

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin, rilpivirinhydroklorid tilsvarende 25 mg rilpivirin og tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 25 mg tenofoviralfenamid.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 180,3 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Grå, kapselformet, filmdrasjert tablett, med målene 15 mm x 7 mm, merket med "GSI" på den ene siden av tablett og "255" på den andre siden av tablett.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Odefsey er indisert for behandling av voksne og ungdom (12 år eller eldre med kroppsvekt på minst 35 kg) som er infiserte med humant immunsviktvirus 1 (hiv-1) uten noen kjente mutasjoner assosiert med resistens mot klassen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI), tenofovir eller emtricitabin, og med en virusmengde  $\leq 100\,000$  hiv-1 RNA kopier/ml (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør iverksettes av lege med erfaring fra behandling av hiv-infeksjon.

#### Dosering

En tablett som skal tas én gang per dag sammen med mat (se pkt. 5.2).

Dersom pasienten glemmer en dose med Odefsey og det er mindre enn 12 timer etter tidspunktet den normalt tas, skal pasienten ta Odefsey med mat så snart som mulig og fortsette med den normale doseringsplanen. Dersom en pasient glemmer en dose med Odefsey og det har gått mer enn 12 timer, skal pasienten ikke ta den glemte dosen og bare fortsette med den vanlige doseringsplanen.

Dersom pasienten kaster opp innen 4 timer etter at Odefsey er tatt, skal en ny tablett tas. Hvis en pasient kaster opp mer enn 4 timer etter inntak av Odefsey, trenger pasienten ikke å ta en ny dose av Odefsey før neste regelmessig planlagte dose.

#### *Eldre*

Det er ikke nødvendig med en dosejustering av Odefsey hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig med en dosejustering av Odefsey hos voksne eller ungdom (minst 12 år og med en kroppsvekt på minst 35 kg) med beregnet kreatininclearance (CrCl)  $\geq 30$  ml/min. Odefsey skal

seponeres hos pasienter med beregnet CrCl som synker til under 30 ml/min under behandling (se pkt. 5.2).

Det er ikke nødvendig med dosejustering av Odefsey hos voksne med terminal nyresykdom (beregnet CrCl < 15 ml/min) i kronisk hemodialyse. Odefsey skal generelt unngås, men kan brukes med forsiktighet hos disse pasientene hvis mulige fordeler veier opp for mulige risikoer (se pkt. 4.4 og 5.2). På hemodialysedagen skal Odefsey administreres etter fullført hemodialysebehandling.

Odefsey skal unngås hos pasienter med beregnet CrCl  $\geq$  15 ml/min og < 30 ml/min, eller < 15 ml/min som ikke er i kronisk hemodialyse, da sikkerheten til Odefsey ikke har blitt fastslått hos disse populasjonene.

Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende doseanbefalinger hos barn under 18 år med terminal nyresykdom.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Det er ikke nødvendig med en dosejustering av Odefsey hos pasienter med lett (Child Pugh klasse A) eller moderat (Child Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon. Odefsey bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Odefsey har ikke vært studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse C), derfor er Odefsey ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Odefsey hos barn under 12 år eller barn som veier < 35 kg har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Odefsey skal tas oralt én gang per dag, samtidig med mat (se pkt. 5.2). På grunn av den bitre smaken, anbefales det ikke at den filmdrasjerte tableten tygges, knuses eller deles.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Odefsey skal ikke gis samtidig med legemidler som kan medføre signifikant nedsatt plasmakonentrasjon av rilpivirin (på grunn av cytokrom P450 [CYP] 3A-enzyminduksjon eller økning i gastrisk pH), noe som kan resultere i tap av terapeutisk effekt av Odefsey (se pkt. 4.5). Slike legemidler inkluderer:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- rifabutin, rifampicin, rifapentin
- omeprazol, esomeprazol, dekslansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- deksametason (orale og parenterale doser), unntatt som en enkeltdosebehandling
- johannesurt (*Hypericum perforatum*)

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Virologisk svikt og utvikling av resistens

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å forsvare bruk hos pasienter med tidligere NNRTI-svikt. Resistenstesting og/eller historiske resistensdata bør være veiledende for bruk av Odefsey (se pkt. 5.1).

I den samlede effektanalysen fra de to kliniske fase 3-studiene hos voksne (C209 [ECHO] og C215 [THRIVE]) gjennom 96 uker, hadde pasienter behandlet med emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat + rilpivirin med en baseline virusmengde > 100 000 hiv-1 RNA kopier/ml en større risiko for virologisk svikt (17,6 % med rilpivirin sammenlignet med 7,6 % med efavirenz) sammenlignet med pasienter med baseline virusmengde ≤ 100 000 hiv-1 RNA kopier/ml (5,9 % med rilpivirin sammenlignet med 2,4 % med efavirenz). Den virologiske sviktfrekvensen hos pasienter behandlet med emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat + rilpivirin i uke 48 og uke 96 var henholdsvis 9,5 % og 11,5 %, og 4,2 % og 5,1 % for emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat + efavirenz-armen. Forskjellen i frekvens av ny virologisk svikt fra analyser fra uke 48 til uke 96 mellom rilpivirin og efavirenz-armene var ikke statistisk signifikant. Pasienter med baseline virusmengde > 100 000 hiv-1 RNA kopier/ml som fikk virologisk svikt, viste en høyere frekvens av behandlingsrelatert resistens mot NNRTI-klassen. Flere pasienter med virologisk svikt på rilpivirin enn de med virologisk svikt på efavirenz utviklet lamivudin/emtricitabin-assosiert resistens (se pkt. 5.1).

Funn hos ungdom (12 til yngre enn 18 år) i studien C213 var generelt i tråd med disse dataene (for mer informasjon, se pkt. 5.1).

Bare ungdom som anses for å kunne ha god adheranse til antiretroviral behandling bør behandles med rilpivirin, siden suboptimal adheranse kan føre til utvikling av resistens og tap av fremtidig behandlingsmuligheter.

### Kardiovaskulært

Ved supratherapeutiske doser (75 mg én gang daglig og 300 mg én gang daglig) har rilpivirin vært assosiert med forlengelse av QTc-intervallet i elektrokardiogram (EKG) (se pkt 4.5 og 4.9). Rilpivirin ved anbefalt dose på 25 mg én gang daglig er ikke forbundet med en klinisk relevant effekt på QTc. Odefsey bør brukes med forsiktighet ved samtidig bruk av legemidler med kjent risiko for torsade de pointes.

### Pasienter som samtidig er infisert med hiv og hepatitt B- eller C-virus

Pasienter med kronisk hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon som samtidig behandles med antiretrovirale legemidler, har økt risiko for alvorlige og potensielt dødelige, hepatiske bivirkninger.

Sikkerheten og effekten til Odefsey hos pasienter som samtidig er infisert med hiv-1 og hepatitt C-virus (HCV), har ikke blitt fastslått.

Tenofoviralfenamid er aktiv mot hepatitt B-virus (HBV). Seponering av behandling med Odefsey hos pasienter som er infisert med både hiv og HBV, kan være assosiert med alvorlig akutt forverring av hepatitt. Pasienter som er infisert med både hiv og HBV og som slutter å bruke Odefsey, må overvåkes nøye med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst flere måneder etter at behandlingen er avsluttet.

### Leversykdommer

Sikkerheten og effekten til Odefsey hos pasienter med signifikante underliggende leversykdommer har ikke blitt fastslått.

Pasienter som tidligere har hatt leverdysfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt, har økt risiko for leverfunksjonsforstyrrelser under antiretroviral kombinasjonsterapi (CART, *combination antiretroviral therapy*) og bør overvåkes i samsvar med vanlig praksis. Hvis det viser seg at leversykdommen forverres hos slike pasienter, må man vurdere å avbryte eller avslutte behandlingen.

### Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For overvåking av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

### Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleos(t)id-analoger kan påvirke mitokondriefunksjon i varierende grad, noe som er mest uttalt med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert om mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. Disse har hovedsakelig vært forbundet med behandlingsregimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse hendelsene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente, er for tiden ukjent. Disse funnene bør vurderes for alle barn som eksponeres *in utero* for nukleos(t)id-analoger, som har alvorlige kliniske funn av ukjent etiologi, særlig nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling hos gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av hiv.

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverrelse av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus-retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes, og om nødvendig skal behandling startes.

Autoimmune forstyrrelser (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme ved immunreakivering. Rapportert tid til inntreden er imidlertid varierende, og disse bivirkningene kan forekomme mange måneder etter at behandlingen er igangsatt.

### Oppportunistiske infeksjoner

Pasienter som får Odefsey kan fortsette å utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner forbundet med hiv-infeksjon, og bør derfor holdes under nøye klinisk observasjon av lege som har erfaring med behandling av pasienter med hiv-relaterte lidelser.

### Osteonekrose

Selv om etiologien antas å være multifaktoriell (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks (BMI)), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsterapi (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

### Nefrotoksisitet

Etter markedsføring er tilfeller av nedsatt nyrefunksjon, inkludert akutt nyresvikt og proksimal renal tubulopati, rapportert med legemidler som inneholder tenofovirafenamid. En potensiell risiko for nefrotoksisitet som følge av kronisk eksponering for lave nivåer av tenofovir på grunn av dosering med tenofovirafenamid kan ikke utelukkes (se pkt. 5.3).

Det anbefales at nyrefunksjonen evalueres hos alle pasienter før, eller når man initierer, behandling med Odefsey, og at den også overvåkes under behandling hos alle pasienter, etter klinisk behov. Seponering av Odefsey bør vurderes hos pasienter som utvikler klinisk signifikant nedsatt nyrefunksjon, eller ved tegn på proksimal renal tubulopati.

#### Pasienter med terminal nyresykdom i kronisk hemodialyse

Odefsey skal generelt unngås, men kan brukes med forsiktighet hos voksne med terminal nyresykdom (beregnet CrCl < 15 ml/min) i kronisk hemodialyse hvis mulige fordeler veier opp for mulige risikoer (se pkt. 4.2). I en studie av emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombinasjon med elvitegravir + kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose (E/C/F/TAF) hos hiv-1-infiserte voksne med terminal nyresykdom (beregnet CrCl < 15 ml/min) i kronisk hemodialyse, ble effekten opprettholdt i 48 uker, men emtricitabineksponeringen var signifikant høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. Selv om det ikke ble avdekket nye sikkerhetsproblemer, er implikasjonene ved økt emtricitabineksponering fremdeles usikre (se pkt. 4.8 og 5.2).

#### Graviditet

Lavere eksponering for rilpivirin ble observert når rilpivirin 25 mg én gang daglig ble tatt under graviditet. I fase III-studiene (C209 og C215), har lavere eksponering for rilpivirin, tilsvarende det som observeres under graviditet, blitt assosiert med økt risiko for virologisk svikt. Derfor bør viral belastning overvåkes nøye (se pkt. 4.6, 5.1 og 5.2). Alternativt kan det vurderes å bytte til et annet antiretroviralt regime.

#### Samtidig administrering av andre legemidler

Noen legemidler skal ikke administreres samtidig med Odefsey (se pkt. 4.3 og 4.5).

Odefsey skal ikke administreres samtidig med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 4.5).

Odefsey skal ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder tenofoviralfenamid, lamivudin, tenofoviridisoprosil eller adefovirdipivoksil (se pkt. 4.5).

#### Hjelpestoffer

Odefsey inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Odefsey er indisert for bruk som et komplett regime for behandling av hiv-1-infeksjon, og bør ikke administreres samtidig med andre antiretrovirale legemidler. Informasjon om legemiddelinteraksjoner med andre antiretrovirale legemidler gis derfor ikke. Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

#### Emtricitabin

*In vitro*-studier og kliniske studier av farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner har vist at potensialet for CYP-medierte interaksjoner som involverer emtricitabin med andre legemidler, er lavt. Samtidig administrering av emtricitabin med legemidler som elimineres ved aktiv tubulær sekresjon, kan øke konsentrasjonen av emtricitabin og/eller det samtidig administrerte legemidlet. Legemidler som reduserer nyrefunksjonen, kan øke konsentrasjonen av emtricitabin.

## Rilpivirin

Rilpivirin metaboliseres hovedsakelig av CYP3A. Legemidler som inducerer eller hemmer CYP3A, kan derfor påvirke clearance av rilpivirin (se pkt. 5.2). Rilpivirin hemmer P-glykoprotein (P-gp) *in vitro* (50 % hemmende konsentrasjon [IC<sub>50</sub>] er 9,2 uM). I en klinisk studie hadde ikke rilpivirin signifikant innvirkning på farmakokinetikken til digoksin. I tillegg, i en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie med tenofoviralfenamid, som er mer følsom for intestinal P-gp-hemming, påvirket ikke rilpivirin tenofoviralfenamid-eksponeringer når administrert samtidig, noe som indikerer at rilpivirin ikke er en P-gp-hemmer *in vivo*.

Rilpivirin er en *in vitro*-hemmer av transportøren MATE-2K med en IC<sub>50</sub> på < 2,7 nM. De kliniske betydningene av dette funnet er foreløpig ukjent.

## Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid transporteres av P-gp og brystkreftresistensprotein (BCRP). Legemidler som påvirker P-gp- og BCRP-aktiviteten, kan føre til endringer i absorpsjonen av tenofoviralfenamid (se tabell 1). Det er forventet at legemidler som inducerer P-gp-aktivitet (f.eks. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) reduserer absorpsjonen av tenofoviralfenamid, noe som fører til en redusert plasmakonsentrasjon av tenofoviralfenamid, som kan føre til tap av terapeutisk effekt av Odefsey og resistensutvikling. Det er forventet at samtidig administrering av Odefsey med andre legemidler som hemmer P-gp- og BCRP-aktivitet (f.eks. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, posakonasol, vorikonazol, ciklosporin), øker absorpsjonen og plasmakonsentrasjonen av tenofoviralfenamid. Basert på data fra en *in vitro*-studie forventes ikke samtidig administrering av tenofoviralfenamid og xantinoksidasehemmere (f.eks. febuxostat) å øke den systemiske eksponeringen for tenofovir *in vivo*.

