VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtrícítabíni, rilpivirín hýdróklóríði sem jafngildir 25 mg af rilpiviríni og tenófóvír alafenamíð fúmarat sem jafngildir 25 mg af tenófóvír alafenamíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 180,3 mg laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Grá, hylkislaga, filmuhúðuð tafla, 15 mm x 7 mm að stærð, þrykkt með „GSI“ á annarri hliðinni og „255“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Odefsey er ætlað til meðferðar fullorðinna og unglinga (12 ára og eldri með líkamsþyngd sem nemur minnst 35 kg) sem sýktir eru af alnæmisveiru 1 (HIV-1) án þekktra stökkbreytinga sem tengjast ónæmi fyrir flokki bakritahemla sem ekki eru núkleósíðar (NNRTI), tenófóvír eða emtrícítabín og með veirumagn ≤100,000 HIV-1 RNA eintök/ml (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu í meðferð HIV-sýkinga.

Skammtar

Ein tafla sem taka skal einu sinni á dag með mat (sjá kafla 5.2).

Ef sjúklingurinn tekur ekki skammt af Odefsey en innan við 12 klst. hafa liðið frá þeim tíma þegar skammturinn er venjulega tekinn, skal sjúklingurinn taka Odefsey með mat eins fljótt og auðið er og halda áfram eðlilegri skammtaáætlun. Ef meira en 12 klst. hafa liðið síðan sjúklingur átti að taka skammtinn af Odefsey, skal sjúklingur ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram venjulegri skammtaáætlun.

Ef sjúklingurinn kastar upp innan 4 klst. eftir töku Odefsey, skal taka aðra töflu með mat. Ef sjúklingur kastar upp meira en 4 klst. frá þeim tíma þegar Odefsey skammturinn er tekinn þarf hann ekki að taka annan skammt af Odefsey fyrr en kemur að næsta venjulega skammti.

Aldraðir
Ekki þarf að aðlaga skammta af Odefsey fyrir aldraða sjúklinga (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammta af Odefsey fyrir fullorðna eða unglinga (sem eru a.m.k. 12 ára og með líkamsþyngd sem nemur a.m.k. 35 kg) með áætlaða kreatínínúthreinsun ≥30 ml/mín. Hætta skal meðferð með Odefsey hjá sjúklingum þar sem áætluð kreatínínúthreinsun fer niður fyrir 30 ml/mín. meðan á meðferð stendur (sjá kafla 5.2).

Ekki þarf að aðlaga skammta af Odefsey fyrir fullorðna með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.) sem eru í langvarandi blóðskilun, hins vegar skal almennt forðast notkun Odefsey hjá þessum sjúklingum en það má nota hjá þessum sjúklingum ef hugsanlegur ávinningur er talinn vega þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4 og 5.2). Á blóðskilunardögunum skal gefa Odefsey eftir að blóðskilun er lokið.

Forðast skal notkun Odefsey hjá sjúklingum með áætlaða kreatínínúthreinsun ≥ 15 ml/mín. og < 30 ml/mín., eða < 15 ml/mín. hjá þeim sem ekki eru í langvarandi blóðskilun, þar sem öryggi Odefsey hefur ekki verið staðfest hjá þessum hópum.

Engin gögn liggja fyrir til að ráðleggja skammta fyrir börn yngri en 18 ára með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Skert lifrarstarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammta af Odefsey fyrir sjúklinga með vægt (Child Pugh stig A) eða miðlungs skerta (Child Pugh stig B) lifrarstarfsemi. Nota skal Odefsey með varúð hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Odefsey hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh stig C); því er ekki mælt með notkun Odefsey fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn
Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Odefsey hjá börnum sem eru yngri en 12 ára eða vega <35 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Odefsey er til inntöku einu sinni á dag, með mat (sjá kafla 5.2). Ráðlagt er að tyggja ekki, mylja eða brjóta filmuhúðuðu töfluna vegna beisks bragðs.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má gefa Odefsey samtímis lyfjum sem geta valdið umtalsverðri lækkun á plasmaþéttni rilpiviríns (vegna örvunar cýtókróm P450 [CYP]3A ensíms eða hækkunar pH-gildis í maga), sem getur dregið úr meðferðaráhrifum Odefsey (sjá kafla 4.5), þ.m.t.:

- karbamazepín, oxkarbazepín, fenóbarbítal, fenýtoín
- rifabútín, rifampicín, rifapentín
- ómeprazól, esómeprazól, dexlansóprazól, lansóprazól, pantóprazól, rabeprazól
- dexametasón (skammtar til inntöku og í æð), nema sem meðferð með stökum skammti
- Jóhannesarjurt *(Hypericum perforatum)*

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Veirufræðilegur brestur og þróun ónæmis

Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir til að réttlæta notkun hjá sjúklingum með fyrri NNRTI brest. Ónæmisprófanir og/eða saga um ónæmi skulu segja til um notkun Odefsey (sjá kafla 5.1).

Í samantekinni greiningu á verkun úr báðum 3. stigs klínísku lyfjarannsóknunum hjá fullorðnum (C209 [ECHO] og C215 [THRIVE]) á 96 vikna tímabili, voru sjúklingar sem fengu meðferð með emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat + rilpivirín með >100,000 HIV-1 RNA eintök/ml veirumagn við grunnlínu í meiri hættu að fá veirufræðilegan brest (17,6% með rilpivirín *á móti* 7,6% með efavírenz) samanborið við sjúklinga með ≤100,000 HIV-1 RNA eintök/ml veirumagn við grunnlínu (5,9% með rilpivirín *á móti* 2,4% með efavírenz). Tíðni veirufræðilegs brests hjá sjúklingum sem fengu meðferð með emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat + rilpivirín í viku 48 og viku 96 var 9,5% og 11,5% í þessari röð, og 4,2% og 5,1% í emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat + efavírenz meðferðararminum. Munurinn á tíðni nýs veirufræðilegs brests frá viku 48 til viku 96 á milli rilpivirín og efavírenz meðferðarmanna var ekki tölfræðilega marktækur. Sjúklingar með >100,000 HIV-1 RNA eintök/ml veirumagn við grunnlínu sem fengu veirufræðilegan brest voru með hærri tíðni ónæmis fyrir NNRTI flokknum sem kom fram í meðferðinni. Fleiri sjúklingar sem fengu veirufræðilegan brest með rilpivirín en þeir sem fengu veirufræðilegan brest með efavírenz þróuðu ónæmi tengt lamívúdín/emtrícítabíni (sjá kafla 5.1).

Niðurstöður rannsóknar C213 hjá unglingum (12 ára til yngri en 18 ára) voru almennt samhljóða þessum gögnum (sjá nánar kafla 5.1).

Aðeins skal veita þeim unglingum sem taldir eru líklegir til að fylgja vel meðferð gegn retróveirum meðferð með rilpivirín, þar sem það getur valdið þróun ónæmis og að ekki verði hægt að beita öðrum meðferðum í framtíðinni ef meðferðinni er ekki fylgt nægilega vel.

Hjarta- og æðakerfi

Í skömmtum sem eru stærri en meðferðarskammtar (75 mg einu sinni á dag og 300 mg einu sinni á dag), hefur rilpivirín verið tengt lengingu QTc bils í hjartalínuriti (sjá kafla 4.5 og 4.9). Við ráðlagða skammta með 25 mg einu sinni á dag hefur rilpivirín ekki verið tengt klínískt marktækum áhrifum á QTc. Gæta skal varúðar við notkun Odefsey þegar það er gefið samtímis lyfjum sem vitað er að geta valdið margbreytilegum sleglahraðtakti (Torsade de Pointes).

Sjúklingar með HIV sem samhliða eru sýktir af lifrarbólgu B eða C veiru

Sjúklingar með langvinna lifrarbólgu B eða C sem eru á meðferð gegn retróveirum eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar, og hugsanlega banvænar, aukaverkanir á lifur.

Öryggi og verkun Odefsey hafa ekki verið staðfest hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV-1 og lifrarbólguveiru C (HCV).

Tenófóvír alafenamíð er virkt gegn lifrarbólguveiru B (HBV). Þegar Odefsey meðferð er hætt hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og HBV getur slíkt tengst alvarlegri og bráðri versnun lifrarbólgu. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og lifrarbólgu B veiru sem hætta notkun Odefsey, bæði með klínísku eftirliti og rannsóknum, í að minnsta kosti nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur.

Lifrarsjúkdómar

Öryggi og verkun Odefsey hjá sjúklingum með umtalsverða undirliggjandi kvilla í lifur hafa ekki verið staðfest.

Hjá sjúklingum sem fyrir hafa starfstruflun í lifur, þ.m.t. langvinna, virka lifrarbólgu, er aukin tíðni afbrigðilegrar lifrarstarfsemi við samsetta meðferð gegn retróveirum (CART, combination antiretroviral therapy) og hafa skal eftirlit með þeim í samræmi við hefðbundna starfshætti. Ef vísbendingar eru um versnun lifrarsjúkdómsins hjá slíkum sjúklingum verður að íhuga að rjúfa eða hætta meðferð.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við meðferð gegn retróveirum. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að neina ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Truflun á starfsemi hvatbera eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleós(t)íðhliðstæður geta haft mismikil áhrif á starfsemi hvatbera, þau eru mest með notkun stavúdín, didanósín og zidovúdín. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV-neikvæðum ungbörnum sem voru útsett fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu. Það hefur aðallega tengst meðferðaráætlunum sem innihalda zídóvúdín. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þær hafa gjarnan verið tímabundnar. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Hafa skal þessar niðurstöður í huga vegna barns, sem var útsett fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum uppruna, einkum er varða taugakerfið. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á þær ráðleggingar sem nú eru gefnar hér á landi um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART, getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að CART er hafin. Dæmin sem um ræðir eru meðal annars sjónubólga vegna cýtómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýkóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsónæmisraskanir (svo sem Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrarbólgu) þegar um ónæmisendurvirkjun er að ræða. Hins vegar er tíminn þegar vart verður við sjúkdóm breytilegur og slík tilvik geta átt sér stað mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin.

Tækifærissýkingar

Sjúklingar sem fá Odefsey geta haldið áfram að fá tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV-sýkingar og því ættu þeir að vera stöðugt undir nánu eftirliti lækna sem reynslu hafa af meðferð sjúklinga með HIV-tengda sjúkdóma.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökin sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, alvarleg ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa fengið CART í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknisaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Eiturverkanir á nýru

Tilkynnt hefur verið um tilvik skertrar nýrnastarfsemi eftir markaðssetningu lyfja sem innihalda tenófóvír alafenamíð, meðal annars bráða nýrnabilun og aðlægan píplukvilla. Ekki er hægt að útiloka mögulega hættu á eiturverkunum á nýru vegna langvarandi útsetningar fyrir tenófóvíri í litlum skömmtum við skömmtun tenófóvír alafenamíðs (sjá kafla 5.3).

Mælt er með mati á nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum fyrir eða við upphaf meðferðar með Odefsey og eftirliti með henni meðan á meðferð stendur hjá öllum sjúklingum eins og við á klínískt. Íhuga skal að hætta meðferð með Odefsey hjá sjúklingum sem fá klínískt marktæka skerðingu á nýrnastarfsemi eða vísbendingar um aðlægan píplukvilla.

Sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í langvarandi blóðskilun

Almennt skal forðast notkun Odefsey hjá fullorðnum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætlaða kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.) sem eru í langvarandi blóðskilun en það má nota ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2). Í rannsókn á emtrícítabíni + tenófóvír alafenamíði samhliða elvitegravíri + kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti (E/C/F/TAF) sem gefið var HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín) sem voru í langvarandi blóðskilun hélst verkunin í 48 vikur en útsetning fyrir emtrícítabíni var marktækt hærri en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Þrátt fyrir að engin ný öryggisvandamál hafi komið fram eru áhrifin af aukinni útsetningu emtrícítabíns enn óljós (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Meðganga

Lægri útsetning fyrir rilpivíríni kom fram þegar rilpivírín 25 mg var tekið einu sinni á dag á meðgöngu. Í 3. stigs rannsóknunum (C209 og C215) hefur lægri útsetning fyrir rilpivíríni, svipuð þeirri sem komið hefur fram á meðgöngu, verið tengd aukinni hættu á veirufræðilegum meðferðarbresti og því skal fylgjast náið með veirumagni í blóði (sjá kafla 4.6, 5.1 og 5.2). Að öðrum kosti mætti íhuga að skipta yfir í aðra andretróveirumeðferð.

Samhliða gjöf með öðrum lyfjum

Sum lyf skal ekki gefa samhliða Odefsey (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Ekki má gefa Odefsey samhliða öðrum lyfjum gegn retróveirum (sjá kafla 4.5).

Ekki má gefa Odefsey samtímis öðrum lyfjum sem innihalda tenófóvír alafenamíð, lamivúdín, tenófóvír tvísóproxíl eða adefóvír tvípivoxíl (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Odefsey inniheldur laktósa einhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Odefsey er ætlað til notkunar sem heildstæð meðferðaráætlun gegn HIV-1 sýkingu og á ekki að gefa samtímis öðrum lyfjum gegn retróveirum. Þess vegna eru engar upplýsingar veittar um milliverkanir við önnur lyf gegn retróveirum. Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Emtrícítabín

In vitro rannsóknir og klínískar lyfjahvarfarannsóknir á lyfjamilliverkunum hafa sýnt að litlar líkur eru á CYP-miðluðum milliverkunum milli emtrícítabíns og annarra lyfja. Samhliða lyfjagjöf emtrícítabíns með lyfjum sem eru skilin út með virkri pípluseytingu kann að auka styrk emtrícítabíns og/eða lyfsins sem gefið er samhliða. Lyf sem draga úr nýrnastarfsemi kunna að auka styrk emtrícítabíns.

Rilpivirín

Rilpivirín umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A. Lyf sem örva eða hamla CYP3A geta því haft áhrif á úthreinsun rilpiviríns (sjá kafla 5.2). Rilpivirín hamlar P-glýkóprótein (P-gp) *in vitro* (50% heftistyrkur [IC_{50}] er 9,2 µM). Í klínískri lyfjarannsókn hafði rilpivirín ekki umtalsverð áhrif á lyfjahvörf digoxíns. Auk þess hafði rilpivirín, í klínískri lyfjarannsókn á lyfjamilliverkunum með tenófóvír alafenamíði, sem er næmara fyrir P-gp hemlun í þörmum, ekki áhrif á útsetningu fyrir tenófóvír alafenamíði þegar það var gefið samhliða, en það bendir til þess að rilpivirín sé ekki P-gp hemill *in vivo*.

Rilpivirín er hemill *in vitro* á flutningsefnið MATE-2K með IC_{50} sem samsvarar <2,7 nM. Klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu er óþekkt.

