtager Odefsey.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om Odefseys virkning på menneskers fertilitet. Dyrestudier tyder ikke på skadelige virkninger af emtricitabin, rilpivirinhydrochlorid eller tenofoviralafenamid på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Odefsey påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør informeres om, at der er rapporteret om træthed, svimmelhed og søvnighed under behandling med indholdsstofferne i Odefsey (se pkt. 4.8). Der skal tages højde for dette ved vurdering af patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske studier hos behandlingsnaive patienter, som fik emtricitabin + tenofoviralafenamid i kombination med elvitegravir + cobicistat, var kvalme (11 %), diarré (7 %) og hovedpine (6 %). De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske studier hos behandlingsnaive patienter, som fik rilpivirinhydrochlorid i kombination med emtricitabin + tenofovirdisoproxilfumarat, var kvalme (9 %), svimmelhed (8 %), unormale drømme (8 %), hovedpine (6 %), diarré (5 %) og søvnløshed (5 %).

Bivirkninger i tabelform

Vurderingen af bivirkninger er baseret på sikkerhedsdata fra alle fase 2- og 3-studier, hvor patienter fik emtricitabin + tenofoviralfenamid sammen med elvitegravir + cobicistat som en fastdosis-kombinationstabelt, samlede data fra patienter, der fik rilpivirin 25 mg én gang daglig i kombination med andre antiretrovirale lægemidler i de kontrollerede studier TMC278-C209 og TMC278-C215, patienter, der fik Odefsey i studierne GS-US-366-1216 og GS-US-366-1160, samt erfaringer efter markedsføring.

Bivirkningerne i tabel 2 er anført efter systemorganklasse og højeste observerede hyppighed. Hyppighed er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tabel 2: Bivirkninger i tabelform

Hyppighed	Bivirkning
<i>Blod og lymfesystem</i>	
Almindelig:	nedsat leukocytal ¹ , nedsat hæmoglobin ¹ , nedsat trombocytal ¹
Ikke almindelig:	anæmi ²
<i>Immunsystemet</i>	
Ikke almindelig:	immunreaktiveringssyndrom ¹
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
Meget almindelig:	øget total kolesterol (fastende) ¹ , øget LDL-kolesterol (fastende) ¹
Almindelig:	nedsat appetit ¹ , øget antal triglycerider (fastende) ¹
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	
Meget almindelig:	søvnløshed ¹
Almindelig:	depression ¹ , unormale drømme ^{1,3} , søvnforstyrrelser ¹ , forsænket stemningsleje ¹
<i>Nervesystemet</i>	
Meget almindelig:	hovedpine ^{1,3} , svimmelhed ^{1,3}
Almindelig:	døsighed ¹
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Meget almindelig:	kvalme ^{1,3} , forhøjet pankreatisk amylase ¹
Almindelig:	mavesmerter ^{1,3} , opkastning ^{1,3} , forhøjet lipase ¹ , mavegener ¹ , mundtørhed ¹ , flatulens ³ , diarré ³
Ikke almindelig:	dyspepsi ³
<i>Lever og galdeveje</i>	
Meget almindelig:	forhøjede transaminaser (ASAT og/eller ALAT) ¹
Almindelig:	forhøjet bilirubin ¹
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Almindelig:	udslæt ^{1,3}
Ikke almindelig:	svære hudreaktioner med systemiske symptomer ⁴ , angioødem ^{5,6} , pruritus ³ , urticaria ⁶
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
Ikke almindelig:	artralgi ³
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Almindelig:	træthed ^{1,3}

1 Bivirkninger identificeret i kliniske studier af rilpivirin.

2 Denne bivirkning blev ikke observeret i fase 3-studierne med emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir + cobicistat eller i fase 3-studierne med Odefsey, men den blev identificeret for emtricitabin i kombination med andre antiretrovirale midler i kliniske studier eller efter markedsføring.

3 Bivirkninger identificeret i kliniske studier af lægemidler indeholdende emtricitabin + tenofoviralfenamid.

4 Bivirkning identificeret i sikkerhedsovervågningen efter markedsføring af emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxilfumarat.

5 Bivirkning identificeret under sikkerhedsovervågning efter markedsføring for lægemidler indeholdende emtricitabin..

6 Bivirkning identificeret under sikkerhedsovervågning efter markedsføring for lægemidler indeholdende tenofoviralfenamid.

Anormale laboratorieværdier

Ændringer i serum-kreatinin for regimer med rilpivirin

De samlede data fra fase 3-studierne TMC278-C209 og TMC278-C215 med behandlingsnaive patienter påviste også, at serum-kreatinin steg, samt at estimeret glomerulær filtreringshastighed (eGFR) mindskedes i løbet af de 96 uger med behandling med rilpivirin. Størstedelen af stigningen i kreatinin og faldet i eGFR forekom inden for de første fire ugers behandling. I løbet af 96 uger med behandling med rilpivirin blev der observeret gennemsnitlige ændringer på 0,1 mg/dl (interval: -0,3 mg/dl til 0,6 mg/dl) for kreatinin og -13,3 ml/min/1,73 m² (interval: -63,7 ml/min/1,73 m² til 40,1 ml/min/1,73 m²) for eGFR. Den observerede stigning i serum-kreatinin hos patienter, som havde let eller moderat nedsat nyrefunktion ved påbegyndelse af studiet, svarede til den stigning, der blev set hos patienter med normal nyrefunktion. Disse stigninger afspejler ikke en ændring af den faktiske glomerulære filtreringshastighed (GFR).

Ændringer i lipidværdier i laboratorieprøver

I studier med behandlingsnaive patienter, der fik emtricitabin + tenofovirafenamid (FTC + TAF) eller emtricitabin + tenofoviridisoproxilfumarat (FTC + TDF), begge givet sammen med elvitegravir + cobocistat som en fastdosis-kombinationstablet, blev der i begge behandlingsgrupper observeret stigninger i forhold til *baseline* i faste-lipidparametrene total-kolesterol, direkte lavdensitets-lipoprotein (LDL)- og højdensitets-lipoprotein (HDL)-kolesterol og triglycerider ved uge 144. Den mediane stigning fra *baseline* for disse parametre var større hos patienter, der fik FTC + TAF, sammenlignet med patienter, der fik FTC + TDF ($p < 0,001$ for forskellen mellem behandlingsgrupperne angående fasteværdier for total-kolesterol, direkte LDL- og HDL-kolesterol samt triglycerider). Den mediane (Q1, Q3) ændring fra *baseline* ved uge 144 i total-kolesterol:HDL-kolesterol-ratioen var 0,2 (-0,3; 0,7) hos patienter, der fik FTC + TAF, og 0,1 (0,4; 0,6) hos patienter, der fik FTC + TDF ($p = 0,006$ for forskellen mellem behandlingsgrupperne).

Skift fra et TDF-baseret regime til Odefsey kan medføre små stigninger i lipidparametrene. I et studie hos virologisk suppresserede patienter, der skiftede fra FTC/RVP/TDF til Odefsey (studie GS-US-366-1216), blev der observeret stigninger fra *baseline* i faste-værdier for total-kolesterol, direkte LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycerider i Odefsey-armen. Der blev ikke observeret klinisk relevante ændringer fra *baseline* i den mediane total-kolesterol:HDL-kolesterolratio (ved faste) i nogen af behandlingsarmene i uge 96. I et studie hos virologisk suppresserede patienter, der skiftede fra EFV/FTC/TDF til Odefsey (studie GS-US-366-1160), blev der observeret fald fra *baseline* i værdier ved faste for total-kolesterol og HDL-kolesterol i Odefsey-armen. Der blev ikke observeret klinisk relevante ændringer fra *baseline* i den mediane total-kolesterol:HDL-kolesterolratio (ved faste), direkte LDH-kolesterol eller triglycerider i nogen af behandlingsarmene i uge 96.

Cortisol

I de samlede fase 3-studier med behandlingsnaive patienter TMC278-C209 og TMC278-C215 var der i uge 96 en generel gennemsnitlig ændring af basal cortisol i forhold til *baseline* på -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l i rilpivirin-armen og på -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l i efavirenz-armen. I uge 96 var den gennemsnitlige ændring i forhold til *baseline* i niveauerne af ACTH-stimuleret cortisol lavere i rilpivirin-armen ($+18,4 \pm 8,36$ nmol/l) end i efavirenz-armen ($+54,1 \pm 7,24$ nmol/l). De gennemsnitlige værdier for rilpivirin-armen for såvel basal som ACTH-stimuleret cortisol i uge 96 var inden for normalområdet. Disse ændringer i adrenale sikkerhedsparametre var ikke klinisk relevante. Der var ingen kliniske tegn eller symptomer, som tydede på adrenal eller gonadal dysfunktion hos voksne.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Metaboliske parametre

Kropsvægt samt lipid- og glucoseniveauerne i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmunsygdomme (som Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret. Den rapporterede tidsperiode før sådanne opstår er imidlertid variabel og disse tilstande kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

Svære hudreaktioner

Alvorlige hudreaktioner med systemiske symptomer er blevet rapporteret i forbindelse med erfaring efter markedsføringen for emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxilfumarat, herunder udslæt med feber, blærer, conjunctivitis, angioødem, forhøjede leverfunktionstal og/eller eosinofili.

Pædiatrisk population

Sikkerheden af emtricitabin + tenofovirafenamid blev evalueret til og med 48 uger i et ublindt klinisk studie (GS-US-292-0106), hvor 50 hiv 1-inficerede, behandlingsnaive pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år fik emtricitabin + tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir + cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. I dette studie svarede sikkerhedsprofilen for unge patienter til den for voksne (se pkt. 5.1).