Tenofoviralfenamid er ikke en hemmer av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vitro*. Tenofoviralfenamid er ikke en hemmer eller induktor av CYP3A *in vivo*. Tenofoviralfenamid er et substrat av organisk anion-transporterende polypeptid (OATP) 1B1 og OATP1B3 *in vitro*. Distribusjonen av tenofoviralfenamid i kroppen kan bli påvirket av aktiviteten til OATP1B1 og OATP1B3.

## Samtidig bruk er kontraindisert

Samtidig administrering av Odefsey og legemidler som inducerer CYP3A, har blitt observert å redusere plasmakonsentrasjonen av rilpivirin, noe som potensielt kan føre til tap av virologisk respons av Odefsey (se pkt. 4.3) og mulig resistens mot rilpivirin og mot NNRTI-klassen.

Samtidig administrering av Odefsey og protonpumpehemmere har vist seg å redusere plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (grunnet økning i gastrisk pH), noe som potensielt kan føre til tap av virologisk respons av Odefsey (se pkt. 4.3) og mulig resistens mot rilpivirin og mot NNRTI-klassen.

## Samtidig bruk der forsiktighet anbefales

### *CYP-enzymhemmere*

Samtidig administrering av Odefsey og legemidler som hemmer CYP3A-enzymaktiviteten, har vist seg å øke plasmakonsentrasjonen av rilpivirin.

### *QT-forlengende legemidler*

Odefsey bør brukes med forsiktighet ved samtidig administrering av et legemiddel med kjent risiko for torsade de pointes (se pkt. 4.4).

## Andre interaksjoner

Tenofoviralfenamid er ikke en hemmer av humant uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vitro*. Det er ikke kjent om emtricitabin eller tenofoviralfenamid er hemmere av andre UGT-enzymmer. Emtricitabin hemmet ikke glukuronideringen av et uspesifikt UGT-substrat *in vitro*.

Interaksjoner mellom Odefsey eller dets individuelle komponent(er) og samtidig administrerte legemidler vises i tabell 1 nedenfor (økning er vist som “↑”, reduksjon som “↓” og ingen endring som “↔”).

**Tabell 1: Interaksjoner mellom Odefsey eller dets individuelle komponent(er) og andre legemidler**

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling ved samtidig administrering med Odefsey
<b>ANTI-INFEKTIVA</b>		
<b>Antifungale midler</b>		
Ketokonazol (400 mg én gang daglig)/rilpivirin <sup>1</sup>	Ketokonazol: AUC: ↓ 24 % C <sub>min</sub> : ↓ 66 % C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirin: AUC: ↑ 49 % C <sub>min</sub> : ↑ 76 % C <sub>max</sub> : ↑ 30 % Hemming av CYP3A  <i>Forventet:</i> Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑ Hemming av P-gp  Interaksjonen er ikke undersøkt med tenofoviralfenamid. Samtidig administrering av ketokonazol er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av tenofoviralfenamid (hemming av P-gp).	Samtidig administrering anbefales ikke.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Odefsey. Samtidig administrering av disse antifungale midlene er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (hemming av CYP3A) og tenofoviralfenamid (hemming av P-gp).	Samtidig administrering anbefales ikke.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling ved samtidig administrering med Odefsey
<b>Antimykobakterielle midler</b>		
Rifampicin/rilpivirin	<p>Rifampicin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ikke relevant C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>25-desacetyl-rifampicin: AUC: ↓ 9 % C<sub>min</sub>: ikke relevant C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 80 % C<sub>min</sub>: ↓ 89 % C<sub>max</sub>: ↓ 69 % Induksjon av CYP3A</p> <p><i>Forventet:</i> Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ C<sub>max</sub>: ↓ Induksjon av P-gp</p> <p>Interaksjonen er ikke undersøkt med tenofoviralfenamid. Samtidig administrering vil sannsynligvis føre til betydelig nedgang i plasmakonsentrasjonen av tenofoviralfenamid (induksjon av P-gp).</p>	Samtidig bruk er kontraindisert.
Rifapentin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Odefsey. Samtidig administrering vil sannsynligvis føre til betydelig nedgang i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (induksjon av CYP3A) og tenofoviralfenamid (induksjon av P-gp).	Samtidig bruk er kontraindisert.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling ved samtidig administrering med Odefsey
<p>Rifabutin (300 mg én gang daglig)/rilpivirin<sup>1</sup></p> <p>Rifabutin (300 mg én gang daglig)/rilpivirin</p>	<p>Rifabutin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 42 % C<sub>min</sub>: ↓ 48 % C<sub>max</sub>: ↓ 31 % Induksjon av CYP3A</p> <p><i>Forventet:</i> Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ C<sub>max</sub>: ↓ Induksjon av P-gp</p> <p>Interaksjonen er ikke undersøkt med tenofoviralfenamid. Samtidig administrering vil sannsynligvis føre til betydelig nedgang i plasmakonsentrasjonen av tenofoviralfenamid (induksjon av P-gp).</p>	<p>Samtidig bruk er kontraindisert.</p>
<b>Makrolidantibiotikum</b>		
<p>Klaritromycin Erytromycin</p>	<p>Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Odefsey. Kombinasjon av Odefsey og disse makrolidantibiotikaene er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (hemming av CYP3A) og tenofoviralfenamid (hemming av P-gp).</p>	<p>Samtidig administrering anbefales ikke.</p>

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling ved samtidig administrering med Odefsey
<b>Antivirale midler</b>		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg én gang daglig)/rilpivirin	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 2 % C<sub>min</sub>: ↑ 2 % C<sub>max</sub>: ↑ 1 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 5 % C<sub>max</sub>: ↓ 4 %</p> <p>Sofosbuvir-metabolitt GS-331007: AUC: ↑ 8 % C<sub>min</sub>: ↑ 10 % C<sub>max</sub>: ↑ 8 %</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 5 % C<sub>min</sub>: ↓ 7 % C<sub>max</sub>: ↓ 3 %</p>	Det er ikke nødvendig med dosejustering.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg én gang daglig)/tenofoviralfenamid	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↑ 3 %	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg én gang daglig)/rilpivirin <sup>2</sup>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir-metabolitt GS-331007: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Det er ikke nødvendig med dosejustering

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling ved samtidig administrering med Odefsey
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg én gang daglig) <sup>3</sup> /emitricibatin/rilpivirin/tenofovirafenamid (200 mg/25 mg/25 mg én gang daglig)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ikke relevant C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvirmetabolitt GS331007: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ikke relevant C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Voksilaprevir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 52 % C<sub>min</sub>: ikke relevant C<sub>max</sub>: ↑ 32 %</p>	Det er ikke nødvendig med dosejustering
Sofosbuvir (400 mg én gang daglig)/rilpivirin (25 mg én gang daglig)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 21 %</p> <p>Sofosbuvir-metabolitt GS-331007: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Det er ikke nødvendig med dosejustering.
<b>ANTIKONVULSIVA</b>		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Odefsey. Samtidig administrering kan føre til betydelig nedgang i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (induksjon av CYP3A) og tenofovirafenamid (induksjon av P-gp).	Samtidig bruk er kontraindisert.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling ved samtidig administrering med Odefsey
<b>GLUKOKORTIKOIDER</b>		
Deksametason (systemisk, bortsett fra enkeltdosebruk)	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Odefsey. Betydelig doseavhengige reduksjoner i rilpivirin-plasmakonsentrasjon er forventet (induksjon av CYP3A).	Samtidig bruk er kontraindisert.
<b>PROTONPUMPEHEMMERE</b>		
Omeprazol (20 mg én gang daglig)/rilpivirin <sup>1</sup>	Omeprazol: AUC: ↓ 14 % C <sub>min</sub> : ikke relevant C <sub>max</sub> : ↓ 14 %  Rilpivirin: AUC: ↓ 40 % C <sub>min</sub> : ↓ 33 % C <sub>max</sub> : ↓ 40 % Redusert absorpsjon, økning i gastrisk pH	Samtidig bruk er kontraindisert.
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dekslansoprazol	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Odefsey. Signifikant reduksjon i rilpivirin-plasmakonsentrasjon er forventet (redusert absorpsjon, økning i gastrisk pH).	Samtidig bruk er kontraindisert.
<b>URTER</b>		
Johannesurt ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Odefsey. Samtidig administrering kan føre til betydelig nedgang i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (induksjon av CYP3A) og tenofoviralfenamid (induksjon av P-gp).	Samtidig bruk er kontraindisert.
<b>H<sub>2</sub>-RESEPTORANTAGONISTER</b>		
Famotidin (40 mg enkeltdose tatt 12 timer før rilpivirin)/rilpivirin <sup>1</sup>	Rilpivirin: AUC: ↓ 9 % C <sub>min</sub> : ikke relevant C <sub>max</sub> : ↔	Bare H <sub>2</sub> -reseptorantagonister som kan doseres én gang daglig, skal brukes. Man bør bruke en streng doseringsplan med inntak av H <sub>2</sub> -reseptorantagonister minst 12 timer før eller minst 4 timer etter Odefsey.
Famotidin (40 mg enkeltdose tatt 2 timer før rilpivirin)/rilpivirin <sup>1</sup>	Rilpivirin: AUC: ↓ 76 % C <sub>min</sub> : ikke relevant C <sub>max</sub> : ↓ 85 % Redusert absorpsjon, økning i gastrisk pH	
Famotidin (40 mg enkeltdose tatt 4 timer etter rilpivirin)/rilpivirin <sup>1</sup>	Rilpivirin: AUC: ↑ 13 % C <sub>min</sub> : ikke relevant C <sub>max</sub> : ↑ 21 %	

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling ved samtidig administrering med Odefsey
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Odefsey. Samtidig administrasjon kan forårsake signifikant reduksjon i rilpivirins plasmakonsentrasjon (reduert absorpsjon, økning i gastrisk pH).	
<b>SYRENOYTRALISERENDE MIDLER</b>		
Syrenøytraliserende midler (for eksempel aluminium- eller magnesiumhydroksid, kalsiumkarbonat)	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Odefsey. Samtidig administrasjon kan forårsake signifikant reduksjon i rilpivirins plasmakonsentrasjon (reduert absorpsjon, økning i gastrisk pH).	Syrenøytraliserende midler skal bare administreres minst 2 timer før eller minst 4 timer etter Odefsey.
<b>ORALE PREVENSMIDLER</b>		
Etinyløstradiol (0,035 mg én gang daglig)/rilpivirin  Noretindron (1 mg én gang daglig)/rilpivirin	Etinyløstradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 17 %  Noretindron: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirin: AUC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* *basert på historiske kontroller	Det er ikke nødvendig med dosejustering.
Norgestimmat (0,180/0,215/0,250 mg én gang daglig)/etinyløstradiol (0,025 mg én gang daglig)/emtricitabin/tenofovirafenamid (200/25 mg én gang daglig)	Norelgestromin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Norgestrel: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Etinyløstradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling ved samtidig administrering med Odefsey
<b><i>NARKOTISKE ANALGETIKA</i></b>		
Metadon (60-100 mg én gang daglig, individualisert dose)/rilpivirin	R(-) metadon: AUC: ↓ 16 % C <sub>min</sub> : ↓ 22 % C <sub>max</sub> : ↓ 14 %  S(+) metadon: AUC: ↓ 16 % C <sub>min</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↓ 13 %  Rilpivirin: AUC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* *basert på historiske kontroller	Det er ikke nødvendig med dosejustering.  Klinisk overvåking er anbefalt, siden vedlikeholdsbehandling med metadon kan måtte justeres hos enkelte pasienter.
<b><i>ANALGETIKA</i></b>		
Paracetamol (500 mg enkeltdose)/rilpivirin <sup>1</sup>	Paracetamol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ikke relevant C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 26 % C <sub>max</sub> : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering.
<b><i>ANTIARYTMIKA</i></b>		
Digoksin/rilpivirin	Digoksin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ikke relevant C <sub>max</sub> : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering.
<b><i>ANTIKOAGULANTER</i></b>		
Dabigatraneteksilat	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Odefsey. En risiko for økninger i plasmakonsentrasjonen av dabigatran kan ikke utelukkes (hemming av intestinal P-gp).	Samtidig administrering bør foretas med forsiktighet.
<b><i>IMMUNSUPPRESSIVA</i></b>		
Ciklosporin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Odefsey. Samtidig administrering av ciklosporin er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av rilpivirin (hemming av CYP3A) og tenofoviralfenamid (hemming av P-gp).	Samtidig administrering anbefales ikke.
<b><i>ANTIDIABETIKA</i></b>		
Metformin (850 mg enkeltdose)/rilpivirin	Metformin AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ikke relevant C <sub>max</sub> : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Anbefaling ved samtidig administrering med Odefsey
<b>HMG-COA-REDUKTASEHEMMERE</b>		
Atorvastatin (40 mg én gang daglig)/rilpivirin <sup>1</sup>	Atorvastatin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 15 % C <sub>max</sub> : ↑ 35 %  Rilpivirin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 9 %	Det er ikke nødvendig med dosejustering.
<b>HEMMERE AV FOSFODIESTERASE TYPE 5 (PDE 5)</b>		
Sildenafil (50 mg enkeltdose)/rilpivirin <sup>1</sup>	Sildenafil AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ikke relevant C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering.
Vardenafil Tadalafil	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Odefsey. Dette er legemidler innen klassen hvor liknende interaksjoner kunne forutsies.	Det er ikke nødvendig med dosejustering.
<b>HYPNOTIKA/SEDATIVA</b>		
Midazolam (2,5 mg oralt, enkeltdose)/tenofoviralfenamid	Midazolam: AUC: ↑ 12 % C <sub>min</sub> : ikke relevant C <sub>max</sub> : ↑ 2 %	Det er ikke nødvendig med dosejustering.
Midazolam (1 mg intravenøst, enkeltdose)/tenofoviralfenamid	Midazolam: AUC: ↑ 8 % C <sub>min</sub> : ikke relevant C <sub>max</sub> : ↓ 1 %	

- 1 Denne interaksjonsstudien ble utført med en høyere dose enn anbefalt av rilpivirinhydroklorid ved vurdering av maksimal effekt på samtidig administrert legemiddel. Doseringsanbefalingen gjelder den anbefalte dosen med rilpivirin på 25 mg én gang daglig.
- 2 Studie utført med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproksilfumarat kombinasjonstablett med fast dose.
- 3 Studie gjennomført med voksilaprevir 100 mg i tillegg for å få voksilaprevireksponering som forventet hos HCV-infiserte pasienter.

