

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia, rilpiviriinihydrokloridia määrän, joka vastaa 25 mg rilpiviriinia, ja tenofoviirialafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 25 mg tenofoviirialafenamidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 180,3 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Harmaa, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 15 mm x 7 mm, tabletin toisella puolella merkintä ”GSI” ja tabletin toisella puolella merkintä ”255”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Odefsey on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 12 vuoden ikäisille vähintään 35 kg painaville nuorille ihmisen tyyppin 1 immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon silloin, kun viruksessa ei ole sellaisia tunnettuja mutaatioita, joiden tiedetään aiheuttavan resistenssiä ei-nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien (NNRTI) luokan lääkkeille, tenofoviirille tai emtrisitabiinille ja kun virustaakka on $\leq 100\,000$ HIV-1 RNA kopiota/ml (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Yksi tabletti kerran vuorokaudessa otettuna ruuan kanssa (ks. kohta 5.2).

Jos potilas unohtaa ottaa Odefsey-annoksen ja muistaa sen 12 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen on otettava Odefsey-tablettinsa ruuan kanssa mahdollisimman pian ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa Odefsey-annoksen ja muistaa sen vasta yli 12 tunnin kuluttua, potilaan ei pidä ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen on otettava seuraava annoksensa normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilas oksentaa 4 tunnin kuluessa Odefsey-valmisteen ottamisesta, hänen on otettava toinen tabletti ruuan kanssa. Jos potilas oksentaa yli 4 tunnin kuluttua Odefsey-valmisteen ottamisesta, hänen ei tarvitse ottaa toista Odefsey-annosta ennen seuraavaa tavanomaista aikataulun mukaista annosta.

Iäkkäät

Odefsey-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Odefsey-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa aikuisille tai nuorille (jotka ovat vähintään 12-vuotiaita ja painavat vähintään 35 kg), joiden laskennallinen kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on ≥ 30 ml/min. Odefsey-hoito on lopetettava, jos potilaan laskennallinen CrCl laskee hoidon aikana arvoon, joka on alle 30 ml/min (ks. kohta 5.2).

Odefsey-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa aikuisilla potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl < 15 ml/min) ja jotka saavat pitkäaikaista hemodialyysihoidoa. Tällaisilla potilailla on yleensä vältettävä Odefsey-hoitoa, mutta Odefsey-valmistetta voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen, jos mahdollisten hyötyjen katsotaan olevan mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Hemodialyysihoidopäivinä Odefsey annetaan hemodialyysihoidon jälkeen.

Odefsey-hoitoa on vältettävä, jos potilaan laskennallinen CrCl on ≥ 15 ml/min ja < 30 ml/min tai jos potilaan CrCl on < 15 ml/min eikä hän saa pitkäaikaista hemodialyysihoidoa, koska Odefsey-valmisteen turvallisuutta näiden potilasryhmien hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla annossuositusten antamiseen alle 18-vuotiaille lapsille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus.

Maksan vajaatoiminta

Odefsey-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä (Child-Pugh-luokka A) tai kohtalainen (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Odefsey-valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta. Odefsey-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C); siksi Odefsey-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Odefsey-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten tai < 35 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Odefsey-tabletit otetaan kerran vuorokaudessa suun kautta, ruuan kanssa (ks. kohta 5.2). Kalvopäällysteisen tabletin karvaan maun takia sen pureskelemista, murskaamista tai puolittamista ei suositella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Odefsey-valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat pienentää merkittävästi rilpiviriinipitoisuuksia plasmassa (sytokromi P450 [CYP]3A -entsyymin induktion tai mahalaukun pH:n suurenemisen takia), mikä saattaa johtaa Odefsey-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen (ks. kohta 4.5), kuten:

- karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini
- rifabutiini, rifampisiini, rifapentiini
- omepratsoli, esomepratsoli, dekslansopratsoli, lansopratsoli, pantopratsoli, rabepratsoli
- deksametasoni (suun kautta ja parenteraalisesti), paitsi kerta-annoshoidona
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Virologinen epäonnistuminen ja resistenssin kehittyminen

Ei ole riittävästi tietoja käytön perustelemiseksi potilaille, joilla NNRTI-hoito on aiemmin epäonnistunut. Resistenssimäärittäminen ja/tai aiemmat resistenssitiedot on otettava huomioon Odefsey-valmisteen käytössä (ks. kohta 5.1).

Yhdistetyssä tehoanalyysissä kahdesta 96 viikkoa kestäneestä vaiheen 3 kliinisestä tutkimuksesta (C209 [ECHO] ja C215 [THRIVE]) emtrisitabiinilla/tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja rilpiviriinin yhdistelmällä hoidetuilla aikuispotilailla, joiden lähtötason virustaakka oli > 100 000 HIV-1 RNA -kopiota/ml, oli suurempi virologisen epäonnistumisen vaara (17,6 % rilpiviriinilla, 7,6 % efavirentsilla) verrattuna potilaisiin, joiden lähtötason virustaakka oli ≤ 100 000 HIV-1 RNA -kopiota/ml (5,9 % rilpiviriinilla, 2,4 % efavirentsilla). Virologisten epäonnistumisten määrä emtrisitabiinilla/tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja rilpiviriinin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla oli 9,5 % viikolla 48 ja 11,5 % viikolla 96 sekä emtrisitabiinilla/tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja efavirentsillä yhdistelmällä hoidetuilla potilailla vastaavasti 4,2 % ja 5,1 %. Ero uusien virologisten epäonnistumisten määrässä viikkojen 48 ja 96 analyysien välillä rilpiviriini- ja efavirentsihaarojen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Potilailla, joiden lähtötason virustaakka oli > 100 000 HIV-1 RNA -kopiota/ml ja joilla hoito epäonnistui virologisesti, osoitettiin suurempi hoitoperäinen resistenssi NNRTI-luokan lääkkeille. Lamivudiiniin/emtrisitabiiniin liittyvä resistenssi kehittyi useammin potilaille, joilla rilpiviriinihoito epäonnistui virologisesti, kuin potilaille, joiden efavirentsihoito epäonnistui virologisesti (ks. kohta 5.1).

Tutkimuksessa C213 nuorilla (12–<18-vuotiailla) tehdyt havainnot olivat yleensä samankaltaisia näiden tietojen kanssa (ks. yksityiskohtaiset tiedot kohdasta 5.1).

Rilpiviriinihoitoa tulee antaa vain sellaisille nuorille, joiden odotetaan sitoutuvan hyvin antiretroviraaliseen hoitoon, sillä sellainen sitoutuminen, joka ei ole paras mahdollinen, voi johtaa resistenssin kehittymiseen ja tulevien hoitovaihtoehtojen menetykseen.

Sydän ja verisuonisto

Hoitoannosta suuremmilla annoksilla (75 mg ja 300 mg kerran vuorokaudessa) rilpiviriiniin on liittynyt elektrokardiogrammin (EKG:n) QTc-välin pitenemistä (ks. kohdat 4.5 ja 4.9). Suositellulla annoksella 25 mg kerran vuorokaudessa rilpiviriiniin ei liity kliinisesti merkittävää vaikutusta QTc-väliin. Odefsey-valmistetta on käytettävä varoen, kun sitä annetaan samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa, joihin liittyy tunnettu kääntyvien kärkien takykardian riski.

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja hepatiitti B - tai hepatiitti C -virusinfektio

Vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi antiretroviraalista hoitoa saavilla kroonista hepatiitti B:tä tai hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla.

Odefsey-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV-1- ja hepatiitti C -virusinfektio (HCV-infektio).

Tenofoviirialafenamidi tehoa hepatiitti B -virukseen (HBV). Odefsey-hoidon lopettamiseen potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio, saattaa liittyä hepatiitin vaikeita akuutteja pahenemisjaksoja. Potilaita, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka lopettavat Odefsey-hoidon, on seurattava tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksella vähintään usean kuukauden ajan hoidon päätyttyä.

Maksasairaus

Odefsey-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on merkittävä maksasairaus.

Potilailla, joilla jo entuudestaan on maksan toimintahäiriö, mukaan lukien potilaat, joilla on krooninen aktiivinen hepatiitti, maksan toiminnan poikkeavuuksia esiintyy useammin antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aikana. Siitä syystä heitä on seurattava vakiintuneen hoitokäytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla todetaan viitteitä maksasairaudesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien osalta on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuositukseen. Rasva-ainenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Mitokondrioiden toimintahäiriö *in utero* –altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

CART-hoidon aloitus voi laukaista vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-potilailla tulehdusreaktion oireettomille tai residuaalisille opportunistisille patogeeneille, mikä aiheuttaa vakavia kliinisiä sairauksia tai oireiden pahenemista. Tällaisia reaktioita on havaittu tyypillisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tällaisista reaktioista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on arvioitava ja tarvittaessa on aloitettava niiden hoito.

Myös autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on raportoitu immuunireaktivaation yhteydessä; raportoitu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee ja tapahtumat saattavat ilmetä useamman kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta.

Opportunistiset infektiot

Odefsey-valmistetta saaneille potilaille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektoita ja muita HIV-infektioon liittyviä komplikaatioita, joten HIV:hen liittyvien sairauksien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden on seurattava potilaiden kliinistä tilaa tarkasti.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen CART-hoidon yhteydessä, vaikkakin tapauksille katsotaan olleen monta syytä (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immunosuppressio, suuri painoindeksi). Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä ilmenee nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Nefrotoksisuus

Tenofoviirialafenamidia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä on myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoitu heikentynyttä munuaisten toimintaa, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta ja proksimaalinen tubulopatia. Nefrotoksisuuden mahdollista riskiä, joka johtuu tenofoviirialafenamidin antamisesta aiheutuvasta kroonisesta altistuksesta tenofoviirin pienille määrille, ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.3).

On suositeltavaa, että kaikkien potilaiden munuaisten toiminta arvioidaan ennen Odefsey-hoitoa tai hoitoa aloitettaessa ja että kaikkien potilaiden munuaisten toimintaa myös seurataan hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. Jos potilaan munuaisten toiminta heikkenee kliinisesti merkittävästi tai ilmenee proksimaalisen tubulopatian merkkejä, Odefsey-hoidon lopettamista on harkittava.

Potilaat, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saavat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa

Potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl < 15 ml/min) ja jotka saavat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, on yleensä vältettävä Odefsey-hoitoa, mutta Odefsey-valmistetta voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen, jos mahdolliset hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 4.2). Tutkimuksessa, jossa emtrisitabiiniin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää annettiin yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (E/C/F/TAF) HIV-1-infektiota sairastaville aikuisille, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl < 15 ml/min) ja jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, teho säilyi 48 viikon ajan, mutta emtrisitabiinialtistus oli merkittävästi suurempi kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Vaikka uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei todettu, suurentuneen emtrisitabiinialtistuksen vaikutuksista ei ole edelleenkaan varmaa tietoa (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Raskaus

Rilpiviriinialtistuksen havaittiin pienentyneen, kun potilaat olivat saaneet raskauden aikana rilpiviriinia 25 mg kerran vuorokaudessa. Vaiheen 3 tutkimuksissa (C209 ja C215) pienentyneeseen rilpiviriinialtistukseen (joka vastasi raskauden aikana havaittua altistusta) liittyi suurentunut virologisen epäonnistumisen riski. Siksi virustaakkaa on seurattava huolellisesti (ks. kohdat 4.6, 5.1 ja 5.2). Vaihtoehtoisesti voidaan harkita vaihtamista toiseen antiretroviraaliseen hoitoon.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Joitakin lääkevalmisteita ei pidä antaa samanaikaisesti Odefsey-valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Odefsey-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Odefsey-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti tenofoviirialafenamidia, lamivudiinia, tenofoviiridisoproksiilia tai adefoviiridipivoksiilia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Odefsey sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Odefsey on tarkoitettu käytettäväksi täydellisenä hoito-ohjelmana HIV-1-infektion hoitoon eikä sitä saa antaa muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa. Siksi ei ole esitetty tietoja yhteisvaikutuksista muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa. Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyssä tutkimuksissa.

Emtrisitabiini

In vitro- ja kliinisten farmakokineettisten yhteisvaikutustutkimusten tulokset osoittavat, että CYP-välitteisten yhteisvaikutusten todennäköisyys on pieni, kun emtrisitabiinia käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Emtrisitabiinin samanaikainen käyttö aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta eliminoituvien lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa emtrisitabiinin ja/tai samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen pitoisuuksia. Munuaisten toimintaa heikentävät lääkevalmisteet saattavat suurentaa emtrisitabiinin pitoisuuksia.

Rilpiviriini

Rilpiviriini metaboloituu pääasiassa CYP 3A:n välityksellä. CYP 3A:ta indusoivat tai estävät lääkevalmisteet saattavat siten vaikuttaa rilpiviriinin puhdistumaan (ks. kohta 5.2). Rilpiviriini estää P-glykoproteiinia (P-gp) *in vitro* (50 %:n estopitoisuus [IC₅₀] on 9,2 µM). Kliinisessä tutkimuksessa rilpiviriini ei vaikuttanut merkittävästi digoksiinin farmakokinetiikkaan. Lisäksi tenofoviirialafenamidilla, joka on herkempi suoliston P-gp:n estolle, tehdyssä kliinisessä yhteisvaikutustutkimuksessa rilpiviriini ei vaikuttanut tenofoviirialafenamidaltistukseen samanaikaisesti annettuna. Tämä osoittaa, että rilpiviriini ei ole P-gp:n estäjä *in vivo*.

Rilpiviriini on kuljettajaproteiini MATE-2K:n *in vitro* estäjä, jonka IC₅₀ on < 2,7 nM. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tällä hetkellä tunneta.

Tenofoviirialafenamidi

Tenofoviirialafenamidin kuljettajaproteiinit ovat P-gp ja rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP). Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat P-gp:n ja BCRP:n toimintaan voimakkaasti, voivat saada aikaan muutoksia tenofoviirialafenamidin imeytymisessä (ks. taulukko 1). P-gp:n toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden (kuten rifampisiinin, rifabutiinin, karbamatsepiinin ja fenobarbitaalin) odotetaan vähentävän tenofoviirialafenamidin imeytymistä, jolloin tenofoviirialafenamidin pitoisuus plasmassa pienenee. Tämä saattaa johtaa Odefsey-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen. Odefsey-valmisteen samanaikaisen antamisen P-gp:n ja BCRP:n toimintaa estävien lääkevalmisteiden (kuten ketokonatsolin, flukonatsolin, itrakonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, siklosporiinin) kanssa odotetaan lisäävän tenofoviirialafenamidin imeytymistä ja suurentavan sen pitoisuutta plasmassa. *In vitro* -tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella tenofoviirialafenamidin ja ksantiinioksidaasin estäjien (kuten febuksostaatin) samanaikaisen antamisen ei odoteta lisäävän systeemistä altistusta tenofoviirille *in vivo*.

Tenofoviirialafenamidi ei estä entsyymejä CYP 1A2, CYP 2B6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19 tai CYP 2D6 *in vitro*. Tenofoviirialafenamidi ei estä eikä indusoi CYP 3A -entsyymiä *in vivo*. Tenofoviirialafenamidi on orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin (OATP) 1B1 ja OATP1B3

substraatti *in vitro*. OATP1B1:n ja OATP1B3:n aktiivisuus saattaa vaikuttaa tenofoviirialafenamidin jakautumiseen elimistössä.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

Odefsey-valmisteen ja CYP 3A:ta indusoivien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön on todettu aiheuttavan plasman rilpiviriinipitoisuuksien pienenemistä, mikä saattaa johtaa Odefsey-valmisteen virologisen vasteen häviämiseen (ks. kohta 4.3) ja mahdolliseen resistenssiin rilpiviriinille ja NNRTI-luokan lääkkeille.