Tenófóvír alafenamíð

Tenófóvír alafenamíð er flutt af P-gp og viðnámspróteini brjóstakrabbameins (BCRP). Lyf sem hafa áhrif á virkni P-gp og BCRP geta valdið breytingum á frásogi tenófóvír alafenamíðs (sjá töflu 1). Gert er ráð fyrir því að lyf sem örva starfsemi P-gp (t.d. rifampicín, rifabútín, karbamazepín, fenóbarbítal) dragi úr frásogi tenófóvírs alafenamíðs, sem veldur lækkun á plasmaþéttni tenófóvír alafenamíðs en það getur dregið úr meðferðaráhrifum Odefsey og þróun ónæmis. Áætlað er að samtímis gjöf Odefsey ásamt öðrum lyfjum sem hamla P-gp og BCRP virkni (t.d. ketoconazól, fluconazól, itraconazól, posaconazól, voriconazól, ciclosporín) auki frásog og plasmaþéttni tenófóvír alafenamíðs. Á grundvelli upplýsinga úr *in vitro* rannsókn er ekki gert ráð fyrir því að samhliða lyfjagjöf tenófóvír alafenamíðs og xantín-oxidasahemla (t.d. febuxostat) auki altæka útsetningu fyrir tenófóvíri *in vivo.*

Tenófóvír alafenamíð er ekki hemill á CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6 *in vitro*. Tenófóvír alafenamíð er ekki hemill eða virkir á CYP3A *in vivo*. Tenófóvír alafenamíð er hvarfefni fyrir pólýpeptíð flutningsefni fyrir anjónir (OATP) 1B1 og OATP1B3 *in vitro*. Starfsemi OATP1B1 og OATP1B3 getur haft áhrif á dreifingu tenófóvír alafenamíðs í líkamanum.

Lyf sem ekki má nota samhliða

Sýnt hefur verið fram á að samtímis gjöf Odefsey með lyfjum sem örva CYP3A lækkar plasmaþéttni rilpiviríns sem gæti leitt til minni veirusvörunar við Odefsey (sjá kafla 4.3) og hugsanlegs ónæmis gagnvart rilpiviríni og NNRTI flokki lyfja.

Sýnt hefur verið fram á að samtímis gjöf Odefsey með prótónpumpuhemlum geti lækkað plasmaþéttni rilpiviríns (vegna hækkaðs pH-stigs í maga) sem gæti mögulega leitt til minni veirusvörunar við Odefsey (sjá kafla 4.3) og hugsanlegs ónæmis gagnvart rilpiviríni og NNRTI flokki lyfja.

Samhliða lyfjagjöf þar sem mælt er með að varúðar sé gætt

CYP-ensím hemlar
Sýnt hefur verið fram á að samtímis gjöf Odefsey með lyfjum sem hamla starfsemi CYP3A ensíms hækki plasmaþéttni rilpiviríns.

Lyf sem lengja QT
Gæta skal varúðar við notkun Odefsey þegar það er gefið samtímis lyfjum sem vitað er að geta valdið margbreytilegum sleglahraðtakti (Torsade de Pointes) (sjá kafla 4.4).

Aðrar milliverkanir

Tenófóvír alafenamíð er ekki hemill úridín dífosfat glúkúrónósýltransferasa í mönnum (UGT) 1A1 *in vitro*. Ekki er vitað hvort emtrícítabín eða tenófóvír alafenamíð séu hemlar á önnur UGT ensím. Emtrícítabín hamlaði ekki glúkúróníðun ósértæks UGT hvarfefnis *in vitro*.

Milliverkanir milli Odefsey eða einstakra efnisþátta þess og lyfja sem eru gefin samhliða eru taldar upp í töflu 1 hér á eftir (aukning er gefin til kynna sem „↑“, lækkun sem „↓“ og engin breyting sem „↔“).

Tafla 1: Milliverkanir milli Odefsey eða einstakra efnisþátta þess og annarra lyfja

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjaþéttni. Meðalbreyting á AUC, C_{max}, C_{min} í prósentum	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Odefsey
LYF GEGN SÝKINGUM		
Sveppalyf		
Ketókónazól (400 mg einu sinni á dag)/rilpivirín[1]	Ketókónazól: AUC: ↓ 24% C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔ Rilpivirín: AUC: ↑ 49% C_{min}: ↑ 76% C_{max}: ↑ 30% CYP3A hemlun *Gert er ráð fyrir:* Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↑ C_{max}: ↑ P-gp hemlun Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar með tenófóvír alafenamíði. Gert er ráð fyrir að samhliða gjöf ketókónazóls hækki plasmaþéttni tenófóvír alafenamíðs (P-gp hemlun).	Ekki er mælt með samtímis lyfjagjöf.
Flúkónasól Itrakónasól Posakónasól Vorikónasól	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar með neinum af innihaldsefnum Odefsey. Gert er ráð fyrir að samtímis gjöf þessara sveppalyfja hækki plasmaþéttni rilpiviríns (CYP3A hemlun) og tenófóvír alafenamíðs (P-gp hemlun).	Ekki er mælt með samtímis lyfjagjöf.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjaþéttni. Meðalbreyting á AUC, C_{max}, C_{min} í prósentum	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Odefsey
Lyf gegn mýkóbakteríu-tegundum		
Rifampisín/rilpivirín	Rifampisín: AUC: ↔ C_{min}: á ekki við C_{max}: ↔ 25-desasetýl-rifampisín: AUC: ↓ 9% C_{min}: á ekki við C_{max}: ↔ Rilpivirín: AUC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69% CYP3A örvun *Gert er ráð fyrir:* Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Pg-p örvun Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar með tenófóvír alafenamíði. Líklegt er að samtímis gjöf valdi mikilli lækkun á plasmaþéttni tenófóvír alafenamíðs (P-gp örvun).	Samtímis notkun er frábending.
Rifapentín	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar með neinum af innihaldsefnum Odefsey. Líklegt er að samtímis gjöf valdi mikilli lækkun á plasmaþéttni rilpiviríns (CYP3A örvun) og tenófóvír alafenamíðs (P-gp örvun).	Samtímis notkun er frábending.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjaþéttni. Meðalbreyting á AUC, C_{max}, C_{min} í prósentum	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Odefsey
Rifabútín (300 mg einu sinni á dag)/rilpivirín[1]	Rifabútín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25 O-desasetýl-rifabútín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Samtímis notkun er frábending.
Rifabútín (300 mg einu sinni á dag)/rilpivirín	Rilpivirín: AUC: ↓ 42% C_{min}: ↓ 48% C_{max}: ↓ 31% CYP3A örvun *Gert er ráð fyrir:* Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Pg-p örvun Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar með tenófóvír alafenamíði. Líklegt er að samtímis gjöf valdi mikilli lækkun á plasmaþéttni tenófóvír alafenamíðs (P-gp örvun).	
Makrólíðasýklalyf		
Klaritrómycín Erytrómycín	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar með neinum af innihaldsefnum Odefsey. Samsetning Odefsey og þessara makrólíðasýklalyfja getur valdið hækkun á plasmaþéttni rilpiviríns (CYP3A hemlun) og tenófóvír alafenamíðs (P-gp hemlun).	Ekki er mælt með samtímis lyfjagjöf.
Veirulyf		
Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag)/rilpivirín	Ledípasvír: AUC: ↑ 2% C_{min}: ↑ 2% C_{max}: ↑ 1% Sófosbúvír: AUC: ↑ 5% C_{max}: ↓ 4% Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↑ 8% C_{min}: ↑ 10% C_{max}: ↑ 8% Rilpivirín: AUC: ↓ 5% C_{min}: ↓ 7% C_{max}: ↓ 3%	Engin þörf er á aðlögun skammta.
Ledipasvír/sófosbúvír (90 mg/400 mg einu sinni á dag)/ tenófóvír alafenamíð	Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↑ 3%	

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjaþéttni. Meðalbreyting á AUC, C_{max}, C_{min} í prósentum	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Odefsey
Sófosbúvír/velpatasvír (400 mg/100 mg einu sinni á dag)/rilpivírín[2]	Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Velpatasvír: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivírín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Engin þörf er á aðlögun skammta.
Sófosbúvír/velpatasvír/voxílaprevír (400 mg/100 mg/100 mg/100 mg + 100 mg einu sinni á dag) [3]/ emtrícítabín/rilpivírín/tenófóvír alafenamíð (200 mg/25 mg/25 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{min}: Á ekki við. C_{max}: ↔ Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: Á ekki við. C_{max}: ↔ Velpatasvír: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxílaprevír: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivírín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↑ 52% C_{min}: Á ekki við. C_{max}: ↑ 32%	Engin þörf er á aðlögun skammta.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjaþéttni. Meðalbreyting á AUC, C_{max}, C_{min} í prósentum	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Odefsey
Sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)/rilpivírín (25 mg einu sinni á dag)	Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21% Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Engin þörf er á aðlögun skammta.
KRAMPALEYSANDI LYF		
Karbamazepín Oxcarbazepín Fenóbarbítal Fenýtóín	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar með neinum af innihaldsefnum Odefsey. Samtímis gjöf getur valdið mikilli lækkun plasmaþéttni rilpiviríns (CYP3A örvun) og tenófóvír alafenamíðs (P-gp örvun).	Samtímis notkun er frábending.
BARKSTERAR		
Dexametasón (altæk, nema með stökum skammti)	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar með neinum af innihaldsefnum Odefsey. Gert er ráð fyrir umtalsverðri skammtaháðri lækkun á plasmaþéttni rilpiviríns (CYP3A örvun).	Samtímis notkun er frábending.
PRÓTÓNPUMPUHEMLAR		
Ómeprazól (20 mg einu sinni á dag)/rilpivirín[1]	Ómeprazól: AUC: ↓ 14% C_{min}: á ekki við C_{max}: ↓ 14% Rilpivirín: AUC: ↓ 40% C_{min}: ↓ 33% C_{max}: ↓ 40% Minnkað frásog, hækkað pH-gildi í maga	Samtímis notkun er frábending.
Lansóprazól Rabeprazól Pantóprazól Esómeprazól Dexlansóprazól	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar með neinum af innihaldsefnum Odefsey. Gert er ráð fyrir umtalsverðri lækkun á plasmaþéttni rilpiviríns (minna frásog, hækkað pH-gildi í maga).	Samtímis notkun er frábending.
JURTALYF		
Jóhannesarjurt *(Hypericum perforatum)*	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar með neinum af innihaldsefnum Odefsey. Samtímis gjöf getur valdið mikilli lækkun á plasmaþéttni rilpiviríns (CYP3A örvun) og tenófóvír alafenamíðs (P-gp örvun).	Samtímis notkun er frábending.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjaþéttni. Meðalbreyting á AUC, C_{max}, C_{min} í prósentum	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Odefsey
H_2-VIÐTAKABLOKKAR		
Famótidín (40 mg stakur skammtur tekinn 12 klst. á undan rilpiviríni)/rilpivirín[1] Famótidín (40 mg stakur skammtur tekinn 2 klst. á undan rilpiviríni)/rilpivirín[1] Famótidín (40 mg stakur skammtur tekinn 4 klst. á undan rilpiviríni)/rilpivirín[1]	Rilpivirín: AUC: ↓ 9% C_{min}: á ekki við C_{max}: ↔ Rilpivirín: AUC: ↓ 76% C_{min}: á ekki við C_{max}: ↓ 85% Minnkað frásog, hækkað pH-gildi í maga Rilpivirín: AUC: ↑ 13% C_{min}: á ekki við C_{max}: ↑ 21%	Aðeins má nota H_2-viðtakablokka sem er hægt að skammta einu sinni á dag. Nota skal stranga skammtaáætlun með inntöku H_2-viðtakablokka minnst 12 klst. fyrir eða minnst 4 klst eftir notkun Odefsey.
Címetidín Nizatidín Ranitidín	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar með neinum af innihaldsefnum Odefsey. Samtímis gjöf getur valdið mikilli lækkun á plasmaþéttni rilpiviríns (minna frásog, hækkað pH-gildi í maga).	
SÝRUBINDANDI LYF		
Sýrubindandi lyf (t.d. ál- eða magnesíumhýdroxíð, kalsíumkarbónat)	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar með neinum af innihaldsefnum Odefsey. Samtímis gjöf getur valdið mikilli lækkun á plasmaþéttni rilpiviríns (minna frásog, hækkað pH-gildi í maga).	Sýrubindandi lyf má aðeins gefa annaðhvort minnst 2 klst. fyrir eða minnst 4 klst. eftir Odefsey.
GETNAÐARVARNARLYF TIL INNTÖKU		
Etinýlestradíól (0,035 mg einu sinni á dag)/rilpivirín Noretindrón (1 mg einu sinni á dag)/rilpivirín	Etinýlestradíól: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↑ 17% Noretindrón: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirín: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* *byggt á sögulegum samanburði	Engin þörf er á aðlögun skammta.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjaþéttni. Meðalbreyting á AUC, C_{max}, C_{min} í prósentum	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Odefsey
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg einu sinni á dag)/ etinýlestradíól (0,025 mg einu sinni á dag)/ emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð (200/25 mg einu sinni á dag)	Norelgestrómín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Etinýlestradíól: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Engin þörf er á aðlögun skammta.
DEYFANDI VERKJALYF		
Metadón (60-100 mg einu sinni á dag, einstaklingsmiðaður skammtur)/rilpivirín	R(-) metadón: AUC: ↓ 16% C_{min}: ↓ 22% C_{max}: ↓ 14% S(+) metadón: AUC: ↓ 16% C_{min}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 13% Rilpivirín: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* *byggt á sögulegum samanburði	Engin þörf er á aðlögun skammta. Mælt er með klínísku eftirliti þar sem aðlaga gæti þurft metadón viðhaldsmeðferð hjá ákveðnum sjúklingum.
VERKJALYF		
Parasetamól (500 mg stakur skammtur)/rilpivirín[1]	Parasetamól: AUC: ↔ C_{min}: á ekki við C_{max}: ↔ Rilpivirín: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 26% C_{max}: ↔	Engin þörf er á aðlögun skammta.
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARÓREGLU		
Digoxín/rilpivirín	Digoxín: AUC: ↔ C_{min}: á ekki við C_{max}: ↔	Engin þörf er á aðlögun skammta.
SEGAVARNARLYF		
Dabigatran etexilat	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar með neinum af innihaldsefnum Odefsey. Ekki er hægt að útiloka hættu á hækkun á plasmaþéttni dabigatrans (P-gp hemlun í þörmum).	Gæta skal varúðar við samtímis gjöf.

Lyf eftir virkniflokki	Áhrif á lyfjaþéttni. Meðalbreyting á AUC, C_{max}, C_{min} í prósentum	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Odefsey
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Cýklósporín	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar með neinum af innihaldsefnum Odefsey. Gert er ráð fyrir að samtímis gjöf cýklósporíns valdi hækkun á plasmaþéttni rilpiviríns (CYP3A hemlun) og tenófóvír alafenamíðs (P-gp hemlun).	Ekki er mælt með samtímis lyfjagjöf.
SYKURSÝKISLYF		
Metformín (850 mg stakur skammtur)/rilpivirín	Metformín: AUC: ↔ C_{min}: á ekki við C_{max}: ↔	Engin þörf er á aðlögun skammta.
HMG CO-A REDÚKTASAHEMLAR		
Atorvastatín (40 mg einu sinni á dag)/rilpivirín[1]	Atorvastatín: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 15% C_{max}: ↑ 35% Rilpivirín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↓ 9%	Engin þörf er á aðlögun skammta.
FOSFÓDÍESTERASAHEMLAR AF GERÐ 5 (PDE-5)		
Sildenafíl (50 mg stakur skammtur)/rilpivirín[1]	Sildenafíl: AUC: ↔ C_{min}: á ekki við C_{max}: ↔ Rilpivirín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Engin þörf er á aðlögun skammta.
Vardenafíl Tadalafíl	Milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar með neinum af innihaldsefnum Odefsey. Þetta eru lyf í sama flokki þar sem búist er við svipuðum milliverkunum.	Engin þörf er á aðlögun skammta.
SVEFNLYF/RÓANDI LYF		
Mídazólam (2,5 mg til inntöku, stakur skammtur)/tenófóvír alafenamíð Mídazólam (1 mg í æð, stakur skammtur)/tenófóvír alafenamíð	Mídazólam: AUC: ↑ 12% C_{min}: á ekki við C_{max}: ↑ 2% Mídazólam: AUC: ↑ 8% C_{min}: á ekki við C_{max}: ↓ 1%	Engin þörf er á aðlögun skammta.