#### Studier utført med andre legemidler

Basert på legemiddelinteraksjonsstudier gjennomført med komponentene i Odefsey, er det ikke forventet klinisk signifikante linteraksjoner når Odefsey kombineres med følgende legemidler: buprenorfin, nalokson og norbuprenorfin.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Bruk av Odefsey bør ledsages av bruk av effektive prevensjonsmidler.

## Graviditet

Det er ingen adekvate og godt kontrollerte studier av Odefsey eller dets komponenter hos gravide kvinner.

Det er en begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av tenofoviralfenamid hos gravide kvinner. En moderat mengde data (utfallet av mellom 300-1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føtal/neonatal-toksisitet forårsaket av rilpivirin (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2). Lavere eksponering for rilpivirin ble observert under graviditet. Viral belastning bør derfor overvåkes nøye. En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) indikerer ingen potensial for misdannelser eller føtal/neonataltoksisitet forårsaket av emtricitabin.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3) med komponentene i Odefsey.

Odefsey skal kun brukes under graviditet hvis de potensielle fordelene oppveier potensiell risiko for fosteret.

## Amming

Emtricitabin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er ukjent om rilpivirin eller tenofoviralfenamid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det har i dyrestudier blitt påvist at tenofovir blir skilt ut i melk. Rilpivirin skilles ut i melk hos rotter.

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av Odefsey på nyfødte/spedbarn.

På grunn av potensiell fare for bivirkninger hos spedbarn som ammes, skal kvinner instrueres om å ikke amme dersom de får Odefsey.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

## Fertilitet

Ingen data vedrørende effekten av Odefsey på fertilitet er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av emtricitabin, rilpivirinhydroklorid eller tenofoviralfenamid på fertilitet (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Odefsey kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at det er rapportert om tretthet, svimmelhet og søvnighet under behandling med komponentene i Odefsey (se pkt. 4.8). Dette bør tas i betraktning når man vurderer en pasients evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier av behandlingsnaive pasienter som tar emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombinasjon med elvitegravir + kobicistat, var kvalme (11 %), diaré (7 %) og hodepine (6 %). De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier av behandlingsnaive pasienter som tar rilpivirinhydroklorid i kombinasjon med emtricitabin + tenofoviridisoprosilfumarat var kvalme (9 %), svimmelhet (8 %), unormale drømmer (8 %), hodepine (6 %), diare (5 %) og søvnløshet (5 %).

## Bivirkningstabell

Vurderingen av bivirkninger er basert på sikkerhetsdata fra alle fase 2- og 3-studier, der pasienter fikk emtricitabin + tenofoviralfenamid gitt med elvitegravir + kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose, samlede data fra pasienter som fikk rilpivirin 25 mg én gang daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler i de kontrollerte studiene TMC278-C209 og TMC278-C215, pasienter som fikk Odefsey i studiene GS-US-366-1216 og GS-US-366-1160, og erfaring etter markedsføring.

Bivirkningene i tabell 2 er listet opp etter organklassesystem og høyeste observerte frekvens. Frekvenser er definert som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) eller mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ).

**Tabell 2: Tabell over bivirkninger**

Frekvens	Bivirkning
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Vanlige:	reduisert antall leukocytter <sup>1</sup> , redusert hemoglobin <sup>1</sup> , redusert antall blodplater <sup>1</sup>
Mindre vanlige:	anemi <sup>2</sup>
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Mindre vanlige:	immunreaktiveringssyndrom <sup>1</sup>
<i>Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Svært vanlige:	økt total kolesterol (fastende) <sup>1</sup> , økt LDL-kolesterol (fastende) <sup>1</sup>
Vanlige:	reduisert appetitt <sup>1</sup> , økte triglyserider (fastende) <sup>1</sup>
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Svært vanlige:	insomnia <sup>1</sup>
Vanlige:	depresjon <sup>1</sup> , unormale drømmer <sup>1,3</sup> , søvnforstyrrelser <sup>1</sup> , nedtrykt stemningsleie <sup>1</sup>
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Svært vanlige:	hodepine <sup>1,3</sup> , svimmelhet <sup>1,3</sup>
Vanlige:	søvnighet <sup>1</sup>
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Svært vanlige:	kvalme <sup>1,3</sup> , økt pankreatisk amylase <sup>1</sup>
Vanlige:	abdominale smerter <sup>1,3</sup> , oppkast <sup>1,3</sup> , økt lipase <sup>1</sup> , abdominalt ubehag <sup>1</sup> , munntørretthet <sup>1</sup> , flatulens <sup>3</sup> , diaré <sup>3</sup>
Mindre vanlige:	dyspepsi <sup>3</sup>
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Svært vanlige:	økte transaminaser (ASAT og/eller ALAT) <sup>1</sup>
Vanlige:	økt bilirubin <sup>1</sup>
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Vanlige:	utslett <sup>1,3</sup>
Mindre vanlige:	alvorlige hudreaksjoner med systemiske symptomer <sup>4</sup> , angioødem <sup>5,6</sup> , pruritus <sup>3</sup> , urticaria <sup>6</sup>
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Mindre vanlige:	artralgi <sup>3</sup>
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Vanlige:	tretthet <sup>1,3</sup>

1 Bivirkninger identifisert i kliniske studier med rilpivirin.

2 Denne bivirkningen ble ikke observert i fase 3-studiene med emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombinasjon med elvitegravir + kobicistat, eller i fase 3-studiene med Odefsey, men ble identifisert i kliniske studier eller etter markedsføring når emtricitabin ble brukt sammen med andre antiretrovirale legemidler.

3 Bivirkninger identifisert i kliniske studier av legemidler som inneholder emtricitabin + tenofoviralfenamid.

4 Bivirkning identifisert gjennom overvåkning etter markedsføring av emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproksilfumarat.

5 Denne bivirkningen ble identifisert via overvåkning etter markedsføring for legemidler som inneholder emtricitabin.

6 Denne bivirkningen ble identifisert via overvåkning etter markedsføring for legemidler som inneholder tenofoviralfenamid.

## Unormale laboratorieverdier

### *Endringer i serumkreatinin for rilpivirinholdige regimer*

De samlede dataene fra fase 3-studiene TMC278-C209 og TMC278-C215 av behandlingsnaive pasienter viste at serumkreatinin økte og estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) ble redusert ved 96 ukers behandling med rilpivirin. Mesteparten av denne økningen i kreatinin og nedgangen i eGFR skjedde i løpet av de fire første ukene av behandlingen. Ved 96 ukers behandling med rilpivirin ble det observert gjennomsnittsendringer på 0,1 mg/dl (-0,3 mg/dl til 0,6 mg/dl) for kreatinin og -13,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (-63,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> til 40,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) for eGFR. Den observerte økningen i serumkreatinin hos pasienter som kom inn i studiene med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon, var lik det som observeres hos pasienter med normal nyrefunksjon. Disse økningene reflekterer ikke en endring i faktisk glomerulær filtrasjonshastighet (GFR).

### *Endringer i lipidlaboratorietester*

I studier med behandlingsnaive pasienter som fikk emtricitabin + tenofoviralafenamid (FTC + TAF) eller emtricitabin + tenofovirdisoproksilfumarat (FTC + TDF), begge gitt sammen med elvitegravir + kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose, ble økninger fra baseline observert for de fastende lipidparameterne totalt kolesterol, direkte LDL-kolesterol (lipoprotein med lav tetthet) og HDL-kolestrol (lipoprotein med høy tetthet) samt triglyserider ved uke 144 i begge behandlingsgruppene. Median økning fra baseline for disse parametrene var større hos pasienter som fikk FTC + TAF sammenlignet med pasienter som fikk FTC + TDF ( $p < 0,001$  for forskjellen mellom behandlingsgrupper for fastende totalt kolesterol, direkte LDL- og HDL-kolesterol og triglyserider). Median (Q1, Q3) endring fra baseline til uke 144 i forholdet totalt kolesterol til HDL-kolesterol var 0,2 (-0,3; 0,7) hos pasienter som fikk FTC + TAF og 0,1 (-0,4; 0,6) hos pasienter som fikk FTC + TDF ( $p = 0,006$  for forskjellen mellom behandlingsgrupper).

Bytte fra et TDF-basert regime til Odefsey kan føre til en liten økning av lipidparametre. I en studie av virologisk suppresserte pasienter som byttet fra FTC/RPV/TDF til Odefsey (studie GS-US-366-1216), ble det observert økninger fra baseline i fastende verdier for total kolesterol, direkte LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglyserider i Odefsey-armen. Ingen klinisk relevante endringer fra baseline i median fastende verdier for forholdet mellom total kolesterol og HDL-kolesterol ble observert i noen av behandlingsarmene ved uke 96. I en studie av virologisk suppresserte pasienter som byttet fra EFV/FTC/TDF til Odefsey (studie GS-US-366-1160), ble det observert reduksjon fra baseline i fastende verdier for total kolesterol og HDL-kolesterol i Odefsey-armen. Det ble ikke observert klinisk relevante endringer fra baseline i median fastende verdier for forholdet mellom total kolesterol og HDL-kolesterol, direkte LDL-kolesterol eller triglyserider i noen av behandlingsarmene ved uke 96.

### *Kortisol*

I de samlede fase 3-studiene TMC278-C209 og TMC278-C215 med behandlingsnaive pasienter ved uke 96, var det en samlet gjennomsnittlig endring fra baseline i basal kortisol på -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l i rilpivirin-armen, og på -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l i efavirenz-armen. Ved uke 96 var gjennomsnittlig endring fra baseline i ACTH-stimulert kortisolnivå lavere i rilpivirin-armen ( $18,4 \pm 8,36$  nmol/l) enn i efavirenz-armen ( $54,1 \pm 7,24$  nmol/l). Middelveidier for rilpivirin-armen for både basal og ACTH-stimulert kortisol ved uke 96 var innenfor normalområdet. Disse endringene i adrenale sikkerhetsparametere var ikke klinisk relevante. Det var ingen kliniske tegn eller symptomer på adrenal eller gonadal dysfunksjon hos voksne.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Metabolske parametre*

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune forstyrrelser (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert. Rapportert tid til

inntreden er imidlertid varierende, og disse bivirkningene kan forekomme mange måneder etter at behandlingen er igangsatt (se pkt. 4.4).

#### *Osteonekrose*

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksposering overfor CART. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

#### *Alvorlige hudreaksjoner*

Alvorlige hudreaksjoner med systemiske symptomer har blitt rapportert etter markedsføring av emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproksilfumarat, inkludert utslett ledsaget av feber, blemmer, konjunktivitt, angioødem, forhøyede leverfunksjonsprøver og/eller eosinofili.

#### Pediatrik populasjon

Sikkerheten til emtricitabin + tenofoviralfenamid ble evaluert gjennom 48 uker i en åpen, klinisk studie (GS-US-292-0106) hvor 50 behandlingsnaive pediatrike pasienter infisert med hiv-1 i alderen 12 til < 18 år fikk emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombinasjon med elvitegravir + kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose. Sikkerhetsprofilen i denne studien hos ungdommer var lik sikkerhetsprofilen hos voksne (se pkt. 5.1).

Sikkerhetsvurderingen av rilpivirin er basert på data fra uke 48 fra en enkeltarmet åpen studie (TMC278-C213) hos 36 pediatrike pasienter i alderen 12 til < 18 år som veide minst 32 kg. Ingen pasienter seponerte rilpivirin på grunn av bivirkninger. Ingen nye bivirkninger ble identifisert sammenlignet med de som ble observert hos voksne. De fleste bivirkningene var grad 1 eller 2. Svært vanlige bivirkninger (alle grader) var hodepine, depresjon, søvnighet og kvalme. Ingen unormale laboratorieprøver av grad 3-4 for ASAT/ALAT eller bivirkninger av grad 3-4 fra transaminaseøkninger ble rapportert (se pkt 5.1).

#### Andre spesielle populasjoner

##### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Sikkerheten til emtricitabin + tenofoviralfenamid ble evaluert gjennom 144 uker i en åpen, klinisk studie (GS-US-292-0112) hvor 248 pasienter infisert med hiv-1 som var enten behandlingsnaive (n = 6) eller virologisk suppresserte (n = 242) med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet ved Cockcroft-Gault-metoden [eGFR<sub>CG</sub>]: 30-69 ml/min) fikk emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombinasjon med elvitegravir + kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose. Sikkerhetsprofilen hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon var lik sikkerhetsprofilen hos pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 5.1).

Sikkerheten til emtricitabin + tenofoviralfenamid ble evaluert i 48 uker i en enkeltarmet, åpen klinisk studie (GS-US-292-1825) hvor 55 virologisk suppresserte hiv-1-infiserte pasienter med terminal nyresykdom (eGFR<sub>CG</sub> < 15 ml/min) i kronisk hemodialyse fikk emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombinasjon med elvitegravir + kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose. Det ble ikke avdekket nye sikkerhetsproblemer hos pasienter med terminal nyresykdom i kronisk hemodialyse som fikk emtricitabin + tenofoviralfenamid gitt sammen med elvitegravir + kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose (se pkt. 5.2).

##### *Pasienter med samtidig hiv- og HBV-infeksjon*

Sikkerheten til emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombinasjon med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid [E/C/F/TAF]) ble evaluert hos 72 pasienter som samtidig var infisert med hiv og HVB, og som fikk behandling for hiv i en åpen, klinisk studie (GS-US-292-1249), til og med uke 48, hvor pasientene byttet fra et annet antiretroviralt regime (som inkluderte TDF hos 69 av 72 pasienter) til E/C/F/TAF. Basert på disse begrensede dataene, var sikkerhetsprofilen til emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombinasjon med elvitegravir og kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose hos pasienter

som samtidig var infisert med hiv og HVB, lik sikkerhetsprofilen hos pasienter med hiv-1 monoinfeksjon.