Vurderingen af rilpivirins sikkerhed er baseret på data fra uge 48 fra ét åbent studie med en enkelt arm (TMC278-C213) af 36 pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år, som alle vejede mindst 32 kg. Ingen patienter afbrød behandlingen med rilpivirin på grund af bivirkninger. Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger i forhold til dem, der ses hos voksne. De fleste bivirkninger var grad 1 eller 2. Meget hyppigt forekommende bivirkninger (alle grader) var hovedpine, depression, døsigthed og kvalme. Der blev ikke rapporteret nogen anormale laboratorieværdier af grad 3-4 for ASAT/ALAT eller bivirkninger af grad 3-4 med forhøjet transaminase (se pkt. 5.1).

Andre særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Sikkerheden af emtricitabin + tenofovirafenamid blev evalueret til og med 144 uger i et ublindt klinisk studie (GS-US-292-0112), hvor 248 hiv 1-inficerede patienter, der enten var behandlingsnaive (n = 6) eller virologisk suppresserede (n = 242) med let til moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed via Cockcroft-Gault-metoden [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min) fik emtricitabin + tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir + cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Sikkerhedsprofilen hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion lignede den for patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 5.1).

Sikkerheden af emtricitabin + tenofovirafenamid blev evalueret til og med 48 uger i et ublindt klinisk studie med én behandlingsarm (GS-US-292-1825), hvor 55 hiv 1-inficerede patienter, der var virologisk suppresserede med nyresygdom i slutstadiet (eGFR_{CG} < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse fik emtricitabin + tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir + cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Der identificeredes ikke nye sikkerhedsproblemer hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse, som fik emtricitabin + tenofovirafenamid sammen med elvitegravir + cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (se pkt. 5.2).

Patienter, som samtidig er inficerede med hiv og HBV

Sikkerheden af emtricitabin + tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid [E/C/F/TAF]) blev evalueret hos 72 patienter med samtidig hiv/HBV-infektion, som fik behandling mod hiv i et ublindt klinisk studie (GS-US-292-1249) til og med uge 48, hvor patienterne skiftede fra et andet antiretroviralt regime (som inkluderede TDF hos 69 ud af 72 patienter) til E/C/F/TAF. Baseret på disse

begrænsede data lignede sikkerhedsprofilen for emtricitabin + tenofoviralafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet hos patienter med samtidig hiv/HBV-infektion den for patienter med hiv 1-monoinfektion.

Hos patienter, som samtidig var inficerede med hepatitis B- eller C-virus, der fik rilpivirin, var forekomsten af forhøjet leverenzym højere end hos patienter uden samtidig infektion, der fik rilpivirin. Den farmakokinetiske eksponering for rilpivirin hos patienter med samtidig infektion, var sammenlignelig med den hos patienter uden samtidig infektion.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8), og der skal gives støttende standardbehandling efter behov, herunder observation af patientens kliniske status og monitorering af vitale parametre og EKG (QT-interval).

Der er ingen specifik antidot mod overdosering med Odefsey. Op til 30 % af emtricitabindosis kan fjernes ved hæmodialyse. Tenofovir fjernes effektivt ved hæmodialyse med en ekstraktionskoefficient på ca. 54 %. Det vides ikke, om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse. Da rilpivirin er stærkt proteinbundet, er det usandsynligt, at dialyse i signifikant grad kan fjerne det aktive stof. Yderligere behandling bør, hvis muligt, bygge på de kliniske tegn eller følge anbefalingerne fra Giftlinjen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiviralt middel til systemisk brug. Antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kode: J05AR19

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Emtricitabin er en nukleosid-revers transkriptasehæmmer (NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor) og analog til 2'-deoxycytidin. Emtricitabin fosforyleres af cellezymer, hvorved der dannes emtricitabintriphosphat. Emtricitabintriphosphat hæmmer kompetitivt hiv 1 revers transkriptase (RT), hvilket resulterer i kædeblokering af deoxyribonukleinsyre (dna). Emtricitabin har aktivitet mod hiv 1, hiv 2 og HBV.

Rilpivirin er en diarylpyrimidin NNRTI af hiv 1. Rilpivirin-aktivitet medieres af ikke-kompetitiv hæmning af hiv 1 RT. Rilpivirin hæmmer ikke de humane cellulære dna-polymeraser α , β og mitokondrie-dna-polymerase γ .

Tenofoviralafenamid er en nukleotid-revers transkriptasehæmmer (NtRTI, nucleotide reverse transcriptase inhibitor) og et prodrug for tenofovir (2'-deoxyadenosinmonophosphat-analog). Som følge af en øget plasmastabilitet og intracellulær aktivering via hydrolyse af cathepsin A er tenofoviralafenamid mere effektivt end tenofovirdisoproxilfumarat til indføring af tenofovir i mononukleære celler i perifert blod (PBMK'er, peripheral blood mononuclear cells) (herunder lymfocytter og andre hiv-målceller) og makrofager. Intracellulært tenofovir fosforyleres dernæst til den aktive metabolit tenofovirdiphosphat. Tenofovirdiphosphat hæmmer hiv RT, hvilket resulterer i dna-kædeblokering. Tenofovir har aktivitet mod hiv 1, hiv 2 og HBV.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Kombinationerne af emtricitabin, rilpivirin og tenofovirafenamid var ikke antagonistiske og viste synergistiske virkninger med hinanden i kombinationsanalyser af antiviral aktivitet i cellekultur.

Den antivirale aktivitet af emtricitabin mod isolater af hiv 1 fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, MAGI-CCR5-cellelinjen og PBMC'er. De 50 % effektive koncentrationstværdier (EC_{50}) for emtricitabin var i intervallet fra 0,0013 til 0,64 μ M. Emtricitabin viste antiviral aktivitet i cellekultur mod hiv 1 undertype A, B, C, D, E, F og G (EC_{50} -tværdier var i intervallet fra 0,007 til 0,075 μ M) og viste aktivitet mod hiv 2 (EC_{50} -tværdier var i intervallet fra 0,007 til 1,5 μ M).

Rilpivirin udviste aktivitet mod laboratoriestammer af vildtype hiv 1 i en stærkt inficeret T-cellelinje med en median EC_{50} -tværdi for hiv 1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirin viste også antiviral aktivitet mod et bredt panel af primære isolater af hiv 1 gruppe M (undertype A, B, C, D, F, G, H), med EC_{50} -tværdier i intervallet fra 0,07 til 1,01 nM (0,03 til 0,37 ng/ml), primære isolater af gruppe O med EC_{50} -tværdier i intervallet fra 2,88 til 8,45 nM (1,06 til 3,10 ng/ml), og det viste begrænset aktivitet *in vitro* mod hiv 2 med EC_{50} -tværdier i intervallet fra 2.510 til 10.830 nM (920 til 3.970 ng/ml).

Den antivirale aktivitet af tenofovirafenamid mod isolater af hiv 1 undertype B fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, PBMC'er, primære monocyt-/makrofage celler og CD4+ T-lymfocytter. EC_{50} -tværdierne for tenofovirafenamid var i intervallet fra 2,0 til 14,7 nM. Tenofovirafenamid viste antiviral aktivitet i cellekultur mod alle hiv 1-grupperne (M, N og O), herunder undertype A, B, C, D, E, F og G (EC_{50} -tværdier var i intervallet fra 0,10 til 12,0 nM), og viste aktivitet mod hiv 2 (EC_{50} -tværdier var i intervallet fra 0,91 til 2,63 nM).

Resistens

I betragtning af alle tilgængelige *in vitro*-data og data genereret med behandlingsnaive patienter kan følgende resistensassocierede mutationer i hiv 1 RT, hvis de er til stede ved *baseline*, påvirke aktiviteten af Odefsey: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L og kombinationen af L100I og K103N.

Andre negative virkninger af NNRTI-mutationer end de ovennævnte (f.eks. mutationerne K103N eller L100I som enkelte mutationer) kan ikke udelukkes, da de ikke er blevet undersøgt *in vivo* hos et tilstrækkeligt antal patienter.

Som med andre antiretrovirale lægemidler bør resistenstest og/eller historiske resistensdata vejlede brugen af Odefsey (se pkt. 4.4).

In vitro

Nedsat følsomhed for emtricitabin er forbundet med M184V/I-mutationer i hiv 1 RT.

Rilpivirin-resistente stammer blev udvalgt i cellekultur startende fra vildtype hiv 1 af forskellig oprindelse og undertyper samt NNRTI-resistent hiv 1. De hyppigst observerede aminosyresubstitutioner, som opstod, omfattede: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C og M230I.

Isolater af hiv 1 med nedsat følsomhed for tenofovirafenamid udtrykte en K65R-mutation i hiv 1 RT. Desuden blev der forbigående observeret en K70E-mutation i hiv 1 RT.

Hos behandlingsnaive voksne patienter

I den samlede analyse fra uge 144 af antiretroviral-naive patienter, som fik elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid (E/C/F/TAF) i fase 3-studierne GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111, blev der observeret udvikling af en eller flere primære

resistens-associerede mutationer i hiv 1-isolater fra 12 af 866 (1,4 %) patienter, der blev behandlet med E/C/F/TAF. Blandt disse 12 hiv 1-isolater var de mutationer, der opstod, M184V/I (n = 11) og K65R/N (n = 2) i RT og T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) og N155H (n = 2) i integrase.

I den samlede analyse i uge 96 af patienter, der fik emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (FTC/TDF) + rilpivirinhydrochlorid i de kliniske fase 3-studier TMC278-C209 og TMC278-C215, havde hiv 1-isolater fra 43 patienter en aminosyresubstitution associeret med NNRTI-resistens (n = 39) eller NRTI-resistens (n = 41). NNRTI-resistens-associerede mutationer, som hyppigst udvikledes, var: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y og F227C. Tilstedeværelsen af V90I og V189I ved *baseline* påvirkede ikke responset. 52 % af hiv 1-isolater med nyopstået resistent i rilpivirin-armen udviklede samtidige NNRTI- og NRTI-mutationer, oftest E138K og M184V. De mutationer associeret med NRTI-resistens, der udviklede sig i 3 eller flere patientisolater, var: K65R, K70E, M184V/I og K219E.