Odefsey-valmisteen ja protonipumpun estäjien samanaikaisen käytön on todettu aiheuttavan plasman rilpiviriinipitoisuuksien pienenemistä (mahalaukun suurentuneen pH:n takia), mikä saattaa johtaa Odefsey-valmisteen virologisen vasteen häviämiseen (ks. kohta 4.3) ja mahdolliseen resistenssiin rilpiviriinille ja NNRTI-luokan lääkkeille.

Samanaikainen käyttö, jossa suositellaan varovaisuutta

CYP-entsyymien estäjät

Odefsey-valmisteen antamisen samanaikaisesti CYP 3A -entsyymin toimintaa estävien lääkevalmisteiden kanssa on todettu aiheuttavan plasman rilpiviriinipitoisuuksien suurenemista.

QT-väliä pidentävät lääkevalmisteet

Odefsey-valmistetta on käytettävä varoen, kun sitä annetaan samanaikaisesti lääkevalmisteen kanssa, johon liittyy tunnettu kääntyvien kärkien takykardian riski (ks. kohta 4.4).

Muut yhteisvaikutukset

Tenofoviirialafenamidi ei ole ihmisen uridiinidifosfaattiglukuronosyyli transferaasi (UGT) 1A1 -entsyymin estäjä *in vitro*. Ei tiedetä, ovatko emtrisitabiini tai tenofoviirialafenamidi muiden UGT-entsyymien estäjiä. Emtrisitabiini ei estänyt ei-spesifisen UGT-substraatin glukuronidaatioreaktiota *in vitro*.

Seuraavassa taulukossa 1 esitetään Odefsey-valmisteen tai sen yksittäisten aineosien ja samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset (taulukossa ”↑” = suurenee, ”↓” = pienenee, ”↔” = ei muutosta).

Taulukko 1: Odefsey-valmisteen tai sen yksittäisten aineosien ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Suositus käytöstä samanaikaisesti Odefsey-valmisteen kanssa
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Sienilääkkeet		
Ketokonatsoli (400 mg kerran vuorokaudessa)/rilpiviriini ¹	<p>Ketokonatsoli: AUC: ↓ 24 % C_{min}: ↓ 66 % C_{max}: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↑ 49 % C_{min}: ↑ 76 % C_{max}: ↑ 30 % CYP 3A:n esto</p> <p><i>Odotettavissa:</i> Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↑ C_{max}: ↑ P-gp:n esto</p> <p>Yhteisvaikutuksia tenofoviirialafenamidin kanssa ei ole tutkittu. Ketokonatsolin samanaikaisen annon odotetaan suurentavan tenofoviirialafenamidin pitoisuuksia plasmassa (P-gp:n esto).</p>	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
Flukonatsoli Itrakonatsoli Posakonatsoli Vorikonatsoli	Yhteisvaikutuksia Odefsey-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Näiden sienilääkkeiden samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan rilpiviriinin (CYP 3A:n esto) ja tenofoviirialafenamidin (P-gp:n esto) pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikaista käyttöä ei suositella.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Suositus käytöstä samanaikaisesti Odefsey-valmisteen kanssa
Mykobakteerilääkkeet		
Rifampisiini/rilpiviriini	<p>Rifampisiini: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>25-desasetyyli-rifampisiini: AUC: ↓ 9 % C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↓ 80 % C_{min}: ↓ 89 % C_{max}: ↓ 69 % CYP 3A:n induktio</p> <p><i>Odottavissa:</i> Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↓ C_{max}: ↓ P-gp:n induktio</p> <p>Yhteisvaikutusta tenofoviirialafenamidin kanssa ei tutkittu. Samanaikainen käyttö pienentää todennäköisesti tenofoviirialafenamidin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi (P-gp:n induktio).</p>	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
Rifapentiini	Yhteisvaikutusta Odefsey-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö pienentää todennäköisesti rilpiviriinin (CYP 3A:n induktio) ja tenofoviirialafenamidin (P-gp:n induktio) pitoisuuksia plasmassa merkittävästi.	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Suositus käytöstä samanaikaisesti Odefsey-valmisteen kanssa
Rifabutiini (300 mg kerran vuorokaudessa)/rilpiviriini ¹	Rifabutiini: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desasetyyli-rifabutiini: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
Rifabutiini (300 mg kerran vuorokaudessa)/rilpiviriini	Rilpiviriini: AUC: ↓ 42 % C _{min} : ↓ 48 % C _{max} : ↓ 31 % CYP 3A:n induktio <i>Odotettavissa:</i> Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↓ C _{max} : ↓ P-gp:n induktio Yhteisvaikutusta tenofoviirialafenamidin kanssa ei tutkittu. Samanaikainen käyttö pienentää todennäköisesti tenofoviirialafenamidin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi (P-gp:n induktio).	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Suositus käytöstä samanaikaisesti Odefsey-valmisteen kanssa
Makrolidiantibiootit		
Klaritromysiini Erytromysiini	Yhteisvaikutusta Odefsey-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Odefsey-valmisteen käyttö samanaikaisesti näiden makrolidiantibioottien kanssa voi aiheuttaa rilpiviriinipitoisuuksien (CYP 3A:n esto) ja tenofoviirialafenamidipitoisuuksien (P-gp:n esto) suurenemisen.	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
Viroslääkkeet		
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg kerran vuorokaudessa)/rilpiviriini	<p>Ledipasviiri: AUC: ↑ 2 % C_{min}: ↑ 2 % C_{max}: ↑ 1 %</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↑ 5 % C_{max}: ↓ 4 %</p> <p>Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↑ 8 % C_{min}: ↑ 10 % C_{max}: ↑ 8 %</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↓ 5 % C_{min}: ↓ 7 % C_{max}: ↓ 3 %</p>	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg kerran vuorokaudessa)/tenofoviirialafenamidi	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 3 %	
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg/100 mg kerran vuorokaudessa)/rilpiviriini ²	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Suositus käytöstä samanaikaisesti Odefsey-valmisteen kanssa
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg kerran vuorokaudessa) ³ /emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviirialafenamidi (200 mg/25 mg/25 mg kerran vuorokaudessa)	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voksilapreviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↑ 52 % C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 32 %</p>	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Sofosbuviiri (400 mg kerran vuorokaudessa)/rilpiviriini (25 mg kerran vuorokaudessa)	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21 %</p> <p>Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>KOURISTUSLÄÄKKEET</i>		
Karbamatsepiini Okskarbatsepiini Fenobarbitaali Fenytoiini	Yhteisvaikutusta Odefsey-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö voi pienentää rilpiviriinin (CYP 3A:n induktio) ja tenofoviirialafenamidin (P-gp:n induktio) pitoisuuksia plasmassa merkittävästi.	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Suositus käytöstä samanaikaisesti Odefsey-valmisteen kanssa
GLUKOKORTIKOIDIT		
Deksametasoni (systeeminen, paitsi kerta-annoksena)	Yhteisvaikutusta Odefsey-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Odotettavissa on merkittävää annosriippuvaista rilpiviriinipitoisuuksien pienenemistä plasmassa (CYP 3A:n induktio).	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT		
Omepratsoli (20 mg kerran vuorokaudessa)/rilpiviriini ¹	Omepratsoli: AUC: ↓ 14 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 14 % Rilpiviriini: AUC: ↓ 40 % C _{min} : ↓ 33 % C _{max} : ↓ 40 % Vähentynyt imeytyminen, suurentunut mahalaukun pH	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
Lansopratsoli Rabepratsoli Pantopratsoli Esomepratsoli Dekslansopratsoli	Yhteisvaikutusta Odefsey-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Odotettavissa on merkittävää rilpiviriinipitoisuuksien pienenemistä plasmassa (vähentynyt imeytyminen, suurentunut mahalaukun pH).	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Yhteisvaikutusta Odefsey-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö voi pienentää rilpiviriinin (CYP 3A:n induktio) ja tenofoviirialafenamidin (P-gp:n induktio) pitoisuuksia plasmassa merkittävästi.	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
H₂-RESEPTORIN ANTAGONISTIT		
Famotidiini (40 mg:n kerta-annos 12 tuntia ennen rilpiviriinia)/rilpiviriini ¹	Rilpiviriini: AUC: ↓ 9 % C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Vain kerran vuorokaudessa annettavia H ₂ -reseptorin antagonisteja saa käyttää. Käytössä on noudatettava tiukkaa annosaikataulua, jossa H ₂ -reseptorin antagonisti otetaan vähintään 12 tuntia ennen Odefsey-valmisteen ottoa tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.
Famotidiini (40 mg:n kerta-annos 2 tuntia ennen rilpiviriinia)/rilpiviriini ¹	Rilpiviriini: AUC: ↓ 76 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85 % Vähentynyt imeytyminen, suurentunut mahalaukun pH	
Famotidiini (40 mg:n kerta-annos 4 tuntia rilpiviriinin jälkeen)/rilpiviriini ¹	Rilpiviriini: AUC: ↑ 13 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21 %	
Simetidiini Nitsatidiini Ranitidiini	Yhteisvaikutusta Odefsey-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö voi pienentää rilpiviriinin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi (vähentynyt imeytyminen, suurentunut mahalaukun pH).	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Suositus käytöstä samanaikaisesti Odefsey-valmisteiden kanssa
ANTASIDIT		
Antasidit (esim. alumiini- tai magnesiumhydroksidi, kalsiumkarbonaatti)	Yhteisvaikutusta Odefsey-valmisteiden minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö voi pienentää rilpiviriinin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi (vähentynyt imeytyminen, suurentunut mahalaukun pH).	Antasidit on käytettävä vain joko vähintään 2 tuntia ennen Odefsey-valmisteiden ottoa tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.
EHKÄISYTABLETIT		
Etinyyliestradioli (0,035 mg kerran vuorokaudessa)/rilpiviriini Noretindroni (1 mg kerran vuorokaudessa)/rilpiviriini	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 % Noretindroni: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *perustuu aiempiin kontroleihin	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Norgestimaatti (0,180/0,215/0,250 mg kerran vuorokaudessa)/etinyyliestradioli (0,025 mg kerran vuorokaudessa)/emtrisitabiini/tenofoviiralafenamidi (200/25 mg kerran vuorokaudessa)	Norelgestromiini: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestreeli: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
NARKOOTTISET KIPULÄÄKKEET		
Metadoni (60-100 mg kerran vuorokaudessa, yksilöllinen annos)/rilpiviriini	R(-) metadoni: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 % C _{max} : ↓ 14 % S(+) metadoni: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 13 % Rilpiviriini: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *perustuu aiempiin kontroleihin	Annosta ei tarvitse muuttaa. Kliinistä seuranta suositellaan, koska joidenkin potilaiden metadonin ylläpitoa on ehkä muutettava.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Suositus käytöstä samanaikaisesti Odefsey-valmisteen kanssa
KIPULÄÄKKEET		
Parasetamoli (500 mg:n kerta-annos)/rilpiviriini ¹	Parasetamoli: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26 % C _{max} : ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Digoksiini/rilpiviriini	Digoksiini: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
ANTIKOAGULANTIT		
Dabigatraanieteksilatti	Yhteisvaikutusta Odefsey-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Plasman dabigatraanipitoisuuksien suurenemisriskiä ei voida sulkea pois (suoliston P-gp:n esto).	Samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen.
IMMUNOSUPPRESSANTIT		
Siklosporiini	Yhteisvaikutusta Odefsey-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Siklosporiinin samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan rilpiviriinin (CYP 3A:n esto) ja tenofoviiralafenamidin (P-gp:n esto) pitoisuuksia plasmassa.	Samanaikaista käyttöä ei suositella.
DIABETESLÄÄKKEET		
Metformiini (850 mg:n kerta-annos)/rilpiviriini	Metformiini: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
HMG CO-A -REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
Atorvastatiini (40 mg kerran vuorokaudessa)/rilpiviriini ¹	Atorvastatiini: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15 % C _{max} : ↑ 35 % Rilpiviriini: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9 %	Annosta ei tarvitse muuttaa.
FOSFODIESTERAASI TYYPPI 5 (PDE-5) -ESTÄJÄT		
Sildenafilfiili (50 mg:n kerta-annos)/rilpiviriini ¹	Sildenafilfiili: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	Suositus käytöstä samanaikaisesti Odefsey-valmisteen kanssa
Vardenafiili Tadalafiili	Yhteisvaikutusta Odefsey-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Nämä lääkevalmisteet kuuluvat luokkaan, jossa on voitu ennustaa samanlaisia yhteisvaikutuksia.	Annosta ei tarvitse muuttaa.
UNILÄÄKKEET/SEDATIIVIT		
Midatsolaami (2,5 mg, suun kautta, kerta-annos)/ tenofoviirialafenamidi	Midatsolaami: AUC: ↑ 12 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 2 %	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Midatsolaami (1 mg, laskimoon, kerta-annos)/ tenofoviirialafenamidi	Midatsolaami: AUC: ↑ 8 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 1 %	

N/A = ei oleellinen

- 1 Tämä yhteisvaikutustutkimus on tehty suositeltua rilpiviriinihydrokloridiannosta suuremmalla annoksella samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen enimmäistehon arviointia varten. Annossuositus koskee rilpiviriinin suositeltua annosta 25 mg kerran vuorokaudessa.
- 2 Tutkimuksessa käytettiin kiinteäannoksista emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti-yhdistelmätablettia.
- 3 Tutkimus tehtiin käyttäen 100 mg:n lisäannosta voksilapreviiria, jotta saavutettaisiin HCV-infektiopotilailla odotettavissa olevat voksilapreviirialtistukset.

Muilla lääkevalmisteilla tehdyt tutkimukset

Odefsey-valmisteen aineosilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten perusteella kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei uskota ilmenevän käytettäessä Odefsey-valmistetta yhdessä seuraavien lääkevalmisteiden kanssa: buprenorfiini, naloksoni ja norbuprenorfiini.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ehkäisy miehillä ja naisilla

Odefsey-hoidon aikana on käytettävä tehokasta ehkäisyä.

Raskaus

Odefsey-valmisteella tai sen aineosilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia raskaana olevilla naisilla.

On vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) tenofoviirialafenamidin käytöstä raskaana oleville naisille. Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) rilpiviriinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2). Rilpiviriinialtistuksen havaittiin pienentyneen raskauden aikana. Siksi virustaakkaa on seurattava huolellisesti. Emtrisitabiinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa on olemassa laajalti tietoja (yli 1 000 altistustapauksesta), jotka eivät viittaa emtrisitabiinin epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3) Odefsey-valmisteen vaikuttavilla aineilla.

Odefsey-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset sikiölle aiheutuvat riskit.

Imetys

Emtrisitabiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö rilpiviriini tai tenofoviirialafenamidi ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu, että tenofoviiri erittyy maitoon. Rilpiviriini erittyy maitoon rotilla.

Odefsey-valmisteen kaikkien vaikuttavien aineiden vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen ei ole riittävästi tietoja.