N/A = á ekki við

1 Þessi rannsókn á milliverkunum var gerð með stærri skammti en ráðlögðum skammti fyrir rilpivirín hýdróklóríð til að meta hámarksáhrif á lyfið sem er gefið samtímis. Ráðlegging um skammtastærð gildir fyrir ráðlagðan skammt af rilpiviríni, 25 mg einu sinni á dag.

2 Rannsókn framkvæmd með emtrícítabíni/rilpivíríni/tenófóvír tvísóproxíl fúmarati í samsettri töflu með föstum skammti.

3 Rannsókn framkvæmd með voxílaprevíri 100 mg til viðbótar til að ná fram þeirri útsetningu fyrir voxílaprevíri sem gert er ráð fyrir hjá sjúklingum með HCV-sýkingu.

Rannsóknir á öðrum lyfjum

Byggt á rannsóknum á lyfjamilliverkunum sem framkvæmdar voru á innihaldsefnum Odefsey er ekki búist við klínískt marktækum milliverkunum þegar Odefsey er gefið með eftirfarandi lyfjum: búprenorfín, naloxón og norbúprenorfín.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Samhliða notkun Odefsey skal nota örugga getnaðarvörn.

Meðganga

Engar fullnægjandi rannsóknir með góðum samanburði hafa verið framkvæmdar með Odefsey eða efnisþáttum þess á meðgöngu.

Takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun tenófóvír alafenamíðs á meðgöngu. Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir á meðgöngu (á bilinu 300-1.000 þunganir) og þær benda til þess að rilpivírin valdi hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura (sjá kafla 4.4, 5.1 og 5.2). Lægri útsetning fyrir rilpivíríni kom fram á meðgöngu; því skal fylgjast náið með veirumagni í blóði. Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) og þær benda til þess að emtrícítabín valdi hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3) af innihaldsefnum Odefsey.

Aðeins skal nota Odefsey á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Emtrícítabín skilst út í brjóstamjólk. Ekki er vitað hvort rilpivirín eða tenófóvír alafenamíð skiljast út í brjóstamjólk. Í dýrarannsóknum hefur komið í ljós að tenófóvír skilst út í mjólk. Rilpivírín skilst út í móðurmjólk hjá rottum.

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um áhrif allra innihaldsefna Odefsey á nýbura/ungbörn.

Vegna hugsanlegra aukaverkana hjá brjóstmylkingum skal leiðbeina konum um að hafa ekki barn á brjósti meðan á notkun Odefsey stendur.

Til að koma í veg fyrir að HIV-smit berist til barnsins er mælt með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Odefsey á frjósemi. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa emtrícítabíns, rilpivirín hýdróklóríðs eða tenófóvír alafenamíðs á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Odefsey getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að tilkynnt hefur verið um þreytu, sundl og svefnhöfga meðan á meðferð með innihaldsefnum Odefsey stendur (sjá kafla 4.8). Þetta þarf að hafa í huga þegar hæfni sjúklings til aksturs eða notkunar véla er metin.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem hafa verið tilkynntar í klínískum lyfjarannsóknum hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð og fengu samsetta meðferð með emtrícítabíni + tenófóvír alafenamíði og elvitegravíri + kóbísistati voru ógleði (11%), niðurgangur (7%) og höfuðverkur (6%). Algengustu aukaverkanirnar sem hafa verið tilkynntar í klínískum lyfjarannsóknum hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð og fengu samsetta meðferð með rilpivirín hýdróklóríði og emtrícítabíni + tenófóvír tvísóproxíl fúmarati voru ógleði (9%), sundl (8%), óeðlilegir draumar (8%), höfuðverkur (6%), niðurgangur (5%) og svefnleysi (5%).

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Mat á aukaverkunum er byggt á upplýsingum um öryggi úr öllum 2. og 3. stigs rannsóknum þar sem sjúklingar fengu emtrícítabín + tenófóvír alafenamíð gefið ásamt elvitegravíri + kóbísistati í samsettri töflu með föstum skammti, uppsöfnuðum upplýsingum frá sjúklingum sem fengu 25 mg af rilpiviríni einu sinni á dag ásamt öðrum lyfjum gegn retróveirum í samanburðarrannsóknunum TMC278-C209 og TMC278-C215, sjúklingum sem fengu Odefsey í rannsóknum GS-US-366-1216 og GS-US-366-1160, og reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkanirnar í töflu 2 eru skráðar eftir líffærakerfum og hæstu tíðni sem kom fram. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt: mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10) eða sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100).

Tafla 2: Tafla með samantekt aukaverkana

Tíðni	**Aukaverkanir**
Blóð og eitlar	
Algengar:	fækkun hvítra blóðkorna[1], lækkað hemóglóbín[1], fækkun blóðflagna[1]
Sjaldgæfar:	blóðleysi[2]
Ónæmiskerfi	
Sjaldgæfar:	ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)[1]
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	hækkað heildarkólesteról (fastandi)[1], hækkað LDL-kólesteról (fastandi)[1]
Algengar:	minnkuð matarlyst[1], hækkuð þríglýseríð (fastandi)[1]
Geðræn vandamál	
Mjög algengar:	svefnleysi[1]
Algengar:	þunglyndi[1], óeðlilegir draumar[1,3], svefntruflanir[1], geðlægð[1]
Taugakerfi	
Mjög algengar:	höfuðverkur[1,3], sundl[1,3]
Algengar:	svefnhöfgi[1]
Meltingarfæri	
Mjög algengar:	ógleði[1,3], hækkaður brisamýlasi[1]
Algengar:	kviðverkur[1,3], uppköst[1,3], hækkaður lípasi[1], óþægindi í kvið[1], munnþurrkur[1], vindverkir[3], niðurgangur[3]
Sjaldgæfar:	meltingartruflanir[3]
Lifur og gall	
Mjög algengar:	hækkaðir transamínasar (ASAT og/eða ALAT)[1]
Algengar:	hækkað bilirúbín[1]
Húð og undirhúð	
Algengar:	útbrot[1,3]
Sjaldgæfar:	alvarleg viðbrögð í húð með altækum einkennum[4], ofsabjúgur[5,6], ofsakláði[3], ofsakláði[6]
Stoðkerfi og bandvefur	
Sjaldgæfar:	liðverkir[3]
Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomustað	
Algengar:	þreyta[1, 3]

1 Aukaverkun sem kom fram í klínískum lyfjarannsóknum á rilpiviríni.

2 Ekki varð vart við þessa aukaverkun í 3. stigs klínísku lyfjarannsóknunum á emtrícítabíni + tenófóvír alafenamíði ásamt elvitegravíri + kóbísistati eða í 3. stigs rannsóknum á Odefsey en hún kom fram í klínískum lyfjarannsóknum eða samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu með emtrícítabíni við notkun ásamt öðrum andretróveirulyfjum.
3 Aukaverkun sem kom fram í klínískum lyfjarannsóknum á lyfjum sem innihalda emtrícítabín + tenófóvír alafenamíð.
4 Aukaverkun sem kom fram samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu á emtrícítabíni/rilpiviríni/tenófóvír tvísóproxíl fúmarati.
5 Aukaverkun sem kom fram samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu lyfja sem innihalda emtrícítabín.
6 Aukaverkun sem kom fram samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu lyfja sem innihalda tenófóvír alafenamíð.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Breytingar á kreatíníni í sermi fyrir meðferðaráætlanir sem innihalda rilpivirín
Sameinaðar upplýsingar úr 3. stigs rannsóknunum TMC278-C209 og TMC278-C215 hjá áður ómeðhöndluðum sjúklingum hafa einnig sýnt fram á að kreatínín í blóðvökva hækkaði og áætlaður gauklasíunarhraði (eGFR) lækkaði á 96 vikna meðferðartímabili með rilpiviríni. Mest af þessari hækkun kreatíníns og lækkun eGFR kom fram á fyrstu fjórum vikum meðferðar. Á 96 vikna meðferðtímabili með rilpiviríni kom fram 0,1 mg/dl meðaltalsbreyting (á bilinu -0,3 mg/dl til 0,6 mg/dl) fyrir kreatínín og -13,3 ml/mín./1,73 m^2 (á bilinu -63,7 ml/mín./1,73 m^2 til 40,1 ml/mín./1,73 m^2) fyrir eGFR. Hjá sjúklingum sem byrjuðu í rannsókninni með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi var hækkun kreatíníns í blóðvökva sem fram kom svipuð og það sem sást hjá sjúklingnum með eðlilega nýrnastarfsemi. Þessi hækkun endurspeglar ekki breytingu í raunverulegum gauklasíunarhraða (GFR).

Breytingar á blóðfitumælingum
Í rannsóknum hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður sem fengu emtrícítabín + tenófóvír alafenamíð (FTC + TAF) eða emtrícítabín + tenófóvír tvísóproxíl fúmarat (FTC + TDF), hvort tveggja gefið ásamt elvitegravíri + kóbísistati í samsettri töflu með föstum skammti, varð vart við aukningu frá grunngildi hjá báðum meðferðarhópum hvað varðar fastandi fitugildin heildarkólesteról, beint lágþéttnifituprótein (LDL, low-density lipoprotein), háþéttnifituprótein (HDL, high-density lipoprotein) og þríglýseríð í viku 144. Miðgildisaukning á þessum breytum frá grunngildi var meiri í FTC + TAF hópnum samanborið við sjúklinga sem fengu FTC + TDF ($p < 0{,}001$ hvað varðar mun á meðferðarhópum varðandi fastandi heildarkólesteról, beint LDL og HDL kólesteról og þríglýseríð). Miðgildisbreyting (Q1, Q3) frá grunngildi hvað varðar heildarkólesteról miðað við hlutfall HDL kólesteróls í viku 144 var 0,2 (-0,3; 0,7) í FTC + TAF hópnum og 0,1 (-0,4; 0,6) hjá sjúklingum sem fengu í FTC + TDF ($p = 0{,}006$ hvað varðar mun á meðferðarhópum).

Þegar skipt er úr TDF meðferð yfir í Odefsey getur það valdið smávægilegri hækkun fitubreyta. Í rannsókn á veirufræðilega bældum sjúklingum sem skiptu úr FTC/RPV/TDF yfir í Odefsey (rannsókn GS-US-366-1216), varð vart við aukningu frá grunngildi hvað varðar fastandi heildarkólesteról, LDL-kólesteról, HDL-kólesteról og þríglýseríð í Odefsey arminum; og í hvorugum arminum varð vart við klínískt marktækar breytingar frá grunngildum á miðgildi fastandi heildarkólesteróls miðað við hlutfall HDL-kólesteróls í viku 96. Í rannsókn á veirufræðilega bældum sjúklingum sem skiptu úr EFV/FTC/TDF yfir í Odefsey (rannsókn GS-US-366-1160), varð vart við lækkun fastandi gilda frá grunngildum fyrir heildarkólesteról og HDL-kólesteról í Odefsey arminum; í hvorugum arminum varð vart við klínískt marktækar breytingar frá grunngildum á miðgildi fastandi heildarkólesteróls miðað við hlutfall HDL-kólesteróls, LDL-kólesteról eða þríglýseríð í viku 96.

Kortisól
Í sameinuðum upplýsingum úr 3. stigs rannsóknunum TMC278-C209 og TMC278-C215 hjá áður ómeðhöndluðum sjúklingum, í viku 96, var breyting á heildarmeðaltali frá grunngildi grunnkortísóls -19,1 (-30,85; -7,37) nmól/l í rilpivirín arminum og -0,6 (-13,29; 12,17) nmól/l í efavírenz arminum. Í viku 96 var meðalbreytingin frá grunngildi varðandi ACTH-örvað kortísólmagn lægra í rilpivirín arminum (+18,4 ± 8,36 nmól/l) en í efavírenz arminum (+54,1 ± 7,24 nmól/l). Meðalgildi fyrir rilpivirín arminn varðandi bæði grunn- og ACTH-örvað kortísól í viku 96 voru innan eðlilegra marka. Þessar breytingar á mæligildi sem veita upplýsingar um aukaverkanir á nýru voru ekki klínískt mikilvægar. Engin klínísk merki eða einkenni komu fram um skerta nýrna- eða kynkirtlastarfsemi.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Efnaskiptabreytur
Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist meðan á andretróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)
Hjá HIV-sýktum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsónæmisraskanir (svo sem Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrarbólgu), þó er tíminn, sem tilkynnt hefur verið um fram að því að vart verður við sjúkdóm, breytilegri og slík tilvik geta átt sér stað mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Beindrep
Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun CART í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Alvarleg viðbrögð í húð
Tilkynnt var um alvarleg altæk einkenni eftir markaðssetningu emtrícítabíns/rilpiviríns/tenófóvír tvísóproxíl fúmarats, m.a. útbrot með hita, blöðrur, augnslímubólga, ofsabjúgur, hækkuð gildi í prófun á lifrarstarfsemi og/eða rauðkyrningafjölgun.

Börn

Öryggi emtrícítabín + tenófóvír alafenamíð var metið á 48 vikna tímabili í opinni klínískri lyfjarannsókn (GS-US-292-0106) þar sem 50 HIV-1 smituð börn á aldrinum 12 til <18 ára, sem ekki höfðu áður fengið meðferð, fengu emtrícítabín + tenófóvír alafenamíð ásamt elvitegravír + kóbísistat í samsettri töflu með föstum skammti. Í þessari rannsókn var öryggi hjá unglingum svipað og hjá fullorðnum (sjá kafla 5.1).

Mat á öryggi rilpivirins er byggt á upplýsingum úr viku 48 í einni eins arms opinni rannsókn (TMC278-C213) með 36 börn á aldrinum 12 til <18 ára og sem vógu minnst 32 kg. Enginn sjúklingur hætti notkun rilpivirins vegna aukaverkana. Engar nýjar aukaverkanir komu fram samanborið við þær sem komu fram hjá fullorðnum. Flestar aukaverkanirnar voru af 1. eða 2. stigi. Mjög algengar aukaverkanir (af öllum stigum) voru höfuðverkur, þunglyndi, svefnhöfgi og ógleði. Ekki var tilkynnt um neinar óeðlilegar rannsóknarniðurstöður af 3-4 stigi fyrir ASAT/ALAT eða aukaverkanir af 3.-4. stigi vegna hækkaðra transamínasa (sjá kafla 5.1).