Indtil uge 96 havde færre patienter i rilpivirin-armen med en virusbelastning ved *baseline* ≤ 100.000 kopier/ml nyopstået resistens-associerede substitutioner og/eller fænotyperesistens over for rilpivirin (7/288) end patienter med en virusbelastning ved *baseline* > 100.000 kopier/ml (30/262).

Hos virologisk supprimerede patienter

En patient med nyopstået resistens (M184M/I) blev identificeret i et klinisk studie af virologisk supprimerede patienter, der skiftede fra et regime indeholdende emtricitabin + tenofovirdisoproxilfumarat til E/C/F/TAF i en fastdosis kombinationstablet (GS-US-292-0109, n = 959).

Til og med uge 96 blev der hos patienter, der skiftede til Odefsey fra emtricitabin/rilpivirin/tenofovirdisoproxilfumarat (FTC/RPV/TDF) eller efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (EFV/FTC/TDF) (studierne GS-US-366-1216 og GS-US-366-1160; n = 754), ikke detekteret resistens-associerede mutationer som følge af behandlingen.

Hos patienter med samtidig infektion med hiv og HBV

I et klinisk studie med hiv-inficerede, virologisk supprimerede patienter med samtidig infektion med kronisk hepatitis B, som fik E/C/F/TAF i 48 uger (GS-US-292-1249, n = 72), var 2 patienter kvalificerede til resistensanalyse. Hos disse 2 patienter blev ingen aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for nogen af komponenterne i E/C/F/TAF identificeret i hiv-1 eller HBV.

Krydsresistens

Emtricitabin-resistente vira med M184V/I-substitution var krydsresistente over for lamivudin, men havde bevaret følsomhed for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin.

I et panel med 67 hiv 1-rekombinante laboriestammer med én resistensassocieret mutation på RT-positioner associeret med NNRTI-resistens var de eneste enkeltresistensassocierede mutationer associeret med tab af modtagelighed for rilpivirin K101P og Y181V/I. K103N-substitutionen alene resulterede ikke i reduceret modtagelighed for rilpivirin, men kombinationen af K103N og L100I resulterede i en 7 gange reduceret følsomhed over for rilpivirin. I et andet studie resulterede Y188L-substitution i en reduceret følsomhed over for rilpivirin på 9 gange for kliniske isolater og 6 gange for *site-directed* mutanter.

Hos patienter, der fik rilpivirinhydrochlorid i kombination med FTC/TDF i fase 3-studier (samlede data fra TMC278-C209 og TMC278-C215), havde de fleste hiv 1-isolater med nyopstået fænotyperesistens over for rilpivirin krydsresistens over for mindst ét andet NNRTI (28/31).

K65R- og også K70E-substitution resulterer i nedsat følsomhed for abacavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin og tenofovir, men de bevarer følsomhed for zidovudin.

Kliniske data

Den kliniske virkning af Odefsey blev klarlagt i studier udført med emtricitabin + tenofoviralfenamid, givet sammen med elvitegravir + cobicistat som en E/C/F/TAF-fastdosis-kombinationstablet, i studier med rilpivirin, givet sammen med FTC/TDF som individuelle komponenter eller som en FTC/RPV/TDF-fastdosis-kombinationstablet, og i studier med Odefsey.

Regimer indeholdende emtricitabin + tenofoviralfenamid

Behandlingsnaive og virologisk supprimerede hiv 1-inficerede voksne patienter

I studiet GS-US-292-0104 og studiet GS-US-292-0111 fik patienterne enten E/C/F/TAF (n = 866) eller elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (E/C/F/TDF) (n = 867) en gang dagligt. Begge blev givet som fastdosis kombinationstabletter.

Gennemsnitsalderen var 36 år (interval 18-76), 85 % var mænd, 57 % var hvide, 25 % var sorte, og 10 % var asiater. Den gennemsnitlige hiv 1-rna i plasma ved *baseline* var 4,5 log₁₀ kopier/ml (interval 1,3-7,0), og 23 % havde virusbelastning ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml. Det gennemsnitlige CD4+ celletal ved *baseline* var 427 celler/mm³ (interval 0-1.360), og 13 % havde et CD4+ celletal på < 200 celler/mm³.

I studierne GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 udviste E/C/F/TAF statistisk superioritet i forhold til E/C/F/TDF i at opnå hiv 1-rna < 50 kopier/ml ved uge 144. Forskellen i procent var 4,2 % (95 % CI: 0,6 % til 7,8 %). De samlede behandlingsresultater efter 48 og 144 uger vises i tabel 3.

I studie GS-US-292-0109 blev virkningen og sikkerheden af skift fra enten EFV/FTCTDF, FTC/TDF plus atazanavir (boostet med enten cobicistat eller ritonavir) eller E/C/F/TDF til E/C/F/TAF fastdosis kombinationstablet evalueret i et randomiseret, åbent studie af virologisk supprimerede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) hiv 1-inficerede voksne (n = 959 skiftede til E/C/F/TAF, n = 477 blev på *baseline*-regimet [SBR]). Patienterne havde en gennemsnitlig alder på 41 år (interval 21-77), 89 % var mænd, 67 % var hvide og 19 % var sorte. Gennemsnitlig CD4+ celletal ved *baseline* var 697 celler/mm³ (interval 79-1.951).

I studiet GS-US-292-0109 var skift fra et regime baseret på tenofoviridisoproxilfumarat til E/C/F/TAF overlegent i forhold til at opretholde hiv 1-rna < 50 kopier/ml sammenlignet med at blive på *baseline*-regimet. Samlede behandlingsresultater efter 48 uger vises i tabel 3.

Tabel 3: Virologiske resultater af studierne GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 ved uge 48 og uge 96 144^a og GS-US-292-0109 ved uge 48^a

	Behandlingsnaive voksne i studierne GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 ^b				Virologisk supprimerede voksne i studiet GS-US-292-0109	
	Uge 48		Uge 144		Uge 48	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 959)	Regime ved <i>baseline</i> (n = 477)
Hiv 1-rna < 50 kopier/ml	92 %	90 %	84 %	80 %	97 %	93 %
Behandlingsforskel	2,0 % (95 % CI: -0,7 % til 4,7 %)		4,2 % (95 % CI: 0,6 % til 7,8 %)		4,1 % (95 % CI: 1,6 % til 6,7 %, p < 0,001 ^c)	
Hiv 1-rna ≥ 50 kopier/ml ^d	4 %	4 %	5 %	4 %	1 %	1 %

	Behandlingsnaive voksne i studierne GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 ^b				Virologisk supprimerede voksne i studiet GS-US-292-0109	
	Uge 48		Uge 144		Uge 48	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 959)	Regime ved <i>baseline</i> (n = 477)
Ingen virologiske data ved uge 48- eller uge 144-vinduet	4 %	6 %	11 %	16 %	2 %	6 %
Seponerede forsøglægemiddel som følge af AE eller død ^c	1 %	2 %	1 %	3 %	1 %	1 %
Seponerede forsøglægemiddel som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv 1-rna < 50 kopier/ml ^f	2 %	4 %	9 %	11 %	1 %	4 %
Manglende data i tidsvinduet, men får forsøglægemiddel	1 %	< 1 %	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Hiv 1-rna < 20 kopier/ml	84 %	84 %	81 %	76 %		
Behandlingsforskel	0,4 % (95 % CI: -3,0 % til 3,8 %)		5,4 % (95 % CI: 1,5 % til 9,2 %)			
Andel (%) patienter med hiv 1-rna < 50 kopier/ml pr. tidligere behandlingsregime^d						
EFV/FTC/TDF					96 %	90 %
FTC/TDF plus boosted atazanavir					97 %	92 %
E/C/F/TDF					98 %	97 %

- a Uge 48-vinduet var fra dag 294 til 377 (inklusive), uge 144-vinduet var fra dag 966 til 1049 (inklusive).
- b I begge studier blev patienterne stratificeret efter *baseline* hiv 1-rna (≤ 100.000 kopier/ml, > 100.000 kopier/ml til ≤ 400.000 kopier/ml eller > 400.000 kopier/ml) ved CD4+ celletal (< 50 celler/ μ l, 50-199 celler/ μ l eller ≥ 200 celler/ μ l), og efter region (USA eller uden for USA).
- c P-værdi for superioritetstest, der sammenligner procentandelen af virologisk succes, var fra CMH-testen (Cochran-Mantel-Haenszel) stratificeret efter det tidligere behandlingsregime (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus boosted atazanavir eller E/C/F/TDF).
- d Omfatter patienter, som havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48- eller uge 144-vinduet, patienter, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en bivirkning (AE), død eller manglende eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en virusbelastning på ≥ 50 kopier/ml.
- e Omfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en AE eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.
- f Omfatter patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en AE, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning osv.

I studierne GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 var den virologiske succesrate den samme i alle patientundergruppe (alder, køn, race, hiv 1-rna ved *baseline* eller CD4+ celletal ved *baseline*).

Den gennemsnitlige stigning i forhold til *baseline* i CD4+-celletal var 230 celler/mm³ hos patienter behandlet med E/C/F/TAF og 211 celler/mm³ hos patienter behandlet med E/C/F/TDF ($p = 0,024$) ved uge 48 og 326 celler/mm³ hos patienter behandlet med E/C/F/TAF og 305 celler/mm³ hos patienter behandlet med E/C/F/TDF ($p = 0,06$) ved uge 144.

Regimer med rilpivirin

Behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne patienter

Virkningen af rilpivirin er baseret på analyser af 96 ugers data fra to randomiserede, dobbeltblindedede, kontrollerede studier af behandlingsnaive patienter (TMC278-C209 og undersættet med emtricitabin + tenofovirdisoproxilfumarat fra TMC278-C215).