Imetettävään lapseen mahdollisesti kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi naisia on kehoitettava olemaan imettämättä, jos he saavat Odefsey-valmistetta.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

Tietoja Odefsey-valmisteen vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu emtrisitabiinin, rilpiviriinihydrokloridin tai tenofoviirialafenamidin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Odefsey-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille tulee kertoa, että väsymystä, huimausta ja uneliaisuutta on raportoitu hoidettaessa potilaita Odefsey-valmisteen vaikuttavilla aineilla (ks. kohta 4.8). Tämä on otettava huomioon arvioitaessa potilaan kykyä ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa olivat pahoinvointi (11 %), ripuli (7 %) ja päänsärky (6 %) potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa ja jotka saivat emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa. Useimmin raportoituja haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa olivat pahoinvointi (9 %), huimaus (8 %), epänormaalit unet (8 %), päänsärky (6 %), ripuli (5 %) ja unettomuus (5 %) potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa ja jotka saivat rilpiviriinihydrokloridia yhdessä emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmän kanssa.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten arviointi perustuu turvallisuustietoihin kaikista vaiheen 2 ja 3 tutkimuksista, joissa potilaat saivat emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina, yhdistettyihin tietoihin kontrolloiduista TMC278-C209- ja TMC278-C215-tutkimuksista, joissa potilaat saivat 25 mg rilpiviriinia kerran vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa, tietoihin GS-US-366-1216- ja GS-US-366-1160-tutkimuksista, joissa potilaat saivat Odefsey-valmistetta, sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin tietoihin.

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 2 elinjärjestelmän ja suurimman havaitun esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$) tai melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Taulukko 2: Haittavaikutustaulukko

Esintyvyys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	
Yleinen:	vähentynyt valkosolujen määrä ¹ , vähentynyt hemoglobiini ¹ , vähentynyt verihiihtalemäärä ¹
Melko harvinainen:	anemia ²
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Melko harvinainen:	immuunireaktivaatio-oireyhtymä ¹
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
Hyvin yleinen:	kohonneet kokonaiskolesteroliarvot (paasto) ¹ , kohonneet LDL-kolesteroliarvot (paasto) ¹
Yleinen:	vähentynyt ruokahalu ¹ , kohonneet triglyseridiarvot (paasto) ¹
<i>Psykkiset häiriöt</i>	
Hyvin yleinen:	unettomuus ¹
Yleinen:	masennus ¹ , epänormaali unet ^{1,3} , unihäiriöt ¹ , alakuloisuus ¹
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleinen:	päänsärky ^{1,3} , huimaus ^{1,3}
Yleinen:	uneliaisuus ¹
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Hyvin yleinen:	pahoinvointi ^{1,3} , kohonneet haiman amylaasiarvot ¹
Yleinen:	vatsakipu ^{1,3} , oksentelu ^{1,3} , kohonneet lipaasiarvot ¹ , vatsavaivat ¹ , suun kuivuminen ¹ , ilmavaivat ³ , ripuli ³
Melko harvinainen:	dyspepsia ³
<i>Maksa ja sappi</i>	
Hyvin yleinen:	kohonneet transaminaasiarvot (ASAT ja/tai ALAT) ¹
Yleinen:	kohonneet bilirubiiniarvot ¹
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
Yleinen:	ihottuma ^{1,3}
Melko harvinainen:	vaikeat ihoreaktiot, joihin liittyy systeemisiä oireita ⁴ , angioedeema ^{5,6} , kutina ³ , urtikaria ⁶
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Melko harvinainen:	nivelkipu ³
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Yleinen:	väsymys ^{1,3}

1 Rilpiviriinin kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset.

2 Tätä haittavaikutusta ei havaittu vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa, eikä vaiheen 3 Odefsey-tutkimuksissa, vaan se todettiin emtrisitabiinin kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen, kun emtrisitabiinia käytettiin muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.

3 Emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia sisältävien valmisteiden kliinisissä tutkimuksissa tunnistetut haittavaikutukset.

4 Haittavaikutus todettiin emtrisitabiinin/rilpiviriinin/tenofoviiridisoproksiilifumaraatin seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

5 Haittavaikutus todettiin emtrisitabiinia sisältävien valmisteiden seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

6 Haittavaikutus todettiin tenofoviirialafenamidia sisältävien valmisteiden seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

Seerumin kreatiniiniarvojen muutokset rilpiviriinia sisältävissä hoito-ohjelmissa

Yhdistetyt tiedot vaiheen 3 tutkimuksista TMC278-C209 ja TMC278-C215, joissa tutkittiin aiemmin hoitamattomia potilaita, osoittivat myös, että seerumin kreatiniiniarvo suureni ja glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) pieneni 96 viikkoa kestäneen rilpiviriinihoidon aikana. Suurin osa kreatiniinin suurenemisesta ja eGFR:n pienenemisestä tapahtui rilpiviriinihoidon ensimmäisen neljän viikon aikana. 96 viikkoa kestäneen rilpiviriinihoidon aikana keskimääräinen muutos oli 0,1 mg/dl (vaihteluväli: -0,3-0,6 mg/dl) kreatiniinin osalta ja -13,3 ml/min/1,73 m² (vaihteluväli: -63,7-40,1 ml/min/1,73 m²) eGFR:n osalta. Potilailla, joilla oli lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta tutkimuksen alkaessa, havaittu seerumin kreatiniinipitoisuuden kasvu muistutti normaalin munuaistoiminnan potilailla esiintynyttä kasvua. Näitä muutoksia ei katsota kliinisesti merkittäviksi, koska ne eivät heijasta muutosta glomerulusten todellisessa suodatusnopeudessa (GFR).

Lipidiarvojen muutokset laboratoriotutkimuksissa

Tutkimuksissa, joissa potilaat eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa ja saivat emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää (FTC + TAF) tai emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmää (FTC + TDF), jotka kummatkin annettiin yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksina yhdistelmätabletteina, havaittiin paastolipidien, kuten kokonaiskolesterolin, suoran LDL- (low-density lipoprotein) kolesterolin, HDL- (high-density lipoprotein) kolesterolin ja triglyseridien, suurentuneita arvoja lähtötilanteeseen nähden molemmissa hoitoryhmissä viikolla 144. Näiden arvojen suurenemisen mediaani lähtötilanteeseen nähden oli suurempi potilailla, jotka saivat FTC + TAF -yhdistelmää, verrattuna potilaisiin, jotka saivat FTC + TDF -yhdistelmää ($p < 0,001$ hoitoryhmien väliselle erolle kokonaiskolesterolin, suoran LDL- ja HDL-kolesterolin ja triglyseridien paastoarvojen osalta). Mediaani (Q1, Q3) kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin välisen suhteen muutokselle lähtötilanteeseen nähden viikolla 144 oli 0,2 (-0,3; 0,7) potilailla, jotka saivat FTC + TAF -yhdistelmää, ja 0,1 (-0,4; 0,6) potilailla, jotka saivat FTC + TDF -yhdistelmää ($p = 0,006$ hoitoryhmien väliselle erolle).

Vaihtaminen TDF-pohjaisesta hoito-ohjelmasta Odefsey-valmisteeseen saattaa hieman suurentaa lipidiarvoja. Tutkimuksessa, johon osallistui virologisen vasteen saavuttaneita potilaita, jotka vaihtoivat FTC/RPV/TDF-hoidosta Odefsey-valmisteeseen (GS-US-366-1216-tutkimus), havaittiin kokonaiskolesterolin, suoran LDL-kolesterolin, HDL-kolesterolin ja triglyseridien paastoarvojen suurenemista lähtötasoon verrattuna Odefsey-valmistetta saaneissa hoitohaarassa. Lisäksi viikkoon 96 mennessä kummassakaan hoitohaarassa ei havaittu lähtötasoon verrattuna kliinisesti merkittäviä muutoksia kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin paastoarvojen välisen suhteen mediaanissa. Tutkimuksessa, johon osallistui virologisen vasteen saavuttaneita potilaita, jotka vaihtoivat EFV/FTC/TDF-hoidosta Odefsey-valmisteeseen (GS-US-366-1160-tutkimus), havaittiin kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin paastoarvojen pienenemistä lähtötasoon verrattuna Odefsey-valmistetta saaneiden hoitohaarassa. Lisäksi viikkoon 96 mennessä kummassakaan hoitohaarassa ei havaittu lähtötasoon verrattuna kliinisesti merkittäviä muutoksia kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin paastoarvojen välisen suhteen mediaanissa, suoran LDL-kolesterolin tai triglyseridien paastoarvojen mediaanissa.

Kortisoli

Yhdistetyissä vaiheen 3 tutkimuksissa TMC278-C209 ja TMC278-C215 potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, viikolla 96 todettu yleinen keskimääräinen muutos lähtötason peruskortisolipitoisuuksiin verrattuna oli -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l rilpiviriinihaarassa ja -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l efavirentsihaarassa. Viikolla 96 keskimääräinen muutos ACTH:n stimuloiman kortisolin määrässä lähtötasoon verrattuna oli alhaisempi rilpiviriinihaarassa ($+18,4 \pm 8,36$ nmol/l) kuin efavirentsihaarassa ($+54,1 \pm 7,24$ nmol/l). Rilpiviriinihaarassa sekä peruskortisolin että ACTH:n stimuloiman kortisolin keskimääräiset arvot viikolla 96 olivat normaalin rajoissa. Nämä muutokset lisämunaisten turvallisuusparametreissa eivät olleet kliinisesti merkittäviä. Lisämunaisten tai sukupuolirauhasten toimintahäiriöön viittaavia kliinisiä löydöksiä tai oireita ei ollut aikuisilla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-potilailla CART-hoidon aloitus saattaa laukaista tulehdusreaktion oireettomille tai residuaalisille opportunistisille infektioille. Myös autoimmunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmunihepatiittia) on raportoitu; ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee ja tapahtumat saattavat ilmetä useamman kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä tai pitkälle edennyt HIV-infektio tai jotka saavat pitkäaikaista CART-hoitoa. Tapausten esiintymistiheys on tuntematon (ks. kohta 4.4).

Vaikeat ihoreaktiot

Myyntiin tulon jälkeen emtrisitabiinin/rilpiviriinin/tenofoviiridisoproksiilifumaraatin käytön yhteydessä on raportoitu vaikeita ihoreaktioita, joihin liittyy systeemisiä oireita, mukaan lukien ihottumia, joihin liittyy kuume, rakkuloita, konjunktiviittia, angioedeemaa, kohonneita maksa-arvoja ja/tai eosinofiliaa.

Pediatriset potilaat

Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän turvallisuutta arvioitiin viikkoon 48 asti avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-292-0106), jossa 50 iältään 12 - < 18-vuotiasta pediatria HIV-1-infektiopotilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, sai emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää samanaikaisesti elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina. Tässä tutkimuksessa nuorten potilaiden turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aikuisten turvallisuusprofiili (ks. kohta 5.1).

Rilpiviriinin turvallisuusarvio perustuu viikon 48 tietoihin yhdestä yksihaaraisesta avoimesta kliinisestä tutkimuksesta (TMC278-C213), jossa oli mukana 36 iältään 12 - < 18-vuotiasta ja vähintään 32 kg painavaa pediatria potilasta. Kukaan potilaista ei keskeyttänyt rilpiviriinihoitoa haittavaikutusten takia. Uusia haittavaikutuksia verrattuna aikuisilla havaittuihin ei todettu. Suurin osa haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan 1 tai 2. Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (kaikki vaikeusasteet) olivat päänsärky, masennus, uneliaisuus ja pahoinvointi. Vaikeusasteen 3–4 laboratorioarvojen poikkeavuuksia ASAT-/ALAT-arvojen osalta tai vaikeusasteen 3–4 haittavaikutuksia transaminaasiarvojen suurenemisen osalta ei ole raportoitu (ks. kohta 5.1).

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän turvallisuutta arvioitiin viikkoon 144 asti avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-292-0112), jossa 248 HIV-1-infektiopotilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa (n = 6) tai jotka olivat saavuttaneet virologisen vasteen (n = 242) ja joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus Cockcroft-Gault-menetelmän avulla [eGFR_{CG}]: 30–69 ml/min), sai emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina. Turvallisuusprofiili oli lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla samanlainen kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia (ks. kohta 5.1).

Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän turvallisuutta arvioitiin viikkoon 48 asti yksihaaraisessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-292-1825), jossa 55:lle virologisen vasteen saavuttaneelle HIV-1-infektiopotilaalle, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR_{CG} < 15 ml/min) ja jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, annettiin emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina. Uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei todettu loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla, jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa ja joille annettiin emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio

Kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa annetun emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän (elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi [E/C/F/TAF]) turvallisuutta arvioitiin viikkoon 48 asti 72 potilaalla, joilla oli samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka saivat hoitoa HIV-infektioon, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa

(GS-US-292-1249), jossa potilaat vaihdettiin toisesta antiretroviraalisesta hoidosta (jossa 69 potilasta 72:sta sai TDF:ää) E/C/F/TAF-hoitoon. Näiden vähäisten tietojen perusteella emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin sekä elvitegraviirin ja kobisistaatin muodostaman kiinteäannoksisen yhdistelmätabletin turvallisuusprofiili oli HIV- ja HBV-infektiota sairastavilla potilailla samanlainen kuin potilailla, joilla on vain HIV-1-infektio.

Suurentuneiden maksan entsyymiarvojen esiintyvyys on suurempaa rilpiviriinia saaneilla potilailla, joilla oli samanaikainen hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektio, kuin rilpiviriinia saaneilla potilailla, joilla ei ollut samanaikaista infektiota. Farmakokineettinen rilpiviriinialtistus oli samankaltainen potilailla, joilla oli samanaikainen infektio, kuin potilailla, joilla ei ollut samanaikaista infektiota.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilaita on seurattava myrkytysoireiden varalta (ks. kohta 4.8) ja tarvittaessa heille on aloitettava tavanomainen tukihoido, mukaan lukien potilaan kliinisen tilan tarkkailu sekä elintoimintojen ja EKG:n (QT-väli) seuranta.

Odefsey-valmisteeseen yliannostukselle ei ole erityistä vastalääkettä. Korkeintaan 30 % emtrisitabiiniannoksesta on poistettavissa hemodialyysillä. Tenofoviiri poistuu tehokkaasti hemodialyysillä, jolloin sen poistumiskerroin on noin 54 %. Ei ole tietoa siitä, voidaanko emtrisitabiinia tai tenofoviiria poistaa peritoneaaldialyysillä. Koska rilpiviriini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, dialyysi ei todennäköisesti poista vaikuttavaa ainetta merkittävästi. Jatkohoito valitaan kliinisen tarpeen tai mahdollisen kansallisen myrkytystietokeskuksen suositusten mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet; HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: J05AR19

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Emtrisitabiini on nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä (NRTI) ja 2'-deoksisytidiinin nukleosidianalogi. Solun entsyymit fosforyloivat emtrisitabiinin emtrisitabiinitrifosfaatiksi. Emtrisitabiinitrifosfaatti estää kilpailevasti HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymien (RT), jonka seurauksena deoksiribunukleinihapon (DNA) ketju päättyy. Emtrisitabiini tehoaa HIV-1-, HIV-2- ja hepatiitti B -viruksiin.

Rilpiviriini on HIV-1:n diaryylipirimidinen NNRTI-estäjä. Rilpiviriinin toiminta välittyy HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymien (RT) ei-kilpailevan eston kautta. Rilpiviriini ei estä ihmissolujen DNA-polymeraaseja α , β eikä mitokondrioiden DNA-polymeraasia γ .