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi
Öryggi emtrícítabín + tenófóvír alafenamíð var metið í 144 vikur í opinni klínískri lyfjarannsókn (GS-US-292-0112) hjá 248 HIV-1 sýktum sjúklingum, sem höfðu annaðhvort ekki fengið meðferð áður (n = 6) eða voru veirufræðilega bældir (n = 242) með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasíunarhraði með Cockcroft-Gault aðferð [eGFRCG]: 30-69 ml/mín.) sem fengu emtrícítabín + tenófóvír alafenamíð ásamt elvitegravír + kóbísistat í samsettri töflu með föstum skammti. Öryggissnið hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi var svipað og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.1).

Öryggi emtrícítabíns + tenófóvír alafenamíðs var metið í 48 vikur í einarma, opinni, klínískri lyfjarannsókn (GS-US-292-1825) þar sem 55 veirufræðilega bældir sjúklingar með HIV-1 sýkingu og nýrnasjúkdóm á lokastigi ($eGFR_{CG}$ < 15 ml/mín.) sem voru í langvarandi blóðskilun fengu emtrícítabín + tenófóvír alafenamíð samhliða elvitegravíri + kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti. Engin ný öryggisvandamál komu fram hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í langvarandi blóðskilun og fengu emtrícítabín + tenófóvír alafenamíð samhliða elvitegravíri + kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar sem eru samhliða sýktir af HIV og HBV
Öryggi emtrícítabín + tenófóvír alafenamíð ásamt elvitegravíri og kóbísistati í samsettri töflu (elvitegravír/kóbísistat/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð [E/C/F/TAF] með föstum skammti var metið hjá 72 HIV/HBV sjúklingum með samhliða sýkingu sem voru í meðferð við HIV í opinni klínískri lyfjarannsókn (GS-US-292-1249), til og með viku 48, þar sem sjúklingar skiptu úr annarri meðferðaráætlun með andretróveirulyfi (sem innihélt tenófóvír tvísóproxíl fúmarat [TDF] hjá 69 af 72 sjúklingum) yfir í E/C/F/TAF. Byggt á þessum takmörkuðu upplýsingum var öryggissnið emtrícítabíns + tenófóvír alafenamíðs samhliða elvitegravíri og kóbísistati í samsettri töflu með föstum skammti hjá sjúklingum sem voru samhliða sýktir af HIV/HBV svipað og hjá sjúklingum sem aðeins voru sýktir af HIV-1.

Hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af lifrarbólguveiru B eða C sem fengu rilpivirín, var tíðni hækkunar lifrarensíma hærri en hjá sjúklingum sem fengu rilpivirín sem voru ekki með samhliða sýkingu. Lyfjahvarfafræðileg útsetning fyrir rilpiviríni hjá sjúklingum með samhliða sýkingu var sambærileg og hjá þeim sem voru ekki með samhliða sýkingu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Við ofskömmtun þarf að fylgjast með sjúklingnum vegna merkja um eiturverkun (sjá kafla 4.8) og veita hefðbundna stuðningsmeðferð eftir þörfum, m.a. fylgjast með klínísku ástandi sjúklings og hafa eftirlit með lífsmörkum og hjartalínuriti (QT bili).

Ekki er til sérstakt mótlyf til við ofskömmtun með Odefsey. Hægt er að fjarlægja allt að 30% af emtrícítabín skammtinum með blóðskilun. Tenófóvír er fjarlægt á árangursríkan hátt með blóðskilun með skilunarstuðli sem nemur u.þ.b. 54%. Ekki er vitað hvort unnt er að fjarlægja emtrícítabín eða tenófóvír með kviðskilun. Þar sem rilpivirín binst verulega blóðvökvapróteinum er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja það í verulegu magni með blóðskilun. Frekari meðferð skal vera í samræmi við klínísk einkenni eða samkvæmt ráðleggingum eitrunarmiðstöðvar á hverjum stað, þegar þær liggja fyrir.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use); veirulyf til meðferðar á HIV-sýkingum, blöndur, ATC-flokkur: J05AR19

Verkunarháttur og lyfhrif

Emtrícítabín er núkleósíðbakritahemill (NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor) og núkleósíðhliðstæða 2'-deoxýcýtidíns. Emtrícítabín fosfórast fyrir tilstilli frumuensíma í emtrícítabín þrífosfat. Emtrícítabín þrífosfat hamlar algjörlega HIV-1 bakrita (RT) og stöðvar þannig lengingu deoxý-ríbósakjarnsýru (DNA)-keðjunnar. Emtrícítabín er virkt gegn HIV-1, HIV-2 og HBV.

Rilpivirín er a díarýlpyrimidín NNRTI fyrir HIV-1. Rilpivirín virkni er miðluð af samkeppnislausri hemlun HIV-1 RT. Rilpivirín hamlar ekki DNA pólýmerasa α, β í frumum manna og hvatbera DNA pólýmerasa γ.

Tenófóvír alafenamíð er núkleótíðbakritahemill (NtRTI) og forlyf tenófóvírs (2'deoxýadenósín mónófosfat hliðstæða). Vegna aukins stöðugleika í umfrymi og virkjun innan frumna fyrir tilstilli vatnsrofs af völdum catepsíns A er tenófóvír alafenamíð virkara en tenófóvír tvísóproxíl fúmarat við að hlaða tenófóvír í einkjarna blóðfrumur (PBMC, peripheral blood mononuclear cells) (svo sem eitilfrumur og aðrar HIV markfrumur) og átfrumur. Tenófóvír innan frumna er síðan fosfórýlerað yfir í virka umbrotsefnið tenófóvír tvífosfat. Tenófóvír tvífosfat hamlar HIV RT og stöðvar þannig lengingu DNA keðjunnar. Tenófóvír er virkt gegn HIV-1, HIV-2 og lifrarbólguveiru B.

Virkni gegn veirum *in vitro*

Samsetningar emtrícítabíns, rilpiviríns og tenófóvír alafenamíðs voru ekki hamlandi og sýndu samverkandi áhrif á hvert annað í frumuræktunarprófum á samsettri virkni gegn veirum.

Veiruhamlandi áhrif emtrícítabíns voru metin gegn HIV-1 rannsóknarstofustofnum og stofnum einangruðum úr sjúklingum (clinical) í frumulínum eitilkímfrumna (lymphoblastoid cell lines), MAGI-CCR5 frumulínu og einkjarna blóðfrumum. Gildi 50% hrifstyrks (EC_{50}) emtrícítabíns voru á bilinu 0,0013 til 0,64 µM. Emtrícítabín sýndi áhrif gegn veirum í frumurækt gagnvart HIV-1 undirgerðum A, B, C, D, E, F og G (EC_{50} gildi voru á bilinu 0,007 til 0,075 µM) og virkni gegn HIV-2 (EC_{50} gildi voru á bilinu 0,007 til 1,5 µM).)

Rilpivirín sýndi áhrif gegn stofnum villigerðar HIV-1 á rannsóknarstofu í T-frumulínu með bráða sýkingu með 0,73 nM (0,27 ng/ml) miðgildi EC_{50} fyrir HIV-1/IIIB. Rilpivirín sýndi einnig áhrif gegn veirum í breiðum hópi aðalstofna HIV-1 veira i flokki M (undirgerð A, B, C, D, F, G, H) með EC_{50} gildi á bilinu frá 0,07 til 1,01 nM (0,03 til 0,37 ng/ml), flokki O aðalstofna með EC_{50} gildi á bilinu frá 2,88 til 8,45 nM (1,06 til 3,10 ng/ml) og sýndi takmörkuð áhrif *in vitro* gegn HIV-2 með EC_{50} gildi á bilinu frá 2.510 til 10.830 nM (920 til 3.970 ng/ml).

Áhrif tenófóvír alafenamíðs gegn HIV-1 rannsóknarstofustofnum af undirgerð B og stofnum einangruðum úr sjúklingum voru metin í frumulínum eitilkímfrumna, einkjarna blóðfrumum, einkyrningum/átfrumum og CD4+ T-eitilfrumum. EC_{50} gildi tenófóvír alafenamíðs voru á bilinu 2,0 til 14,7 nM. Tenófóvír alafenamíð sýndi veiruhamlandi áhrif í frumurækt gagnvart öllum HIV-1 flokkum (M, N og O), m.a. undirgerðum A, B, C, D, E, F og G (EC_{50} gildi voru á bilinu 0,10 til 12,0 nM) og sýndi virkni gegn HIV-2 (EC_{50} gildi voru á bilinu 0,91 til 2,63 nM).

Ónæmi

Með tilliti til allra tiltækra gagna *in vitro* og gagna frá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið meðferð, geta eftirfarandi stökkbreytingar í HIV-1 RT sem tengjast ónæmi, séu þær til staðar við grunnlínu, haft áhrif á virkni Odefsey: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L og samsetningar með L100I og K103N.

Ekki er hægt að útiloka neikvæð áhrif NNRTI stökkbreytinga annarra en þeirra sem taldar eru upp hér fyrir ofan (t.d. stökkbreytingar K103N eða L100I sem stakar stökkbreytingar), þar sem þær voru ekki rannsakaðar *in vivo* í nægilega mörgum sjúklingum.

Eins og á við um önnur lyf gegn veirum, skulu rannsóknir á ónæmi og/eða sögu um ónæmi stýra notkun Odefsey (sjá kafla 4.4).

In vitro
Minnkað næmi fyrir emtrícítabíni tengist M184V/I stökkbreytingum í HIV-1 bakritum.

Rilpivirín-ónæmir stofnar voru valdir í frumuræktun allt frá villigerð HIV-1 af mismunandi uppruna og undirgerðir svo og NNRTI-ónæmar HIV-1 veirur. Algengustu skiptihvörf með amínósýrur sem fram komu voru meðal annars: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C og M230I.

HIV-1 stofnar með minnkað næmi fyrir tenófóvíri alafenamíði tjá K65R stökkbreytingu í HIV-1 bakritum; auk þess hefur tímabundið orðið vart við K70E stökkbreytingu í HIV-1 bakritum.

Meðferð fullorðinna sjúklinga sem ekki hafa fengið meðferð áður
Í sameinaðri greiningu í viku 144 á sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið meðferð með lyfi gegn retróveirum, sem fengu elvitegravír/kóbísistat/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð (E/C/F/TAF) í 3. stigs rannsóknunum GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111, varð vart við eina eða fleiri stökkbreytingu sem tengdust frumkomnu ónæmi í HIV-1 stofnum úr 12 af 866 (1,4%) sjúklingum sem fengu meðferð með E/C/F/TAF. Í þeim 12 HIV-1 stofnum voru þær stökkbreytingar sem fram komu M184V/I (n = 11) og K65R/N (n = 2) í bakritum og T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) og N155H (n = 2) í integrasa.

Í sameinaðri greiningu í viku 96 á sjúklingum sem fengu emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat (FTC/TDF) + rilpivirín hýdróklóríð í 3. stigs klínísku lyfjarannsóknunum TMC278-C209 og TMC278-C215C215, voru HIV-1 stofnar úr 43 sjúklingum með amínósýru skiptihvarf sem tengdist NNRTI (n = 39) eða NRTI (n = 41) ónæmi. Algengustu stökkbreytingarnar tengdar NNRTI ónæmi voru: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y og F227C. Það að V90I og V189I var fyrir hendi við grunnlínu hafði ekki áhrif á svörunina. Fimmtíu og tvö prósent HIV-1 stofna með nýtt ónæmi í rilpivirín arminum þróuðu samtímis NNRTI og NRTI stökkbreytingar, oftast E138K og M184V. Stökkbreytingar tengdar NRTI ónæmi sem varð vart hjá 3 eða fleirum stofnum úr sjúklingum voru: K65R, K70E, M184V/I og K219E.

Á 96 vikna tímabili fengu færri sjúklingar í rilpivirín arminum með grunngildi veirumagns ≤100.000 eintök/ml nýtilkomin skiptihvörf tengd ónæmi og/eða svipgerðarónæmi fyrir rilpiviríni (7/288) heldur en sjúklingar með grunngildi veirumagns >100.000 eintök/ml (30/262).

Hjá veirufræðilega bældum sjúklingum
Einn sjúklingur með nýtilkomið ónæmi kom fram (M184M/I) í klínískri lyfjarannsókn á veirufræðilega bældum sjúklingum sem skiptu úr meðferðaráætlun með emtrícítabíni + tenófóvír tvísóproxíl fúmarati yfir í E/C/F/TAF í töflu með föstum samsettum skammti (GS-US-292-0109, n = 959).

Í viku 96 komu engar meðferðartengdar stökkbreytingar tengdar ónæmi fram hjá sjúklingum sem skiptu yfir í Odefsey úr emtrícítabíni/rilpiviríni/tenófóvír tvísóproxíl fúmarati (FTC/RPV/TDF) eða efavírenzi/emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíl fúmarati (EFV/FTC/TDF) (rannsóknir GS-US-366-1216 og GS-US-366-1160; n = 754).

Hjá sjúklingum með HIV sem eru samhliða sýktir af HBV
Í klínískri lyfjarannsókn á veirufræðilega bældum HIV sjúklingum sem eru samhliða sýktir af langvinnri lifrarbólgu B, sem fengu E/C/F/TAF í 48 vikur (GS-US-292-1249, n = 72), uppfylltu 2 sjúklingar skilyrði fyrir ónæmisgreiningu. Engin skiptihvörf amínósýru sem tengdust ónæmi fyrir neinu innihaldsefna E/C/F/TAF greindust hjá HIV-1 eða HBV frá þessum tveimur sjúklingum.

<u>Krossónæmi</u>

Veirur með M184V/I skiptihvarfið sem voru ónæmar fyrir emtrícítabíni höfðu krossónæmi fyrir lamívúdíni, en viðhéldu næmi sínu fyrir dídanósíni, stavúdíni, tenófóvíri og zídóvúdíni.

Í hópi 67 HIV-1 raðbrigða stofna af rannsóknarstofu með eina stökkbreytingu tengda ónæmi í RT stöðu sem tengdist NNRTI ónæmi, voru K101P og Y181V/I einu stöku stökkbreytingarnar tengdar ónæmi sem tengdist minnkuðu næmi fyrir rilpiviríni. K103N skiptihvarfið olli ekki eitt og sér minna næmi fyrir rilpiviríni, en samsetning með K103N og L100I olli 7-falt minna næmi fyrir rilpiviríni. Í annarri rannsókn olli Y188L skiptihvarfið 9-falt minna næmi fyrir rilpiviríni fyrir klíníska stofna og 6-falt minni fyrir rannsóknarstýrð stökkbrigði.

Hjá sjúklingum sem fengu rilpivirín hýdróklóríð ásamt FTC/TDF í 3. stigs rannsóknum (sameinaðar upplýsingar úr TMC278-C209 og TMC278-C215), voru flestir HIV-1 stofnar með nýtilkomið svipgerðarónæmi fyrir rilpiviríni með krossónæmi fyrir minnst einu öðru NNRTI (28/31).

K65R og K70E skiptihvörfin ollu skertu næmi fyrir abacavíri, dídanósíni, lamívúdíni, emtrícítabíni og tenófóvíri, en viðhéldu næmi sínu fyrir zídóvúdíni.

Klínísk gögn

Klínísk verkun Odefsey var staðfest í rannsóknum sem gerðar voru með emtrícítabín + tenófóvír alafenamíði þegar það var gefið með elvitegravíri + kóbísistati í E/C/F/TAF FDC töflu, í rannsóknum sem gerðar voru með rilpiviríni þegar það var gefið með FTC/TDF sem stakir efnisþættir eða í FTC/RPV/TDF FDC töflu og í rannsóknum sem gerðar voru með Odefsey.