I den samlede analyse for TMC278-C209 og TMC278-C215 af 1096 patienter, som fik et baggrundsregime (BR) med FTC/TDF, var demografiske karakteristika og karakteristika ved *baseline* afbalanceret mellem grupperne med rilpivirin og efavirenz (EFV). Den mediane alder var 36 år, 78 % var mænd, 62 % var hvide og 24 % sorte/afroamerikanere. Median hiv 1-rna i plasma var 5,0 log₁₀ kopier/ml, og median CD4+ celletal var 255 celler/mm³.

Samlet respons og en undergruppeanalyse af virologisk respons (< 50 hiv 1-rna-kopier/ml) ved både 48 uger og 96 uger samt virologisk svigt efter virusbelastning ved *baseline* (samlede data fra de to kliniske fase 3-studier, TMC278-C209 og TMC278-C215, for patienter, der fik BR FTC/TDF) præsenteres i tabel 4.

Tabel 4: Virologiske resultater af randomiseret behandling i studierne TMC278-C209 og TMC278-C215 (samlede data for patienter, der fik rilpivirinhydrochlorid eller efavirenz i kombination med FTC/TDF) ved uge 48 (primært) og uge 96

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Uge 48		Uge 96	
Samlet respons (hiv 1-rna < 50 kopier/ml (TLOVR ^a)) ^b	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
Efter virusbelastning ved <i>baseline</i> (kopier/ml)				
≤ 100.000	89,6 % (258/288)	84,8 % (217/256)	83,7 % (241/288)	80,8 % (206/255)
> 100.000	76,7 % (201/262)	80,3 % (233/290)	69,5 % (182/262)	74,2 % (216/291)
Non-respons				
Virologisk svigt (alle patienter)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^c	5,1 % (28/546) ^d
Efter virusbelastning ved <i>baseline</i> (kopier/ml)				
≤ 100.000	4,2 % (12/288)	2,3 % (6/256)	5,9 % (17/288)	2,4 % (6/255)
> 100.000	15,3 % (40/262)	5,9 % (17/290)	17,6 % (46/262)	7,6 % (22/291)
Dødsfald	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Behandling afbrudt på grund af bivirkning (AE)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Behandling afbrudt af andre årsager end AE ^e	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 time to loss of virologic response.

b Forskellen i responsrate ved uge 48 er 1 % (95 % konfidensinterval 3 % til 6 %) ved hjælp af normal tilnærmelse.

c Der var 17 nye virologiske svigt mellem den primære analyse i uge 48 og uge 96 (6 patienter med en virusbelastning ved *baseline* ≤ 100.000 kopier/ml og 11 patienter med en virusbelastning ved *baseline* > 100.000 kopier/ml). Der var også omklassificeringer i den primære analyse i uge 48, hvor den mest almindelige omklassificering var fra virologisk svigt til afbrydelse af behandlingen af andre årsager end AE.

d Der var 10 nye virologiske svigt mellem den primære analyse i uge 48 og uge 96 (3 patienter med en virusbelastning ved *baseline* ≤ 100.000 kopier/ml og 7 patienter med en virusbelastning ved *baseline* > 100.000 kopier/ml). Der var også omklassificeringer i den primære analyse i uge 48, hvor den mest almindelige omklassificering var fra virologisk svigt til afbrydelse af behandlingen af andre årsager end AE.

e f.eks. manglende opfølgning, manglende *compliance*, samtykke trukket tilbage.

FTC/TDF + rilpivirinhydrochlorid var non-inferiørt for så vidt angår hiv 1-rna < 50 kopier/ml sammenlignet med FTC/TDF + efavirenz.

Odefsey-regime

Virologisk supprimerede hiv 1-inficerede voksne patienter

Studie GS-US-366-1216, et randomiseret, dobbeltblindt studie hos virologisk supprimerede hiv 1-inficerede voksne, evaluerede effekten og sikkerheden ved skift fra FTC/RPV/TDF til Odefsey.

Patienterne havde en gennemsnitsalder på 45 år (23-72), 90 % var mænd, 75 % var hvide, og 19 % var sorte. Det gennemsnitlige CD4+-celletal ved *baseline* var 709 celler/mm³ (104-2.527).

Studie GS-US-366-1160, et randomiseret, dobbeltblindt studie hos virologisk supprimerede hiv 1-inficerede voksne, evaluerede effekten og sikkerheden ved skift fra EVF/FTC/TDF til Odefsey.

Patienterne havde en gennemsnitsalder på 48 år (19-76), 87% var mænd, 67 % var hvide, og 27 % var sorte. Det gennemsnitlige CD4+-celletal ved *baseline* var 700 celler/mm³ (140-1.862).

Behandlingsresultaterne i studierne GS-US-366-1216 og GS-US-366-1160 vises i tabel 5.

Tabel 5: Virologiske resultater fra studierne GS-US-366-1216 og GS-US-366-1160 ved uge 48^a og 96^b

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Uge 48		Uge 96		Uge 48		Uge 96	
	ODE (n = 316)	FTC/ RPV/TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 316)	FTC/ RPV/TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/TDF (n = 437)	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/TDF (n = 437)
Hiv 1-RNA < 50 kopier/ml	94 %	94 %	89 %	88 %	90 %	92 %	85 %	85 %
Behandlings- forskel	-0,3 % (95 % CI: -4,2 % til 3,7 %)		0,7 % (95 % CI: -4,3 % til 5,8 %)		-2,0 % (95 % CI: -5,9 % til 1,8 %)		0 % (95 % CI: -4,8 % til 4,8 %)	
Hiv 1-RNA ≥ 50 kopier/ml^d	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Ingen virologiske data i uge 48 eller 96 vinduet	6 %	6 %	10 %	11 %	9 %	7 %	14 %	14 %
Behandling afbrudt pga. bivirkninger eller død og sidste tilgængelige hiv 1-RNA < 50 kopier/ml	2 %	1 %	2 %	3 %	3 %	1 %	4 %	3 %
Behandling afbrudt af andre grunde og sidste tilgængelige hiv 1-RNA < 50 kopier/ml ^e	4 %	4 %	8 %	8 %	5 %	5 %	10 %	11 %
Manglende data under vinduet, men fortsat i behandling	< 1 %	1 %	1 %	0	1 %	1 %	<1 %	0

ODE = Odefsey

a Uge 48-vinduet var mellem dag 295 og 378 (inklusive).

b Uge 96-vinduet var mellem dag 631 og 714 (inklusive).

c Én patient, der ikke fik FTC/RPV/TDF forud for screening, blev udelukket fra analysen.

d Inkluderer patienter, der havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48- eller uge 96-vinduet; patienter, der udgik tidligt på grund af manglende eller tab af effekt; patienter, der udgik af andre grunde end manglende eller tab af effekt og på tidspunktet for afbrydelsen havde virustal ≥ 50 kopier/ml.

e Inkluderer patienter, der udgik af andre grunde end en bivirkning (AE), død eller manglende eller tab af effekt; f.eks. trak samtykke tilbage, manglende opfølgning, etc.

Ved uge 96 i de respektive studier var skift til Odefsey non-inferiørt i forhold til opretholdelse af hiv 1-RNA < 50 kopier/ml sammenlignet med fortsat behandling med FTC/RPV/TDF eller på EFV/FTC/TDF.

I studie GS-US-366-1216 var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i CD4+-celletal i uge 96 12 celler/mm³ hos patienter, der skiftede til Odefsey, og 16 celler/mm³ hos dem, der forblev på FTC/RPV/TDF. I studie GS-US-366-1160 var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i CD4+ celletælling i uge 96 12 celler/mm³ hos patienter, der skiftede til Odefsey, og 6 celler/mm³ hos dem, der forblev på EFV/FTC/TDF.

Hiv 1-inficerede voksne patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion

I studiet GS-US-292-0112 blev virkning og sikkerhed af E/C/F/TAF fastdosis kombinationstablet evalueret i et ublindt klinisk studie af 242 hiv 1-inficerede patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min).

Gennemsnitsalderen var 58 år (interval 24-82) med 63 patienter (26 %), som var ≥ 65 år. 79 % var mænd, 63 % var hvide, 18 % var sorte og 14 % var asiater. 35 % af patienterne havde et behandlingsregime, som ikke indeholdt tenofoviridisoproxilfumarat. Ved *baseline* var median eGFR_{CG} 56 ml/min, og 33 % af patienterne havde en eGFR_{CG} fra 30 til 49 ml/min. Det gennemsnitlige CD4+ celletal ved *baseline* var 664 celler/mm³ (interval: 126-1.813).

Ved uge 144 havde 83,1 % (197/237 patienter) stadig hiv 1-rna < 50 kopier/ml, efter de var skiftet til E/C/F/TAF fastdosis kombinationstablet.

I studie GS-US-292-1825 blev virkning og sikkerhed af E/C/F/TAF evalueret i et ublindt klinisk studie med én behandlingsarm hos 55 hiv 1-inficerede voksne med nyresygdom i slutstadiet (eGFR_{CG} < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse i mindst 6 måneder, inden de skiftede til E/C/F/TAF fastdosis kombinationstablet. Patienterne var virologisk supprimerede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) i mindst 6 måneder, før de skiftede.

Gennemsnitsalderen var 48 år (interval: 23-64). Seksoghalvfjerds procent af patienterne var mænd, 82 % var sorte og 18 % var hvide. Femten procent af patienterne identificerede sig som af spansk/latinsk herkomst. Det gennemsnitlige CD4+ celletal ved *baseline* var 545 celler/mm³ (interval: 205-1473). Ved uge 48 havde 81,8 % (45/55 patienter) stadig hiv 1-rna < 50 kopier/ml, efter de var skiftet til E/C/F/TAF. Der var ingen klinisk signifikante ændringer i fastende laboratorieprøver for lipider hos patienter, som skiftede.