Tenofoviirialafenamidi on nukleotidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä (NtRTI) ja tenofoviirin aihiolääke (2'-deoksiadenosiinimonofosfaattianalogi). Koska tenofoviirialafenamidi on stabiilimpi plasmassa ja se aktivoituu intrasellulaarisesti katepsiini A:n katalysoiman hydrolyysin ansiosta, tenofoviirialafenamidi kuormittaa tehokkaammin tenofoviiria perifeerisen veren mononukleaarisoluihin (lymfosyytit ja muut HI-viruksen kohdesolut mukaan lukien) ja makrofageihin kuin tenofoviiridisoksiilifumaraatti. Tämän jälkeen intrasellulaarinen tenofoviiri fosforyloituu

aktiiviseksi tenofoviiridifosfaattimetaboliitiksi. Tenofoviiridifosfaatti estää HIV RT -entsyymien, jonka seurauksena DNA-ketju päättyy. Tenofoviiri tehoaa HIV-1-, HIV-2- ja HBV-infektioihin.

Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

Emtrisitabiinin, rilpiviriinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmät eivät olleet antagonistisia ja osoittivat synergistisiä vaikutuksia toisiinsa antiviraalista aktiivisuutta mitanneissa soluviljely-yhdistelmissä.

Emtrisitabiinin antiviraalinen vaikutus HIV-1:n laboratorio- ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, MAGI-CCR5-solulinjassa ja perifeerisen veren mononuklearisoluissa. Emtrisitabiinin 50-prosenttisesti tehoavan pitoisuuden (EC_{50}) arvot vaihtelivat välillä 0,0013-0,64 μ M. Emtrisitabiinilla todettiin antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä HIV-1:n alatyyppejä A, B, C, D, E, F ja G vastaan (EC_{50} -arvot vaihtelivat välillä 0,007-0,075 μ M), ja sillä osoitettiin olevan vaikutus HIV-2-virusta vastaan (EC_{50} -arvot vaihtelivat välillä 0,007-1,5 μ M).

Rilpiviriinilla osoitettiin olevan vaikutus villityypin HIV-1:n laboriokantoja vastaan akuutisti infektoituneessa T-solulinjassa HIV-1/IIIB:n keskimääräisen EC_{50} -arvon ollessa 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpiviriinilla havaittiin myös olevan antiviraalinen vaikutus HIV-1:n M-ryhmän (alatyypit A, B, C, D, F, G, H) monia primaareja isolaatteja vastaan EC_{50} -arvojen vaihdelta välillä 0,07-1,01 nM (0,03-0,37 ng/ml) ja ryhmän O primaareille isolaateille EC_{50} -arvojen vaihdelta välillä 2,88-8,45 nM (1,06-3,10 ng/ml). Rilpiviriinilla osoitettiin olevan vähäinen *in vitro* -vaikutus HIV-2:ta vastaan EC_{50} -arvojen vaihdelta välillä 2 510 - 10 830 nM (920 - 3 970 ng/ml).

Tenofoviirialafenamidin antiviraalinen vaikutus HIV-1:n alatyypin B laboratorio- ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, PBMC-soluissa, primaareissa monosyytti-/makrofagisoluuissa ja CD4+ T-lymfosyyteissä. Tenofoviirialafenamidin EC_{50} -arvot vaihtelivat välillä 2,0-14,7 nM. Tenofoviirialafenamidilla todettiin antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä kaikkia HIV-1-ryhmiä vastaan (M, N ja O), mukaan lukien alatyypit A, B, C, D, E, F ja G (EC_{50} -arvot vaihtelivat välillä 0,10-12,0 nM), ja sillä osoitettiin olevan vaikutus HIV-2-virusta vastaan (EC_{50} -arvot vaihtelivat välillä 0,91-2,63 nM).

Resistenssi

Huomioiden kaikki käytettävissä olevat *in vitro* -tiedot ja tiedot potilaista, jotka eivät aiemmin olleet saaneet hoitoa, seuraavat resistenssiin liittyvät mutaatiot HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä saattavat lähtötasolla esiintyessään vaikuttaa Odefsey-valmisteen aktiivisuuteen: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L sekä L100I:n ja K103N:n yhdistelmä.

Muiden kuin edellä mainittujen NNRTI-mutaatioiden negatiivista vaikutusta ei voida sulkea pois, sillä tätä ei ole tutkittu *in vivo* riittävän suurella määrällä potilaita (esim. mutaatiot K103N tai L100I yksittäisinä mutaatioina).

Kuten muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kohdalla, resistenssimääriytykset ja/tai aiemmat resistenssitiedot on huomioitava Odefsey-valmisteen käytössä (ks. kohta 4.4).

In vitro

Heikentynyt herkkyys emtrisitabiinille liittyy M184V/I-mutaatioihin HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä.

Rilpiviriinille resistentit kannat valittiin soluviljelyssä alkaen eri alkuperää olevista villityypin HIV-1:stä ja alatyypeistä sekä NNRTI-estäjille resistentistä HIV-1:stä. Useimmin todetut aminohapposubstituutiot olivat L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C ja M230I.

HIV-1-isolaatit, joiden herkkyys tenofoviirialafenamidille on heikentynyt, ilmentävät K65R-mutaatiota HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä, minkä lisäksi HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä on havaittu ohimenevästi K70E-mutaatiota.

Potilaat, jotka eivät aiemmin olleet saaneet hoitoa

Viikon 144 yhdistetyssä analyysissä potilaista, jotka eivät olleet saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa ja jotka saivat elvitegraviiria/kobisistaattia/emtrisitabiinia/tenofoviirialafenamidia (E/C/F/TAF) vaiheen 3 tutkimuksissa GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111, 12 potilaalla 866:sta (1,4 %) E/C/F/TAF-hoitoa saaneesta potilaasta havaittiin yksi tai useampi primaariin resistenssiin liittyvä mutaatio HIV-1-isolaateissa. Näissä 12 HIV-1-isolaatissa ilmaantuneet mutaatiot olivat M184V/I (n = 11) ja K65R/N (n = 2) käänteiskopioijaentsyymissä ja T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) ja N155H (n = 2) integraasissa.

Viikon 96 yhdistetyssä analyysissä potilaista, jotka saivat emtrisitabiinia/tenofoviiridisoproksiilifumaraattia (FTC/TDF) ja rilpiviriinihydrokloridia vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa TMC278-C209 ja TMC278-C215, 43 potilaan HIV-1-isolaateissa oli NNRTI- (n = 39) tai NRTI-resistenssiin (n = 41) liittyvä aminohapposubstituutio. Useimmiten kehittyneet NNRTI-resistenssiin liittyvät mutaatiot olivat V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y ja F227C. Mutaatioiden V90I ja V189I ilmeneminen lähtötasolla ei vaikuttanut vasteeseen. 52 %:lla rilpiviriinihaaran HIV-1-isolaateista, joissa ilmeni resistenssiä, kehittyi samanaikaisesti NNRTI- ja NRTI-mutaatiot, useimmiten E138K ja M184V. Kolmen tai useamman potilaan isolaateissa kehittyneet mutaatiot, jotka liittyivät NRTI-resistenssiin, olivat K65R, K70E, M184V/I ja K219E.

Viikkoon 96 mennessä niillä rilpiviriinihaaran potilailla, joiden lähtötason virustaakka oli $\leq 100\,000$ kopiota/ml, ilmeni harvemmin resistenssiin liittyviä substituutioita ja/tai fenotyypistä resistenssiä rilpiviriinille (7/288) kuin potilailla, joiden lähtötason virustaakka oli $> 100\,000$ kopiota/ml (30/262).

Potilaat, joilla saavutettiin virologinen vaste

Kliinisessä tutkimuksessa tunnistettiin yksi potilas, jolle oli kehittynyt resistenssi (M184M/I). Tutkimukseen osallistui virologisen vasteen saavuttaneita potilaita, jotka vaihtoivat emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmää sisältäneestä hoito-ohjelmasta kiinteäänannoksisena yhdistelmätablettina annettavaan E/C/F/TAF-yhdistelmään (GS-US-292-0109, n = 959).

Viikkoon 96 mennessä ei havaittu hoitoperäisiä resistenssiin liittyviä mutaatioita potilailla, jotka vaihtoivat Odefsey-valmisteeseen emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (FTC/RPV/TDF) -hoidosta tai efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (EFV/FTC/TDF) -hoidosta (GS-US-366-1216- ja GS-US-366-1160-tutkimukset; n = 754).

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio

Kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli saavutettu virologinen vaste HI-viruksen suhteen ja joilla oli samanaikainen krooninen hepatiitti B -infektio, potilaille annettiin E/C/F/TAF-valmistetta 48 viikon ajan (GS-US-292-1249, n = 72). Näistä potilaista 2 oli sopivia resistenssianalyyysiin. Näillä 2 potilaalla ei tunnistettu HIV-1:ssä eikä HBV:ssä yhtään aminohapposubstituutiota, joka olisi liittynyt resistenssiin jollekin E/C/F/TAF-valmisteen aineosalle.

Ristiresistenssi

Emtrisitabiinille resistentit virukset, joissa oli M184V/I-substituutio, olivat ristiresistenttejä lamivudiinille mutta edelleen herkkiä didanosiinille, stavudiinille, tenofovirille ja tsidovudiinille.

67:ssä rekombinantin HIV-1-laboratoriokannan sarjassa, jossa oli yksi resistenssiin liittyvä mutaatio NNRTI-resistenssiin liittyvissä käänteiskopioijaentsyymien asemassa, ainoat yksittäiset resistenssiin liittyvät mutaatiot, joihin liittyi herkkyuden menetys rilpiviriinille, olivat K101P ja Y181V/I. K103N-substituutio yksin ei heikentänyt herkkyyttä rilpiviriinille, mutta K103N- ja L100I-substituutioiden yhdistelmä aiheutti 7-kertaisesti heikentyneen herkkyuden rilpiviriinille. Toisessa tutkimuksessa

Y188L-substituution seurauksena oli kliinisten isolaattien osalta 9-kertaisesti ja kohdennettujen mutaatioiden osalta 6-kertaisesti heikentynyt herkkyys rilpiviriinille.

Potilailla, jotka saivat rilpiviriinihydrokloridia yhdessä FTC/TDF-yhdistelmän kanssa vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa (tutkimusten TMC278-C209 ja TMC278-C215 yhdistetyt tiedot), useimmissa HIV-1-isolaateissa, joihin oli kehittynyt fenotyypinen resistenssi rilpiviriinille, oli ristiresistenssi vähintään yhdelle toiselle NNRTI-lääkkeelle (28/31).

K65R- ja myös K70E-substituutio heikentävät herkkyyttä abakaviirille, didanosiinille, lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofoviirille, mutta säilyttävät herkkyuden tsidovudiinille.

Kliiniset tiedot

Odefsey-valmisteen kliininen teho todettiin tutkimuksilla, jotka tehtiin emtrisitabiini-tenofoviirialafenamidi-yhdistelmällä annettaessa elvitegraviiri + kobisistaatin kanssa E/C/F/TAF FDC -tablettina, tutkimuksista, jotka tehtiin rilpiviriinillä kun se annettiin FTC/TDF:n kanssa yksittäisinä komponentteina tai FTC/RPV/TDF FDC -tablettina, sekä tutkimuksilla, jotka tehtiin Odefsey-valmisteella.

Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän sisältävät hoidot
Aikuispotilaat, joilla oli HIV-1-infektio, jotka eivät olleet saaneet aiemmin hoitoa ja joilla saavutettiin virologinen vaste

Tutkimuksissa GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 potilaat saivat joko E/C/F/TAF-yhdistelmää (n = 866) tai elvitegraviiria/kobisistaattia/emtrisitabiinia/tenofoviiridisoproksiilifumaraattia (E/C/F/TDF) (n = 867) kerran vuorokaudessa, kumpikin annettiin kiinteäannoksena yhdistelmätablettina.

Potilaiden keski-ikä oli 36 vuotta (vaihteluväli 18-76), 85 % oli miehiä, 57 % valkoihoisia, 25 % mustaihoisia ja 10 % aasialaisia. HIV-1 RNA:n lähtötilanteen keskiarvo plasmassa oli 4,5 log₁₀ kopiota/ml (vaihteluväli 1,3-7,0) ja 23 %:lla potilaista lähtötilanteen virustaakka oli > 100 000 kopiota/ml. Lähtötilanteen CD4+-solumäärän keskiarvo oli 427 solua/mm³ (vaihteluväli 0 - 1 360) ja 13 %:lla potilaista CD4+-solumäärä oli < 200 solua/mm³.

GS-US-292-0104- ja GS-US-292-0111-tutkimuksissa E/C/F/TAF osoittautui tilastollisesti paremmaksi HIV-1 RNA -arvon < 50 kopiota/ml saavuttamisessa verrattuna E/C/F/TDF-hoitoon viikolla 144. Prosentuaalinen ero oli 4,2 % (95 %:n luottamusväli: 0,6–7,8 %). Yhdistetyt hoitotulokset viikoilla 48 ja 144 esitetään taulukossa 3.

Lääkevaihdon tehoa ja turvallisuutta siirryttäessä joko EFV/FTC/TDF-hoidosta, FTC/TDF-hoidosta yhdistettynä atansaviiriin (tehostettuna joko kobisistaatilla tai ritonaviirilla) tai E/C/F/TDF-hoidosta E/C/F/TAF-hoitoon kiinteäannoksena yhdistelmätablettina arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa tutkimuksessa GS-US-292-0109, johon osallistui virologisen vasteen saavuttaneita (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) aikuisia, joilla oli HIV-1-infektio (n = 959 vaihtoi E/C/F/TAF-hoitoon, n = 477 pysyi lähtötilanteen hoito-ohjelmassaan). Potilaiden keski-ikä oli 41 vuotta (vaihteluväli 21-77), 89 % oli miehiä, 67 % valkoihoisia ja 19 % mustaihoisia. Lähtötilanteen CD4+-solumäärän keskiarvo oli 697 solua/mm³ (vaihteluväli 79 - 1 951).