Hos pasienter som samtidig var infisert med hepatitt B- eller C-virus mens de fikk rilpivirin, var forekomsten av forhøyede leverenzymmer høyere enn hos pasienter som fikk rilpivirin og ikke var infiserte. Den farmakokinetiske eksponeringen for rilpivirin hos samtidig infiserte pasienter var sammenlignbar med eksponeringen hos pasienter uten samtidig infeksjon.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

### **4.9 Overdosering**

Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8), og standard støttebehandling må gis om nødvendig, inkludert observasjon av pasientens kliniske status og overvåking av vitale tegn og EKG (QT-intervall).

Det finnes intet spesifikt antidot mot overdosering med Odefsey. Opptil 30 % av emtricitabindosen kan fjernes ved hemodialyse. Tenofovir fjernes effektivt ved hemodialyse med en ekstraksjonskoeffisient på ca. 54 %. Det er ikke kjent om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritoneal dialyse. Siden rilpivirin er sterkt proteinbundet, er det usannsynlig at dialyse resulterer i betydelig fjerning av virkestoffet. Ytterligere behandlingstiltak bør baseres på kliniske funn eller følge anbefalinger fra Giftinformasjonen, om mulig.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske effekter**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk; antivirale midler til behandling av hiv-infeksjoner, kombinasjoner, ATC-kode: J05AR19

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Emtricitabin er en nukleosid revers transkriptasehemmer (NRTI), og en analog av 2'-deoksytydin. Emtricitabin fosforyles av cellulære enzymer og danner emtricitabintrifosfat. Emtricitabintrifosfat hemmer kompetitivt hiv-1 revers transkriptase (RT), som resulterer i deoksyribonukleinsyre (DNA)-kjedeterminering. Emtricitabin har aktivitet mot hiv-1, hiv-2 og HBV.

Rilpivirin er en diarylpyrimidin-NNRTI av hiv-1. Rilpivirinaktivitet er mediert av ikke-kompetitiv hemming av hiv-1-RT. Rilpivirin hemmer ikke de humane cellulære DNA-polymerasene  $\alpha$ ,  $\beta$  og mitokondriell DNA-polymerase  $\gamma$ .

Tenofoviralafenamid er en nukleotid revers transkriptasehemmer (NtRTI, *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*) og prodrug til tenofovir (2'-deoksyadenosin monofosfatanalog). Grunnet økt plasmastabilitet og intracellulær aktivering gjennom hydrolyse ved katepsin A er tenofoviralafenamid mer effektivt enn tenofovirdisoproksilfumarat i å innføre tenofovir i perifere mononukleære blodceller (PBMCer) eller målceller for hiv, inkludert lymfocytter og makrofager. Intracellulær tenofovir fosforyles deretter til den aktive metabolitten tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat hemmer hiv-RT, som resulterer i DNA-kjedeterminering. Tenofovir har aktivitet mot hiv-1, hiv-2 og HBV.

### Antiviral aktivitet *in vitro*

Kombinasjoner av emtricitabin, rilpivirin og tenofoviralfenamid var ikke antagonistiske, og viste synergieffekter med hverandre i kombinerte antivirale aktivitetsanalyser i cellekulturer.

Den antivirale aktiviteten til emtricitabin i laboratorie og kliniske isolater av hiv-1 ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, MAGI-CCR5-cellelinjen og PBM Cer. Verdiene for 50 % effektiv konsentrasjon ( $EC_{50}$ ) for emtricitabin varierte fra 0,0013 til 0,64  $\mu$ M. Emtricitabin viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot hiv-1-subtypene A, B, C, D, E, F og G ( $EC_{50}$ -verdier varierte fra 0,007 til 0,075  $\mu$ M) og aktivitet mot hiv-2 ( $EC_{50}$ -verdier varierte fra 0,007 til 1,5  $\mu$ M).

Rilpivirin viste aktivitet mot laboriestammer av villtype hiv-1 i en akutt infisert T-cellelinje med en median  $EC_{50}$ -verdi for hiv-1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirin viste også antiviral aktivitet mot et bredt spekter av hiv-1 gruppe M (subtype A, B, C, D, F, G, H) primære isolater med  $EC_{50}$ -verdier i området 0,07 til 1,01 nM (0,03 til 0,37 ng/ml) gruppe O primære isolater med  $EC_{50}$ -verdier i området 2,88 til 8,45 nM (1,06 til 3,10 ng/ml), og viste begrenset aktivitet *in vitro* overfor hiv-2 med  $EC_{50}$ -verdier i området fra 2510 til 10 830 nM (920 til 3970 ng/ml).

Den antivirale aktiviteten av tenofoviralfenamid i laboratorie og kliniske isolater mot hiv-1-subtype B ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, PBM Cer, primære monocytter/makrofagceller og CD4+T-lymfocytter.  $EC_{50}$ -verdiene for tenofoviralfenamid varierte fra 2,0 til 14,7 nM. Tenofoviralfenamid viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot alle hiv-1-grupper (M, N, O), inkludert subtypene A, B, C, D, E, F og G ( $EC_{50}$ -verdier varierte fra 0,10 til 12,0 nM) og viste aktivitet mot hiv-2 ( $EC_{50}$ -verdier varierte fra 0,91 til 2,63 nM).

### Resistens

Tatt i betraktning alle tilgjengelige *in vitro*-data og data fra behandlingsnaive pasienter, kan følgende resistensassosierte mutasjoner i hiv-1 RT, når de er til stede ved baseline, påvirke aktiviteten til Odefsey: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L og kombinasjonen av L100I og K103N.

En negativ virkning av NNRTI-mutasjoner annet enn de som er nevnt ovenfor (f.eks. mutasjonene K103N eller L100I som enkeltmutasjoner) kan ikke utelukkes, siden dette ikke er undersøkt *in vivo* hos et tilstrekkelig antall pasienter.

Som med andre antiretrovirale legemidler, bør resistenstesting og/eller historiske resistensdata være veiledende for bruk av Odefsey (se pkt. 4.4).

### *In vitro*

Redusert følsomhet overfor emtricitabin er assosiert med M184V/I-mutasjoner i hiv-1-RT.

Rilpivirin-resistente stammer ble selektert i cellekultur fra villtype hiv-1 av forskjellige opprinnelser og subtyper, så vel som NNRTI-resistent hiv-1. De vanligst observerte aminosyresubstitusjonene som fremkom innbefattet: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C og M230I.

Hiv-1-isolater med redusert følsomhet overfor tenofoviralfenamid uttrykte en K65R-mutasjon i hiv-1-RT. I tillegg er en forbigående K70E-mutasjon i hiv-1-RT observert.

### *Hos behandlingsnaive, voksne pasienter*

I uke 144 i samleanalysen av antiretroviral-naive pasienter som fikk elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid (E/C/F/TAF) i fase 3-studiene GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111, ble utvikling av en eller flere primærresistensassosierte mutasjoner observert i hiv-1-isolater fra 12 av de 866 (1,4 %) pasientene som ble behandlet med E/C/F/TAF. Blant disse 12 hiv-1-isolatene var mutasjonene som fremkom M184V/I (n = 11) og K65R (n = 2) i RT og T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) og N155H (n = 2) i integrase.

I uke 96 i samleanalysen for pasienter som fikk emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarat (FTC/TDF) + rilpivirinhydroklorid i de kliniske fase 3-studiene TMC278-C209 og TMC278-C215, hadde hiv-1-isolater fra 43 pasienter en aminosyresubstitusjon assosiert med NNRTI- (n = 39) eller NRTI-resistens (n = 41). De NNRTI-resistensassosierte mutasjonene som utviklet seg oftest var: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y og F227C. Tilstedeværelsen av V90I og V189I ved baseline påvirket ikke responsen. Femtito prosent av hiv-1-isolaten som utviklet resistens i rilpivirinarmen utviklet samtidige NNRTI- og NRTI-mutasjoner, oftest E138K og M184V. Mutasjonene forbundet med NRTI-resistens som utviklet seg i 3 eller flere pasienters isolater var: K65R, K70E, M184V/I og K219E.

Fram til uke 96 hadde færre pasienter i rilpivirinarmen med baseline virusmengde  $\leq 100\ 000$  kopier/ml utviklet resistensassosierte substitusjoner og/eller fenotypisk resistens mot rilpivirin (7/288) enn pasienter med baseline virusmengde  $> 100\ 000$  kopier/ml (30/262).

#### *Hos virologisk suppresserte pasienter*

En pasient med resistensutvikling (M184M/I) ble identifisert i en klinisk studie av virologisk suppresserte pasienter som byttet fra et regime som inneholdt emtricitabin + tenofoviridisoprosilfumarat til E/C/F/TAF i en kombinasjon med fast dose (GS-US-292-0109, n = 959).

Frem til slutten av uke 96, hos pasienter som byttet til Odefsey fra emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoprosilfumarat (FTC/RPV/TDF) eller efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarate (EFV/FTC/TDF) (studiene GS-US-366-1216 og GS-US-366-1160; n = 754), ble det ikke påvist noen behandlingsrelaterte resistensassosierte mutasjoner.

#### *Hos pasienter med samtidig hiv- og HBV-infeksjon*

I en klinisk studie med hiv-virologisk suppresserte pasienter som samtidig var infisert med kronisk hepatitt B, som fikk E/C/F/TAF i 48 uker (GS-US-292-1249, n = 72), kvalifiserte 2 pasienter for resistensanalyse. Hos disse 2 pasientene ble det ikke identifisert noen aminosyresubstitusjon assosiert med resistens mot noen av komponentene i E/C/F/TAF i hiv-1 eller HBV.

#### Kryssresistens

Emtricitabinresistente virus med M184I-substitusjon var kryssresistente mot lamivudin, men beholdt følsomheten overfor didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin.

I et panel av 67 hiv-1-rekombinante laboratoriestammer med en resistensassosiert mutasjon i RT-posisjoner forbundet med NNRTI-resistens, var K101P og Y181V/I de eneste enkeltresistens-assosierte mutasjonene assosiert med tap av følsomhet for rilpivirin. K103N-substitusjon alene førte ikke til redusert følsomhet for rilpivirin, men kombinasjonen av K103N og L100I resulterte i en 7-ganget redusert følsomhet for rilpivirin. I en annen studie resulterte Y188L-substitusjon i en 9-ganget redusert følsomhet overfor rilpivirin for kliniske isolater, og 6-ganget for stedsrettede mutanter.

Hos pasienter som fikk rilpivirinhydroklorid i kombinasjon med FTC/TDF i fase 3-studier (samlede data fra TMC278-C209 og TMC278-C215), hadde de fleste hiv-1-isolater med fenotypisk resistensutvikling mot rilpivirin kryssresistens overfor minst én annen NNRTI (28/31).

Både K65R- og K70E-substitusjon førte til redusert følsomhet overfor abakavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin og tenofovir, men beholdt følsomhet overfor zidovudin.

#### Kliniske data

Klinisk effekt av Odefsey ble etablert fra studier med emtricitabin + tenofovirafenamid der de ble gitt med elvitegravir + kobicistat som en E/C/F/TAF FDC-tablett, fra studier utført med rilpivirin der

det ble gitt med FTC/TDF som enkeltkomponenter eller som en FTC/RPV/TDF FDC-tablett, og fra studier utført med Odefsey.

### Regimer med emtricitabin + tenofoviralfenamid

#### Behandlingsnaive og virologisk suppresserte hiv-1-infiserte voksne pasienter

I studien GS-US-292-0104 og studien GS-US-292-0111 fikk pasientene enten E/C/F/TAF (n = 866) eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat (E/C/F/TDF) (n = 867) én gang daglig, begge gitt som FDC-tabletter.

Gjennomsnittsalderen var 36 år (18-76 år), 85 % var menn, 57 % var hvite, 25 % var svarte og 10 % var asiatiske. Gjennomsnittlig hiv-1 RNA i plasma ved baseline var 4,5 log<sub>10</sub> kopier/ml (1,3-7,0), og 23 % av pasientene hadde virusmengde > 100 000 kopier/ml ved baseline. Gjennomsnittlig CD4+-celletall ved baseline var 427<sup>3</sup> celler/mm<sup>3</sup> (0-1360), og 13 % hadde CD4+-celletall < 200 celler/mm<sup>3</sup>.

I studiene GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 viste E/C/F/TAF statistisk overlegenhet ved å oppnå hiv-1 RNA < 50 kopier/ml sammenlignet med E/C/F/TDF ved uke 144. Forskjellen i prosentandel var 4,2 % (95 % KI: 0,6 % til 7,8 %). Samlet behandlingsutfall ved uke 48 og uke 144 er vist i tabell 3.

I studien GS-US-292-0109 ble effekten og sikkerheten ved å bytte fra enten EFV/FTC/TDF, FTC/TDF pluss atazanavir (forsterket enten med kobicistat eller ritonavir) eller E/C/F/TDF til E/C/F/TAF FDC-tablett studert i en randomisert, åpen studie av virologisk suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) hiv-1-infiserte voksne (n = 959 bytte til E/C/F/TAF, n = 477 fortsatte med baseline-regime [SBR]). Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 41 år (21-77 år), 89 % var menn, 67 % var hvite og 19 % var svarte. Gjennomsnittlig antall CD4+-celler ved baseline var 697 celler/mm<sup>3</sup> (79-1951).

I studien GS-US-292-0109 var bytte fra et tenofoviridisoproksilfumarat-basert regime til E/C/F/TAF fordelaktig for å opprettholde hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, sammenlignet med å fortsette med baseline-regimet. Samlet behandlingsutfall ved uke 48 er vist i tabell 3.