Patienter med samtidig infektion med hiv og HBV

Sikkerheden og virkningen af E/C/F/TAF blev evalueret i det ublindede studie GS-US-292-1249 hos voksne patienter med samtidig infektion med hiv-1 og kronisk hepatitis B. 69 ud af de 72 patienter havde tidligere fået TDF-baseret antiretroviral behandling. Ved starten af behandlingen med E/C/F/TAF havde 72 patienter været hiv-supprimerede (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i mindst 6 måneder med eller uden supprimering af HBV DNA, og de havde kompenseret leverfunktion. Gennemsnitsalderen var 50 år (interval: 28-67), 92 % af patienterne var mænd, 69 % var hvide, 18 % var sorte, og 10 % var asiater. Det gennemsnitlige CD4+ celletal ved *baseline* var 636 celler/mm³ (interval: 263-1498). 86 % af patienterne (62/72) var HBV-supprimerede (HBV DNA < 29 IE/ml), og 42 % (30/72) var HBeAg-positive ved *baseline*.

Ud af de patienter, som var HBeAg-positive ved *baseline*, opnåede 1/30 (3,3 %) serokonvertering til anti-HBe ved uge 48. Ud af de patienter, som var HBsAg-positive ved *baseline*, opnåede 3/70 (4,3 %) serokonvertering til anti-HBs ved uge 48.

Ved uge 48 havde 92 % af patienterne (66/72) stadig hiv-1 RNA < 50 kopier/ml efter skift til E/C/F/TAF. Den gennemsnitlige ændring i CD4+ celletal i forhold til *baseline* ved uge 48 var -2 celler/mm³. 92 % (66/72 patienter) havde HBV DNA < 29 IE/ml ved brug af analyse, hvor manglende data = svigt ved uge 48. Ud af de 62 patienter, som var HBV-supprimerede ved *baseline*, forblev 59 supprimerede, og 3 havde manglende data. Ud af de 10 patienter, som ikke var supprimerede ved *baseline* (HBV DNA ≥ 29 IE/ml), blev 7 supprimerede, 2 forblev detekterbare, og 1 havde manglende data. Normalisering af alanintransaminase (ALAT) blev opnået hos 40 % (4/10) af forsøgspersoner med ALAT over den øvre normalgrænse (ULN) ved *baseline*.

Der er begrænsede kliniske data vedrørende brugen af E/C/F/TAF hos patienter med samtidig infektion med hiv/HBV, som er behandlingsnaive.

Ændringer i målinger af knoglemineraltæthed

I studier hos behandlingsnaive voksne patienter var 144 ugers behandling med E/C/F/TAF forbundet med mindre reduktioner i knoglemineraltæthed (BMD [*bone mineral density*] sammenlignet med E/C/F/TDF, målt ved *dual-emission X-ray absorptiometry* (DXA)-analyse af hofter (gennemsnitlig ændring: -0,8 % *versus* -3,4 %, $p < 0,001$) og lænderyg (gennemsnitlig ændring: -0,9 % *versus* -3,0 %), $p < 0,001$).

Der blev set små forbedringer i BMD ved 48 uger efter skift til E/C/F/TAF sammenlignet med opretholdelse af regimet med tenofoviridisoproxilfumarat.

I studier med Odefsey hos virologisk supprimerede voksne patienter blev der i uge 96 efter skift til Odefsey set stigning i BMD for hofter sammenlignet med minimale ændringer ved fortsat behandling med FTC/RPV/TDF eller EFV/FTC/TDF (middelændring 1,6 % for Odefsey *versus* -0,6 % for FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,8 % for Odefsey *versus* -0,6 % for EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$) og for ryg (middelændring 2,0 % for Odefsey *versus* -0,3 % for FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,7 % for Odefsey *versus* 0,1 % for EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$).

Ændringer i målinger af nyrefunktionen

I studier hos behandlingsnaive voksne patienter var E/C/F/TAF forbundet med en mindre påvirkning af renale parametre (målt efter 144 ugers behandling som eGFR_{CG} og forholdet mellem protein og kreatinin i urinen [UPCR] og efter 96 ugers behandling som forholdet mellem albumin og kreatinin i urinen [UACR]) sammenlignet med E/C/F/TDF. I løbet af 144 ugers behandling seponerede ingen forsøgsdeltager E/C/F/TAF på grund af en behandlingsrelateret renal bivirkning, hvorimod 12 forsøgsdeltagere seponerede E/C/F/TDF ($p < 0,001$). I studier hos virologisk supprimerede voksne patienter var der gennem 96 ugers behandling minimale ændringer eller fald i albuminuri (UACR) hos patienter, der fik Odefsey, sammenlignet med stigninger i forhold til *baseline* hos patienter, der forblev på FTC/RPV/TDF eller EFV/FTC/TDF. Se også pkt. 4.4.

Pædiatrisk population

Regime med emtricitabin + tenofoviralafenamid

I studiet GS-US-292-0106 blev virkningen, sikkerheden og farmakokinetikken af E/C/F/TAF fastdosis kombinationstablet evalueret i et studie af 50 hiv 1-inficerede, behandlingsnaive unge. Patienterne havde en gennemsnitlig alder på 15 år (interval 12-17), 56 % var kvinder, 12 % var asiater og 88 % var sorte. Ved *baseline* var median hiv 1-rna i plasma 4,7 log₁₀ kopier/ml, median CD4⁺ celledetal var 456 celler/mm³ (interval 95 til 1.110) og median CD4⁺ var 23 % (interval 7-45). I alt havde 22 % hiv 1-rna i plasma ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml.

92 % (46/50) opnåede hiv 1-rna < 50 kopier/ml ved 48 uger, hvilket er sammenligneligt med responsrater i studier af behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne. Der blev ikke detekteret nogen nyudvikling af resistens over for E/C/F/TAF til og med uge 48.

Regime med rilpivirin

Farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af en dosis en gang dagligt på 25 mg rilpivirin, i kombination med et investigatorvalgt BR med to NRTI'er, blev evalueret i studiet TMC278-C213, et åbent fase 2-studie med en enkelt arm af antiretroviral-naive hiv 1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år, som vejede mindst 32 kg. Patienternes mediane varighed af eksponering var 63,5 uger.

36 patienter havde en median alder på 14,5 år, og 55,6 % var piger, 88,9 % var sorte og 11,1 % var asiater. Median hiv 1-rna i plasma ved *baseline* var 4,8 log₁₀ kopier/ml, og median CD4⁺ celledetal ved *baseline* var 414 celler/mm³. Andelen af patienter med hiv 1-rna < 50 kopier/ml ved uge 48 (TLOVR)

var 72,2 % (26/36). Den kombination af NRTI'er, der hyppigst blev anvendt sammen med rilpivirin, var FTC/TDF (24 forsøgspersoner [66,7 %]).

Andelen af respondere var højere for forsøgspersoner med en virusbelastning ved *baseline* ≤ 100.000 kopier/ml (78,6 %, 22/28) i forhold til dem med en virusbelastning ved *baseline* > 100.000 kopier/ml (50,0 %, 4/8). Andelen af virologiske svigt var 22,2 % (8/36).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Odefsey i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af human hiv 1-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Graviditet

Rilpivirin (en af komponenterne i Odefsey) i kombination med et baggrundsprogram evalueredes i studie TMC114HIV3015 hos 19 gravide kvinder i 2. og 3. trimester og postpartum. De farmakokinetiske data viser, at samlet eksponering (AUC) for rilpivirin som del af et antiretroviralt program var cirka 30 % lavere under graviditet sammenlignet med postpartum (6-12 uger). Det virologiske respons bevarede generelt under hele studiet: Af de 12 patienter, som gennemførte studiet, havde 10 patienter suppression ved slutningen af studiet. Hos de andre 2 patienter sås der først en øget virusbelastning postpartum, og denne skyldtes i det mindste for 1 patients vedkommende formodet suboptimal compliance. Der forekom ingen overførsel fra mor til barn hos nogen af de 10 spædbørn født af mødre, der gennemførte studiet, og for hvem hiv-status var tilgængelig. Rilpivirin var veltolereret under graviditet og postpartum. Der var ingen nye sikkerhedsfund i forhold til den kendte sikkerhedsprofil for rilpivirin hos hiv 1-inficerede voksne (se pkt. 4.4 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Odefsey: Eksponeringer for emtricitabin og tenofovirafenamid var bioækvivalente ved sammenligning af én 200/25/25 mg Odefsey filmovertrukket tablet med en fastdosis kombinationstablet med elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid (150/150/200/10 mg) efter en enkelt dosis administration til raske forsøgspersoner (n = 82), der havde spist. Eksponeringer for rilpivirin var bioækvivalente ved sammenligning af 200/25/25 mg Odefsey med én filmovertrukket tablet med 25 mg rilpivirin (som hydrochlorid) efter enkelt dosis administration til raske forsøgspersoner (n = 95), der havde spist.

Emtricitabin absorberes hurtigt og i omfattende grad efter oral administration med maksimale plasmakoncentrationer 1 til 2 timer efter dosering. Efter flere doser med oral administration af emtricitabin til 20 hiv 1-inficerede forsøgspersoner var (gennemsnitlig \pm SD) AUC (areal under kurven) for plasmakoncentration/tid over et doseringsinterval på 24 timer $10,0 \pm 3,1$ t \cdot μ g/ml. Den gennemsnitlige steady-state minimale plasmakoncentration 24 timer efter dosering var lig med eller større end den gennemsnitlige *in vitro* IC₉₀-værdi for anti-hiv 1-aktivitet. Den absolutte biotilgængelighed af emtricitabin fra hårde kapsler med 200 mg blev estimeret til at være 93 %. Den systemiske eksponering for emtricitabin var ikke påvirket, når emtricitabin blev administreret sammen med mad.