Tutkimuksessa GS-US-292-0109 vaihtaminen tenofoviiridisoproksiilifumaraatti-pohjaisesta hoito-ohjelmasta E/C/F/TAF-hoitoon oli parempi HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml -tason säilyttämisessä verrattuna lähtötilanteen hoito-ohjelmassa pysymiseen. Yhdistetyt hoitotulokset viikolla 48 esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3: Virologiset tulokset: tutkimukset GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 viikolla 48 ja viikolla 144^a sekä tutkimus GS-US-292-0109 viikolla 48^a

	Aikuiset, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, tutkimuksissa GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 ^b				Virologisen vasteen saavuttaneet aikuiset tutkimuksessa GS-US-292-0109	
	Viikko 48		Viikko 144		Viikko 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)	Lähtötilanteen hoito (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	92 %	90 %	84 %	80 %	97 %	93 %
Hoitojen välinen ero	2,0 % (95 %:n luottamusväli: -0,7-4,7 %)		4,2 % (95 %:n luottamusväli: 0,6-7,8 %)		4,1 % (95 %:n luottamusväli: 1,6-6,7 %, p < 0,001 ^b)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml^d	4 %	4 %	5 %	4 %	1 %	1 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 tai 144 aikaikkunassa	4 %	6 %	11 %	16 %	2 %	6 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi ^c	1 %	2 %	1 %	3 %	1 %	1 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml ^f	2 %	4 %	9 %	11 %	1 %	4 %
Tietoja puuttui aikaikkunan ajalta, mutta potilaat käyttivät tutkimuslääkettä	1 %	< 1 %	1 %	1 %	0 %	< 1 %
HIV-1 RNA < 20 kopiota/ml	84 %	84 %	81 %	76 %		
Hoitojen välinen ero	0,4 % (95 %:n luottamusväli: -3,0-3,8 %)		5,4 % (95 %:n luottamusväli: 1,5-9,2 %)			
Niiden potilaiden osuus (%), joilla HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml, aikaisemman hoito-ohjelman mukaan^d						
EFV/FTC/TDF					96 %	90 %
FTC/TDF + tehostettu atansaviiri					97 %	92 %
E/C/F/TDF					98 %	97 %

a Viikon 48 aikaikkuna sisälsi päivien 294 ja 377 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna), viikon 144 aikaikkuna sisälsi päivien 966 ja 1 049 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

b Molemmissa tutkimuksissa potilaat ositettiin lähtötilanteen HIV-1 RNA:n mukaan ($\leq 100\ 000$ kopiota/ml, $> 100\ 000 - \leq 400\ 000$ kopiota/ml tai $> 400\ 000$ kopiota/ml), CD4⁺-solumäärän mukaan (< 50 solua/ μ l, 50-199 solua/ μ l tai ≥ 200 solua/ μ l) ja alueen mukaan (Yhdysvallat tai muu kuin Yhdysvallat).

c Paremmuustestin p-arvo, jolla verrataan virologista onnistumista prosentuaalisesti, otettiin CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) -testistä ositettuna aiemman hoito-ohjelman mukaan (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF + tehostettu atansaviiri tai E/C/F/TDF).

d Sisältää potilaat, joilla oli ≥ 50 kopiota/ml viikon 48 tai viikon 144 aikaikkunassa; potilaat, jotka lopettivat hoidon ennenaikaisesti tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi; potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi ja joiden virusarvo lopettamishetkellä oli ≥ 50 kopiota/ml.

e Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi milloin tahansa alkaen päivästä 1 koko aikaikkunan loppuun asti, jos tästä ei saatu virologisia tietoja hoidosta tietyn aikaikkunan aikana.

- f Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi, esim. vetäytyivät tutkimuksesta tai putosivat pois seurannasta.

Tutkimuksissa GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 virologinen onnistuminen oli yhtä yleistä potilasalaryhmien välillä (ikä, sukupuoli, rotu, lähtötilan HIV-1 RNA tai lähtötilan CD4+-solumäärä).

CD4+-solumäärä oli suurentunut lähtötilanteesta keskimäärin 230 solua/mm³ E/C/F/TAF-hoidetuilla potilailla ja 211 solua/mm³ E/C/F/TDF-hoidetuilla potilailla (p = 0,024) viikolla 48 ja 326 solua/mm³ E/C/F/TAF-hoidetuilla potilailla ja 305 solua/mm³ E/C/F/TDF-hoidetuilla potilailla (p = 0,06) viikolla 144.

Rilpiviriinia sisältävät hoidot

Aikuispotilaat, joilla oli HIV-1-infektio ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa

Rilpiviriinin teho perustuu kahden satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, kontrolloidun tutkimuksen tietojen analyysiin 96 viikon ajalta. Tutkimuksiin osallistui potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa (tutkimus TMC278-C209 ja tutkimuksen TMC278-C215 emtrisitabiiniin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmää saanut alaryhmä).

Tutkimusten TMC278-C209 ja TMC278-C215 yhdistetyssä analyysissä demografiset ja lähtötason tiedot FTC/TDF-taustahoitoa saaneista 1 096 potilaasta tasapainotettiin rilpiviriini- ja efavirensi (EFV) -haaraan. Potilaiden keski-ikä oli 36 vuotta, 78 % oli miehiä, 62 % valkoihoisia ja 24 % mustaihoisia/afroamerikkalaisia. HIV-1 RNA:n mediaani plasmassa oli 5,0 log₁₀ kopiota/ml ja mediaani CD4+-solumäärä oli 255 solua/mm³.

Taulukossa 4 esitetään yleinen vaste ja virologisen vasteen (< 50 HIV-1 RNA kopiota/ml) alaryhmäanalyysi sekä viikolla 48 että viikolla 96 sekä virologinen epäonnistuminen lähtötason virustaakan mukaan (yhdistetyt tiedot kahdesta vaiheen 3 kliinisestä tutkimuksesta, TMC278-C209 ja TMC278-C215, joissa potilaat saivat FTC/TDF-taustahoitoa).

Taulukko 4: Tutkimusten TMC278-C209 ja TMC278-C215 satunnaistetun hoidon virologiset tulokset (yhdistetyt tiedot potilaista, jotka saivat rilpiviriinihydrokloridia tai efavirensia yhdessä FTC/TDF-hoidon kanssa) viikolta 48 (ensisijainen) ja viikolta 96

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Viikko 48		Viikko 96	
Yleinen vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml (TLOVR ^a) ^b)	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
Lähtötason virustaakan mukaan (kopiota/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)
Ei vastetta				
Virologinen epäonnistuminen (kaikki potilaat)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^c	5,1 % (28/546) ^d
Lähtötason virustaakan mukaan (kopiota/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)
Kuolema	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Keskeytetty haittatapahtuman takia	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Keskeytetty muun kuin haittatapahtuman takia ^c	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

EFV = efavirensi; RPV = rilpiviriini

a ITT TLOVR = Satunnaistamisaika suhteessa virologisen vasteen häviämiseen.

b Vastemäärän ero viikolla 48 on 1 % (95 %-n luottamusväli: -3-6 %) käyttäen normaalia approksimointia

- c Viikon 48 (ensisijainen analyysi) ja viikon 96 välillä ilmeni 17 uutta virologista epäonnistumista (6 potilasta, joiden lähtötason virustaakka oli $\leq 100\,000$ kopiota/ml ja 11 potilasta, joiden lähtötason virustaakka oli $> 100\,000$ kopiota/ml). Viikon 48 ensisijaisessa analyysissä tapahtui myös uudelleenluokituksia, joista yleisin oli uudelleenluokitus virologisesta epäonnistumisesta hoidon lopettamiseen muun syyn kuin haittatapahtuman vuoksi.
- d Viikon 48 (ensisijainen analyysi) ja viikon 96 välillä ilmeni 10 uutta virologista epäonnistumista (3 potilasta, joiden lähtötason virustaakka oli $\leq 100\,000$ kopiota/ml ja 7 potilasta, joiden lähtötason virustaakka oli $> 100\,000$ kopiota/ml). Viikon 48 ensisijaisessa analyysissä tapahtui myös uudelleenluokituksia, joista yleisin oli uudelleenluokitus virologisesta epäonnistumisesta hoidon lopettamiseen muun syyn kuin haittatapahtuman vuoksi.
- e Esim. seurannan katkeaminen, ohjeiden noudattamattomuus, suostumuksen peruutus.

FTC/TDF-hoidon ja rilpiviriinihydrokloridin yhdistelmän on osoitettu olevan yhtä hyvä HIV-1 RNA:n < 50 kopion/ml saavuttamisessa kuin FTC/TDF-hoidon ja efavirentsin yhdistelmän.

Odefsey-hoito-ohjelma

Aikuispotilaat, joilla on HIV-1-infektio ja joilla saavutettiin virologinen vaste

GS-US-366-1216-tutkimuksessa arvioitiin FTC/RPV/TDF-hoidosta Odefsey-hoitoon siirtymisen tehoa ja turvallisuutta. Satunnaistettuun kaksoissokkoutettuun tutkimukseen osallistui virologisen vasteen saavuttaneita aikuispotilaita, joilla oli HIV-1-infektio. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 45 vuotta (vaihteluväli 23–72), 90 % potilaista oli miehiä, 75 % oli valkoihoisia ja 19 % oli mustaihoisia. Lähtötason keskimääräinen CD4+-solumäärä oli 709 solua/mm³ (vaihteluväli 104–2 527).

GS-US-366-1160-tutkimuksessa arvioitiin EFV/FTC/TDF-hoidosta Odefsey-hoitoon siirtymisen tehoa ja turvallisuutta. Satunnaistettuun kaksoissokkoutettuun tutkimukseen osallistui virologisen vasteen saavuttaneita aikuispotilaita, joilla oli HIV-1-infektio. Potilaiden keski-ikä oli 48 vuotta (vaihteluväli 19–76), 87 % potilaista oli miehiä, 67 % oli valkoihoisia ja 27 % oli mustaihoisia. Lähtötason keskimääräinen CD4+-solumäärä oli 700 solua/mm³ (vaihteluväli 140–1 862).

GS-US-366-1216- ja GS-US-366-1160-tutkimusten hoitotulokset on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5: Tutkimusten GS-US-366-1216 ja GS-US-366-1160 virologiset tulokset viikoilla 48^a ja 96^b

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Viikko 48		Viikko 96		Viikko 48		Viikko 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 kopiota/ml	94 %	94 %	89 %	88 %	90 %	92 %	85 %	85 %
Hoitojen välinen ero	-0,3 % (95 %:n luottamusväli: -4,2–3,7 %)		0,7 % (95 %:n luottamusväli: -4,3 %–5,8 %)		-2,0 % (95 %:n luottamusväli: -5,9–1,8 %)		0 % (95 %:n luottamusväli: -4,8 %–4,8 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml^d	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 tai 96 aikaikkunassa	6 %	6 %	10 %	11 %	9 %	7 %	14 %	14 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml	2 %	1 %	2 %	3 %	3 %	1 %	4 %	3 %

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Viikko 48		Viikko 96		Viikko 48		Viikko 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)
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml ^e	4 %	4 %	8 %	8 %	5 %	5 %	10 %	11 %
Tietoja puuttui aikaikkunan ajalta, mutta potilaat käyttivät tutkimuslääkettä	< 1 %	1 %	1 %	0	1 %	1 %	< 1 %	0

ODE = Odefsey

- a Viikon 48 aikaikkuna sisälsi päivien 295 ja 378 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).
- b Viikon 96 aikaikkuna sisälsi päivien 631 ja 714 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).
- c Yksi potilas, joka ei saanut FTC/RPV/TDF-hoitoa ennen seulontaa, jätettiin pois analyysistä.
- d Sisältää potilaat, joilla oli ≥ 50 kopiota/ml viikon 48 tai viikon 96 aikaikkunassa; potilaat, jotka lopettivat hoidon ennenaikaisesti tehon puutteen tai häviämisen vuoksi; potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin tehon puutteen tai häviämisen vuoksi ja joiden virusarvo lopettamishetkellä oli ≥ 50 kopiota/ml.
- e Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, esim. vetäytyivät tutkimuksesta tai katosivat pois seurannasta.

Viikolla 96 vaihto Odefsey-hoitoon osoittautui HIV-1 RNA -pitoisuuden < 50 kopiota/ml säilyttämisen suhteen vähintään samanveroiseksi kuin tutkimus, jossa potilaat jatkoivat FTC/RPV/TDF-hoitoa tai tutkimus, jossa potilaat jatkoivat EFV/FTC/TDF-hoitoa.

GS-US-366-1216-tutkimuksessa CD4+-solumäärän keskimääräinen muutos lähtötasoon verrattuna viikolla 96 oli 12 solua/mm³ potilailla, jotka vaihtoivat Odefsey-valmisteeseen, ja 16 solua/mm³ potilailla, jotka jatkoivat FTC/RPV/TDF-hoitoa. GS-US-366-1160-tutkimuksessa CD4+-solumäärän keskimääräinen muutos lähtötasoon verrattuna viikolla 96 oli 12 solua/mm³ potilailla, jotka vaihtoivat Odefsey-valmisteeseen, ja 6 solua/mm³ potilailla, jotka jatkoivat EFV/FTC/TDF-hoitoa.

HIV-1-infektiota sairastavat aikuispotilaat, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta E/C/F/TAF-hoidon kiinteäannoksisen yhdistelmätabletin teho ja turvallisuus arvioitiin avoimessa kliinisessä GS-US-292-0112-tutkimuksessa 242 HIV-1-infektiopotilaalla, jotka olivat saavuttaneet virologisen vasteen ja joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min).

Potilaiden keski-ikä oli 58 vuotta (vaihteluväli 24-82); 63 potilasta (26 %) oli ≥ 65 -vuotiaita. 79 % oli miehiä, 63 % valkoihoisia, 18 % mustaihoisia ja 14 % aasialaisia. 35 % potilaista sai hoitoa, joka ei sisältänyt tenofoviirisoproksiilifumaraattia. Lähtötilanteessa eGFR_{CG}:n mediaani oli 56 ml/min ja 33 %:lla potilaista eGFR_{CG} oli 30-49 ml/min. Lähtötilanteen CD4+-solumäärän keskiarvo oli 664 solua/mm³ (vaihteluväli 126 - 1 813).

Viikolla 144 E/C/F/TAF-hoitoon (kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina) vaihtamisen jälkeen 83,1 %:lla potilaista (197/237) HIV-1 RNA oli edelleen < 50 kopiota/ml.

E/C/F/TAF-hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin yksihaaraisessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa GS-US-292-1825, johon osallistui 55 HIV-1-infektiota sairastavaa potilasta, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR_{CG} < 15 ml/min) ja jotka olivat saaneet pitkäaikaista hemodialyysihoitoa vähintään 6 kuukauden ajan ennen vaihtamista E/C/F/TAF-hoitoon (kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina). Potilailla oli saavutettu virologinen vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) vähintään 6 kuukautta ennen hoidon vaihtamista.

Potilaiden keskimääräinen ikä oli 48 vuotta (vaihteluväli 23–64). 76 % oli miehiä, 82 % mustaihoisia ja 18 % valkoihoisia. 15 % potilaista määriteltiin latinalaisamerikkalaisiksi. Lähtötilanteen CD4+-solumäärän keskiarvo oli 545 solua/mm³ (vaihteluväli 205 – 1 473). Viikolla 48 81,8 %:lla potilaista (45/55) HIV-1 RNA -pitoisuus oli edelleen < 50 kopiota/ml E/C/F/TAF-hoitoon vaihtamisen jälkeen. Hoitoa vaihtaneilla potilailla ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia laboratoriotutkimuksissa todetuissa lipidien paastoarvoissa.

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio

Avoimessa tutkimuksessa GS-US-292-1 249 arvioitiin E/C/F/TAF-valmisteen tehoa ja turvallisuutta aikuispotilailla, joilla oli samanaikaisesti HIV-1- ja krooninen hepatiitti B -infektio. Yhteensä 69 potilasta 72:sta sai aiemmin TDF:ää sisältävää antiretroviraalista hoitoa. E/C/F/TAF-hoidon alussa näillä 72 potilaalla oli ollut HIV-suppressio (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) vähintään 6 kuukauden ajan HBV DNA -suppression kanssa tai sitä ilman ja heillä oli kompensoitunut maksan toiminta. Potilaiden keski-ikä oli 50 vuotta (vaihteluväli 28–67), 92 % potilaista oli miehiä, 69 % valkoihoisia, 18 % mustaihoisia ja 10 % aasialaisia. Lähtötilanteen CD4+-solumäärän keskiarvo oli 636 solua/mm³ (vaihteluväli 263–1 498). 86 %:lla potilaista (62/72) todettiin HBV-suppressio (HBV DNA < 29 ky/ml) ja 42 % potilaista (30/72) oli HBeAg-positiivisia lähtötilanteessa.