**Tabell 3: Virologiske resultater fra studiene GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 ved uke 48 og uke 144<sup>a</sup>, og GS-US-292-0109 ved uke 48<sup>a</sup>**

	Behandlingsnaive voksne i studiene GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 <sup>b</sup>				Virologisk suppresserte voksne i studien GS-US-292-0109	
	Uke 48		Uke 144		Uke 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)	Baselineregime (n = 477)
<b>Hiv-1 RNA &lt; 50 kopier/ml</b>	92 %	90 %	84 %	80 %	97 %	93 %
Behandlingsforskjell	2,0 % (95 % KI: -0,7 % til 4,7 %)		4,2 % (95 % KI: 0,6% til 7,8%)		4,1 % (95 % KI: 1,6 % til 6,7 %, p < 0,001 <sup>c</sup> )	
<b>Hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml<sup>d</sup></b>	4 %	4 %	5 %	4 %	1 %	1 %
<b>Ingen virologiske data ved uke 48- eller uke 144-vinduet</b>	4 %	6 %	11 %	16 %	2 %	6 %
Seponert studielegemiddel pga. bivirkninger eller død <sup>e</sup>	1 %	2 %	1 %	3 %	1 %	1 %
Seponert studielegemiddel av andre grunner og siste tilgjengelige hiv-1 RNA < 50 kopier/ml <sup>f</sup>	2 %	4 %	9 %	11 %	1 %	4 %

	Behandlingsnaive voksne i studiene GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 <sup>b</sup>				Virologisk suppresserte voksne i studien GS-US-292-0109	
	Uke 48		Uke 144		Uke 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)	Baselineregime (n = 477)
Manglende data i løpet av uke 48-vinduet, men tar studielegemiddel	1 %	< 1 %	1 %	1 %	0 %	< 1 %
<b>Hiv-1 RNA &lt; 20 kopier/ml</b>	84 %	84 %	81 %	76 %		
Behandlingsforskjell	0,4 % (95 % KI: -3,0 % til 3,8 %)		5,4 % (95 % KI: 1,5% til 9,2 %)			
<b>Andel (%) pasienter med hiv-1 RNA &lt; 50 kopier/ml etter tidligere behandlingsregime<sup>d</sup></b>						
EFV/FTC/TDF					96 %	90 %
FTC/TDF pluss forsterket atazanavir					97 %	92 %
E/C/F/TDF					98 %	97 %

- a Uke 48-vinduet var mellom dag 294 og 377 (inklusive). Uke 144-vinduet var mellom dag 966 og 1049 (inklusive).
- b I begge studiene ble pasientene stratifisert ut ifra hiv-1 RNA ved baseline ( $\leq 100\ 000$  kopier/ml,  $> 100\ 000$  kopier/ml til  $\leq 400\ 000$  kopier/ml, eller  $> 400\ 000$  kopier/ml), etter CD4+-celletall ( $< 50$  celler/ $\mu$ l, 50-199 celler/ $\mu$ l eller  $\geq 200$  celler/ $\mu$ l) og etter region (USA eller utenfor USA).
- c P-verdi for superiority-testen som sammenlignet prosentandelen av virologisk effekt, var fra CMH-testen (Cochran-Mantel-Haenszel) stratifisert ut ifra tidligere behandlingsregime (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF pluss forsterket atazanavir eller E/C/F/TDF).
- d Inkluderer pasienter som hadde  $\geq 50$  kopier/ml i uke 48- eller uke 144-vinduet, pasienter som seponerte tidlig pga. mangel på eller tap av effekt, pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt, og som på tidspunktet for seponeringen hadde en virusmengde på  $\geq 50$  kopier/ml.
- e Inkluderer pasienter som seponerte pga. bivirkninger eller død på ethvert tidspunkt fra dag 1 gjennom hele tidsvinduet, hvis dette førte til ingen virologiske data om behandling i løpet av det spesifiserte vinduet.
- f Inkluderer pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt, f.eks. tilbaketrukket samtykke, uteblitt fra oppfølging osv.

I studiene GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 var frekvensen av virologisk effekt lik på tvers av undergrupper av pasienter (alder, kjønn, rase, hiv-1 RNA ved baseline eller CD4+-celletall ved baseline).

Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+-celletall var 230 celler/ $\text{mm}^3$  hos E/C/F/TAF-behandlede pasienter og 211 celler/ $\text{mm}^3$  hos E/C/F/TDF-behandlede pasienter ( $p = 0,024$ ) ved uke 48 og 326 celler/ $\text{mm}^3$  hos E/C/F/TAF-behandlede pasienter og 305 celler/ $\text{mm}^3$  hos E/C/F/TDF-behandlede pasienter ( $p = 0,06$ ) ved uke 144.

### Rilpivirinholdige regimer

#### Behandlingsnaive hiv-1-infiserte voksne pasienter

Effekten av rilpivirin er basert på analyser av 96 ukersdata fra to randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte studier hos behandlingsnaive pasienter (TMC278-C209 og emtricitabin + tenofoviridisoproksilfumarat-undergruppen i TMC278-C215).

I den samlede analysen for TMC278-C209 og TMC278-C215 av 1096 pasienter som fikk et bakgrunnsregime (BR) av FTC/TDF, var demografiske og baseline karakteristika balanserte mellom rilpivirin- og efavirenz-armen (EFV). Gjennomsnittsalderen var 36 år (18-76 år), 78 % var menn, 62 % var hvite og 25 % var svarte. Ved baseline var gjennomsnittlig hiv-1 RNA i plasma 5,0  $\log_{10}$  kopier/ml, og gjennomsnittlig CD4+-celletall var 255 celler/ $\text{mm}^3$ .

Samlet respons og en undergruppeanalyse av virologisk respons ( $< 50$  hiv-1 RNA-kopier/ml) ved både uke 48 og uke 96, og virologisk svikt ved baseline virusmengde (samlede data fra de to kliniske fase

3-studiene, TMC278-C209 og TMC278-C215, for pasienter som fikk FTC/TDF BR) er presentert i tabell 4.

**Tabell 4: Virologiske resultater av randomisert behandling i studiene TMC278-C209 og TMC278-C215 (samlede data for pasienter som får rilpivirinhydroklorid eller efavirenz i kombinasjon med FTC/TDF) ved uke 48 (primær) og uke 96**

	<b>RPV + FTC/TDF (n = 550)</b>	<b>EFV + FTC/TDF (n = 546)</b>	<b>RPV + FTC/TDF (n = 550)</b>	<b>EFV + FTC/TDF (n = 546)</b>
	<b>Uke 48</b>		<b>Uke 96</b>	
<b>Samlet respons</b> (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml (TLOVR <sup>a</sup> )) <sup>b</sup>	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
<b>Etter viral belastning ved baseline (kopier/ml)</b>				
≤ 100 000	<b>89,6 % (258/288)</b>	<b>84,8 % (217/256)</b>	<b>83,7 % (241/288)</b>	<b>80,8 % (206/255)</b>
> 100 000	76,7 % (201/262)	80,3 % (233/290)	69,5 % (182/262)	74,2 % (216/291)
<b>Ikke-respons</b>				
Virologisk svikt (alle pasienter)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) <sup>c</sup>	5,1 % (28/546) <sup>d</sup>
<b>Etter viral belastning ved baseline (kopier/ml)</b>				
≤ 100 000	<b>4,2 % (12/288)</b>	<b>2,3 % (6/256)</b>	<b>5,9 % (17/288)</b>	<b>2,4 % (6/255)</b>
> 100 000	15,3 % (40/262)	5,9 % (17/290)	17,6 % (46/262)	7,6 % (22/291)
Død	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Seponert på grunn av bivirkninger	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Seponert av andre grunner enn bivirkninger <sup>e</sup>	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirin

- a ITT TLOVR = Intention to treat time to loss of virologic response (Intention to treat-tid til tap av virologisk respons).
- b Forskjellen i responsgrad ved uke 48 er 1 % (95 % konfidensintervall -3 % til 6 %) med normaltilnærming.
- c Det var 17 nye tilfeller av virologisk svikt mellom primæranalysen ved uke 48 og uke 96 (6 pasienter med baseline virusmengde ≤ 100 000 kopier/ml og 11 pasienter med baseline virusmengde > 100 000 kopier/ml). Det var også omklassifiseringer i primæranalysen ved uke 48 der de vanligste var omklassifisering fra virologisk svikt til seponert av andre grunner enn bivirkninger.
- d Det var 10 nye tilfeller av virologisk svikt mellom primæranalysen ved uke 48 og uke 96 (3 pasienter med baseline virusmengde ≤ 100 000 kopier/ml og 7 pasienter med baseline virusmengde > 100 000 kopier/ml). Det var også omklassifiseringer i primæranalysen ved uke 48 der de vanligste var omklassifisering fra virologisk svikt til seponert av andre grunner enn bivirkninger.
- e f.eks uteblitt fra oppfølging, non-compliance, tilbaketrasket samtykke.

FTC/TDF + rilpivirinhydroklorid var “non-inferior” i å oppnå hiv-1 RNA < 50 kopier/ml sammenlignet med FTC/TDF + efavirenz.

### *Odefsey-regime*

#### *Virologisk supprimerte hiv-1-infiserte voksne pasienter*

I studie GS-US-366-1216 ble effekten og sikkerheten ved å bytte fra FTC/RPV/TDF til Odefsey evaluert i en randomisert, dobbelt-blind studie av virologisk supprimerte hiv-1-infiserte voksne. Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 45 år (23–72), 90 % var menn, 75 % var hvite, og 19 % var svarte. Gjennomsnittelig baseline CD4+ celledtall var 709 celler/mm<sup>3</sup> (104-2527).

I studie GS-US-366-1160 ble effekten og sikkerheten ved å bytte fra EVF/FTC/TDF til Odefsey evaluert i en randomisert, dobbelt-blind studie av virologisk supprimerte hiv-1-infiserte voksne. Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 48 år (19–76), 87 % var menn, 67 % var hvite, og 27 % var svarte. Gjennomsnittelig baseline CD4+ celledtall var 700 celler/mm<sup>3</sup> (140-1862).

Behandlingsutfall fra studiene GS-US-366-1216 og GS-US-366-1160 er vist i tabell 5.

**Tabell 5: Virologiske resultater fra studiene GS-US-366-1216 og GS-US-366-1160 ved uke 48<sup>a</sup> og 96<sup>b</sup>**

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Uke 48		Uke 96		Uke 48		Uke 96	
	ODE (n = 316)	FTC/ RPV/TDF (n = 313) <sup>c</sup>	ODE (n = 316)	FTC/ RPV/TDF (n = 313) <sup>c</sup>	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/TDF (n = 437)	ODE (n = 438)	EFV/ FTC/TDF (n = 437)
<b>Hiv-1 RNA &lt; 50 kopier/ml</b>	94 %	94 %	89 %	88 %	90 %	92 %	85 %	85 %
Behandlings- forskjell	-0,3 % (95 % KI: -4,2 % til 3,7 %)		0,7 % (95 % KI: -4,3 % til 5,8 %)		-2,0 % (95 % KI: -5,9 % til 1,8 %)		0 % (95 % KI: -4,8 % til 4,8 %)	
<b>Hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml<sup>d</sup></b>	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
<b>Ingen virologiske data ved uke 48- eller 96-vinduet</b>	6 %	6 %	10 %	11 %	9 %	7 %	14 %	14 %
Seponert studielegemiddel pga. bivirkninger eller død og siste tilgjengelige hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	2 %	1 %	2 %	3 %	3 %	1 %	4 %	3 %
Seponert studielegemiddel av andre grunner og siste tilgjengelige hiv-1 RNA < 50 kopier/ml <sup>e</sup>	4 %	4 %	8 %	8 %	5 %	5 %	10 %	11 %
Manglende data i løpet av uke 48- vinduet, men tar studielegemiddel	< 1 %	1 %	1 %	0	1 %	1 %	< 1 %	0

ODE = Odefsey

a Uke 48-vinduet var mellom dag 295 og 378 (inklusive).

b Uke 96-vinduet var mellom dag 631 og 714 (inklusive).

c En pasient som ikke fikk FTC/RPV/TDF før screening ble ekskludert fra analysen.

d Inkluderer pasienter som hadde ≥ 50 kopier/ml i uke 48- eller uke 96-vinduet, pasienter som seponerte tidlig pga. mangel på eller tap av effekt, pasienter som seponerte av andre grunner enn mangel på eller tap av effekt, og som på tidspunktet for seponering hadde en virusmengde på ≥ 50 kopier/ml.

e Inkludert pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt; f.eks. tilbaketrukket samtykke, uteblitt fra oppfølging osv.

Ved uke 96 var bytte til Odefsey "non-inferior" i å opprettholde hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, sammenlignet med pasienter som fortsatte med FTC/RPV/TDF eller EFV/FTC/TDF i respektive studier.

I studie GS-US-366-1216 var gjennomsnittsendringen fra baseline i CD4+ celleantall i uke 96 12 celler/mm<sup>3</sup> hos pasienter som skiftet til Odefsey og 16 celler/mm<sup>3</sup> hos de som fortsatte med FTC/RPV/TDF. I studie GS-US-366-1160 var gjennomsnittlig endring fra baseline CD4+ celletall ved uke 96 12 celler/mm<sup>3</sup> hos pasienter som byttet til Odefsey og 6 celler/mm<sup>3</sup> hos de som fortsatte med EFV/FTC/TDF.

#### *Hiv-1-infiserte voksne pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon*

I studien GS-US-292-0112 ble effekten og sikkerheten til E/C/F/TAF FDC-tabletten evaluert i en åpen, klinisk studie av 242 hiv-1-infiserte pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR<sub>CG</sub>: 30-69 ml/min).

Gjennomsnittsalderen var 58 år (24-82 år), og 63 pasienter (26 %) var  $\geq 65$  år. Syttini prosent var menn, 63 % var hvite, 18 % var svarte og 14 % var asiatiske. Trettifem prosent av pasientene var på et behandlingsregime som ikke inneholdt tenofoviridisoprosilfumarat. Ved baseline var median eGFR<sub>CG</sub> 56 ml/min, og 33 % av pasientene hadde en eGFR<sub>CG</sub> fra 30 til 49 ml/min. Gjennomsnittlig CD4+-celletall ved baseline var 664 celler/mm<sup>3</sup> (126-1813).

Ved uke 144 opprettholdt 83,1 % (197/237 pasienter) hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter bytte til E/C/F/TAF FDC-tabletten.