Emtricitabín + tenófóvír alafenamíð
HIV-1 sýktir fullorðnir sjúklingar sem hafa ekki áður fengið meðferð og sem eru veirufræðilega bældir
Í rannsókn GS-US-292-0104 og rannsókn GS-US-292-0111 fengu sjúklingar annaðhvort E/C/F/TAF (n = 866) eða elvitegravír/kóbísistat/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat (E/C/F/TDF) (n = 867) einu sinni á dag, hvort tveggja gefið í FDC töflum.

Meðalgildi aldurs var 36 ár (bil 18-76), 85% voru karlkyns, 57% voru hvítir, 25% voru svartir og 10% voru Asíubúar. Meðalgildi HIV-1 RNA í blóðvökva við grunngildi var 4,5 $\log_{10}$ eintök/ml (bil 1,3-7,0) og 23% sjúklinga var með veirumagn við grunngildi sem nam >100.000 eintök/ml. Meðalgildi CD4+ frumutalningar við grunngildi var 427 frumur/mm^3 (bil 0-1.360) og 13% voru með CD4+ frumutalningu <200 frumur/mm^3.

Í rannsóknunum GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111, sýndi E/C/F/TAF tölfræðilega yfirburði við að ná HIV-1 RNA <50 eintök/ml þegar það var borið saman við E/C/F/TDF í viku 144. Hlutfallslegur munur var 4,2% (95% CI: 0,6% til 7,8%). Samansafnaðar niðurstöður meðferðar í vikum 48 og 144 koma fram í töflu 3.

Í rannsókn GS-US-292-0109 voru verkun og öryggi í tengslum við það að skipta úr annaðhvort EFV/FTC/TDF, FTC/TDF auk atazanavírs (örvað með annaðhvort kóbísistati eða ritonavíri) eða E/C/F/TDF yfir í E/C/F/TAF FDC töflu metin í slembiraðaðri opinni rannsókn á veirufræðilega bældum (HIV-1 RNA <50 eintök/ml) fullorðnum einstaklingum sem voru sýktir af HIV-1 (n = 959 sem skiptu yfir í E/C/F/TAF, n = 477 voru áfram í samanburðarmeðferð). Meðalgildi aldurs sjúklinga var 41 ár (bil 21-77), 89% voru karlkyns, 67% voru hvítir og 19% voru svartir. Meðalgildi CD4+ frumutalningar við grunngildi var 697 frumur/mm^3 (á bilinu 79-1.951).

Í rannsókn GS-US-292-0109, reyndist betur að skipta úr meðferðaráætlun byggðri á tenófóvír tvísóproxíl fúmarati yfir í E/C/F/TAF til að viðhalda HIV-1 RNA <50 eintök/ml samanborið við þegar samanburðarmeðferð var haldið áfram. Samansafnaðar niðurstöður meðferðar í viku 48 koma fram í töflu 3.

Tafla 3: Veirufræðilegar niðurstöður rannsóknanna GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 í viku 48 og viku 144 [a] og GS-US-292-0109 í viku 48[a]

	Fullorðnir sem höfðu ekki áður fengið meðferð í rannsóknum GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111[b]				**Veirufræðilega bældir fullorðnir í rannsókn GS-US-292-0109**	
	Vika 48		**Vika 144**		**Vika 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)**	**Meðferðaráætlun við grunngildi (n = 477)**
HIV-1 RNA <50 eintök/ml	92%	90%	84%	80%	97%	93%
Meðferðarmunur	2,0% (95% CI: -0,7% til 4,7%)		4,2% (95% CI: 0,6% til 7,8%)		4,1% (95% CI: 1,6% til 6,7%, p <0,001[c])	

	Fullorðnir sem höfðu ekki áður fengið meðferð í rannsóknum GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111[b]				**Veirufræðilega bældir fullorðnir í rannsókn GS-US-292-0109**	
	Vika 48		**Vika 144**		**Vika 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)**	**Meðferðaráætlun við grunngildi (n = 477)**
HIV-1 RNA ≥50 eintök/ml[d]	4%	4%	5%	4%	1%	1%
Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48 eða 144	4%	6%	11%	16%	2%	6%
Hætt að nota rannsóknarlyf vegna aukaverkunar eða dauða[e]	1%	2%	1%	3%	1%	1%
Hætt að nota rannsóknarlyf af öðrum ástæðum og síðasta fyrirliggjandi HIV-1 RNA <50 eintök/ml[f]	2%	4%	9%	11%	1%	4%
Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en rannsóknarlyfið notað	1%	< 1%	1%	1%	0%	<1%
HIV-1 RNA <20 eintök/ml	84%	84%	81%	76%		
Meðferðarmunur	0,4% (95% CI: -3,0% til 3,8%)		5,4% (95% CI: 1,5% til 9,2%)			
Hlutfall (%) sjúklinga með HIV-1 RNA <50 eintök/ml eftir fyrri meðferðaráætlun[d]						
EFV/FTC/TDF					96%	90%
FTC/TDF auk örvaðs atazanavírs					97%	92%
E/C/F/TDF					98%	97%

a Tímabilið vika 48 er frá degi 294 til 377 (að þeim meðtöldum); tímabilið vika 144 er frá degi 966 til 1.049 (að þeim meðtöldum).

b Í báðum rannsóknunum var sjúklingum skipt eftir HIV-1 RNA við grunngildi (≤100.000 eintök/ml, >100.000 eintök/ml til ≤400.000 eintök/ml eða >400.000 eintök/ml), eftir CD4+ frumutalningu (<50 frumur/µl, 50-199 frumur/µl eða ≥200 frumur/µl) og eftir svæði (BNA eða utan BNA).

c P-gildi fyrir yfirburðaprófið þar sem prósentuhlutföll veirufræðilegs árangurs voru borin saman var úr CMH prófi (Cochran-Mantel-Haenszel), lagskipt eftir fyrri meðferðaráætlun (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF auk örvaðs atazanavírs eða E/C/F/TDF).

d Að meðtöldum sjúklingum með ≥50 eintök/ml í viku 48 eða viku 144; sjúklingum sem hættu meðferð snemma vegna lítillar eða engrar verkunar; sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða engrar verkunar og sem voru með veirugildi ≥50 eintök/ml þegar meðferð var hætt.

e Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð vegna aukaverkunar eða dauða á hvaða tímapunkti sem er frá degi 1 og út tímabilið ef engar veirufræðilegar upplýsingar lágu fyrir um meðferð á þessu tiltekna tímabili.

f Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða engrar verkunar, t.d. drógu til baka samþykki, mættu ekki í eftirfylgni o.s.frv.

Í rannsóknunum GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 var hlutfall veirusvörunar svipað í öllum undirhópum (aldur, kyn, uppruni, grunngildi HIV-1 RNA eða grunngildi CD4+ frumutalningar).

Meðalaukning CD4+ frumutalningar frá grunngildi var 230 frumur/mm^3 hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með E/C/F/TDF og 211 frumur/mm^3 hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með E/C/F/TDF (p = 0,024) í viku 48, og 326 frumur/mm^3 hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með E/C/F/TAF og 305 frumur/mm^3 hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með E/C/F/TDF (p = 0,06) í viku 144.

Rilpivirín
HIV-1 sýktir fullorðnir sjúklingar sem hafa ekki áður fengið meðferð
Verkun rilpiviríns byggir á greiningum upplýsinga eftir 96 vikur í tveimur slembiröðuðum tvíblindum samanburðarrannsóknum á sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið meðferð (TMC278-C209 og emtrícítabín + tenófóvír tvísóproxíl fúmarat undirhópur í TMC278-C215).

Í samantekinni greiningu fyrir TMC278-C209 og TMC278-C215 hjá 1.096 sjúklingum sem fengu bakgrunnsmeðferð (BR) með FTC/TDF, voru einkenni m.t.t. lýðfræði og grunnlínu þau sömu í rilpivirín og efavírenz (EFV) örmunum. Meðalgildi aldurs var 36 ára, 78% voru karlkyns og 62% hvítir og 24% svartir/afrískir Bandaríkjamenn. Meðalgildi HIV-1 RNA í blóðvökva var 5,0 $\log_{10}$ eintök/ml og miðgildi CD4+ frumutalningar var 255 frumur/mm^3.

Heildarsvörun og greining undirhópa veirusvörunar (<50 HIV-1 RNA eintök/ml) bæði í viku 48 og viku 96 og veirufræðilegur brestur eftir veirumagni við grunngildi (samanteknar upplýsingar úr báðum 3. stigs klínísku lyfjarannsóknunum, TMC278-C209 og TMC278-C215, hjá sjúklinum sem fengu FTC/TDF BR) eru sýnd í töflu 4.

Tafla 4: Veirufræðilegar niðurstöður úr slembiröðuðum meðferðum í rannsóknum TMC278-C209 og TMC278-C215 (samansafnaðar upplýsingar fyrir sjúklinga sem fengu rilpivirín hýdróklóríð eða efavírenz ásamt FTC/TDF) í viku 48 (í byrjun) og viku 96

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	**EFV + FTC/TDF (n = 546)**	**RPV + FTC/TDF (n = 550)**	**EFV + FTC/TDF (n = 546)**
	Vika 48		**Vika 96**	
Heildarsvörun (HIV-1 RNA <50 c+eintök/ml (TLOVR[a]))[b]	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)
Eftir grunngildi veirumagns (eintök/ml)				
≤100.000	**89,6% (258/288)**	**84,8% (217/256)**	**83,7% (241/288)**	**80,8% (206/255)**
>100.000	76,7% (201/262)	80,3% (233/290)	69,5% (182/262)	74,2% (216/291)
Engin svörun				
Veirufræðilegur brestur (allir sjúklingar)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550)[c]	5,1% (28/546)[d]
Eftir grunngildi veirumagns (eintök/ml)				
≤100.000	**4,2% (12/288)**	**2,3% (6/256)**	**5,9% (17/288)**	**2,4% (6/255)**
>100.000	15,3% (40/262)	5,9% (17/290)	17,6% (46/262)	7,6% (22/291)
Dauði	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Hættu meðferð vegna aukaverkana	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkana[e]	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

EFV = efavírenz; RPV = rilpivirín
a ITT TLOVR = Frá meðferðarákvörðun til taps á veirusvörun.
b Munur á svörunartíðni í viku 48 er 1% (95% öryggisbil 3% til 6%) með venjulegri nálgun.
c Fram komu 17 ný tilvik um veirufræðilegan brest milli fyrstu greiningu í viku 48 og viku 96 (6 sjúklingar með ≤100.000 eintök/ml veirumagn við grunnlínu og 11 sjúklingar með >100.000 eintök/ml) veirumagn við grunnlínu). Einnig voru tilvik um endurflokkun í fyrstu greiningu í viku 48 þar sem algengasta endurflokkunin var frá veirufræðilegum bresti til hætti í rannsókninni af ástæðum sem ekki tengdust aukaverkunum.

d Fram komu 10 ný tilvik um veirufræðilegan brest milli fyrstu greiningu í viku 48 og viku 96 (3 sjúklingar með ≤100.000 eintök/ml veirumagn við grunnlínu og 7 sjúklingar með >100.000 eintök/ml veirumagn við grunnlínu). Einnig voru tilvik um endurflokkun í fyrstu greiningu í viku 48 þar sem algengasta endurflokkunin var frá veirufræðilegum bresti til hætti í rannsókninni af ástæðum sem ekki tengdust aukaverkunum.
e t.d. kom ekki í eftirfylgni, fylgdi ekki leiðbeiningum, dró samþykki til baka.

FTC/TDF + rilpivirín hýdróklóríð verkun var ekki lakari í að ná fram HIV-1 RNA <50 eintök/ml samanborið við FTC/TDF + efavírenz.

Odefsey meðferðaráætlun
Veirufræðilega bældir HIV-1 smitaðir fullorðnir sjúklingar
Í rannsókn GS-US-366-1216, voru verkun og öryggi þess að skipta úr FTC/RPV/TDF yfir í Odefsey metin í slembiraðaðri tvíblindri rannsókn á veirufræðilega bældum HIV-1 sýktum fullorðnum. Meðalgildi aldurs sjúklinga var 45 ár (á bilinu 23−72), 90% voru karlkyns, 75% voru hvítir og 19% voru svartir. Meðalgildi CD4+ frumutalningar við grunngildi var 709 frumur/mm^3 (á bilinu 104-2.527).

Í rannsókn GS-US-366-1160, voru verkun og öryggi þess að skipta úr EFV/FTC/TDF yfir í Odefsey metin í í slembiraðaðri tvíblindri rannsókn á veirufræðilega bældum HIV-1 sýktum fullorðnum. Meðalgildi aldurs sjúklinga var 48 ára (á bilinu 19−76), 87% voru karlkyns, 67% voru hvítir og 27% voru svartir. Meðalgildi CD4+ frumutalningar við grunngildi var 700 frumur/mm^3 (á bilinu 140−1.862).

Niðurstöður meðferðar í rannsóknum GS-US-366-1216 og GS-US-366-1160 koma fram í töflu 5.

Tafla 5: Veirufræðilegar niðurstöður úr rannsóknum GS-US-366-1216 og GS-US-366-1160 í vikum 48[a] og 96[b]

	GS-US-366-1216				**GS-US-366-1160**			
	Vika 48		**Vika 96**		**Vika 48**		**Vika 96**	
	ODE (n = 316)	**FTC/ RPV/ TDF (n = 313)[c]**	**ODE (n = 316)**	**FTC/ RPV/ TDF (n = 313)[c]**	**ODE (n = 438)**	**EFV/ FTC/ TDF (n = 437)**	**ODE (n = 438)**	**EFV/ FTC/ TDF (n = 437)**
HIV-1 RNA < 50 eintök/ml	94%	94%	89%	88%	90%	92%	85%	85%
Meðferðarmunur	-0,3% (95% CI: -4,2% til 3,7%)		0,7% (95% CI: -4,3% til 5,8%)		-2,0% (95% CI: -5,9% til 1,8%)		0% (95% CI: -4,8% til 4,8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml[d]	1%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Vika 48		Vika 96		Vika 48		Vika 96	
	ODE (n = 316)	**FTC/ RPV/ TDF (n = 313)[c]**	**ODE (n = 316)**	**FTC/ RPV/ TDF (n = 313)[c]**	**ODE (n = 438)**	**EFV/ FTC/ TDF (n = 437)**	**ODE (n = 438)**	**EFV/ FTC/ TDF (n = 437)**
Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48 eða 96	6%	6%	10%	11%	9%	7%	14%	14%
Hætt að nota rannsóknarlyfið vegna aukaverkunar eða dauða og síðasta fyrirliggjandi HIV-1 RNA < 50 eintök/ml	2%	1%	2%	3%	3%	1%	4%	3%
Hætt að nota rannsóknarlyfið af öðrum ástæðum og síðasta fyrirliggjandi HIV-1 RNA < 50 eintök/ml[e]	4%	4%	8%	8%	5%	5%	10%	11%
Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en rannsóknarlyfið notað	< 1%	1%	1%	0	1%	1%	< 1%	0

ODE = Odefsey

a Tímabilið vika 48 er frá degi 295 til 378 (að þeim meðtöldum).

b Tímabilið vika 96 er frá degi 631 til 714 (að þeim meðtöldum).

c Einn sjúklingur sem fékk ekki FTC/RPV/TDF fyrir skimun var útilokaður frá greiningunni.

d Að meðtöldum sjúklingum með ≥ 50 eintök/ml í viku 48 eða viku 96; sjúklingum sem hættu meðferð snemma vegna lítillar eða engrar verkunar, hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna lítillar eða engrar verkunar og sem voru með veirugildi ≥50 eintök/ml þegar meðferð var hætt.

e Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða engrar verkunar, t.d. drógu til baka samþykki, mættu ekki í eftirfylgni o.s.frv.