Lähtötilanteessa HBeAg-positiivisista potilaista 1/30 (3,3 %) oli saavuttanut serokonversion anti-HBe:ksi viikolla 48. Lähtötilanteessa HBsAg-positiivisista potilaista 3/70 (4,3 %) oli saavuttanut serokonversion anti-HBs:ksi viikolla 48.

Viikolla 48 92 %:lla potilaista (66/72) HIV-1 RNA säilyi tasolla < 50 kopiota/ml sen jälkeen, kun he vaihtoivat E/C/F/TAF-valmisteseen. Keskimääräinen CD4+-solumäärän muutos lähtötilanteeseen verrattuna viikolla 48 oli -2 solua/mm³. 92 %:lla (66 potilaalla 72:sta) HBV DNA oli < 29 ky/ml käytettäessä analyysiä, jossa puuttuva tieto tulkittiin niin, että vastetta ei saavutettu, viikolla 48. 62 potilaasta, joilla oli todettu HBV-suppressio lähtötilanteessa, 59:llä suppressio oli edelleen säilynyt ja 3 potilaasta puuttui tietoja. 10 potilaasta, joilla ei todettu HBV-suppressiota lähtötilanteessa (HBV DNA ≥ 29 ky/ml), seitsemän (7) saavutti suppression, kaksi (2) pysyi havaittavalla tasolla ja 1 potilaasta puuttui tietoja. Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) normaalistuminen saavutettiin 40 %:lla (4/10) tutkittavista, joilla ALAT oli normaalin ylärajaa suurempi lähtötilanteessa.

Kliinisiä tietoja E/C/F/TAF-valmisteen käytöstä potilaille, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa, on vain vähän.

Muutokset luun mineraalitiheyttä kuvaavissa arvoissa

Tutkimuksissa aikuispotilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, E/C/F/TAF-hoidon yhteydessä luun mineraalitiheys (BMD), mitattuna lonkan (keskimääräinen muutos: -0,8 % vs. -3,4 %, p < 0,001) ja lannerangan (keskimääräinen muutos: -0,9 vs. -3,0 %, p < 0,001) kaksienenergiasella röntgenabsorptiometrialla (DXA-tutkimus), pieneni vähemmän verrattuna E/C/F/TDF-valmisteseen 144 hoitoviikon jälkeen.

BMD:n havaittiin hiukan parantuneen 48 viikon jälkeen, kun oli vaihdettu E/C/F/TAF-hoitoon, verrattuna hoito-ohjelmaan, jossa potilaat jatkoivat tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältävää hoito-ohjelmaa.

Virologisen vasteen saavuttaneilla aikuispotilailla tehdyssä Odefsey-tutkimuksessa havaittiin viikolla 96, että luun mineraalitiheys oli suurentunut Odefsey-hoitoon siirtymisen jälkeen verrattuna FTC/RPV/TDF- tai EFV/FTC/TDF-hoitojen jatkamisen aiheuttamiin minimaalisiin muutoksiin lonkassa (keskimääräinen muutos 1,6 % Odefsey-hoidolla vs. -0,6 % FTC/RPV/TDF-hoidolla, p < 0,001; 1,8 % Odefsey-hoidolla vs. -0,6 % EFV/FTC/TDF-hoidolla, p < 0,001) ja selkärangassa (keskimääräinen muutos 2,0 % Odefsey-hoidolla vs. -0,3 % FTC/RPV/TDF-hoidolla, p < 0,001; 1,7 % Odefsey-hoidolla vs. 0,1 % EFV/FTC/TDF-hoidolla, p < 0,001).

Muutokset munuaisten toimintaa kuvaavissa arvoissa

Tutkimuksissa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, E/C/F/TAF-hoitoon liittyi pienempi vaikutus munuaisten turvallisuusparametreihin (mitattuna 144 hoitoviikon jälkeen eGFR_{CG}-arvona ja virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhteena [UPCR] sekä 96 hoitoviikon jälkeen virtsan albumiinin ja kreatiniinin suhteena [UACR]) verrattuna E/C/F/TDF-valmisteeseen. 144 hoitoviikon aikana yksikään tutkittava ei keskeyttänyt E/C/F/TAF-hoitoa munuaisiin liittyvän hoidosta johtuvan haittatapahtuman vuoksi, kun taas 12 tutkittavaa keskeytti E/C/F/TDF-hoidon ($p < 0,001$). Virologisen vasteen saavuttaneilla aikuispotilailla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin 96 hoitoviikon aikana, että albuminuria (UACR) muuttui hyvin vähän tai väheni Odefsey-valmistetta saaneilla potilailla verrattuna FTC/RPV/TDF- tai EFV/FTC/TDF-hoitoa jatkaneisiin potilaisiin, joiden arvot suurenvat lähtötasoon nähden. Ks. myös kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

Emtrisitabiini-tenofoviirialafenamidihoido

Tutkimuksessa GS-US-292-0106 E/C/F/TAF FDC -tabletin tehoa, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa tutkimuksessa, jossa oli 50 nuorta HIV-1-infektiopotilasta, jotka eivät olleet saaneet hoitoa. Potilaiden keski-ikä oli 15 vuotta (vaihteluväli: 12-17) ja 56 % potilaista oli naispuolisia, 12 % oli aasialaisia ja 88 % oli mustaihoisia. Lähtötilanteessa plasman HIV-1 RNA -pitoisuuden mediaani oli 4,7 log₁₀ kopiota/ml, CD4⁺-solumäärän mediaani oli 456 solua/mm³ (vaihteluväli 95 - 1 110) ja CD4⁺-solujen prosentuaalisen osuuden mediaani oli 23 % (vaihteluväli 7-45 %). Kaiken kaikkiaan 22 %:lla potilaista plasman HIV-1 RNA -pitoisuus oli lähtötilanteessa > 100 000 kopiota/ml.

48 viikon kohdalla 92 % (46/50) saavutti HIV-1 RNA -pitoisuuden < 50 kopiota/ml, mikä vastasi vasteiden määrää tutkimuksissa, joihin osallistui aikuisia HIV-1-infektiopotilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa. E/C/F/TAF-valmistelle ei todettu ilmaantuvan resistenssiä viikkoon 48 mennessä.

Rilpiviriinia sisältävät hoidot

Rilpiviriinin (25 mg kerran vuorokaudessa) ja sen kanssa yhdessä annetun tutkijan valitseman taustahoidon, joka sisälsi kahta NRTI-lääkettä, farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa arvioitiin yksihaarisessa, avoimessa vaiheen 2 tutkimuksessa TMC278-C213, jossa oli mukana iältään 12 - < 18-vuotiaita ja vähintään 32 kg painavia pediatria HIV-1-infektiopotilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa. Altistuksen mediaanikesto oli 63,5 viikkoa.

36 potilaan mediaani-ikä oli 14,5 vuotta, ja heistä 55,6 % oli naispuolisia, 88,9 % oli mustaihoisia ja 11,1 % aasialaisia. HIV-1 RNA:n mediaani lähtötaso plasmassa oli 4,8 log₁₀ kopiota/ml, mediaani lähtötason CD4⁺-solumäärä oli 414 solua/mm³. Niiden potilaiden osuus, joilla HIV-1 RNA oli < 50 kopiota/ml viikolla 48, oli 72,2 % (26/36). Useimmiten rilpiviriinin kanssa käytetty NRTI-yhdistelmä oli FTC/TDF (24 tutkittavaa [66,7 %]).

Vasteen saaneiden osuus oli suurempi tutkittavissa, joiden lähtötason virustaakka oli ≤ 100 000 kopiota/ml (78,6 %, 22/28), verrattuna niihin tutkittaviin, joiden lähtötason virustaakka oli > 100 000 kopiota/ml (50,0 %, 4/8). Virologisten epäonnistumisten osuus oli 22,2 % (8/36).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Odefsey-valmisteen käytöstä ihmisen HIV-1-infektion hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Raskaus

Rilpiviriinia (yhtä Odefsey-valmisteen vaikuttavaa ainetta) yhdessä taustahoidon kanssa arvioitiin tutkimuksessa TMC114HIV3015 19:llä raskaana olevalla naisella 2. ja 3. raskauskolmanneksen aikana ja synnytyksen jälkeen. Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että kun rilpiviriinia käytettiin osana antiretroviraalista hoitoa, kokonaisrilpiviriinialtistus (AUC) oli raskauden aikana noin 30 % pienempi kuin synnytyksen jälkeen (6–12 viikkoa). Virologinen vaste säilyi yleensä koko tutkimuksen ajan:

12 potilaasta, jotka osallistuivat tutkimukseen sen päättymiseen asti, kymmenellä potilaalla oli saavutettu vaste tutkimuksen lopussa ja kahdella potilaalla virustaakan havaittiin suurentuneen vasta synnytyksen jälkeen. Ainakin toisessa näistä tapauksista syyksi epäiltiin heikkoa sitoutumista hoitoon. Yksikään 10 lapsesta ei saanut tartuntaa äidiltään tapauksissa, joissa äiti oli osallistunut tutkimukseen sen päättymiseen asti ja äidin HIV-status tunnettiin. Rilpiviriinia siedettiin hyvin raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen. Uusia turvallisuutta koskevia löydöksiä ei tehty, kun vertailukohtana oli rilpiviriinin tunnettu turvallisuusprofiili HIV-1-infektiota sairastavien aikuispotilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Odefsey: Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin altistukset olivat bioekvivalentteja, kun yhtä Odefsey 200/25/25 mg kalvopäällysteistä tablettia verrattiin elvitegraviiriin/kobisistaattiin/emtrisitabiiniin/tenofoviirialafenamidiin (150/150/200/10 mg) kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina kerta-annoksen jälkeen ravituilla terveillä henkilöillä (n = 82). Rilpiviriinin altistukset olivat bioekvivalentteja, kun Odefsey 200/25/25 mg -valmistetta verrattiin yhteen rilpiviriinin (hydrokloridina) 25 mg kalvopäällysteiseen tablettiin kerta-annoksen jälkeen ravituilla terveillä henkilöillä (n = 95).

Suun kautta annettu emtrisitabiini imeytyy nopeasti ja hyvin ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1-2 tunnin kuluttua annoksen jälkeen. Sen jälkeen kun emtrisitabiinia oli annettu toistuvasti suun kautta 20:lle HIV-1-infektiota sairastavalle tutkittavalle, emtrisitabiinin pitoisuutta plasmassa ajan funktiona kuvaavan käyrän alla oleva pinta-ala 24 tunnin annosvälillä (AUC) (keskiarvo ± keskihajonta) oli $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Keskimääräinen vakaan tilan pienin pitoisuus plasmassa 24 tunnin kuluttua annostelusta oli yhtä suuri tai suurempi kuin keskimääräinen HIV-1-virusta vastaan *in vitro* kohdistuvan vaikutuksen IC₉₀-arvo. Emtrisitabiinin absoluuttisen biologisen hyötöosuuden 200 mg:n kovista kapseleista arvioitiin olevan 93 %. Emtrisitabiinin systeeminen altistus pysyi muuttumattomana, kun emtrisitabiini annettiin aterian yhteydessä.

Suun kautta annon jälkeen rilpiviriinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yleensä 4-5 tunnin kuluessa. Rilpiviriinin absoluuttista biologista hyötöosuutta ei tunneta. Odefsey-valmisteen antaminen terveille aikuisille henkilöille ruoan kanssa suurensi rilpiviriinin altistusta (AUC) 13-72 % verrattuna tyhjiin mahaan antamiseen.

Suun kautta annettu tenofoviirialafenamidi imeytyy nopeasti ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan 15-45 minuutin kuluttua annoksen jälkeen. Odefsey-valmisteen antaminen terveille aikuisille henkilöille ruoan kanssa suurensi tenofoviirialafenamidin altistusta (AUC) 45-53 % verrattuna tyhjiin mahaan antamiseen.

Odefsey on suositeltava ottaa ruoan kanssa.

Jakautuminen

Emtrisitabiinin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* oli < 4 % ja pitoisuudesta riippumatonta välillä 0,02-200 µg/ml.

Rilpiviriinin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro*, ensisijaisesti albumiiniin, on noin 99,7 %.

Tenofoviirin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* on < 0,7 % ja pitoisuudesta riippumatonta välillä 0,01-25 µg/ml. Tenofoviirialafenamidin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *ex vivo* kliinisissä tutkimuksissa kerätyissä näytteissä oli noin 80 %.

Biotransformaatio

Emtrisitabiinin biotransformaatio käsittää tioliosan hapettumisen, jolloin muodostuu 3'-sulfoksididiastereomeerejä (noin 9 % annoksesta), ja konjugaation glukuronihapon kanssa, jolloin muodostuu 2'-O-glukuronidia (noin 4 % annoksesta). Emtrisitabiini ei estänyt *in vitro* -lääkemetabolialla, jossa välittäjänä oli jokin lääkkeiden biotransformaatioon osallistuva ihmisen tärkeä CYP-isoentsyymi. Emtrisitabiini ei myöskään estänyt glukuronidaatiosta vastaavaa entsyymiä uridiini-5'-difosfoglukuronyylitransferaasia (UGT).

In vitro -kokeet osoittavat, että rilpiviriinihydrokloridi metaboloituu ensisijaisesti hapettumalla CYP 3A-järjestelmän välityksellä.

Tenofoviirialafenamidin tärkein eliminaatioreitti ihmisillä on metabolia, jonka osuus suun kautta otetusta annoksesta on noin > 80 %. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että tenofoviirialafenamidi metaboloituu tenofoviiriksi (päämetaboliitti) katepsiini A:n vaikutuksesta perifeerisen veren mononukleaarisoluiissa (lymfosyytit ja muut HI-viruksen kohdesolut mukaan lukien) ja makrofageissa; ja karboksyyliesteri-1:n vaikutuksesta maksasoluissa. *In vivo* tenofoviirialafenamidi hydrolysoituu solujen sisällä, jolloin muodostuu tenofoviiria (päämetaboliitti), joka fosforyloituu vaikuttavaksi metaboliitiksi, tenofoviiridifosfaatiksi. Ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otettu 10 mg:n tenofoviirialafenamidiannos (annettuna emtrisitabiinin, kobisistaatin ja elvitegraviirin kanssa) johti tenofoviiridifosfaattipitoisuuksiin, jotka olivat > 4 kertaa suuremmat perifeerisen veren mononukleaarisoluiissa, ja tenofoviiripitoisuuksiin, jotka olivat > 90 % pienemmät plasmassa, verrattuna suun kautta annettavaan 245 mg:n tenofoviiridifosfaattipitoisuuteen (fumaraattina) (annettuna emtrisitabiinin, kobisistaatin ja elvitegraviirin kanssa).

Tenofoviirialafenamidi ei metaboloitu *in vitro* entsyymien CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19 tai CYP 2D6 välityksellä. Tenofoviirialafenamidi metaboloituu erittäin vähäisesti CYP 3A4:n välityksellä. Samanaikainen käyttö kohtalaisesti CYP 3A4:ta indusoivan efavirentsin kanssa ei vaikuttanut merkittävästi tenofoviirialafenamidialtistukseen. Tenofoviirialafenamidin antamisen jälkeen [¹⁴C]-radioaktiivisuudella oli plasmassa ajasta riippuvainen profiili, ja tenofoviirialafenamidia esiintyi runsaimmin ensimmäisten tuntien aikana ja virtsahappoa sen jälkeen.