Efter oral administration opnås den højeste plasmakoncentration af rilpivirin generelt inden for 4 til 5 timer. Den absolutte biotilgængelighed af rilpivirin kendes ikke. I forhold til fastende tilstand førte administration af Odefsey sammen med mad hos raske, voksne forsøgspersoner til en øget eksponering for rilpivirin (AUC) på 13-72 %.

Tenofovirafenamid absorberes hurtigt efter oral administration med maksimale plasmakoncentrationer 15-45 timer efter dosering. I forhold til fastende tilstand førte administration af Odefsey sammen med mad hos raske, voksne forsøgspersoner til en øget eksponering for tenofovirafenamid (AUC) på 45-53 %.

Den anbefales, at Odefsey indtages sammen med mad.

Fordeling

Emtricitabins binding *in vitro* til humane plasmaproteiner var < 4 % og uafhængig af koncentrationen i intervallet 0,02-200 µg/ml.

Rilpivirins binding *in vitro* til humane plasmaproteiner er cirka 99,7 %, primært til albumin.

Tenofovirs binding *in vitro* til humane plasmaproteiner var < 0,7 % og er uafhængig af koncentrationen i intervallet 0,01-25 µg/ml. Tenofoviralafenamids binding *ex vivo* til humane plasmaproteiner i prøver indsamlet under kliniske studier var cirka 80 %.

Biotransformation

Emtricitabins biotransformation omfatter oxidation af thiolgruppen, hvorved der dannes 3'-sulfoxid-diastereomerer (cirka 9 % af dosen) og konjugering med glucuronsyre til at danne 2'-O-glucuronid (cirka 4 % af dosen). Emtricitabin hæmmede ikke lægemiddelmetabolisme *in vitro* medieret af nogen af de større humane CYP-isoformer, der er involveret i lægemiddelbiotransformation. Desuden hæmmede emtricitabin ikke uridine-5'-diphosphoglucuryltransferase (UGT), det enzym, der er ansvarligt for glucuronidation.

Eksperimenter *in vitro* indikerer, at rilpivirinhydrochlorid primært undergår oxidativ metabolisme medieret af CYP3A-systemet.

Metabolisme er en større eliminationsvej for tenofoviralafenamid hos mennesker. Således metaboliseres > 80 % af en oral dosis. *In vitro*-studier har vist, at tenofoviralafenamid metaboliseres til tenofovir (primær metabolit) af cathepsin A i PBMC'er (herunder lymfocytter og andre hiv-målceller) og makrofager og af carboxylesterase-1 i hepatocytter. *In vivo* hydrolyseres tenofoviralafenamid i cellerne, hvorved der dannes tenofovir (primær metabolit), som fosforileres til den aktive metabolit tenofovirdiphosphat. I kliniske studier hos mennesker resulterede en 10 mg oral dosis af tenofoviralafenamid givet sammen med emtricitabin, cobicistat og elvitegravir, i tenofovirdiphosphatkonzentrationer > 4 gange højere i PBMC'er og > 90 % lavere koncentrationer af tenofovir i plasma sammenlignet med en 245 mg oral dosis af tenofovirdisoproxil (som fumarat) givet sammen med emtricitabin, cobicistat og elvitegravir.

In vitro metaboliseres tenofoviralafenamid ikke af CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralafenamid metaboliseres kun minimalt af CYP3A4. Ved samtidig administration af et teststof, den moderate CYP3A-induktor efavirenz, var eksponeringen af tenofoviralafenamid ikke påvirket signifikant. Efter administration af tenofoviralafenamid viste plasma [¹⁴C]-radioaktivitet en tidsafhængig profil med tenofoviralafenamid som det hyppigste stof i de første par timer og urinsyre i den resterende periode.

Elimination

Emtricitabin udskilles primært gennem nyrene med komplet genfindning af dosis opnået i urin (ca. 86 %) og fæces (ca. 14 %). 13 % af emtricitabindosen blev genfundet i urinen som tre metabolitter. Emtricitabins systemiske clearance var i gennemsnit 307 ml/min. Efter oral administration er emtricitabins eliminationshalveringstid ca. 10 timer.

Rilpivirins terminale eliminationshalveringstid er ca. 45 timer. Efter enkeltdosis oral administration af [¹⁴C]-rilpivirin kunne i gennemsnit hhv. 85 % og 6,1 % af radioaktiviteten genfindes i fæces og urin. I fæces udgjorde uændret rilpivirin i gennemsnit 25 % af den administrerede dosis. Der blev kun påvist spormængder af uændret rilpivirin (< 1 % af dosis) i urin.

Renal udskillelse af intakt tenofoviralfenamid er en mindre metaboliseringsvej med < 1 % af dosen elimineret i urinen. Tenofoviralfenamid elimineres primært efter metabolisme til tenofovir. Tenofovir elimineres renalt, både ved glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Alder, køn og etnicitet

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle på grund af alder, køn eller etnicitet for emtricitabin, rilpivirin eller tenofoviralfenamid.

Pædiatrisk population

Rilpivirins farmakokinetik hos antiretroviral-naive hiv 1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år, som fik 25 mg rilpivirin en gang dagligt, kunne sammenlignes med den for behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne, som fik 25 mg rilpivirin en gang dagligt. Legemsvægten påvirkede ikke rilpivirins farmakokinetik hos pædiatriske patienter i studiet C213 (33 til 93 kg), svarende til det, der observeredes hos voksne. Rilpivirins farmakokinetik hos pædiatriske patienter < 12 år er ved at blive undersøgt.

Eksposeringer for emtricitabin og tenofoviralfenamid givet sammen med elvitegravir + cobicistat, som blev opnået for 24 pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år, svarede til eksposeringer, som blev opnået hos behandlingsnaive voksne patienter (tabel 6).

Tabel 6: Farmakokinetik for emtricitabin og tenofoviralfenamid hos antiretroviral-naive unge og voksne

	Unge			Voksne		
	Emtricitabi + tenofoviralfenamid			Emtricitabi + tenofoviralfenamid		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC _{tau} (ng•t/ml)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	I/R	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	I/R	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamid; TFV = tenofovir, I/R = ikke relevant

Data vises som gennemsnit (% CV).

a n = 24 unge (GS-US-292-0106), n = 19 voksne (GS-US-292-0102).

b n = 23 unge (GS-US-292-0106, populationsfarmakokinetisk analyse).

c n = 539 (TAF) eller 841 (TFV) voksne (GS-US-292-0111 og GS-US-292-0104, populationsfarmakokinetisk analyse).

Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for tenofoviralfenamid eller tenofovir hos raske personer og hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl \geq 15 ml/min og < 30 ml/min) i et fase 1-studie af tenofoviralfenamid. I et separat fase 1-studie udelukkende med emtricitabin var gennemsnitlig systemisk eksposering for emtricitabin højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$) end hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$). Sikkerheden af emtricitabin + tenofoviralfenamid er ikke klarlagt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl \geq 15 ml/min og < 30 ml/min).

Eksposering for emtricitabin og tenofovir hos 12 patienter med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse, som fik emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir + cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (E/C/F/TAF) i studie GS-US-292-1825, var signifikant højere end hos patienter med normal nyrefunktion. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for tenofoviralfenamid hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse sammenlignet med hos patienter med normal nyrefunktion. Der identificeredes ingen nye sikkerhedsproblemer hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse, som fik emtricitabin + tenofoviralfenamid sammen med elvitegravir + cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (se pkt. 4.8).

Der foreligger ingen farmakokinetiske data om emtricitabin eller tenofovirafenamid hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min), som ikke er i kronisk hæmodialyse. Sikkerheden af emtricitabin og tenofovirafenamid er ikke klarlagt hos disse patienter.

Rilpivirins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens. Renal elimination af rilpivirin er ubetydelig. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i sidste stadie kan plasmakoncentrationer være forhøjede på grund af ændret absorption, distribution og/eller metabolisme af lægemidler som følge af renal dysfunktion. Da rilpivirin i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at det i signifikant grad vil fjernes ved hæmodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.9).

Nedsat leverfunktion

Emtricitabins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med forskellige grader af leverinsufficiens. Imidlertid metaboliseres emtricitabin ikke signifikant af leverenzymmer, så påvirkningen af nedsat leverfunktion bør være begrænset.

Rilpivirinhydrochlorid metaboliseres og elimineres primært i leveren. I et studie, der sammenlignede 8 patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A) med 8 matchede kontroller og 8 patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) med 8 matchede kontroller, var flerdosis eksponering for rilpivirin 47 % højere hos patienter med let nedsat leverfunktion og 5 % højere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Det kan dog ikke udelukkes, at eksponering for farmakologisk aktiv, ubundet rilpivirin øges markant ved moderat nedsat funktion. Rilpivirin er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2).

Der blev ikke observeret klinisk relevante ændringer i farmakokinetikken for tenofovirafenamid eller dets metabolit tenofovir hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Den totale plasmakoncentration af tenofovirafenamid og tenofovir var lavere hos patienter med svært nedsat leverfunktion end hos personer med normal leverfunktion. Når der korrigeres for proteinbinding, er plasmakoncentrationer af ubundet (frit) tenofovirafenamid sammenlignelige ved svært nedsat leverfunktion og normal leverfunktion.

Samtidig infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus

Emtricitabins, rilpivirins og tenofovirafenamids farmakokinetik er ikke blevet fuldt evalueret hos patienter med samtidig infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus.

Graviditet og postpartum

Efter indtagelse af rilpivirin 25 mg én gang dagligt som del af et antiretroviralt program var den samlede eksponering for rilpivirin lavere under graviditet (ens for 2. og 3. trimester) sammenlignet med postpartum. Faldet i den ubundne frie fraktion ved eksponering for rilpivirin (dvs. aktiv) under graviditet sammenlignet med postpartum var mindre udtalt end for samlet eksponering for rilpivirin.