Mælingar í viku 96 sýndu að skipti í Odefsey voru ekki lakari til að viðhalda HIV-1 RNA < 50 eintök/ml samanborið við sjúklinga sem voru áfram á FTC/RPV/TDF eða á EFV/FTC/TDF í hvorri rannsókn.

Í rannsókn GS-US-366-1216 var meðalbreyting frá grunngildi á CD4+ frumutalningu í viku 96 12 frumur/mm^3 hjá sjúklingum sem höfðu skipt yfir í Odefsey og 16 frumur/mm^3 hjá þeim sem voru áfram á FTC/RPV/TDF. Í rannsókn GS-US-366-1160 var meðalbreyting frá grunngildi á CD4+frumutalningu í viku 96, 12 frumur/mm^3 hjá sjúklingum sem skiptu yfir í Odefsey og 6 frumur/mm^3 hjá þeim sem voru áfram á EFV/FTC/TDF.

HIV-1 sýktir sjúklingar með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi
Í rannsókn GS-US-292-0112, voru verkun og öryggi E/C/F/TAF FDC töflu metin í opinni klínískri lyfjarannsókn á 242 HIV-1 sýktum, veirufræðilega bældum sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi ($eGFR_{CG}$: 30-69 ml/mín.).

Meðalgildi aldurs var 58 ár (á bilinu 24-82) og 63 sjúklingar (26%) voru ≥65 ára. Sjötíu og níu prósent voru karlkyns, 63% voru hvítir, 18% voru svartir og 14% voru Asíubúar. Þrjátíu og fimm prósent sjúklinga voru í meðferðaráætlun sem innihélt ekki tenófóvír tvísóproxíl fúmarat. Við grunnlínu var miðgildi $eGFR_{CG}$ 56 ml/mín. og 33% sjúklinga voru með $eGFR_{CG}$ frá 30 til 49 ml/mín. Meðalgildi CD4+ frumutalningar við grunngildi var 664 frumur/mm^3 (bil 126-1.813).

Í viku 144 viðhéldu 83,1% (197/237 sjúklingar) HIV-1 RNA <50 eintök/ml eftir að skipt var yfir í E/C/F/TAF FDC töflu.

Í rannsókn GS-US-292-1825 voru verkun og öryggi E/C/F/TAF metin í einarma, opinni, klínískri lyfjarannsókn hjá 55 HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi ($eGFR_{CG}$ < 15 ml/mín.) sem höfðu verið í langvarandi blóðskilun í a.m.k. 6 mánuði áður en skipt var yfir í E/C/F/TAF FDC töflu. Sjúklingar voru veirufræðilega bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í a.m.k. 6 mánuði áður en skipt var yfir.

Meðalaldur var 48 ára (bil 23-64). Sjötíu og sex prósent voru karlkyns, 82% voru svartir og 18% voru hvítir. Fimmtán prósent sjúklinga voru skráðir af spænskum/suður-amerískum uppruna. Meðalfjöldi CD4+ frumutalningar við grunngildi var 545 frumur/mm^3 (bil 205-1473). Í viku 48 viðhéldu 81,8% (45/55 sjúklingar) HIV-1 RNA < 50 eintök/ml eftir að skipt var yfir í E/C/F/TAF. Engar klínískt marktækar breytingar komu fram í rannsóknum á fastandi fitugildum hjá sjúklingum sem skiptu yfir.

Sjúklingar sem eru samhliða sýktir af HIV og HBV
Í opinni rannsókn GS-US-292-1249 voru verkun og öryggi E/C/F/TAF metin hjá fullorðnum sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV-1 og langvinnri lifrarbólgu B. Sextíu og níu af sjúklingunum 72 fengu áður andretróveirulyf sem inniheldur TDF. Í upphafi meðferðar með E/C/F/TAF höfðu sjúklingarnir 72 verið HIV-bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í minnst 6 mánuði með eða án bælingar HBV DNA og höfðu tempraða lifrarstarfsemi. Meðalaldur var 50 ára (bil 28-67), 92% sjúklinga voru karlkyns, 69% voru hvítir, 18% voru svartir og 10% voru asískir. Meðalgildi CD4+ frumutalningar við grunngildi var 636 frumur/mm^3 (bil 263-1.498). Áttatíu og sex prósent sjúklinga (62/72) voru HBV bældir (HBV DNA < 29 a.e./ml) og 42% (30/72) voru HBeAg jákvæðir við grunngildi.

Af þeim sjúklingum sem voru HBeAg jákvæðir við grunngildi, náði 1/30 (3,3%) mótefnavendingu og mældist and-HBe í viku 48. Af þeim sjúklingum sem voru HBsAg jákvæðir við grunngildi, náðu 3/70 (4,3%) mótefnavendingu og mældist and-HBs í viku 48.

Í viku 48 viðhéldu 92% sjúklinga (66/72) HIV-1 RNA < 50 eintök/ml eftir að hafa skipt yfir í E/C/F/TAF. Meðalbreyting CD4+ frumutalningar frá grunngildi í viku 48 var -2 frumur/mm^3. Nítíu og tvö prósent (66/72 sjúklingum) höfðu HBV DNA < 29 a.e./ml með því að nota greininguna vantar gögn = meðferðarbrestur í viku 48. Af þeim 62 sjúklingum sem voru HBV bældir við grunngildi voru 59 áfram bældir og hjá 3 vantaði gögn. Af þeim 10 sjúklingum sem voru ekki HBV bældir við grunngildi (HBV DNA ≥ 29 a.e./ml), urðu 7 bældir, 2 voru áfram greinanlegir og hjá 1 vantaði gögn. Eðlileg gildi alanín amínótransferasa (ALAT) náðust hjá 40% (4/10) einstaklinga sem voru með hærri ALAT gildi en efri eðlileg mörk (ULN) við grunngildi.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun E/C/F/TAF hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HIV/HBV sem ekki hafa áður fengið meðferð.

Breytingar á mælingum á beinþéttni
Í rannsóknum á fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður var E/C/F/TAF sett í samhengi við minniháttar minnkun á beinþéttni (BMD) samanborið við E/C/F/TDF eftir 144 vikna meðferð; samkvæmt tvíorkudofnunarmælingu (DXA) á mjöðmum (meðalbreyting: -0,8% samanborið við -3,4%, p < 0,001) og lendarhrygg (meðalbreyting: -0,9% samanborið við -3,0%, p < 0,001).

Vart varð við framför hvað varðar BMD í viku 48 eftir að skipt var yfir í E/C/F/TAF samanborið við það þegar meðferðaráætlun með tenófóvír tvísóproxíl fúmarati var haldið áfram.

Í rannsóknum á Odefsey hjá veirufræðilega bældum fullorðnum sjúklingum, kom fram hækkun á BMD í viku 96 eftir að skipt var yfir í Odefsey samanborið við afar litlar breytingar í mjöðmum þegar haldið var áfram með FTC/RPV/TDF eða EFV/FTC/TDF (meðalbreyting 1,6% fyrir Odefsey á móti -0,6% fyrir FTC/RPV/TDF, p<0,001; 1,8% fyrir Odefsey á móti -0,6% fyrir EFV/FTC/TDF,

p<0,001) og í hrygg (meðalbreyting 2,0% fyrir Odefsey á móti -0,3% fyrir FTC/RPV/TDF, p<0,001; 1,7% fyrir Odefsey á móti 0,1% fyrir EFV/FTC/TDF, p<0,001).

Breytingar á mælingum á nýrnastarfsemi
Í rannsóknum á fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður var E/C/F/TAF sett í samhengi við minni áhrif á mæligildi sem veita upplýsingar um aukaverkanir á nýru (mælt eftir 144 vikna meðferð með $eGFR_{CG}$ aðferð, og hlutfalli próteins og kreatíníns í þvagi [UPCR] og eftir 96 vikna meðferð með hlutfalli albúmíns og kreatíníns [UACR] í þvagi) samanborið við E/C/F/TDF. Í þær 144 vikur sem meðferðin stóð yfir hætti enginn þátttakandi notkun E/C/F/TAF vegna meðferðartengdra aukaverkana frá nýrum, samanborið við 12 þátttakendur sem hættu notkun E/C/F/TDF (p < 0,001). Í rannsóknum á veirufræðilega bældum fullorðnum sjúklingum í 96 meðferðarviku komu fram afar litlar breytingar eða minnkun albúmínmigu (UACR) hjá sjúklingum sem fengu Odefsey samanborið við hækkun frá grunngildi hjá sjúklingum sem voru áfram á FTC/RPV/TDF eða EFV/FTC/TDF. Sjá einnig kafla 4.4.

Börn

Emtrícítabín + tenófóvír alafenamíð
Í rannsókn GS-US-292-0106 voru verkun, öryggi og lyfjahvörf E/C/F/TAF FDC töflu metin í opinni rannsókn á 50 HIV-1 sýktum unglingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður. Meðalgildi aldurs sjúklinga var 15 ár (á bilinu 12-17), 56% voru kvenkyns, 12% voru asískir og 88% voru svartir. Við grunngildi var meðalgildi HIV-1 RNA í blóðvökva 4,7 log_{10} eintök/ml, miðgildi CD4+ frumutalningar var 456 frumur/mm^3 (á bilinu 95 til 1.110) og miðgildi CD4+% var 23% (á bilinu 7-45). Á heildina litið voru 22% HIV-1 RNA >100,000 eintök/ml í blóðvökva við grunngildi.

Eftir 48 vikur, höfðu 92% (46/50) náð HIV-1 RNA <50 eintök/ml, sem er svipað og svörunartíðni í rannsóknum á HIV-1 sýktum fullorðnum sem höfðu ekki áður fengið meðferð. Ekkert nýtilkomið ónæmi fyrir E/C/F/TAF kom fram í viku 48.

Rilpivirín
Lyfjahvörf, öryggi, þol og verkun 25 mg af rilpiviríni eini sinni á dag ásamt bakgrunnsmeðferð sem rannsakandi valdi og sem innihélt tvö NRTI lyf, voru metin í rannsókn TMC278-C213, eins arms opin 2. stigs rannsókn á HIV-1 sýktum börnum 12 til <18 ára og sem vega minnst 32 kg sem ekki höfðu áður fengið meðferð gegn retróveirum. Meðaltími útsetningar sjúklinganna var 63,5 vikur.

Meðalgildi aldurs sjúklingana 36 var 14,5 ár, 55,6% voru kvenkyns, 88,9% voru svartir og 11,1% voru asískir. Meðalgrunngildi HIV-1 RNA í blóðvökva var 4,8 log_{10} eintök/ml og meðalgrunngildi CD4+ frumutalningar var 414 frumur/mm^3. Hlutfall sjúklinga með HIV-1 RNA <50 eintök/ml í viku 48 (TLOVR) var 72,2% (26/36). Samsetning NRTI lyfja sem oftast var notuð ásamt rilpiviríni var FTC/TDF (24 einstaklingar [66,7%]).

Hlutfall svörunar var hærri hjá einstaklingum með grunngildi veirumagns ≤100.000 eintök/ml (78,6%, 22/28) samanborið við hjá þeim sem voru með grunngildi veirumagns >100.000 eintök/ml (50,0%, 4/8). Hlutfall veirufræðilegs brests var 22,2% (8/36).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Odefsey hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð við HIV-1 sýkingu hjá mönnum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Meðganga

Rilpivírín (eitt af innihaldsefnum Odefsey) var metið samhliða bakgrunnsmeðferð í rannsókn TMC114HIV3015 hjá 19 þunguðum konum á 2. og 3. þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu (postpartum). Upplýsingar um lyfjahvörf sýna að heildarútsetning (AUC) fyrir rilpivíríni sem hluta af andretróveirulyfjameðferð var u.þ.b. 30% lægri á meðgöngu en eftir fæðingu (6-12 vikur). Veirusvörunin hélst almennt út rannsóknina: Af þeim 12 sjúklingum sem luku rannsókninni voru 10 sjúklingar bældir í lok hennar; hjá hinum 2 sjúklingunum kom aukið veirumagn aðeins fram eftir

fæðingu og hjá a.m.k. öðrum þeirra lék grunur á að þetta væri vegna þess að meðferðaráætlun hefði ekki verið fylgt nægilega vel. Ekkert smit frá móður til barns átti sér stað hjá þeim 10 ungbörnum sem fædd voru af mæðrum sem luku rannsókninni og voru með þekkta HIV-stöðu. Rilpivírín þoldist vel á meðgöngu og eftir fæðingu. Engar nýjar öryggisniðurstöður komu fram samanborið við þekkt aukaverkanamynstur rilpivíríns hjá fullorðnum einstaklingum með HIV-1 sýkingu (sjá kafla 4.4 og 5.2).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Odefsey: Útsetning fyrir emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíði var líffræðilega jafngild þegar borin var saman ein 200/25/25 mg samsett filmuhúðuð tafla með föstum skammti af Odefsey og ein (150/150/200/10 mg) samsett tafla með föstum skammti af elvitegravír/kóbísistat/emtrícítabín/ tenófóvír alafenamíði eftir gjöf staks skammts handa heilbrigðum einstaklingum (n = 82) sem ekki voru fastandi. Útsetning fyrir rilpiviríni var líffræðilega jafngild þegar Odefsey 200/25/25 mg var borið saman við eina 25 mg filmuhúðaða töflu af rilpiviríni (sem hýdróklóríð) eftir gjöf staks skammts handa heilbrigðum einstaklinum (n = 95) sem ekki voru fastandi.

Emtrícítabín frásogast hratt og vel eftir gjöf til inntöku og hámarksstyrkur í blóðvökva verður 1 til 2 klst. eftir inntöku. Eftir að margir skammtar til inntöku af emtrícítabíni voru gefnir 20 HIV-1 sýktum einstaklingum var (meðaltal ± SD) flatarmál undir blóðþéttniferli á 24 klst. lyfjagjafatímabili (AUC) 10,0 ± 3,1 klst.•µg/ml. Meðalgildi lágstyrks í blóðvökva við stöðugt ástand 24 klst. eftir töku skammts var jafnt eða hærra en meðalgildi *in vitro* IC_{90} fyrir virkni gegn HIV-1. Hreint líffræðilegt aðgengi emtrícítabíns í 200 mg hörðum hylkjum var áætlað vera 93%. Það hafði engin áhrif á altæka útsetningu fyrir emtrícítabíni þegar emtrícítabín var gefið með mat.

Eftir inntöku náðist hámarksstyrkur rilpivíríns í blóðvökva yfirleitt innan 4 til 5 klst. Hreint líffræðilegt aðgengi rilpivíríns er ekki þekkt. Í samanburði við lyfjagjöf á fastandi maga jók lyfjagjöf Odefsey handa heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með mat útsetningu fyrir rilpiviríni (AUC) um 13-72%.