Eliminaatio

Emtrisitabiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta, ja koko annos erittyy virtsaan (noin 86 %) ja ulosteeseen (noin 14 %). 13 % emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena metaboliittina. Emtrisitabiinin systeeminen puhdistuma oli keskimäärin 307 ml/min. Suun kautta antamisen jälkeen emtrisitabiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 10 tuntia.

Rilpiviriinin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 45 tuntia. Suun kautta otetun yksittäisen [¹⁴C]-rilpiviriiniannoksen jälkeen keskimäärin 85 % radioaktiivisuudesta voitiin kerätä ulosteessa ja 6,1 % virtsassa. Ulostessa muuttumatonta rilpiviriinia oli keskimäärin 25 % annetusta annoksesta. Virtsassa havaittiin ainoastaan vähäisiä määriä muuttumatonta rilpiviriinia (< 1 % annoksesta).

Muuttumaton tenofoviirialafenamidi erittyy vähäisemmin munuaisten kautta; tätä reittiä < 1 % annoksesta poistuu virtsaan. Tenofoviirialafenamidi eliminoituu pääasiassa tenofoviiriksi metaboloitumisensa jälkeen. Tenofoviiri eliminoituu munuaisten kautta sekä glomerulussuodatuksella että aktiivisella tubulaarisella erityksellä.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Ikä, sukupuoli ja etninen tausta

Iästä, sukupuolesta tai etnisestä taustasta johtuvia kliinisesti merkityksellisiä farmakokineettisiä eroavaisuuksia ei ole todettu emtrisitabiinilla tai tenofoviirialafenamidilla.

Pediatriset potilaat

Rilpiviriinin farmakokinetiikka 12 - < 18-vuotiailla pediatrisilla HIV-1-infektiopotilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa ja jotka saivat rilpiviriinia 25 mg kerran vuorokaudessa, oli samankaltainen kuin aikuisilla, joilla oli HIV-1-infektio, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa ja jotka saivat rilpiviriinia 25 mg kerran vuorokaudessa. Painolla ei ollut vaikutusta rilpiviriinin farmakokinetiikkaan pediatrisilla potilailla tutkimuksessa C213 (33-93 kg). Sama havaittiin aikuisilla. Rilpiviriinin farmakokinetiikkaa tutkitaan < 12-vuotiailla pediatrisilla potilailla.

Altistukset 24 pediatrisella potilaalla, jotka olivat iältään 12 - < 18-vuotiaita ja jotka saivat emtrisitabiinia ja tenofoviiralafenamidia yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa, olivat samanlaisia kuin saavutetut altistukset aikuisilla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa (taulukko 6).

Taulukko 6: Emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin farmakokinetiikka nuorilla ja aikuisilla, jotka eivät ole saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa

	Nuoret			Aikuiset		
	Emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin yhdistelmä			Emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin yhdistelmä		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC _{tau} (ng•h/ml)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

FTC = emtrisitabiini; TAF = tenofoviiralafenamidi; TFV = tenofoviiri, N/A = ei oleellinen

Tiedot on ilmoitettu keskiarvoina (% CV).

a n = 24 nuorta (GS-US-292-0106); n = 19 aikuista (GS-US-292-0102)

b n = 23 nuorta (GS-US-292-0106, populaatiofarmakokineettinen analyysi)

c n = 539 (TAF) tai 841 (TFV) aikuista (GS-US-292-0111 ja GS-US-292-0104, populaatiofarmakokineettinen analyysi)

Munuaisten vajaatoiminta

Tenofoviiralafenamidin tai tenofoviirin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja terveiden tutkittavien ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen CrCl \geq 15 ml/min ja < 30 ml/min) sairastavien potilaiden välillä tenofoviiralafenamidia koskevassa vaiheen 1 tutkimuksessa. Erillisessä vaiheen 1 tutkimuksessa, jossa tutkittiin vain emtrisitabiinia, keskimääräinen systeeminen emtrisitabiinialtistus oli suurempi potilailla, jotka sairastivat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen CrCl < 30 ml/min) (33,7 μ g•h/ml), verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia (11,8 μ g•h/ml). Emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin yhdistelmän turvallisuutta ei ole varmistettu potilailla, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen CrCl \geq 15 ml/min ja < 30 ml/min).

Emtrisitabiini- ja tenofoviirialtistukset olivat merkittävästi suuremmat 12 potilaalla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl < 15 ml/min), jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa ja joille annettiin emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin yhdistelmää yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (E/C/F/TAF) tutkimuksessa GS-US-292-1825, kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus ja saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja tenofoviiralafenamidin farmakokinetiikassa verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei todettu loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla, jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa ja joille annettiin emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin yhdistelmää yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (ks. kohta 4.8).

Emtrisitabiinia tai tenofoviiralafenamidia koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole olemassa potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl < 15 ml/min) ja jotka eivät saa pitkäaikaista hemodialyysihoitoa. Emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin turvallisuutta ei ole varmistettu näillä potilailla.

Rilpiviriinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Rilpiviriinin poistuminen munuaisten kautta on vähäistä. Vaikeasti heikentyneestä munuaisten toiminnasta tai loppuvaiheen munuaissairaudesta kärsivillä potilailla plasman pitoisuudet saattavat olla kohonneita munuaisten heikentyneestä toiminnasta aiheutuvien lääkkeen imeytymis-, jakautumis- ja/tai metaboliamuutosten vuoksi. Koska rilpiviriini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, on epätodennäköistä, että sitä voidaan merkittävästi poistaa hemodialyysillä tai peritonealidialyysillä (ks. kohta 4.9).

Maksan vajaatoiminta

Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on eriasteista maksan vajaatoimintaa. Emtrisitabiini ei kuitenkaan metaboloidu merkittävästi maksan entsyymien välityksellä, joten maksan vajaatoiminnan vaikutuksen pitäisi olla vähäinen.

Rilpiviriinihydrokloridi metaboloituu ja poistuu pääasiassa maksan kautta. Tutkimuksessa, jossa verrattiin 8 lievästi heikentyneestä maksan toiminnasta (Child-Pugh-luokka A) kärsivää potilasta 8 vakioituun kontrolliin sekä 8 kohtalaisesti heikentyneestä maksan toiminnasta (Child-Pugh-luokka B) kärsivää potilasta 8 vakioituun kontrolliin, rilpiviriinin toistuvien annosten altistus oli 47 % korkeampi lievästi heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla ja 5 % korkeampi kohtalaisesti heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla. Farmakologisesti aktiivisen, sitoutumattoman rilpiviriinin altistuksen merkittävää lisääntymistä kohtalaisesti heikentyneessä maksan toiminnassa ei kuitenkaan voida sulkea pois. Rilpiviriinia ei ole tutkittu vaikeasti heikentyneestä maksan toiminnasta (Child-Pugh-luokka C) kärsivillä potilailla (ks. kohta 4.2).

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu tenofoviirialafenamidin tai sen metaboliitin tenofoviirin farmakokinetiikassa kliinisesti merkityksellisiä muutoksia. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, tenofoviirialafenamidin ja tenofoviirin kokonaispitoisuudet plasmassa ovat pienempiä kuin tutkittavilla, joilla maksa toimii normaalisti. Kun mitatut arvot korjataan proteiineihin sitoutumisen suhteen, tenofoviirialafenamidin sitoutumattomat (vapaat) pitoisuudet plasmassa ovat samansuuruisia potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ja potilailla, joiden maksa toimii normaalisti.

Samanaikainen hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C -infektio

Emtrisitabiinin, rilpiviriinin ja tenofoviirialafenamidin farmakokinetiikkaa ei ole täysin selvitetty potilailla, joilla on samanaikaisesti hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C -virus.

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Kun rilpiviriinia otettiin 25 mg kerran vuorokaudessa osana antiretroviraalista hoitoa, kokonaisrilpiviriinialtistus oli pienempi raskauden aikana (samansuuruinen 2. ja 3. raskauskolmanneksella) kuin synnytyksen jälkeen. Altistus sitoutumattomalle, vapaalle (eli aktiiviselle) rilpiviriinifraktiolle oli pienempi raskauden aikana kuin synnytyksen jälkeen, mutta tämä ero ei ollut yhtä huomattava kuin kokonaisrilpiviriinialtistuksen kohdalla.

Naisilla, jotka saivat rilpiviriinia 25 mg kerran vuorokaudessa 2. raskauskolmanneksen aikana, kokonaisrilpiviriinin keskimääräiset potilaskohtaiset C_{max} -arvot olivat 21 %, AUC_{24h} -arvot 29 % ja C_{min} -arvot 35 % pienempiä kuin synnytyksen jälkeen. Kolmannen raskauskolmanneksen aikana C_{max} -arvot olivat 20 %, AUC_{24h} -arvot 31 % ja C_{min} -arvot 42 % pienempiä kuin synnytyksen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien, emtrisitabiinilla tehtyjen konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Farmakologista turvallisuutta, lääkeaineen kulkeutumista, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien, rilpiviriinihydrokloridilla tehtyjen konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Jyrsijöillä havaittiin maksaentsyymien induktioon liittyvää maksan toksisuutta. Koirilla havaittiin kolestaasia muistuttavia vaikutuksia.

Rilpiviriinin karsinogeenisuustutkimukset hiirillä ja rotilla osoittivat kasvaimia synnyttävän potentiaalin, joka oli näille lajeille ominainen, mutta sillä ei katsota olevan merkitystä ihmisille.

Rotilla ja koirilla tehdyissä ei-kliinisissä tenofoviirialafenamiditutkimuksissa ilmeni, että luusto ja munuaiset ovat toksisuuden ensisijaiset kohde-elimet. Luustotoksisuus on havaittu pienentyneenä luun mineraalitiheytenä rotilla ja koirilla tenofoviirialtistuksilla, jotka olivat vähintään neljä kertaa suurempia kuin Odefsey-valmisteen annon jälkeen odotetut altistukset. Koirien silmissä havaittiin hyvin vähäinen histiosyytti-infiltraatio tenofoviirialafenamidialtistuksen ollessa noin 4 kertaa suurempi ja tenofoviirialtistuksen ollessa noin 17 kertaa suurempi kuin Odefsey-valmisteen annon jälkeen odotetut altistukset.

Tenofoviirialafenamidi ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen tavanomaisissa genotoksisuusmäärityksissä.

Koska tenofoviirialtistus on rotilla ja hiirillä tenofoviirialafenamidin annon jälkeen pienempi tenofoviiridisoproksiilifumaraattiin verrattuna, karsinogeenisuustutkimukset ja rotan peripostnataalinen tutkimus tehtiin vain tenofoviiridisoproksiilifumaraatilla. Karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt mitään vaikutuksia paritteluun, hedelmällisyyteen, tiineyteen tai sikiöön liittyviin tekijöihin. Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti kuitenkin pienensi poikasten elinkykyisyysindeksiä ja painoa peripostnataalisessa toksisuustutkimuksessa emolle toksisilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium
Laktoosi (monohydraattina)
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Polysorbaatti 20
Povidoni

Kalvopäällyste

Makrogoli
Polyvinyylialkoholi
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki varustettuna polypropeenista valmistetulla lapsiturvallisella kierrekorkilla, joka on tiivistetty induktioaktivoitulla alumiinikalvotiivisteellä. Purkissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia. Kukin purkki sisältää silikageelikuivausainetta ja polyesteripehmusteen.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot: ulkopakkaus, jossa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia, ja ulkopakkaus, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21 kesäkuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14 tammikuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA PAKKAUKSEN MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviirialafenamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia, rilpiviriinihydrokloridia määrän, joka vastaa 25 mg rilpiviriinia, ja tenofoviirialafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 25 mg tenofoviirialafenamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia (monohydraattina), ks. pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 kalvopäällysteistä tablettia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. **Pidä purkki tiiviisti suljettuna.**

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/16/1112/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1112/002 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 kalvopäällysteistä tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Odefsey [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. [Vain ulkopakkauksessa]

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}
[Vain ulkopakkauksessa]

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviirialafenamidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Odefsey on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Odefsey-valmistetta
3. Miten Odefsey-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Odefsey-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Odefsey on ja mihin sitä käytetään

Odefsey on viruslääke, jota käytetään **ihmisen immuunikatovirusinfektion (HIV)** hoidossa. Se on yksittäinen tabletti, joka sisältää kolmen vaikuttavan aineen yhdistelmän: **emtrisitabiini, rilpiviriini ja tenofoviirialafenamidi**. Kaikki nämä vaikuttavat aineet toimivat häiritsemällä käänteiskopioijainimistä entsyymiä, jota HIV-1-virus tarvitsee monistumiseen.

Odefsey vähentää HIV:n määrää elimistössä. Tämä parantaa immuunijärjestelmää ja pienentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien kehittymisen riskiä.

Odefsey on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 12 vuoden ikäisille nuorille, jotka painavat vähintään 35 kg.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Odefsey-valmistetta

Älä ota Odefsey-valmistetta

- **jos olet allerginen emtrisitabiinille, rilpiviriinille, tenofoviirialafenamidille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- **jos otat parhaillaan jotakin seuraavista lääkkeistä:**
 - **karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoini** (lääkkeitä, joilla hoidetaan epilepsiaa ja estetään kohtauksia)
 - **rifabutiini, rifampisiini ja rifapentiini** (käytetään joidenkin bakteeri-infektioiden hoidossa, kuten tuberkuloosin)
 - **omepratsoli, dekslansopratsoli, lansopratsoli, rabepratsoli, pantopratsoli ja esomepratsoli** (lääkkeitä, joilla estetään ja hoidetaan mahahaavoja, närästystä ja happorefluksitautia)
 - **deksametasoni** (kortikosteroidi, jolla hoidetaan tulehdusta ja vaimennetaan immuunijärjestelmä) kun se otetaan suun kautta tai pistoksena (paitsi kerta-annoshoitona)

- **mäkikuismaa** (*Hypericum perforatum*) **sisältävät valmisteet** (rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon).

→ Jos tämä koskee sinua, **älä käytä Odefsey-valmistetta. Kerro asiasta lääkärille välittömästi.**

Varoitukset ja varotoimet

Sinun täytyy olla lääkärin hoidossa, kun otat Odefsey-valmistetta.

Tämä lääke ei paranna HIV-infektiota. Siitä huolimatta, että otat Odefsey-valmistetta, sinulle voi kehittyä infektiota tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Odefsey-valmistetta:

- **jos sinulla on maksasairaus tai jos sinulla on ollut maksasairaus, mukaan lukien maksatulehdus (hepatiitti).** Retroviruslääkitystä saavilla potilailla, joilla on maksasairaus, mukaan lukien krooninen hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektio, vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurentunut. Jos sinulla on hepatiitti B -infektio, lääkäri valitsee huolellisesti sinulle parhaiten sopivan hoidon.
- **Jos sinulla on hepatiitti B -infektio,** maksavaivat saattavat pahentua, kun lopetat Odefsey-valmisteen ottamisen. Älä lopeta Odefsey-valmisteen ottamista keskustelematta lääkärin kanssa: ks. kohta 3, *Älä lopeta Odefsey-valmisteen ottamista.*
- jos otat lääkkeitä, jotka saattavat aiheuttaa hengenvaarallisen sydämen rytmihäiriön (*torsades de pointes*)
- **jos sinulla on ollut munuaissairaus tai jos kokeissa on todettu, että sinulla on munuaisvaivoja.** Lääkäri saattaa määrätä verikokeita munuaistesi toiminnan seuraamiseksi aloittaessasi Odefsey-hoidon ja hoidon aikana.