Hos kvinder, der fik rilpivirin 25 mg én gang dagligt i 2. trimester af graviditeten, var de intraindividuelle gennemsnitlige C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} værdier for total rilpivirin henholdsvis 21 %, 29 % og 35 % lavere sammenlignet med postpartum. I 3. graviditetstrimester var C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} værdierne henholdsvis 20 %, 31 % og 42 % lavere sammenlignet med postpartum.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data for emtricitabin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Non-kliniske data for rilpivirinhydrochlorid viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Der blev observeret levertoksicitet

forbundet med leverenzyminduktion hos gnavere. Hos hunde blev der set kolestaselignende virkninger.

Karcinogenicitetsforsøg med rilpivirin hos mus og rotter afslørede et tumorigent potentiale specifikt for disse arter, men det anses som uden relevans for mennesker.

Non-kliniske forsøg af tenofoviralfenamid hos rotter og hunde viste, at knogler og nyrer var de primære målorganer for toksicitet. Knogletoksicitet blev observeret som nedsat knoglemineralitet hos rotter og hunde ved eksponeringer for tenofovir, der var mindst fire gange større, end hvad der forventes efter administration af Odefsey. En minimal infiltration af histiocytter var til stede i øjet på hunde ved eksponeringer over for hhv. tenofoviralfenamid og tenofovir, der var ca. 4 og 17 gange større, end hvad der forventes efter administration af Odefsey.

Tenofoviralfenamid var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitets-assays.

Da der er en lavere eksponering for tenofovir hos rotter og mus efter administration af tenofoviralfenamid sammenlignet med tenofoviridisoproxilfumarat, blev der kun udført karcinogenicitetsstudier og et peri-postnalt studie hos rotter med tenofoviridisoproxilfumarat. Ingen speciel risiko for mennesker blev vist i konventionelle studier af karcinogenicitet og reproduktions- og udviklingstoksicitet. Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofoviridisoproxilfumarat reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i peri-postnalt toksicitetsstudier ved doser, der var toksiske for moderen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Croscarmellosenatrium
Lactose (som monohydrat)
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose
Polysorbat 20
Povidon

Filmovertræk

Macrogol
Polyvinylalkohol
Talcum
Titandioxid (E171)
Jernoxid, sort (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-beholder (højdensitets-polyethylen) med børnesikret skruelåg af polypropylen foret med induktionsaktiveret aluminiumsfolie indeholdende 30 filmovertrukne tabletter. Hver beholder indeholder silicagel-tørremiddel og en vatspiral af polyester.

Fås i pakninger, der indeholder 1 beholder med 30 filmovertrukne tabletter og i pakninger, der indeholder 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21 juni 2016
Dato for seneste fornyelse: 14 januar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ BEHOLDER OG KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg emtricitabin, rilpivirinhydrochlorid svarende til 25 mg rilpivirin samt tenofovirafenamidfumarat svarende til 25 mg tenofovirafenamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (som monohydrat). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. **Hold beholderen tæt tillukket.**

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1112/001 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1112/002 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Odefsey [Kun på den ydre emballage]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [Kun på den ydre emballage]

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[Kun på den ydre emballage]

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmovertrukne tabletter emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Odefsey
3. Sådan skal De tage Odefsey
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Odefsey er et antiviralt lægemiddel, som bruges til at behandle infektion med **humant immundefektvirus (hiv)**. Det er en enkelt tablet, som indeholder en kombination af tre aktive stoffer: **emtricitabin, rilpivirin og tenofovirafenamid**. Hvert af disse aktive stoffer virker ved at påvirke et enzym, som kaldes "revers transcriptase", der er vigtigt for, at hiv 1-virus kan formere sig.

Odefsey nedsætter mængden af hiv i Deres krop. Dette vil forbedre Deres immunforsvar og nedsætte risikoen for at De udvikler sygdomme forbundet med hiv-infektionen.

Odefsey bruges til voksne og unge i alderen 12 år og ældre, der vejer mindst 35 kg.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Odefsey

Tag ikke Odefsey

- Hvis De er allergisk over for **emtricitabin, rilpivirin, tenofovirafenamid** eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- Hvis De før tiden tager nogen af følgende lægemidler:
 - **carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital og phenytoin** (anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald)
 - **rifabutin, rifampicin og rifapentin** (anvendes til at behandle visse bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose)
 - **omeprazol, dextansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol og esomeprazol** (anvendes til at forebygge og behandle mavesår, halsbrand og opstød)

- **dexamethason** (et kortikosteroid-lægemiddel, som anvendes til at behandle betændelse og undertrykke immunforsvaret), hvis det indtages gennem munden eller indsprøjtes (undtagen hvis behandlingen kun består af en enkelt dosis)
- **produkter, der indeholder perikon** (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel, der anvendes til depression og angst)

→ Hvis dette gælder for Dem, må De ikke tage Odefsey. Fortæl det omgående til Deres læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

De skal fortsætte med at være under lægens opsyn, mens De tager Odefsey.

Dette lægemiddel helbreder ikke hiv-infektionen. Mens De tager Odefsey, kan De stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

Kontakt lægen, før De tager Odefsey:

- **Hvis De har leverproblemer, eller hvis De tidligere har haft en leversygdom, herunder hepatitis (gulsot).** Patienter med leversygdom, inklusiv kronisk hepatitis B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har en forhøjet risiko for alvorlige og potentielt livstruende bivirkninger i leveren. Hvis De har en hepatitis B-infektion, vil Deres læge nøje overveje, hvilken behandling der er den bedste for Dem.

Hvis De har en hepatitis B-infektion, kan leverproblemerne blive værre, efter De holder op med at tage Odefsey. Det er vigtigt ikke at holde op med at tage Odefsey uden at tale med lægen: se punkt 3, *Hold ikke op med at tage Odefsey*.

- Hvis De tager lægemidler, der kan medføre livstruende uregelmæssigt hjerteslag (*Torsades de Pointes*).
- **Hvis De har haft nyresygdom eller hvis prøver har vist problemer med Deres nyrer.** Ved påbegyndelse af og under behandling med Odefsey kan Deres læge bestille blodprøver for at overvåge, hvordan Deres nyrer virker.

Mens De tager Odefsey

Når De begynder med at tage Odefsey, skal De holde øje med:

- **Tegn på betændelse eller infektion**
- **Ledsmerter, stivhed eller knogleproblemer**

→ Hvis De bemærker nogle af disse symptomer, skal De straks fortælle det til lægen. Se punkt 4, *Bivirkninger*, for yderligere oplysninger.

Der er en mulighed for, at De kan opleve nyreproblemer, når De tager Odefsey over længere tid (se *Advarsler og forsigtighedsregler*).

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn i alderen 11 år eller derunder eller børn, som vejer under 35 kg. Anvendelsen af Odefsey til børn i alderen 11 år eller derunder, eller som vejer under 35 kg, er endnu ikke undersøgt.

Brug af andre lægemidler sammen med Odefsey

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Odefsey kan påvirke eller blive påvirket af andre lægemidler. Som et resultat heraf kan mængden af Odefsey eller andre lægemidler i Deres blod blive påvirket. Dette kan forhindre, at Deres lægemiddel virker korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at lægen justerer Deres dosis eller kontrollerer Deres blod.

Lægemidler, der aldrig må tages sammen med Odefsey:

- **carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital og phenytoin** (anvendes til at behandle epilepsi og forebygge krampeanfald)
- **rifabutin, rifampicin og rifapentin** (anvendes til at behandle visse bakterieinfektioner som f.eks. tuberkulose)
- **omeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol og esomeprazol** (anvendes til at forebygge og behandle mavesår, halsbrand og opstød)
- **dexamethason** (et kortikosteroid-lægemiddel, som anvendes til at behandle betændelse og undertrykke immunforsvaret), hvis det indtages gennem munden eller indsprøjtes (undtagen hvis behandlingen kun består af en enkelt dosis)
- **produkter, der indeholder perikon** (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel, der anvendes til depression og angst)

→ Hvis De tager nogen af disse lægemidler, må De ikke tage Odefsey. Fortæl det straks til lægen.

Andre former for lægemidler:

Kontakt lægen, hvis De tager:

- **Ethvert lægemiddel, der anvendes til behandling af hiv**
- **Ethvert lægemiddel, som indeholder:**
 - tenofoviralafenamid
 - tenofovirdisoproxil
 - lamivudin
 - adefovirdipivoxil
- **Antibiotika, der anvendes til at behandle bakterieinfektioner**, som indeholder:
 - clarithromycin
 - erythromycinDisse lægemidler kan øge mængden af rilpivirin og tenofoviralafenamid (indholdsstoffer i Odefsey) i Deres blod. Deres læge vil give Dem et andet lægemiddel.
- **Antimykotika, der anvendes til at behandle svampeinfektioner:**
 - ketoconazol
 - fluconazol
 - itraconazol
 - posaconazol
 - voriconazolDisse lægemidler kan øge mængden af rilpivirin og tenofoviralafenamid (indholdsstoffer i Odefsey) i Deres blod. Deres læge vil give Dem et andet lægemiddel.
- **Lægemidler mod mavesår, halsbrand og sure opstød** som f.eks.:
 - **syreneutraliserende midler** (aluminium-/magnesiumhydroxid eller calciumcarbonat)
 - **H₂-antagonister** (famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin)

Disse lægemidler kan mindske mængden af rilpivirin (et indholdsstof i Odefsey) i Deres blod. Hvis De tager et af disse lægemidler, vil Deres læge enten give Dem et andet lægemiddel eller forklare, hvordan og hvornår De skal tage det pågældende lægemiddel:

- **Hvis De tager et syreneutraliserende middel**, skal De tage det mindst 2 timer før eller mindst 4 timer efter Odefsey.
 - **Hvis De tager en H₂-antagonist**, skal De tage den mindst 12 timer før eller mindst 4 timer efter Odefsey. H₂-antagonister må kun tages en gang om dagen, hvis De tager Odefsey. H₂-antagonister må ikke tages i en behandlingsplan med to daglige doser. Tal med lægen om en alternativ doseringsform (se Sådan skal De tage Odefsey).
 - **Ciclosporin**, et lægemiddel der anvendes til at reducere styrken af kroppens immunsystem: Dette lægemiddel kan øge mængden af rilpivirin og tenofoviralfenamid (indholdsstoffer i Odefsey) i Deres blod. Deres læge vil give Dem et andet lægemiddel.
 - **Metadon**, et lægemiddel der bruges til at behandle afhængighed af opiater, da det kan være nødvendigt for Deres læge at ændre metadondosis.
 - **Dabigatranetexilat**, et lægemiddel der bruges til at behandle hjertelidelser, da det kan være nødvendigt for Deres læge at overvåge niveauerne af dette lægemiddel i Deres blod.
- **Fortæl altid lægen, hvis De tager nogen af disse lægemidler.** Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte Deres læge.