Tenófóvír alafenamíð frásogast hratt eftir inntöku og hámarksstyrkur í blóðvökva verður 15-45 mínútum eftir töku skammtsins. Í samanburði við lyfjagjöf á fastandi maga jók lyfjagjöf Odefsey handa heilbrigðum fullorðnum einstaklingum með mat útsetningu fyrir tenófóvír alafenamíði (AUC) um 45-53%.

Ráðlagt er að taka Odefsey með mat.

Dreifing

Binding emtrícítabíns *in vitro* við plasmaprótein manna var <4% og óháð styrk á bilinu 0,02-200 µg/ml.

Binding rilpivíríns *in vitro* við plasmaprótein manna var u.þ.b. 99,7%, fyrst og fremst við albúmín.

Binding tenófóvírs *in vitro* við plasmaprótein manna er <0,7% og óháð styrk á bilinu 0,01-25 µg/ml. Binding tenófóvír alafenamíðs *ex vivo* við blóðvökvaprótein manna í sýnum sem safnað var í klínískum lyfjarannsóknum var 80%.

Umbrot

Umbrot emtrícítabíns fela meðal annars í sér oxun thíól-hlutans sem gefur af sér 3'-súlfoxíð díastereómera (u.þ.b. 9% skammtsins) og tengingu við glúkúronsýru sem gefur af sér 2'O-glúkúroníð (u.þ.b. 4% skammtsins). Emtrícítabín hamlaði ekki umbrotum *in vitro* fyrir tilstilli helstu CYP afbrigða í mönnum sem taka þátt í umbrotum lyfja. Einnig hamlaði emtrícítabín ekki úridín5'-tvífosfat glúkúrónósýltransferasa (UGT) sem er ensím sem veldur glúkúroníðun.

In vitro tilraunir benda til þess að rilpivirín hýdróklóríð verði fyrst og fremst fyrir oxandi umbrotum fyrir tilstilli CYP3A kerfisins.

Umbrot eru meginleið brotthvarfs tenófóvír alafenamíðs hjá mönnum og nemur >80% af skammti til inntöku. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að tenófóvír alafenamíð umbrotnar í tenófóvír (megin umbrotsefni) fyrir tilstilli catepsíns A í einkjarna blóðfrumum (svo sem eitilfrumum og öðrum HIV-markfrumum) og átfrumum; og fyrir tilstilli carboxýlesterasa-1 í lifrarfrumum. *In vivo* er tenófóvír alafenamíð vatnsrofið innan frumna til þess að mynda tenófóvír (megin umbrotsefni) sem er fosfórýlerað í virka umbrotsefnið tenófóvír tvífosfat. Í klínískum lyfjarannsóknum á mönnum olli 10 mg skammtur til inntöku af emtrícítabíni, kóbísistati og eltegravíri styrk tenófóvír tvífosfats sem var >4-falt hærri í einkjarna blóðfrumum og >90% lægri styrk tenófóvírs í blóðvökva en við 245 mg skammt til inntöku af tenófóvír tvísóproxíli (sem fúmarat) með emtrícítabíni, kóbísistati og eltegravíri.

In vitro umbrotnar tenófóvír alafenamíð ekki fyrir tilstilli CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6. Tenófóvír alafenamíð umbrotnar að afar litlu leyti fyrir tilstilli CYP3A4. Við samhliða lyfjagjöf með í meðallagi öflugum CYP3A prófunarörva, efavírenz, varð útsetning fyrir tenófóvír alafenamíði ekki fyrir verulegum áhrifum. Í kjölfar lyfjagjafar með tenófóvír alafenamíði reyndist [^{14}C] geislavirkni tímaháð í blóðvökva og var tenófóvír alafenamíð það efni sem kom fram í mestu magni á fyrstu klukkustundunum og síðan þvagsýra það sem eftir var tímans.

<u>Brotthvarf</u>

Emtrícítabín skilst aðallega út um nýru og skammturinn endurheimtist allur í þvagi (u.þ.b. 86%) og saur (u.þ.b. 14%). Þrettán prósent af skammtinum af emtrícítabíni endurheimtist í þvagi sem þrjú umbrotsefni. Úthreinsun emtrícítabíns úr líkamanum var að meðaltali 307 ml/mín. Eftir inntöku er helmingunartími brotthvarfs emtrícítabíns u.þ.b. 10 klst.

Endanlegur helmingunartími er um 45 klukkustundir. Eftir inntöku staks skammts af [^{14}C] rilpiviríns, komu að meðaltali 85% og 6,1% af geislavirkninni fram í hægðum og þvagi, í sömu röð. Óbreytt rilpivirín í saur var að meðaltali 25% af gefnum skammti. Aðeins leifar af óbreyttu rilpiviríni (<1% af skammtinum) fundust í þvagi.

Útskilnaður hreins tenófóvír alafenamíðs gegnum nýru er aukaleið og <1% af skammtinum skilst út með þvagi. Tenófóvír alafenamíð hverfur að mestu leyti brott í kjölfar umbrota yfir í tenófóvír. Tenófóvír hverfur brott úr líkamanum um nýru, bæði með gauklasíun og virkri pípluseytingu.

<u>Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum</u>

Aldur, kyn og kynþáttur
Ekki hefur komið í ljós marktækur klínískt mikilvægur mismunur á lyfjahvörfum emtrícítabíns, rilpiviríns eða tenófóvír alafenamíðs sem rekja má til aldurs, kyns eða kynþáttar.

Börn
Lyfjahvörf rilpiviríns í HIV-1 sýktum börnum 12 til <18 ára sem höfðu ekki áður fengið meðferð gegn retróveirum sem fengu 25 mg af rilpiviríni einu sinni á dag voru sambærileg og hjá HIV-1 sýktum börnum 12 til <18 ára sem höfðu ekki áður fengið meðferð sem fengu 25 mg af rilpiviríni einu sinni á dag. Líkamsþyngd hafði engin áhrif á lyfjahvörf rilpiviríns hjá börnum í rannsókn C213 (33 til 93 kg) sem var svipað og það sem kom fram hjá fullorðnum. Rannsóknir fara fram á lyfjahvörfum rilpiviríns hjá börnum <12 ára.

Útsetning elvitegravírs og tenófóvír alafenamíðs sem var gefið með elvitegravíri + kóbísistati sem kom fram hjá 24 börnum á aldrinum 12 til <18 ára var svipuð og útsetning sem kom fram hjá fullorðnum einstaklingum sem höfðu ekki áður fengið meðferð (Tafla 6).

Tafla 6: Lyfjahvörf emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs hjá unglingum og fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með lyfjum gegn retróveirum

	Unglingar			Fullorðnir		
	Emtrícítabín + tenófóvír alafenamíð			Emtrícítabín + tenófóvír alafenamíð		
	FTC[a]	TAF[b]	TFV[b]	FTC[a]	TAF[c]	TFV[c]
AUC_{tau} (ng•klst./ml)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9)[b]	Á ekki við	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	Á ekki við	10,6 (28,5)

FTC = emtrícítabín; TAF = tenófóvír alafenamíð; TFV = tenófóvír, N/A = á ekki við
Upplýsingar koma fram sem meðalgildi (%CV).
a n = 24 unglingar (GS-US-292-0106); n = 19 fullorðnir (GS-US-292-0102).
b n = 23 unglingar (GS-US-292-0106, þýðisgreining á lyfjahvörfum).
c n = 539 (TAF) eða 841 (TFV) fullorðnir (GS-US-292-0111 og GS-US-292-0104, þýðisgreining á lyfjahvörfum).

Skert nýrnastarfsemi
Ekki varð vart við neinn klínískt marktækan mun á lyfjahvörfum tenófóvír alafenamíðs eða tenófóvírs hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun ≥ 15 ml/mín. og <30 ml/mín.) í 1. stigs rannsókn á tenófóvír alafenamíði. Í annarri 1. stigs rannsókn þar sem eingöngu var gefið emtricitabín var meðaltal altækrar útsetningar fyrir emtricitabíni hærra hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) (33,7 µg•klst./ml) en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (11,8 µg•klst./ml). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi emtrícítabíns + tenófóvír alafenamíðs hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun ≥ 15 ml/mín. og < 30 ml/mín.).

Útsetning emtrícítabíns og tenófóvírs hjá 12 sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.) sem voru í langvarandi blóðskilun og fengu emtrícítabín + tenófóvír alafenamíð samhliða elvitegravíri + kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti (E/C/F/TAF) í rannsókn GS-US-292-1825 var marktækt hærri en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum tenófóvír alafenamíðs kom fram hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í langvarandi blóðskilun samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Engin ný öryggisvandamál komu fram hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í langvarandi blóðskilun og fengu emtrícítabín + tenófóvír alafenamíð samhliða elvitegravíri + kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti (sjá kafla 4.8).

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf emtrícítabíns eða tenófóvír alafenamíðs hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.) sem ekki voru í langvarandi blóðskilun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs hjá þessum sjúklingum.

Lyfjahvörf rilpiviríns hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Útskilnaður rilpiviríns um nýru er óverulegur. Hjá sjúklinum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi getur styrkur í blóðvökva verið hækkaður vegna breytts frásogs, dreifingar og/eða umbrota lyfsins sem fylgir nýrnabilun. Þar sem rilpivirín binst verulega blóðvökvapróteinum er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja það í verulegu magni með blóðskilun eða kviðskilun (sjá kafla 4.9).

Skert lifrarstarfsemi
Lyfjahvörf emtrícítabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með mismikið skerta lifrarstarfsemi; hins vegar umbrotnar emtrícítabín ekki verulega fyrir tilstilli lifrarensíma svo skert lifrarstarfsemi ætti ekki að hafa mikil áhrif.

Rilpivirín hýdróklóríð umbrotnar og hverfur brott að mestu leyti um lifur. Í rannsókn þar sem 8 sjúklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) voru bornir saman við 8 einstaklinga til samanburðar og 8 sjúklingar með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) voru bornir saman við 8 einstaklinga til samanburðar, var útsetning fyrir mörgum skömmtum af rilpiviríni 47% hærri hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og 5% hærri hjá

sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Hins vegar er ekki hægt að útiloka að útsetning fyrir lyfjafræðilega virku, óbundnu rilpiviríni sé umtalsvert hækkuð við miðlungi skerta lifrarstarfsemi. Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á rilpivirine hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.2).

Ekki varð vart við klínískt marktækar breytingar á lyfjahvörfum tenófóvír alafenamíðs eða umbrotsefnis þess tenófóvírs hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi er heildarplasmaþéttni tenófóvír alafenamíðs og tenófóvírs lægri en sú sem kemur fram hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Þegar leiðrétt hefur verið fyrir próteinbindingu er plasmaþéttni óbundins (frítt) tenófóvír alafenamíðs hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi svipuð.

Samhliða sýking af völdum lifrarbólguveiru B og/eða C
Lyfjahvörf emtrícítabíns, rilpiviríns og tenófóvír alafenamíðs hafa ekki verið fyllilega metin hjá sjúklingum með samhliða sýkingu af völdum lifrarbólguveiru B og/eða C.

Meðganga og eftir fæðingu
Eftir að rilpivírín 25 mg var tekið einu sinni á dag sem hluti af andretróveirulyfjameðferð var heildarútsetning fyrir rilpivíríni lægri á meðgöngu (svipuð á 2. og 3. þriðjungi meðgöngu) en eftir fæðingu. Lækkunin á útsetningu fyrir óbundnum hluta (unbound free fraction) rilpivíríns (þ.e. virku lyfi) á meðgöngu miðað við eftir fæðingu var minni en á heildarútsetningu fyrir rilpivíríni.

Hjá konum sem fengu rilpivírín 25 mg einu sinni á dag á 2. þriðjungi meðgöngu voru gildi C_{max}, $AUC_{24\ klst.}$ og C_{min} fyrir rilpivírín hjá hverjum einstaklingi að meðaltali 21%, 29% og 35% lægri, í sömu röð, en eftir fæðingu; á 3. þriðjungi meðgöngu voru gildi C_{max}, $AUC_{24\ klst.}$ og C_{min} 20%, 31% og 42% lægri, í sömu röð, en eftir fæðingu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar um emtrícítabín benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Forklínískar upplýsingar um rilpivirín hýdróklóríð benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, dreifingu og brotthvarfi lyfsins, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Vart hefur orðið við eiturverkun í lifur hjá nagdýrum sem tengist aðleiðslu (induction) lifrarensíma. Fram komu gallteppulík áhrif hjá hundum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum rilpiviríns í músum og rottum sýndu möguleg æxlismyndandi áhrif sértæk fyrir þessar dýrategundir, en talið er að það hafi enga þýðingu fyrir menn.

Forklínískar rannsóknir á tenófóvír alafenamíði hjá rottum og hundum sýndu að bein og nýru eru megin marklíffæri hvað varðar eiturverkanir. Eiturverkun á bein kom fram sem minnkun beinþéttni hjá rottum og hundum við útsetningu fyrir tenófóvíri sem var a.m.k. fjórum sinnum meiri en búast má við eftir lyfjagjöf Odefsey. Örlítil íferð vefjakorna kom fram í augum hjá hundum við útsetningu fyrir tenófóvír alafenamíði og tenófóvíri sem nam u.þ.b. 4- og 17-falt meira, í sömu röð, en búist var við eftir lyfjagjöf með Odefsey.

Tenófóvír alafenamíð reyndist ekki valda stökkbreytingum eða litningabrenglun í hefðbundnum prófum á eiturverkunum á erfðaefni.

Þar sem útsetning fyrir tenófóvíri er minni hjá rottum og músum eftir lyfjagjöf með tenófóvír alafenamíði samanborið við tenófóvír tvísóproxíl fúmarat, voru rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum og rannsókn hjá rottum við og eftir fæðingu aðeins framkvæmdar með tenófóvír tvísóproxíl fúmarati. Engin sérstök hætta fyrir menn kom fram í hefðbundnum rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Rannsóknir á eiturverkunum á

æxlun hjá rottum og kanínum sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi, þungun eða fóstur. Í eiturefnarannsóknum á tenófóvír tvísóproxíl fúmarati minnkuðu hins vegar lífslíkur og þyngd unga við og eftir fæðingu við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni töflunnar

Natríum krosskarmellósi
Laktósi (sem einhýdrat)
Magnesíumsterat
Örkristallaður sellulósi
Pólýsorbat 20
Povidón

Filmuhúð

Makrógól
Pólývinýlalkohól
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)
Svart járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglasið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Lyfjaglas úr háþéttnipólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni með skrúfgangi, sem er fóðrað með hitainnsigluðu álþynnufóðri sem inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur. Hvert lyfjaglas inniheldur rakadrægt kísilgel og pólýester vafning.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fáanlegar: ytri öskjur sem innihalda 1 lyfjaglas með 30 filmuhúðuðum töflum og ytri öskjur sem innihalda 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. júní 2016.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. janúar 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum skilyrðum og sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN Á LYFJAGLASI OG ÖSKJU

1. HEITI LYFS

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
emtricitabín/rilpivirín/tenófóvír alafenamíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtrícítabíni, rilpivirín hýdróklóríði sem jafngildir 25 mg af rilpiviríni og tenófóvír alafenamíð fúmarat sem jafngildir 25 mg af tenófóvír alafenamíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa (sem einhýdrat). Lesið fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. **Geymið lyfjaglasið vel lokað.**

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1112/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1112/002 90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Odefsey [Eingöngu á ytri umbúðum]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. [Aðeins ytri umbúðir]

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}
[Aðeins ytri umbúðir]

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
emtrícítabín/rilpivirín/tenófóvír alafenamíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Odefsey og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Odefsey
3. Hvernig nota á Odefsey
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Odefsey
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Odefsey og við hverju það er notað

Odefsey er lyf gegn veirum notað við meðferð sýkinga af völdum alnæmisveiru **(Human Immunodeficiency Virus, HIV)**. Það er ein tafla sem inniheldur þrjú virk innihaldsefni: **emtrícítabín**, **rilpivirín** og **tenófóvír alafenamíð**. Hvert þessara efna verkar með því að hafa áhrif á ensím sem er kallað „bakriti“, sem er nauðsynlegur til að HIV-1 veiran geti fjölgað sér.