I studie GS-US-292-1825 ble effekten og sikkerheten til E/C/F/TAF evaluert i en enkelarmet, åpen klinisk studie hvor 55 hiv-1-infiserte voksne med terminal nyresykdom (eGFR<sub>CG</sub> < 15 ml/min) i kronisk hemodialyse i minst 6 måneder før de byttet til E/C/F/TAF-tablett. Pasientene var virologisk supprimerte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i minst 6 måneder før bytte.

Gjennomsnittsalderen var 48 år (23-64 år). Syttiseks prosent var menn, 82 % var svarte og 18 % var hvite. Femten prosent av pasientene ble identifisert som latinamerikanere. Gjennomsnittlig CD4+-celletall ved baseline var 545 celler/mm<sup>3</sup> (205-1473). Ved uke 48 opprettholdt 81,8 % (45/55 pasienter) hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter bytte til E/C/F/TAF. Det var ingen klinisk signifikante endringer i fastende lipidlaboratorietester hos pasienter som byttet.

#### *Pasienter med samtidig hiv- og HBV-infeksjon*

I den åpne studien GS-US-292-1249 ble effekten og sikkerheten til E/C/F/TAF evaluert hos voksne pasienter som samtidig var infisert med hiv-1 og kronisk hepatitt B. Sekstini av de 72 pasientene sto på tidligere antiretroviral behandling som inneholdt TDF. Ved begynnelsen av behandlingen med E/C/F/TAF hadde de 72 pasientene vært hiv-supprimert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i minst 6 måneder med eller uten suppressjon av HBV DNA og hadde kompensert leverfunksjon. Gjennomsnittsalder var 50 år (28-67 år), 92 % av pasientene var menn, 69 % var hvite, 18 % var svarte og 10 % var asiatiske. Gjennomsnittlig baseline CD4+-celletall var 636 celler/mm<sup>3</sup> (263-1498). Åttiseks prosent av pasientene (62/72) var HBV-supprimerte (HBV DNA < 29 IE/ml) og 42 % (30/72) var HBeAg-positive ved baseline.

Av pasientene som var HBeAg-positive ved baseline, oppnådde 1/30 (3,3 %) serokonversjon overfor anti-HBe i uke 48. Av pasientene som var HBsAg-positive ved baseline, oppnådde 3/70 (4,3 %) serokonversjon overfor anti-HBs i uke 48.

Ved uke 48 opprettholdt 92 % av pasientene (66/72) hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter bytte til E/C/F/TAF. Gjennomsnittlig endring fra baseline i CD4+-celletall i uke 48 var -2 celler/mm<sup>3</sup>. Nittito prosent (66/72 pasienter) hadde HBV DNA < 29 IE/ml ved bruk av manglende = svikt-analyse ved uke 48. Av de 62 pasientene som var HBV-supprimerte ved baseline, forble 59 supprimerte og 3 hadde manglende data. Av de 10 pasientene som ikke var HBV-supprimerte ved baseline (HBV DNA  $\geq 29$  IE/ml), ble 7 supprimerte, 2 forble detekterbare og 1 hadde manglende data. Det ble oppnådd normalisering av alaninaminotransferase (ALAT) hos 40 % (4/10) av forsøkspersonene med ALAT over øvre normalgrense (ULN) ved baseline.

Det er begrensede kliniske data på bruk av E/C/F/TAF hos pasienter som samtidig er infisert med hiv/HBV og er behandlingsnaive.

#### *Endringer i målinger av beinmineraltetthet*

I studier av behandlingsnaive voksne pasienter ble E/C/F/TAF assosiert med mindre reduksjoner i beinmineraltettheten (BMD) sammenlignet med E/C/F/TDF etter 144 uker med behandling, målt med dobbel-energiabsorpsjonsmetrianalyse (DXA) av hofte (gjennomsnittlig endring: -0,8 % mot -3,4 %,  $p < 0,001$ ) og lumbal kolumna (gjennomsnittlig endring: -0,9 % mot -3,0 %,  $p < 0,001$ ).

Små forbedringer i BMD ble sett ved uke 48 etter å ha byttet til E/C/F/TAF sammenlignet med opprettholdelse av regimet som inneholdt tenofoviridisoproksilfumarat.

I Odefsey-studier hos virologisk suppresserte voksne ble det påvist økning i BMD ved uke 96 etter å ha byttet til Odefsey, sammenlignet med minimale endringer ved opprettholdelse av FTC/RPV/TDF eller EFV/FTC/TDF, i hofta (gjennomsnittlig endring 1,6 % for Odefsey mot -0,6 % for FTC/RPV/TDF,  $p < 0,001$ ; 1,8 % for Odefsey mot -0,6 % for EFV/FTC/TDF,  $p < 0,001$ ) og lumbal kolumna (gjennomsnittlig endring 2,0 % for Odefsey mot -0,3 % for FTC/RPV/TDF,  $p < 0,001$ ; 1,7 % for Odefsey mot 0,1 % for EFV/FTC/TDF;  $p < 0,001$ ).

#### *Endringer i målinger av nyrefunksjon*

I studier av behandlingsnaive voksne pasienter ble E/C/F/TAF assosiert med en lavere innvirkning på parametre for nyresikkerhet (målt etter 144 ukers behandling med  $eGFR_{CG}$  og urinprotein/kreatinin-ratio [UPCR] og etter 96 ukers behandling med urinalbumin/kreatinin-ratio [UACR]), sammenlignet med E/C/F/TDF. I løpet av 144 ukers behandling var det ingen pasienter som seponerte E/C/F/TAF pga. behandlingsrelaterte nyrebivirkninger, sammenlignet med 12 pasienter som seponerte E/C/F/TDF ( $p < 0,001$ ). I studier av virologisk suppresserte voksne pasienter ble det i løpet av 96 ukers behandling påvist minimale endringer eller reduksjoner av albuminuri (UACR) hos pasienter som fikk Odefsey, sammenlignet med økninger fra baseline hos pasienter som fortsatte med FTC/RPV/TDF eller EFV/FTC/TDF. Se også pkt. 4.4.

#### Pediatrik populasjon

##### *Emtricitabin + tenofoviralfenamidregime*

I studie GS-US-292-0106 ble effekt, sikkerhet og farmakokinetikk for E/C/F/TAF FDC-tabletter evaluert i en åpen studie av 50 hiv-1-infiserte, behandlingsnaive ungdommer. Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 15 år (12-17 år), 56 % var kvinner, 12 % var asiatiske og 88 % var svarte. Ved baseline var median hiv-1 RNA i plasma 4,7  $\log_{10}$  kopier/ml, median CD4+-celletall var 456 celler/ $\text{mm}^3$  (95-1110) og median CD4+ % var 23 % (7-45). Totalt hadde 22 % baseline plasma hiv-1 RNA  $> 100\,000$  kopier/ml.

Ved uke 48 oppnådde 92 % (46/50) hiv-1 RNA  $< 50$  kopier/ml, lik responsen i studier av behandlingsnaive hiv-1-infiserte voksne. Ingen resistensutvikling mot E/C/F/TAF ble påvist til og med uke 48.

##### *Rilpivirinholdig regime*

Farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av rilpivirin 25 mg én gang daglig i kombinasjon med et BR valgt av utprøver som inneholdt to NRTIer, ble undersøkt i studien TMC278-C213, en enarmet, åpen fase 2-studie hos antiretroviral-naive hiv-1-infiserte pediatriske pasienter 12 til  $< 18$  år, som veide minst 32 kg. Gjennomsnittlig varighet av eksponeringen for pasienter var 63,5 uker.

Trettiseks pasienter hadde en gjennomsnittlig alder på 14,5 år, og 55,6 % var kvinner, 88,9 % svarte og 11,1 % asiatiske. Median hiv-1 RNA i plasma ved baseline var 4,8  $\log_{10}$  kopier/ml, og median CD4+-celletall ved baseline var 414 celler/ $\text{mm}^3$ . Andelen pasienter med hiv-1 RNA  $< 50$  kopier/ml ved uke 48 (TLOVR) var 72,2 % (26/36). Kombinasjonen av NRTIer som var mest brukt sammen med rilpivirin var FTC/TDF (24 pasienter [66,7 %]).

Andelen respondere var høyere hos pasienter med baseline virusmengde  $\leq 100\,000$  kopier/ml (78,6 %, 22/28) sammenlignet med de som hadde baseline virusmengde  $> 100\,000$  kopier/ml (50,0 %, 4/8). Andelen av virologisk svikt var 22,2 % (8/36).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Odefsey i én eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av hiv-1-infeksjon hos mennesker (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

## Graviditet

Rilpivirin (et av virkestoffene i Odefsey) i kombinasjon med et bakgrunnsregime ble evaluert i studien TMC114HIV3015 hos 19 gravide kvinner under 2. og 3. trimester, samt postpartum.

Farmakokinetiske data viser at total eksponering (AUC) for rilpivirin som del av et antiretroviralt regime var ca. 30 % lavere under graviditet enn postpartum (6-12 uker). Den virologiske responsen ble stort sett opprettholdt gjennom studien: av de 12 pasientene som fullførte studien, var 10 pasienter supprimerte på slutten av studien, og hos de andre 2 pasientene ble det observert økt viral belastning kun postpartum, for minst 1 pasient på grunn av mistenkt suboptimal adherens. Det forekom ingen mor-til-barn-overføring hos noen av de 10 spedbarna født av mødre som fullførte studien og som hiv-status var tilgjengelig for. Rilpivirin ble godt tolerert under graviditet og postpartum. Det var ingen nye sikkerhetsfunn sammenlignet med den kjente sikkerhetsprofilen til rilpivirin hos hiv-1-infiserte voksne (se pkt. 4.4 og 5.2).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Odefsey: Emtricitabin- og tenofoviralfenamideksponeringer var bioekvivalente når man sammenlignet en Odefsey 200/25/25 mg filmdrasjert tablett med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid- (150/150/200/10 mg) kombinasjonstablett med fast dose etter enkeltdoseadministrasjon hos friske forsøkspersoner (n = 82) under ikke-fastende forhold.

Rilpivirineksponeringer var bioekvivalente når man sammenlignet en Odefsey 200/25/25 mg tablett med en rilpivirin (som hydroklorid) filmdrasjert tablett etter enkeltdoseadministrasjon hos friske forsøkspersoner (n = 95) under ikke-fastende forhold.

Emtricitabin absorberes raskt og omfattende etter oral administrering med maksimal plasmakonsentrasjon 1 til 2 timer etter dosen. Etter oral administrering av flere doser med emtricitabin hos 20 hiv-1-infiserte forsøkspersoner var (gjennomsnitt ± SD) arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven over et 24-timers doseringsintervall (AUC)  $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ . Gjennomsnittlig steady-state plasmabunnkonsentrasjon 24 timer etter dosen var lik eller større enn gjennomsnittlig *in vitro* IC<sub>90</sub>-verdi for anti-hiv-1-aktivitet. Den absolutte biotilgjengeligheten til emtricitabin fra 200 mg harde kapsler ble anslått å være 93 %. Den systemiske eksponeringen for emtricitabin var upåvirket når emtricitabin ble administrert sammen med mat.

Etter oral administrasjon oppnås den maksimale plasmakonsentrasjonen av rilpivirin vanligvis innen 4 til 5 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten til rilpivirin er ukjent. Sammenlignet med fastende forhold resulterte administrasjon av Odefsey sammen med mat hos friske voksne forsøkspersoner i økt eksponering for rilpivirin (AUC) med 13-72 %.

Tenofoviralfenamid absorberes raskt etter oral administrering, med maksimal plasmakonsentrasjon 15-45 minutter etter dosen. Sammenlignet med fastende forhold resulterte administrasjon av Odefsey sammen med mat hos friske voksne forsøkspersoner i økt eksponering for tenofoviralfenamid (AUC) med 45-53 %.

Det anbefales at Odefsey tas sammen med mat.

### Distribusjon

*In vitro*-binding av emtricitabin til humane plasmaproteiner var < 4 % og uavhengig av konsentrasjon i området 0,02-200 µg/ml.

*In vitro*-binding av rilpivirin til humane plasmaproteiner er omtrent 99,7 %, hovedsakelig til albumin.

*In vitro*-binding av tenofovir til humane plasmaproteiner var < 0,7 % og uavhengig av konsentrasjon i området 0,01-25 µg/ml. *Ex vivo*-binding av tenofoviralfenamid til humane plasmaproteiner i prøver tatt under kliniske studier, var ca. 80 %.

## Biotransformasjon

Biotransformasjonen av emtricitabin omfatter oksidering av tiolgruppen til 3'-sulfoksiddiastereomerer (omtrent 9 % av dosen) og konjugasjon med glukuronsyre til 2'-O-glukuronid (omtrent 4 % av dosen). Emtricitabin hemmet ikke *in vitro*-legemiddelmetabolisme mediert av noen av de viktigste CYP-isoformene involvert i legemiddelbiotransformasjon hos mennesker. Emtricitabin hemmet heller ikke uridin-5'-difosfoglukuronyltransferase (UGT), enzymet som er ansvarlig for glukuronidering.

*In vitro*-forsøk indikerer at rilpivirinhydroklorid primært gjennomgår oksidativ metabolisme mediert av CYP3A-systemet.

Metabolisme er en viktig eliminasjonsvei for tenofoviralfenamid hos mennesker, og står for > 80 % av en oral dose. *In vitro*-studier har vist at tenofoviralfenamid metaboliseres til tenofovir (hovedmetabolitt) av katepsin A i PBMCEr (inkludert lymfocytter og andre målceller for hiv) og makrofager, og av karboksylesterase-1 i hepatocytter. *In vivo* hydrolyseres tenofoviralfenamid inne i cellene og danner tenofovir (hovedmetabolitt), som fosforyleres til den aktive metabolitten tenofovirdifosfat. I kliniske studier med mennesker førte en 10 mg oral dose av tenofoviralfenamid gitt med emtricitabin, kobicistat og elvitegravir til konsentrasjoner av tenofovirdifosfat > 4 ganger høyere i PBMCEr og > 90 % lavere konsentrasjoner av tenofovir i plasma sammenlignet med en 245 mg oral dose av tenofovirdisoproksil (som fumarat) gitt med emtricitabin, kobicistat og elvitegravir.