Graviditet og amning

- Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De tager dette lægemiddel.
- **Anvend effektiv prævention**, mens De tager Odefsey.

Spørg Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager nogen form for lægemiddel under graviditet.

Hvis De har taget Odefsey under graviditeten, kan lægen anmode om regelmæssige blodprøver og andre prøver for at overvåge, hvordan barnet udvikler sig. Hos børn, hvis mødre tog nucleosid-revers transkriptasehæmmere (NRTI'er) under graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelse mod hiv risikoen for bivirkninger.

De må ikke amme, mens De er i behandling med Odefsey. Det skyldes, at nogle af de aktive stoffer i dette lægemiddel udskilles i modermælken.

Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis De ammer eller påtænker at amme, **bør De drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

Undlad at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis De bliver træt, søvngig eller svimmel, når De har taget Deres lægemiddel.

Odefsey indeholder lactose og natrium

Kontakt lægen, før De tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

→ Hvis noget af dette gælder for Dem, **skal De kontakte lægen, før De tager Odefsey.**

3. Sådan skal De tage Odefsey

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er:

Voksne: en tablet om dagen sammen med mad

Unge i alderen 12 år og ældre, som vejer mindst 35 kg: en tablet om dagen sammen med mad

Det er vigtigt at tage Odefsey med mad for at få de rette niveauer af det aktive stof i kroppen. En ernæringsdrik alene erstatter ikke mad.

Det anbefales, at tabletten ikke tygges, knuses eller deles på grund af den bitre smag.

Hvis De tager et syreneutraliserende middel, som f.eks. aluminiums-/magnesiumhydroxid eller calciumcarbonat, skal De tage det mindst 2 timer før eller mindst 4 timer efter Odefsey.

Hvis De tager en H₂-antagonist, som f.eks. famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin, skal De tage den mindst 12 timer før eller mindst 4 timer efter Odefsey. H₂-antagonister må kun tages en gang om dagen, hvis De tager Odefsey. H₂-antagonister må ikke tages to gange om dagen. Tal med lægen om en alternativ doseringsplan.

Hvis De er i dialyse, skal De tage Deres daglige dosis Odefsey, efter De har fuldført Deres dialyse.

Hvis De har taget for meget Odefsey

Hvis De ved et uheld tager mere end den anbefalede dosis Odefsey, kan De have større risiko for at få bivirkninger med dette lægemiddel (se punkt 4, *Bivirkninger*).

Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletbeholderen med, så De let kan vise, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage Odefsey

Det er vigtigt ikke at komme til at springe en dosis af Odefsey over.

Hvis De har glemt at tage en dosis:

- **Hvis De kommer i tanker om det inden for 12 timer** efter det tidspunkt, De normalt tager Odefsey på, skal De tage tabletten så hurtigt som muligt. Tag altid tabletten sammen med mad. Derefter tages den næste dosis som sædvanligt.
- **Hvis De kommer i tanker om det 12 timer eller længere** efter det tidspunkt, De normalt tager Odefsey på, skal De ikke tage den glemte dosis. Vent, og tag den næste dosis sammen med mad, til sædvanlig tid.

Hvis De kaster op mindre end 4 timer efter, at De har taget Odefsey, skal De tage en ny tablet sammen med mad. **Hvis De kaster op mere end 4 timer efter, at De har taget Odefsey**, er det ikke nødvendigt at tage en ny tablet før den sædvanlige planlagte tablet.

Hold ikke op med at tage Odefsey

Hold ikke op med at tage Odefsey uden at tale med Deres læge. Hvis De holder op med at tage Odefsey, kan det i alvorlig grad påvirke Deres reaktion på fremtidig behandling. Hvis Odefsey stoppes uanset årsagen, skal De tale med Deres læge, før De igen begynder at tage Odefsey tabletter.

Når De snart ikke har mere af Odefsey, skal De bede om mere fra lægen eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da virusmængden igen kan begynde at stige, hvis lægemidlet stoppes, selv i kort tid. Dette kan gøre det sværere at behandle sygdommen.

Hvis De har både hiv-infektion og hepatitis B, er det særlig vigtigt ikke at ophøre med behandlingen med Odefsey uden først at konsultere Deres læge. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose bør behandlingen ikke ophøre, fordi det kan medføre en forværring af Deres hepatitis, hvilket kan være livstruende.

→ Bemærk De nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, **skal De omgående oplyse Deres læge herom**, især hvis det drejer sig om symptomer, som De normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Mulige bivirkninger: Fortæl det straks til lægen

- **Ethvert tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) og tidligere opportunistiske infektioner (infektioner, der forekommer hos personer med et svagt immunsystem) kan der forekomme tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner kort tid efter hiv-behandlingen startes. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunreaktion, hvilket gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden nogen tydelige symptomer.
- **Autoimmunsygdomme**, når immunsystemet angriber sundt kropsvæv, kan også opstå, efter De begynder at tage lægemidler for hiv-infektion. Autoimmunsygdomme kan opstå mange måneder efter behandlingsstart. Vær opmærksom på symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom:
 - muskelsvaghed
 - svaghed, der begynder i hænder og fødder og bevæger sig op mod selve kroppen
 - hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

→ Hvis de bemærker disse eller andre symptomer på betændelse eller infektion, skal De straks fortælle det til Deres læge.

Meget almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- besvær med at falde i søvn
- hovedpine
- svimmelhed
- kvalme

Test kan også vise:

- forhøjede niveauer af kolesterol og/eller pankreatisk amylase (et fordøjelsesenzym) i blodet
- forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet

Almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- nedsat appetit
- depression
- unormale drømme
- søvnforstyrrelser
- sænket stemningsleje
- træthedsfølelse (døsighed)
- træthed
- mavesmerter eller ubehag
- opkastning
- føle sig oppustet
- mundtørhed
- afgang af tarmluft (*flatulens*)
- diarré
- udslæt

Test kan også vise:

- et lavt antal hvide blodlegemer (et nedsat antal hvide blodlegemer kan gøre Dem mere modtagelig for infektioner)
- et lavt antal blodplader (en type blodlegemer, der er med til at få blodet til at størkne)
- nedsat hæmoglobin i blodet
- øget antal fedtsyrer (*triglycerider*), bilirubin eller lipase i blodet

Ikke almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- tegn eller symptomer på betændelse eller infektion
- lavt antal røde blodlegemer (*anæmi*)
- alvorlige hudreaktioner, herunder udslæt, sammen med feber, hævelser og leverproblemer
- problemer med fordøjelsen, som resulterer i ubehag efter måltider
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg (*angioødem*)
- kløe (*pruritus*)
- nældefeber (*urticaria*)
- ledsmerter (*artragi*)

→ Hvis nogle af bivirkningerne bliver alvorlige, skal De fortælle det til lægen.

Andre bivirkninger, der kan ses under hiv-behandling

Hyppigheden af de følgende bivirkninger er ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

- **Knogleproblemer.** Nogle patienter, der tager antiretrovirale kombinationslægemidler, såsom Odefsey, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes *osteonekrose* (knoglevævsdød forårsaget af manglende blodforsyning til knoglerne). Indtagelse af denne type lægemiddel i lang tid, indtagelse af binyrebarkhormoner, indtagelse af alkohol, et meget svagt immunsystem og overvægt kan være nogle af de mange risikofaktorer for at udvikle denne sygdom. Tegn på osteonekrose er:
 - stivhed i led
 - smerter i led (især i hofter, knæ og skuldre)
 - bevægelsesbesvær

→ Hvis De bemærker nogle af disse symptomer, skal De fortælle det til lægen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-lægemidlet. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og beholderen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Odefsey indeholder:

Aktive stoffer: emtricitabin, rilpivirin og tenofovirafenamid. Hver Odefsey tablet indeholder 200 mg emtricitabin, rilpivirinhydrochlorid svarende til 25 mg rilpivirin og tenofovirafenamidfumarat svarende til 25 mg tenofovirafenamid.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne:

Croscarmellosenatrium, lactose (som monohydrat), magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose, polysorbat 20, povidon.

Filmovertræk:

Macrogol, polyvinylalkohol, talcum, titandioxid (E171), jernoxid, sort (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Odefsey er en grå, kapselformet, filmovertrukket tablet, som er præget med "GSI" på den ene side og tallet "255" på den anden side. Odefsey fås i tabletbeholdere med 30 tabletter samt i pakninger med 3 tabletbeholdere hver med 30 tabletter. Hver tabletbeholder indeholder et silicagel-tørremiddel, der skal opbevares i tabletbeholderen for at hjælpe med at beskytte tabletterne. Silicagel-tørremidlet er i et separat brev eller en separat beholder og må ikke sluges.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
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: + 420 910 871 986

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>