Odefsey-valmisteen käytön aikana

Kun aloitat Odefsey-valmisteen ottamisen, kiinnitä huomiota seuraaviin merkkeihin ja oireisiin:

- **tulehduksen tai infektion merkit**
- **nivelkipu, jäykkyys tai luuston ongelmat.**

→ Jos huomaat näitä oireita, kerro niistä heti lääkärille. Katso lisätietoja kohdasta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset.*

Odefsey-valmisteen pitkäaikaisen käytön yhteydessä saattaa ilmetä munuaisvaivoja (ks. *Varoitukset ja varotoimet*).

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille, jotka ovat 11-vuotiaita tai nuorempia tai jotka painavat alle 35 kg. Odefsey-valmisteen käyttöä 11-vuotiaille tai nuoremmille tai alle 35 kg painaville lapsille ei ole vielä tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Odefsey

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Odefsey-valmisteella saattaa olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Tämän vuoksi Odefsey-valmisteen tai muiden lääkkeiden pitoisuus veressä voi muuttua. Tämä voi estää lääkkeitä toimimasta kunnolla tai se saattaa pahentaa haittavaikutuksia. Joissakin tapauksissa lääkärin saattaa olla tarpeen muuttaa annostasi tai tarkistaa veriarvosi.

Lääkkeitä, joita ei saa koskaan ottaa Odefsey-valmisteen kanssa:

- **karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoini** (lääkkeitä, joilla hoidetaan epilepsiaa ja estetään kohtauksia)
- **rifabutiini, rifampisiini ja rifapentiini** (käytetään joidenkin bakteeri-infektioiden hoidossa, kuten tuberkuloosin)
- **omepratsoli, dekslansopratsoli, lansopratsoli, rabepratsoli, pantopratsoli ja esomepratsoli** (lääkkeitä, joilla estetään ja hoidetaan mahahaavoja, närästystä ja happorefluksitautia)
- **deksametasoni** (kortikosteroidi, jolla hoidetaan tulehdusta ja vaimennetaan immuunijärjestelmä) kun se otetaan suun kautta tai pistoksena (paitsi kerta-annoshoitona)
- **mäkikuismaa** (*Hypericum perforatum*) **sisältävät lääkkeet** (rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon).

→ Jos otat jotakin näistä lääkkeistä, **älä käytä Odefsey-valmistetta. Kerro asiasta lääkärille välittömästi.**

Muuntyyppiset lääkkeet:

Keskustele lääkärin kanssa, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- **Kaikki HIV-lääkkeet**
- **Seuraavia aineita sisältävät lääkkeet:**
 - tenofoviirialafenamidi
 - tenofoviiridisoproksiili
 - lamivudiini
 - adefoviiridipivoksiili.
- **Antibiootit, joita käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon:**
 - klaritromysiini
 - erytromysiini.Nämä lääkkeet voivat lisätä rilpiviriinin ja tenofoviirialafenamidin (Odefsey-valmisteen aineosia) määrää veressä. Lääkäri määrää sinulle eri lääkkeen.
- **Sienilääkkeet, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon:**
 - ketokonatsoli
 - flukonatsoli
 - itrakonatsoli
 - posakonatsoli
 - vorikonatsoli.Nämä lääkkeet voivat lisätä rilpiviriinin ja tenofoviirialafenamidin (Odefsey-valmisteen komponentteja) määrää veressä. Lääkäri määrää sinulle eri lääkkeen.
- **Vatsahaava-, närästys- tai happorefluksilääkkeet, kuten:**
 - **antasidit** (alumiini-/magnesiumhydroksidi tai kalsiumkarbonaatti)
 - **H₂-antagonistit** (famotidiini, simetidiini, nitsatidiini tai ranitidiini).Nämä lääkkeet voivat vähentää rilpiviriinin (Odefsey-valmisteen aineosa) määrää veressä. Jos otat jotain näistä lääkkeistä, lääkäri antaa sinulle eri lääkettä tai suosittelee, miten ja milloin sinun pitää ottaa kyseistä lääkettä:
 - **Jos otat antasidia**, ota se vähintään 2 tuntia ennen Odefsey-valmisteen ottamista tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.

- **Jos otat H₂-antagonistia**, ota se vähintään 12 tuntia ennen Odefsey-valmisteen ottamista tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen. H₂-antagonisteja voidaan ottaa vain kerran päivässä, jos käytät Odefsey-valmistetta. H₂-antagonisteja ei pidä ottaa kaksi kertaa päivässä. Kysy lääkäriltä vaihtoehtoisista hoitoaikatauluja (ks. *Miten Odefsey-valmistetta otetaan*).
 - **Siklosporiini**, lääke, jota käytetään elimistön immuunijärjestelmän heikentämiseen: Tämä lääke voi lisätä rilpiviriinin ja tenofoviiralafenamidin (Odefsey-valmisteen komponentteja) määrää veressä. Lääkäri määrää sinulle eri lääkkeen.
 - **Metadoni**, lääke, jolla hoidetaan opiaattiriippuvuutta, koska lääkärin täytyy ehkä muuttaa metadoniannosta.
 - **Dabigatraanieteksilatti**, lääke, jolla hoidetaan sydänsairauksia, sillä lääkärin saattaa olla tarpeen seurata tämän lääkkeen määrää veressä.
- **Kerro lääkärille, jos käytät jotakin näistä lääkkeistä.** Älä lopeta lääkitystäsi ottamatta yhteyttä lääkäriin.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- **Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä** Odefsey-hoidon aikana.

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden aikana.

Jos olet ottanut Odefsey-valmistetta raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiä raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä HIV:n tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.

Älä imetä Odefsey-hoidon aikana, sillä jotkin tämän lääkkeen vaikuttavista aineista erittyvät äidinmaitoon.

Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita, jos tunnet itsesi väsyneeksi tai uneliaaksi tai jos sinua huimaa lääkkeen ottamisen jälkeen.

Odefsey sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

→ Jos jokin näistä koskee sinua, **keskustele lääkärin kanssa ennen Odefsey-valmisteen ottamista.**

3. Miten Odefsey-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on:

Aikuiset: yksi tabletti vuorokaudessa ruuan kanssa

Vähintään 12 vuoden ikäiset vähintään 35 kg painavat nuoret: yksi tabletti vuorokaudessa ruuan kanssa

On tärkeää ottaa Odefsey ruuan kanssa, jotta saavutetaan vaikuttavan aineen oikea pitoisuus elimistössä. Pelkkä ravintojuoma ei korvaa ruokaa.

Tabletin karvaan maun takia sen pureskelemista, murskaamista tai puolittamista ei suositella.

Jos otat antasidia, kuten aluminium-/magnesiumhydroksidia tai kalsiumkarbonaattia, ota se vähintään 2 tuntia ennen Odefsey-valmisteen ottamista tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.

Jos otat H₂-antagonistia, kuten famotidiinia, simetidiinia, nitsatidiinia tai ranitidiinia, ota se vähintään 12 tuntia ennen Odefsey-valmisteen ottamista tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.

H₂-antagonisteja voidaan ottaa vain kerran päivässä, jos käytät Odefsey-valmistettä. H₂-antagonisteja ei pidä ottaa kaksi kertaa päivässä. Kysy lääkäriltä vaihtoehtoista hoitoaikataulua.

Jos saat dialyysihoitoa, ota päivittäinen Odefsey-annoksesi dialyysin jälkeen.

Jos otat enemmän Odefsey-valmistettä kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa Odefsey-valmistettä enemmän kuin suositellun annoksen, riskisi saada tämän lääkkeen mahdollisia haittavaikutuksia saattaa suurentua (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).

Ota yhteys lääkäriin tai lähimmälle ensiapuasemalle välittömästi. Pidä lääkepurkki mukanas, jotta sinun on helpompi kertoa, mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Odefsey-valmistettä

On tärkeää, ettet unohda yhtäkään Odefsey-annosta.

Jos unohdat annoksen:

- **jos muistat sen 12 tunnin kuluessa** Odefsey-annoksen normaalista ottamisajankohdasta, ota tabletti niin pian kuin mahdollista. Ota tabletti aina ruuan kanssa. Ota sitten seuraava annos tavalliseen aikaan.
- **jos muistat sen 12 tunnin jälkeen tai pidemmän ajan kuluttua** siitä, kun sinun piti ottaa Odefsey-annos, älä ota unohtamaasi annosta. Odota ja ota seuraava annos ruuan kanssa tavalliseen aikaan.

Jos oksennat alle 4 tunnin kuluessa Odefsey-valmisteen ottamisen jälkeen, ota toinen tabletti ruuan kanssa. **Jos oksennat yli 4 tunnin kuluttua Odefsey-valmisteen ottamisesta**, sinun ei tarvitse ottaa toista tablettia ennen seuraavaa tavanomaista aikataulunmukaista tablettia.

Älä lopeta Odefsey-valmisteen ottamista

Älä lopeta Odefsey-valmisteen ottamista keskustelematta lääkärin kanssa. Odefsey-hoidon lopettamisella saattaa olla vakavia vaikutuksia tulevan hoidon onnistumiseen. Jos Odefsey-hoito lopetetaan jostakin syystä, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat Odefsey-tablettien ottamisen uudelleen.

Kun Odefsey-tablettisi alkavat olla lopussa, hanki lisää lääkäriltä tai apteekista. Tämä on erittäin tärkeää, koska virusmäärä saattaa alkaa kasvaa, jos lääkkeen ottaminen lopetetaan edes lyhyeksi aikaa. Sairaus voi sitten muuttua vaikeammin hoidettavaksi.

Jos sinulla on HIV-infektion lisäksi myös hepatiitti B -infektio, on erityisen tärkeää, ettet lopeta Odefsey-hoitoa keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Sinulta joudutaan mahdollisesti ottamaan verikokeita useiden kuukausien ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Hoidon lopettamista ei suositella joillakin potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on kirroosi, sillä se voi johtaa hepatiitin pahenemiseen, mikä saattaa olla hengenvaarallista.

→ **Kerro lääkärille välittömästi** uusista tai epätavallisista oireista, joita havaitset hoidon päättymisen jälkeen, etenkin oireista, joiden epäilet liittyvän hepatiitti B -infektioon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Mahdolliset haittavaikutukset: kerro lääkärille välittömästi

- **Kaikki merkit tulehduksesta tai infektiosta.** Joillakin potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on ollut aiemmin opportunistisia infektioita (infektioita, joita ilmenee ihmisillä, joilla on heikentynyt immuunijärjestelmä), aiempien infektioiden aiheuttamasta tulehduksesta voi ilmetä merkkejä ja oireita pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden epäillään johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä taistelemaan sellaisia infektioita vastaan, joita on saattanut olla olemassa ilman näkyviä oireita.
- **Autoimmuunisairauksia**, joissa immuunijärjestelmä hyökkää elimistön terveitä kudoksia vastaan, saattaa myös ilmetä HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden käytön aloittamisen jälkeen. Autoimmuunisairauksia saattaa ilmetä usean kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Tarkkaile tulehdukseen viittaavia oireita tai muita oireita kuten:
 - lihasheikkoutta
 - käsistä ja jaloista alkavaa heikkoutta, joka siirtyy ylöspäin keskivartaloa kohti
 - sydämentykytystä, vapinaa tai ylivilkkautta.

→ **Jos havaitset näitä tai tulehduksen tai infektion oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.**

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä yli 1 potilaalla kymmenestä)

- univaikeudet (*unettomuus*)
- päänsärky
- huimaus
- pahoinvointi

Kokeet voivat myös osoittaa:

- kolesterolipitoisuuden ja/tai haiman amylaasipitoisuuden (ruuansulatusentsyymi) nousua veressä
- veren maksaentsyymipitoisuuden nousua

Yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- vähentynyt ruokahalu

- masennus
- epänormaalit unet
- unihäiriöt
- alakuloisuus
- uneliaisuus
- väsymys
- vatsakipu tai vatsavaivat
- oksentelu
- turvotus
- suun kuivuminen
- ilmavaivat
- ripuli
- ihottuma

Kokeet voivat myös osoittaa:

- pienen veren valkosolujen määrän (alhainen veren valkosolumäärä voi lisätä infektioherkkyyttäsi)
- matalan verihiutalemäärän (verisolutyypin, joka auttaa veren hyytymisessä)
- matalan veren hemoglobiinin
- kohonneita rasvahappoarvoja (*triglyseridit*), kohonneita veren bilirubiini- tai lipaasimääriä

Melko harvinaiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä enintään 1 potilaalla sadasta)

- tulehduksen tai infektion merkit tai oireet
- pieni punasolujen määrä (*anemia*)
- vaikeat ihoreaktiot, kuten ihottuma, johon liittyy kuumetta, turvotusta tai maksavaivoja
- ruuansulatusongelmat, jotka ilmenevät epämiellyttävänä olona aterioiden jälkeen
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoaminen (*angioedeema*)
- kutina
- nokkosihottuma (*urtikaria*)
- nivelkipu (*artralgia*)

→ Jos jokin haittavaikutuksista muuttuu vaikeaksi, kerro asiasta lääkärille.

Muut vaikutukset, joita saatetaan havaita HIV-hoidon aikana

Seuraavien haittavaikutusten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

- **Luustovaivat.** Joillekin potilaille, jotka ottavat antiretroviraalisia yhdistelmälääkkeitä, kuten Odefsey-valmistetta, voi kehittyä *osteonekroosiksi* kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema, joka aiheutuu luun verensaannin heikkenemisestä). Tämän tyyppisen lääkkeen pitkäaikainen ottaminen, kortikosteroidien käyttäminen, alkoholin juominen, heikentynyt immuunijärjestelmä ja ylipaino ovat joitakin lukuisista riskitekijöistä tämän sairauden kehittymiselle. Osteonekroosin merkkejä ovat:
 - nivelten jäykkyys
 - nivelsärkyt ja -kiput (erityisesti lonkassa, polvessa ja olkapäässä)
 - liikkumisvaikeudet.

→ Jos huomaat jonkin näistä oireista, ota yhteyttä lääkäriin.

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Odefsey-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Odefsey sisältää

Vaikuttavat aineet ovat emtrisitabiini, rilpiviriini ja tenofoviirialafenamidi. Yksi kalvopäällysteinen Odefsey-tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia, rilpiviriinihydrokloridia määrän, joka vastaa 25 mg rilpiviriinia, ja tenofoviirialafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 25 mg tenofoviirialafenamidia.

Muut aineet ovat

Tabletin ydin:

kroskarmelloosinatrium, laktoosi (monohydraattina), magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa, polysorbaatti 20, povidoni.

Kalvopäällyste:

makrogoli, polyvinyylialkoholi, talkki, titaanidioksidi (E171), musta rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Odefsey on harmaa, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”GSI” ja toisella puolella merkintä ”255”. Odefsey toimitetaan 30 tablettia sisältävissä purkissa ja pakkauksissa, joissa on kolme 30 tabletin purkkia. Jokaisessa purkissa on mukana silikageelikuivausaine, joka on pidettävä purkissa, koska se suojaa tabletteja. Silikageelikuivausaine on pakattu erilliseen pussiin tai säiliöön eikä sitä saa niellä.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Ireland

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

Ísland

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.