*In vitro* metaboliseres ikke tenofoviralfenamid av CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralfenamid metaboliseres minimalt av CYP3A4. Ved samtidig administrering med den moderate CYP3A-induktoren efavirenz ble ikke eksponeringen for tenofoviralfenamid signifikant påvirket. Etter administrering av tenofoviralfenamid viste [<sup>14</sup>C]-radioaktivitet i plasma en tidsavhengig profil med tenofoviralfenamid som den dominerende substansen de første par timene og urinsyre i den resterende perioden.

## Eliminasjon

Emtricitabin utskilles hovedsakelig i nyrene med komplett gjenfinning av dosen i urin (omtrent 86 %) og feces (omtrent 14 %). Tretten prosent av emtricitabindosen ble gjenfunnet i urinen som tre metabolitter. Systemisk clearance av emtricitabin var gjennomsnittlig 307 ml/min. Etter oral administrering er eliminasjonshalveringstiden av emtricitabin omtrent 10 timer.

Den terminale halveringstiden for rilpivirin er omtrent 45 timer. Etter oral administrering av [<sup>14</sup>C]-rilpivirin ble henholdsvis 85 % og 6,1 % av dosen gjenfunnet i feces og urin. I feces sto uendret rilpivirin for i gjennomsnitt 25 % av administrert dose. Kun spormengder av uendret rilpivirin (< 1 % av dosen) ble påvist i urinen.

Utskillelse via nyrene av intakt tenofoviralfenamid er en mindre viktig eliminasjonsvei, med < 1 % av dosen eliminert i urin. Tenofoviralfenamid elimineres hovedsakelig etter metabolisme til tenofovir. Tenofovir elimineres renalt ved både glomerulær filtrering og aktiv tubulær sekresjon.

## Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

### *Alder, kjønn og etnisk tilhørighet*

Ingen klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller på grunn av alder, kjønn eller etnisk tilhørighet er identifisert for emtricitabin, rilpivirin eller tenofoviralfenamid.

### *Pediatrik populasjon*

Farmakokinetikken til rilpivirin hos antiretroviral-naive hiv-1-infiserte pediatriske pasienter på 12 til < 18 år som fikk rilpivirin 25 mg én gang daglig, var sammenlignbar med behandlingsnaive hiv-1-infiserte voksne som fikk rilpivirin 25 mg én gang daglig. Det var ingen effekt av kroppsvekten

på farmakokinetikken til rilpivirin hos pediatriske pasienter i studien C213 (33 til 93 kg), tilsvarende det som ble observert hos voksne. Farmakokinetikken til rilpivirin hos barn < 12 år er under utredning.

Eksposeringen for emtricitabin og tenofoviralfenamid (gitt med elvitegravir + kobicistat) oppnådd hos 24 pediatriske pasienter i alderen 12 til < 18 år, var lik eksposeringen som ble oppnådd hos behandlingsnaive voksne (tabell 6).

**Tabell 6: Farmakokinetikken til emtricitabin og tenofoviralfenamid hos antiretorviral-naive ungdommer og voksne**

	Ungdommer			Voksne		
	Emtricitabin + tenofoviralfenamid			Emtricitabin + tenofoviralfenamid		
	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>b</sup>	TFV <sup>b</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>c</sup>	TFV <sup>c</sup>
AUC <sub>tau</sub> (ng•t/ml)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	2265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	102,4 (38,9) <sup>b</sup>	ikke relevant	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	ikke relevant	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamidfumarat; TFV = tenofovir

Data presenteres som gjennomsnitt (% CV).

a n = 24 ungdommer (GS-US-292-0106); n = 19 voksne (GS-US-292-0102).

b n = 23 ungdommer (GS-US-292-0106, populasjons PK-analyse).

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

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til tenofoviralfenamid eller tenofovir mellom friske forsøkspersoner og pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (beregnet CrCl  $\geq$  15 ml/min og < 30 ml/min) i en fase 1-studie av tenofoviralfenamid. I en separat fase 1-studie av kun emtricitabin var gjennomsnittlig systemisk eksposering for emtricitabin høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (beregnet CrCl < 30 ml/min) (33,7  $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ ) enn hos personer med normal nyrefunksjon (11,8  $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ ). Sikkerheten til emtricitabin + tenofoviralfenamid har ikke blitt fastslått hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (beregnet CrCl  $\geq$  15 ml/min og < 30 ml/min).

Eksposering av emtricitabin og tenofovir hos 12 pasienter med terminal nyresykdom (beregnet CrCl < 15 ml/min) i kronisk hemodialyse som fikk emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombinasjon med elvitegravir + kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose (E/C/F/TAF) i studie GS-US-292-1825 var signifikant høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til tenofoviralfenamid hos pasienter med terminal nyresykdom i kronisk hemodialyse sammenlignet med de med normal nyrefunksjon. Det ble ikke avdekket nye sikkerhetsproblemer hos pasienter med terminal nyresykdom i kronisk hemodialyse som fikk emtricitabin + tenofoviralfenamid gitt sammen med elvitegravir + kobicistat som en kombinasjonstablett med fast dose (se pkt. 4.8).

Det finnes ingen farmakokinetikkdata for emtricitabin eller tenofoviralfenamid hos pasienter med terminal nyresykdom (beregnet CrCl < 15 ml/min) som ikke var i kronisk hemodialyse. Sikkerheten til emtricitabin og tenofoviralfenamid har ikke blitt fastslått hos disse pasientene.

Farmakokinetikken til rilpivirin er ikke undersøkt hos pasienter med nyreinsuffisiens. Eliminering av rilpivirin via nyrene er ubetydelig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom, kan plasmakonsentrasjonen være økt på grunn av endring i legemiddelabsorpsjon, distribusjon og/eller metabolisme som følge av nedsatt nyrefunksjon. Etersom rilpivirin er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det usannsynlig at det vil fjernes i større grad med hemodialyse eller peritoneal dialyse (se pkt. 4.9).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Farmakokinetikken til emtricitabin er ikke studert hos pasienter med varierende grad av nedsatt leverfunksjon. Emtricitabin blir imidlertid ikke signifikant metabolisert av leverenzymmer, så en innvirkning av nedsatt leverfunksjon bør være begrenset.

Rilpivirinhydroklorid metaboliseres og elimineres hovedsakelig i leveren. I en studie som sammenlignet 8 pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) med 8 matchede kontroller, og 8 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) med 8 matchede kontroller, var eksponeringen for rilpivirin ved gjentatt dosering 47 % høyere hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon, og 5 % høyere hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Det kan imidlertid ikke utelukkes at eksponeringen for farmakologisk aktivt, ubundet rilpivirin økes signifikant ved moderat nedsatt funksjon. Rilpivirin har ikke vært studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2).

Klinisk relevante endringer i farmakokinetikken til tenofoviralfenamid eller dets metabolitt tenofovir, ble ikke observert hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Samlet plasmakonsentrasjon av tenofoviralfenamid og tenofovir var lavere hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon enn hos forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Korrigert for proteinbinding er plasmakonsentrasjonene av ubundet (fritt) tenofoviralfenamid ved alvorlig nedsatt og normal leverfunksjon de samme.

#### *Samtidig hepatitt B- og/eller C-virusinfeksjon*

Farmakokinetikken til emtricitabin og tenofoviralfenamid er ikke fullstendig evaluert hos pasienter som samtidig er infisert med hepatitt B og/eller hepatitt C.

#### *Graviditet og postpartum*

Etter inntak av rilpivirin 25 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, var total eksponering for rilpivirin lavere under graviditet (likt i 2. og 3. trimester) enn postpartum. Nedgangen i den ubundne delen av rilpivirineksponering (dvs. aktiv) under graviditet sammenlignet med postpartum var mindre uttalt enn for total eksponering for rilpivirin.

Hos kvinner som fikk rilpivirin 25 mg én gang daglig under 2. trimester av graviditeten var gjennomsnittlige intraindividuelle verdier for total rilpivirin  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  og  $C_{min}$  henholdsvis 21%, 29 % og 35 % lavere enn postpartum, og under 3. trimester av graviditeten var verdiene for  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  og  $C_{min}$  henholdsvis 20 %, 31 % og 42 % lavere enn postpartum.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data for emtricitabin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Prekliniske data for rilpivirinhydroklorid indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, legemiddelomsetning, gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Levertoksisitet forbundet med induksjon av leverenzymmer ble observert hos gnagere. Hos hunder ble kolestaselignende effekter registrert.

Karsinogenisitetstudier med rilpivirin hos mus og rotter viste tumorigent potensial spesifikt for disse artene, men anses som uten betydning for mennesker.

Prekliniske studier av tenofoviralfenamid hos rotter og hunder viste at bein og nyrer var de primære målorganene for toksisitet. Beintoksisitet ble sett som redusert beinmineralitet hos rotter og hunder ved tenofovireksponeringer minst fire ganger høyere enn det som var forventet etter administrering av Odefsey. En minimal infiltrering av histiocyter var til stede i øyet hos hunder ved eksponering for tenofoviralfenamid og tenofovir henholdsvis ca. 4 og 17 ganger høyere enn det som var forventet etter administrering av Odefsey.

Tenofoviralfenamid var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksiske analyser.

Ettersom det var en lavere tenofovireksponering hos rotter og mus etter administrering av tenofoviralfenamid sammenlignet med tenofovirdisoproksilfumarat, ble det utført studier av karsinogenitet og en peri-postnatal studie hos rotter kun med tenofovirdisoproksilfumarat. Ingen

spesiell fare for mennesker ble funnet i konvensjonelle studier av karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Studier av reproduksjonstoksisitet hos rotter og kaniner viste ingen effekt på parings-, fertilitets-, drektighets- eller fosterparametere. Tenofoviridisoproksilfumarat reduserte imidlertid overlevelsesindeksen og vekten til avkom i en peri-postnatal toksisitetstudie ved doser som var maternalt toksiske.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium  
Laktose (som monohydrat)  
Magnesiumstearat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Polysorbat 20  
Povidon

#### Filmdrasjering

Makrogol  
Polyvinylalkohol  
Talkum  
Titandioksid (E171)  
Jernoksid, svart (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret, gjenget kork av polypropylen, foret med en induksjonsaktivert aluminiumsfolie, som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter. Hver boks inneholder tørkemiddel av silikagel og polyestervatt.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartong som inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og kartong som inneholder 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21 juni 2016  
Dato for siste fornyelse: 14 januar 2021

**10. OPPDATERINGSDATO**

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN N**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**  
**MERKING PÅ BOKS OG ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg emtricitabin, rilpivirinhydroklorid tilsvarende 25 mg rilpivirin og tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 25 mg tenofoviralfenamid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose (som monohydrat), se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter

90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. **Hold boksen tett lukket.**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1112/001 30 filmdrasjerte tablettar  
EU/1/16/1112/002 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tablettar

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Odefsey [Kun på ytre emballasje]

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. [Kun på ytre emballasje]

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}  
[Kun på ytre emballasje]

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Odefsey er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Odefsey
3. Hvordan du bruker Odefsey
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Odefsey
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Odefsey er og hva det brukes mot

Odefsey er en antiviral medisin som brukes til å behandle infeksjon med **humant immunsviktvirus (hiv)**. Det er en enkelt tablett som inneholder en kombinasjon av tre virkestoffer: **emtricitabin**, **rilpivirin** og **tenofoviralfenamid**. Hvert av disse virkestoffene virker ved å hemme et enzym kalt “revers transkriptase”, som er nødvendig for at hiv-1-viruset skal kunne formere seg.

Odefsey reduserer mengden av hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for utvikling av sykdommer forbundet med hiv-infeksjon.

Odefsey brukes av voksne og ungdom som er 12 år eller eldre, og som veier minst 35 kg.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Odefsey

**Bruk ikke Odefsey**

- **Dersom du er allergisk overfor emtricitabin, rilpivirin, tenofoviralfenamid** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **Dersom du tar noen av disse legemidlene:**
  - **karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital og fenytoin** (brukes til å behandle epilepsi og forebygge krampeanfallet)
  - **rifabutin, rifampicin og rifapentin** (brukes til behandling av visse bakterielle infeksjoner, f.eks. tuberkulose)
  - **omeprazol, dekslansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol og esomeprazol** (brukes til å forebygge og behandle magesår, halsbrann og sure oppstøt)
  - **deksametason** (et kortikosteroidlegemiddel som brukes til å behandle betennelse og undertrykke immunsystemet) når det tas gjennom munnen eller injiseres (unntatt som en enkelt-dosebehandling)
  - **produkter som inneholder johannesurt** (*Hypericum perforatum*) (et urtemiddel som brukes mot depresjon og angst)

→ Dersom noe av dette gjelder deg, skal du ikke ta Odefsey, og snakke deg med legen din omgående.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Du må følges opp av legen din mens du tar Odefsey.

Dette legemidlet er ikke en kur mot hiv-infeksjon. Mens du tar Odefsey, kan du fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med hiv-infeksjon.

### Snakk med lege før du bruker Odefsey:

- **Dersom du har leverproblemer eller tidligere har hatt leversykdommer, inkludert hepatitt.** Pasienter med leversykdommer, inkludert kronisk hepatitt B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har høyere risiko for alvorlige og potensielt dødelige leverkomplikasjoner. Hvis du har en hepatitt B-infeksjon, vil legen din vurdere nøye hvilket behandlingsregime som er det beste for deg.
- **Hvis du har hepatitt B-infeksjon,** kan leverproblemene bli verre etter at du slutter å ta Odefsey. Det er viktig at du ikke slutter å ta Odefsey uten å snakke med legen din; se avsnitt 3, *Ikke avbryt behandling med Odefsey.*
- Hvis du tar legemidler som kan forårsake en livstruende uregelmessig hjerterytme (*torsades de pointes*).
- **Dersom du har hatt nyresykdom, eller hvis prøver har vist problemer med nyrene.** Før du starter behandlingen og under behandlingen med Odefsey, kan legen bestille blodprøver for å overvåke funksjonen til nyrene dine.

### Mens du bruker Odefsey

Når du begynner å bruke Odefsey, må du se etter:

- **tegn på betennelse eller infeksjon**
- **leddsmerter, stive ledd eller skjelettproblemer**

→ Dersom du legger merke til noen av disse symptomene, må du snakke med legen din omgående. Se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*, for mer informasjon.

Det er en mulighet for at du kan oppleve nyreproblemer når du tar Odefsey i lengre tid (se *Advarsler og forsiktighetsregler*).

### Barn og ungdom

**Ikke gi dette legemidlet til barn som er 11 år eller yngre, eller som veier mindre enn 35 kg.** Bruk av Odefsey hos barn som er 11 år eller yngre, er ennå ikke studert.

### Andre legemidler og Odefsey

**Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.** Odefsey kan innvirke på andre legemidler. Som en følge av dette kan mengden av Odefsey eller andre legemidler i blodet ditt påvirkes. Dette kan hindre medisinene dine fra å virke skikkelig, eller kan gjøre bivirkninger verre. I noen tilfeller kan det være nødvendig at legen justerer dosen din eller kontrollerer blodnivåene dine.

## Legemidler som aldri skal brukes sammen med Odefsey:

- **karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital og fenytoin** (brukes til å behandle epilepsi og forebygge krampeanfoll)
- **rifabutin, rifampicin og rifapentin** (brukes til behandling av visse bakterielle infeksjoner, f.eks. tuberkulose)
- **omeprazol, dekslansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol og esomeprazol** (brukes til å forebygge og behandle magesår, halsbrann og sure oppstøt)
- **deksametason** (et kortikosteroidlegemiddel som brukes til å behandle betennelse og undertrykke immunsystemet) når det tas gjennom munnen eller injiseres (unntatt som en enkeltdosebehandling)
- **produkter som inneholder johannesurt** (*Hypericum perforatum*) (et urtemiddel som brukes mot depresjon og angst)

→ Hvis du tar noen av disse legemidlene, **skal du ikke ta Odefsey, og snakke med legen din omgående.**

## Andre typer legemidler:

Snakk med legen din hvis du bruker:

- **Legemidler som brukes til behandling av hiv**
- **Legemidler som inneholder:**
  - tenofoviralfenamid
  - tenofovirdisoproksil
  - lamivudin
  - adefovirdipivoksil
- **Antibiotika som brukes til å behandle bakterielle infeksjoner**, som inneholder:
  - klaritromycin
  - erytromycinDisse legemidlene kan øke mengden av rilpivirin og tenofoviralfenamid (komponenter i Odefsey) i blodet ditt. Legen din vil gi deg et annet legemiddel.
- **Soppdrepende legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner:**
  - ketokonazol
  - flukonazol
  - itrakonazol
  - posakonazol
  - vorikonazolDisse legemidlene kan øke mengden av rilpivirin og tenofoviralfenamid (komponenter i Odefsey) i blodet ditt. Legen din vil gi deg et annet legemiddel.
- **Legemidler mot magesår, halsbrann eller sure oppstøt** som:
  - **syrenøytraliserende midler** (aluminium-/magnesiumhydroksyd eller kalsiumkarbonat)
  - **H<sub>2</sub>-antagonister** (famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin)Disse legemidlene kan redusere mengden av rilpivirin (en komponent i Odefsey) i blodet ditt. Hvis du tar et av disse legemidlene, vil legen din enten gi deg et annet legemiddel eller anbefale hvordan og når du skal ta dette legemidlet:

- **Hvis du tar et syrenøytraliserende middel**, ta det minst 2 timer før eller minst 4 timer etter Odefsey.
  - **Hvis du tar en H<sub>2</sub>-antagonist**, ta den minst 12 timer før eller minst 4 timer etter Odefsey. H<sub>2</sub>-antagonister kan bare tas én gang om dagen hvis du tar Odefsey. H<sub>2</sub>-antagonister bør ikke tas to ganger om dagen. Snakk med legen din om et alternativt regime (se *Hvordan du bruker Odefsey*).
  - **Ciklosporin**, et legemiddel som brukes til å redusere styrken på kroppens immunsystem: Dette legemidlet kan øke mengden av rilpivirin og tenofovirafenamid (komponenter i Odefsey) i blodet ditt. Legen din vil gi deg et annet legemiddel.
  - **Metadon**, et legemiddel som brukes til behandling av opiatavhengighet, siden legen din kanskje må endre metadondosen.
  - **Dabigatraneteksilat**, et legemiddel som brukes til behandling av hjerteproblemer, siden legen din kanskje må overvåke nivåene av dette legemidlet i blodet ditt.
- **Snakk med legen din hvis du tar noen av disse legemidlene.** Ikke avslutt behandlingen uten først å kontakte legen din.

### Graviditet og amming

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- **Bruk sikker prevensjon** mens du bruker Odefsey.

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin når du er gravid.

Hvis du har tatt Odefsey i løpet av svangerskapet, kan legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske tester for å overvåke utviklingen av barnet ditt. Hos barn av mødre som brukte nukleosid revers transkriptasehemmere (NRTIer) under svangerskapet, veide nytten ved beskyttelse mot hiv opp for risikoen for bivirkninger.

**Du må ikke amme under behandling med Odefsey.** Dette skyldes at noe av virkestoffet i dette legemidlet utskilles i morsmelk hos mennesker.

Kvinner som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du **snakke med legen så snart som mulig.**

### Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør eller bruk maskiner hvis du føler deg sliten, trøtt eller svimmel etter å ha tatt legemidlet.

### Odefsey inneholder laktose og natrium

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

→ Dersom noe av dette gjelder deg, **må du snakke med lege før du tar Odefsey.**

### 3. Hvordan du bruker Odefsey

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### Den anbefalte dosen er:

**Voksne:** én tablett hver dag med mat

**Ungdom fra 12 år og oppover, som veier minst 35 kg:** én tablett hver dag med mat

Det er viktig å ta Odefsey med mat for å få riktig mengde av virkestoff i kroppen. En næringsdrikk alene kan ikke erstatte mat.

På grunn av den bitre smaken, anbefales det ikke at tablettene tygges, knuses eller deles.

**Hvis du tar et syrenøytraliserende middel** slik som aluminium-/magnesiumhydroksid eller kalsiumkarbonat, ta det minst 2 timer før eller minst 4 timer etter Odefsey.

**Hvis du tar en H<sub>2</sub>-antagonist** slik som famotidin, cimetidin, nizatidin eller ranitidin, ta den minst 12 timer før eller minst 4 timer etter Odefsey. H<sub>2</sub>-antagonister kan bare tas én gang om dagen hvis du tar Odefsey. H<sub>2</sub>-antagonister bør ikke tas to ganger om dagen. Snakk med legen din om et alternativt regime.

**Hvis du går til dialyse**, tar du den daglige Odefsey-dosen etter fullført dialyse.

#### Dersom du tar for mye av Odefsey

Dersom du ved et uhell tar mer enn den anbefalte dosen med Odefsey, kan du ha økt risiko for å få mulige bivirkninger av dette legemidlet (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*).

Kontakt legen din eller nærmeste legevakt umiddelbart for råd. Ta vare på eller ta med deg boksen med tablettene, slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

#### Dersom du har glemt å ta Odefsey

Det er viktig at du ikke går glipp av noen doser med Odefsey.

Om du går glipp av en dose:

- **Dersom du oppdager det innen 12 timer** etter tidspunktet du vanligvis tar Odefsey, må du ta tablettene så raskt som mulig. Ta alltid tablettene sammen med mat. Ta så neste dose som vanlig.
- **Dersom du oppdager det mer enn 12 timer** etter tidspunktet du vanligvis tar Odefsey, må du ikke ta den glemte dosen. Vent, og ta så neste dose til vanlig tid sammen med mat.

**Hvis du kaster opp innen 4 timer etter at du har tatt Odefsey**, tar du en ny tablett sammen med mat. **Hvis du kaster opp mer enn 4 timer etter å ha tatt Odefsey**, trenger du ikke å ta en ny tablett før din neste regelmessige planlagte dose.

#### Ikke avbryt behandling med Odefsey

**Ikke avbryt behandling med Odefsey uten å snakke med legen din.** Avbrutt behandling med Odefsey kan virke sterkt inn på din effekt av senere behandling. Hvis behandlingen med Odefsey avbrytes, uansett grunn, må du snakke med lege før du begynner å ta Odefsey-tabletter igjen.

**Når lageret ditt av Odefsey begynner å bli lite**, må du skaffe mer fra lege eller apotek. Dette er svært viktig fordi virusmengden kan begynne å øke hvis man avbryter behandlingen, selv i kort tid. Sykdommen kan da bli vanskeligere å behandle.

**Hvis du har både hiv-infeksjon og hepatitt B**, er det spesielt viktig at du ikke avslutter Odefsey-behandlingen uten først å ha diskutert dette med legen din. Det kan være nødvendig med regelmessige blodprøver i flere måneder etter avsluttet behandling. Hos enkelte pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose er det ikke anbefalt å avslutte behandlingen ettersom dette kan føre til en forverring av hepatitt, som kan være livstruende.

→ **Snakk med legen din omgående** om nye eller uvanlige symptomer du legger merke til etter avsluttet behandling, spesielt med hensyn til symptomer som normalt er forbundet med din hepatitt B-infeksjon.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

##### **Mulige bivirkninger: informer lege omgående**

- **Alle tegn på betennelse eller infeksjon.** Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon (AIDS) og tidligere opportunistiske infeksjoner (infeksjoner som forekommer hos personer med et svakt immunsystem) kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at hiv-behandling er påbegynt. Man tror at disse symptomene skyldes en forbedring av kroppens immunrespons, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært til stede uten klare symptomer.
- **Autoimmune forstyrrelser**, når immunsystemet angriper friskt kroppsvev, kan også forekomme etter at du begynner å ta legemidler mot hiv-infeksjon. Autoimmune forstyrrelser kan forekomme flere måneder etter at behandlingen har startet. Vær oppmerksom på symptomer på infeksjon eller andre symptomer som:
  - muskelsvakhet
  - svakhet som begynner i hender og føtter og som deretter sprer seg mot overkroppen
  - hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet.

→ **Dersom du legger merke til disse eller andre symptomer på betennelse eller infeksjon, kontakt legen din umiddelbart.**

##### **Svært vanlige bivirkninger:**

*(kan ramme flere enn 1 av 10 personer)*

- søvnløshet (*insomnia*)
- hodepine
- svimmelhet
- kvalme

*Tester kan også vise:*

- økte nivåer av kolesterol og/eller pankreatisk amylase (et fordøyelsesenzym) i blodet
- økte nivåer av leverenzymmer i blodet

##### **Vanlige bivirkninger**

*(kan ramme opptil 1 av 10 personer)*

- redusert appetitt
- depresjon
- unormale drømmer
- søvnforstyrrelser
- nedstemthet

- søvnighet (*somnolens*)
- tretthet
- magesmerter eller ubehag
- oppkast
- oppblåsthet
- munntørhet
- tarmgass (*flatulens*)
- diaré
- hudutslett

Tester kan også vise:

- lavt antall hvite blodlegemer (reduisert antall hvite blodlegemer kan gjøre deg mer utsatt for infeksjoner)
- lavt antall blodplater (en type blodceller involvert i koagulering av blod)
- reduksjon av hemoglobin i blodet
- høyere nivå av fettsyrer (*triglyserider*), bilirubin eller lipase i blodet

### Mindre vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- tegn eller symptomer på betennelse eller infeksjon
- lavt antall røde blodlegemer (*anemi*)
- alvorlige hudreaksjoner, inkludert utslett ledsaget av feber, hevelse og leverproblemer
- fordøyelsesbesvær som fører til ubehag etter måltider
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals (*angioødem*)
- kløe (*pruritus*)
- elveblest (*urtikaria*)
- leddsmerter (*artralg*)

→ Snakk med lege dersom noen av bivirkningene blir alvorlige.

### Andre bivirkninger som kan observeres under hiv-behandling

Hyppigheten av følgende bivirkninger er ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

- **Skjelettproblemer.** Noen pasienter som tar antiretrovirale kombinasjonslegemidler som Odefsey, kan utvikle en bensykdom kalt *osteonekrose* (benvevet dør som en følge av manglende blodforsyning til skjelettet). Bruk av denne typen legemiddel over lang tid, bruk av kortikosteroider, inntak av alkohol, et svært svakt immunsystem og overvekt kan være noen av risikofaktorene for å utvikle denne sykdommen. Tegn på osteonekrose er:
  - stive ledd
  - leddsmerter (spesielt i hofter, knær og skuldre)
  - bevegelsesbesvær

→ Dersom du merker noen av disse symptomene, må du informere legen din.

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning i nivået av lipider (fett) og glukose i blodet. Dette er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Odefsey

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen etter {EXP}. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Odefsey

**Virkestoffer** er emtricitabin, rilpivirin og tenofoviralfenamid. Hver Odefsey-tablett inneholder 200 mg emtricitabin, rilpivirinhydroklorid tilsvarende 25 mg rilpivirin og tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 25 mg tenofoviralfenamid.

### Andre innholdsstoffer er

#### *Tablettkjerne:*

Krysskarmellosenatrium, laktose (som monohydrat), magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose, polysorbat 20, povidon.

#### *Filmdrasjering:*

Makrogol, polyvinylalkohol, talkum, titandioksid, makrogol 3350, talkum, svart jernoksid (E172).

### Hvordan Odefsey ser ut og innholdet i pakningen

Odefsey er en grå, kapselformet, filmdrasjert tablett som på den ene siden er stemplet med merket "GSI", og på den andre siden har tallet "255". Odefsey leveres i bokser med 30 tabletter, og i pakninger som består av 3 bokser, hver med 30 tabletter. Hver boks inneholder tørkemiddel av silikagel som skal oppbevares i boksen for å beskytte tablettene. Tørkemidlet av silikagel er oppbevart i en egen pose eller beholder og skal ikke svelges.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

### Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).