Odefsey dregur úr fjölda HIV-veira í líkamanum. Þetta bætir ónæmiskerfið og dregur úr líkum á þróun sjúkdóma í tengslum við HIV-sýkingu.

Odefsey er notað fyrir fullorðna og unglinga 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 35 kg.

2. Áður en byrjað er að nota Odefsey

Ekki má nota Odefsey

- **Ef um er að ræða ofnæmi fyrir emtrícítabíni, rilpiviríni, tenófóvír alafenamíði** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- **Ef þú notar eitthvert eftirfarandi lyfja:**
  - **karbamazepín, oxkarbazepín, fenóbarbítal og fenýtóín** (notuð við meðferð flogaveiki og til að koma í veg fyrir köst)
  - **rifabútín, rifampicín og rifapentín** (notuð við meðferð sumra bakteríusýkinga svo sem berkla)
  - **omeprazól, dexlansóprazól, lansóprazól, rabeprazól, pantóprazól og esómeprazól** (notuð fyrirbyggjandi og við meðferð magasárs, brjóstsviða, bakflæði)
  - **dexametasón** (barksteri notaður við meðferð bólgu og til að bæla ónæmiskerfið) þegar það er til inntöku eða því sprautað (nema við meðferð með stökum skammti)
  - **lyf sem innihalda jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*) (jurtalyf notað við þunglyndi og kvíða)

→ Ef eitthvað af þessu á við um þig **skaltu ekki nota Odefsey og láta lækninn tafarlaust vita.**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn þarf að hafa umsjón með þér meðan þú notar Odefsey.

Þetta lyf er ekki lækning við HIV-sýkingu. Meðan á notkun Odefsey stendur getur þú áfram fengið sýkingar eða aðra sjúkdóma í tengslum við HIV-sýkingu.

Leitið ráða hjá lækninum áður en Odefsey er notað:

- **Ef þú ert með lifrarkvilla eða hefur sögu um lifrarsjúkdóm, þ.m.t. lifrarbólgu.** Sjúklingar með lifrarsjúkdóm, þ. á m. langvinna lifrarbólgu B eða C, sem meðhöndlaðir eru með lyfjum gegn retróveirum, eru í aukinni hættu að fá alvarlegar, og hugsanlega banvænar, aukaverkanir í lifur. Ef þú ert sýkt/ur af lifrarbólgu B mun læknirinn íhuga vandlega hvaða meðferðaráætlun sé best fyrir þig.

- **Ef þú ert sýkt/ur af lifrarbólgu B** er hugsanlegt að lifrarkvillar versni eftir að þú hættir að nota Odefsey. Mikilvægt er að hætta ekki að nota Odefsey nema tala við lækninn: sjá kafla 3, *Ekki hætta að nota Odefsey*.

- Ef þú notar lyf sem geta valdið lífshættulegum óreglulegum hjartslætti (*torsades de pointes*).

- **Ef þú hefur verið með nýrnasjúkdóm eða ef rannsóknaniðurstöður hafa sýnt nýrnavandamál.** Læknirinn kann að biðja um blóðrannsóknir til að hafa eftirlit með því hvernig nýrun starfa þegar meðferð með Odefsey hefst og meðan á henni stendur.

Meðan á notkun Odefsey stendur

Þegar þú hefur notkun Odefsey skaltu fylgjast með:

- **Merkjum um bólgu eða sýkingu**
- **Verkjum í liðum, stífleika eða beinkvillum**

→ **Ef vart verður við einhver þessara einkenna skaltu láta lækninn tafarlaust vita.** Sjá frekari upplýsingar í kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*.

Hugsanlegt er að þú fáir nýrnavandamál ef þú notar Odefsey í langan tíma (sjá *Varnaðarorð og varúðarreglur*).

Börn og unglingar

Ekki gefa lyf þetta börnum 11 ára eða yngri, eða sem vega minna en 35 kg. Notkun Odefsey hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum 11 ára eða yngri eða sem vega minna en 35 kg.

Notkun annarra lyfja samhliða Odefsey

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Odefsey kann að valda milliverkunum við önnur lyf. Magn Odefsey eða annarra lyfja í blóði kann því að verða fyrir áhrifum af þessu. Þetta getur hindrað rétta virkni lyfjanna eða gert aukaverkanir verri. Í sumum tilfellum er hugsanlegt að læknirinn þurfi að aðlaga skammtinn eða athuga blóðgildin.

Lyf sem má aldrei taka með Odefsey:

- **karbamazepín, oxkarbazepín, fenóbarbítal og fenýtóín** (notuð við meðferð flogaveiki og til að koma í veg fyrir köst)

- **rifabútín, rifampicín og rifapentín** (notuð við meðferð sumra bakteríusýkinga svo sem berkla)
- **omeprazól, dexlansóprazól, lansóprazól, rabeprazól, pantóprazól og esómeprazól** (notuð við meðferð magasárs, brjóstsviða, bakflæðis)
- **dexametasón** (barksteri notaður við meðferð bólgu og til að bæla ónæmiskerfið) þegar lyfið er notað til inntöku eða því sprautað (nema við meðferð með stökum skammti)
- **lyf sem innihalda jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*) (jurtalyf notað við þunglyndi og kvíða)

→ Ef þú notar eitthvert þessara lyfja **skaltu ekki taka Odefsey og láta lækninn tafarlaust vita.**

Önnur lyf:

Ræddu við lækninn ef þú tekur:

- **Einhver lyf notuð til að meðhöndla alnæmisveiru (HIV)**

- **Einhver lyf sem innihalda:**
  - tenófóvír alafenamíð
  - tenófóvír tvísóproxíl
  - lamivúdín
  - adefóvír tvípívoxíl

- **Sýklalyf notuð til að meðhöndla bakteríusýkingar** sem innihalda:
  - klaritrómycín
  - erytrómycín

  Þessi lyf geta aukið magn rilpiviríns og tenófóvír alafenamíðs (innihaldsefni Odefsey) í blóðinu. Læknirinn mun láta þig fá annað lyf.

- **Sveppalyf notuð til að meðhöndla sveppasýkingar**:
  - ketókónazól
  - flúkónazól
  - itrakónazól
  - posakónazól
  - vorikónazól

  Þessi lyf geta hækkað magn rilpiviríns og tenófóvír alafenamíðs (innihaldsefni Odefsey) í blóðinu. Læknirinn mun láta þig fá annað lyf.

- **Lyf notuð við magasárum, brjóstsviða eða bakfæði** svo sem:
  - **sýrubindandi lyf** (ál- eða magnesíumhýdroxíð, kalsíumkarbónat)
  - **H_2-blokkar** (famítidín, cimetidín, nizatidín eða ranitidín)

  Þessi lyf geta minnkað magn rilpiviríns (innihaldsefni Odefsey) í blóðinu. Ef þú notar eitthvert þessara lyfja mun læknirinn láta þig fá annað lyf eða ráðleggja þér hvenær og hvernig þú eigir að taka lyfið:

  - **Ef þú notar sýrubindandi lyf** skaltu taka það minnst 2 klst. á undan eða minnst 4 klst. eftir Odefsey.

  - **Ef þú notar H_2-blokka** skaltu taka hann minnst 12 klst. á undan eða minnst 4 klst. eftir Odefsey. Aðeins má nota H_2-blokka einu sinni á dag ef þú notar Odefsey. Ekki má nota H_2-blokka ef lyfið er notað tvisvar á dag. Ráðfærðu þig við lækninn um aðrar meðferðaráætlanir (sjá *Hvernig á að nota Odefsey*).

- **Ciclosporín,** lyf notað til að draga úr styrk ónæmiskerfisins:
  Þetta lyf getur hækkað magn rilpiviríns og tenófóvír alafenamíðs (innihaldsefni Odefsey) í blóðinu. Læknirinn mun láta þig fá annað lyf.

- **Metadón,** lyf notað við meðferð þeirra sem eru háðir ópíumefnum, þar sem verið getur að læknirinn þurfi að breyta metadón skammtinum.

- **Dabigatran etexilat,** lyf notað við meðferð hjartasjúkdóma, þar sem verið getur að læknirinn þurfi að hafa eftirlit með þéttni lyfsins í blóðinu.

→ **Láttu lækninn vita ef þú notar einhver af þessum lyfjum.** Ekki má hætta meðferð án þess að hafa samband við lækninn.

Meðganga og brjóstagjöf

- Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum áður en lyfið er notað.

- **Nota skal örugga getnaðarvörn** meðan á töku Odefsey stendur.

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð á meðgöngu.

Ef þú hefur notað Odefsey á meðgöngu getur verið að læknirinn fari fram á reglulegar blóðprufur og aðrar greiningar til að hafa eftirlit með þroska barnsins. Hjá börnum mæðra sem tóku bakritahemla sem ekki eru núkleósíðar (NRTI) á meðgöngu er ávinningur verndar gegn HIV meiri en hættan á aukaverkunum.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Odefsey stendur. Þetta er vegna þess að sum virku efnin í þessu lyfi skiljast út í brjóstamjólk kvenna..

Ekki er mælt með brjóstagjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf átt þú að **ræða það við lækninn eins fljótt og auðið er**.

Akstur og notkun véla

Ekki má aka eða nota vélar ef vart verður við þreytu, syfju eða svima eftir töku lyfsins.

Odefsey inniheldur laktósa og natríum.

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

→ Ef eitthvað af þessu á við um þig, **segðu þá lækninum frá því áður en þú tekur Odefsey.**

3. Hvernig nota á Odefsey

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig taka á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er:

Fullorðnir: ein tafla á dag með mat
Unglingar 12 ára og eldri, sem vega að minnsta kosti 35 kg: ein tafla á dag með mat

Mikilvægt er að taka Odefsey með mat til að fá rétt magn af virka efninu í líkamann. Næringardrykkur einn og sér kemur ekki í stað matar.

Ráðlagt er að tyggja ekki, mylja eða brjóta töfluna vegna beisks bragðs.

Ef þú tekur sýrubindandi lyf, svo sem ál-/magnesíumhýdroxíð eða kalsíumkarbónat, skaltu taka það minnst 2 klst. á undan eða minnst 4 klst. eftir Odefsey.

Ef þú ert í blóðskilun skaltu taka dagskammtinn af Odefsey eftir að blóðskiluninni er lokið.

Ef þú tekur H_2-blokka, svo sem famótidín, cimetidín, nizatidín eða ranitidín, skaltu taka hann minnst 12 klst. á undan eða minnst 4 klst. eftir Odefsey. Aðeins má taka H_2-blokka einu sinni á dag ef þú tekur Odefsey. Ekki má taka H_2-blokka tvisvar á dag. Ráðfærðu þig við lækninn um aðra meðferðaráætlun.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef notaður er í ógáti meiri en ráðlagður skammtur af Odefsey er hugsanlegt að þú finnir fyrir aukaverkunum með lyfinu (sjá kafla 4 *Hugsanlegar aukaverkanir*).

Tafarlaust skal hafa samband við lækninn eða næstu bráðamóttöku til að fá ráðleggingar. Geymdu eða taktu töfluglasið með þér svo að þú getir auðveldlega lýst því sem þú hefur notað.

Ef gleymist að nota Odefsey

Mikilvægt er að gleyma engum skammti af Odefsey.

Ef skammtur gleymist:
- **Ef þú tekur eftir því innan við 12 klst.** frá þeim tíma sem þú tekur Odefsey vanalega inn, skaltu taka töfluna eins fljótt og mögulegt er. Taktu töfluna ávallt með mat. Taktu síðan næsta skammt eins og venjulega.
- **Ef þú tekur eftir því 12 klst, eða síðar** eftir þann tíma sem þú tekur Odefsey vanalega inn skaltu ekki taka skammtinn sem sleppt var. Bíðið og takið næsta skammt með mat á venjulegum tíma.

Ef kastað er upp innan 4 klst. eftir að Odefsey er tekið skal taka aðra töflu með mat. **Ef kastað eru upp meira en 4 klst. eftir að Odefsey** er tekið þarf ekki að taka annan skammt af Odefsey fyrr en kemur að næsta venjulega skammti.

Ekki hætta að nota Odefsey

Ekki hætta að nota Odefsey nema ræða við lækninn. Ef hætt er að nota Odefsey getur það haft mikil áhrif á svörun þína við meðferð í framtíðinni. Ef notkun Odefsey er hætt af einhverjum ástæðum skaltu ræða við lækninn áður en þú byrjar aftur að nota Odefsey töflur.

Ef birgðir þínar af Odefsey eru farnar að minnka skaltu biðja lækninn eða lyfjafræðinginn um meira. Þetta er mjög mikilvægt þar sem veirufjöldinn kann að aukast ef hætt er að nota lyfið, jafnvel aðeins í stuttan tíma. Mögulegt er að erfiðara verði að meðhöndla sjúkdóminn í kjölfarið.

Ef þú ert með HIV sýkingu og lifrarbólgu B er sérstaklega mikilvægt að hætta ekki meðferðinni með Odefsey án þess að ræða fyrst við lækninn. Þú getur þurft að fara í blóðprufur í nokkra mánuði eftir að meðferð er hætt. Hjá sumum sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulifur er ekki mælt með að hætta meðferð þar sem slíkt getur leitt til versnunar lifrarbólgu, sem getur reynst lífshættulegt.

→ **Segðu lækninum tafarlaust** frá öllum nýjum eða óvenjulegum einkennum að meðferð lokinni, sérstaklega einkennum sem þú tengir við lifrarbólgu B sýkinguna.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlegar aukaverkanir: látið lækninn vita tafarlaust

- **Merki um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingar (sýkingar sem koma fram hjá fólki með veiklað ónæmiskerfi) er hugsanlegt að einkenni um bólgur frá fyrri sýkingum komi fram fljótlega eftir að meðferð við HIV er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir líkamanum kleift að berjast gegn sýkingum sem kunna að hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.

- **Sjálfsónæmisraskanir**, þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef, getur einnig átt sér stað eftir að byrjað er að taka lyfið við HIV-sýkingu. Sjálfsónæmisraskanir kunna að koma fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hefst. Vertu á varðbergi fyrir einkennum um sýkingu eða öðrum einkennum á borð við:
  - slappleika í vöðvum
  - slappleika sem hefst í höndum og fótum og færist svo upp að búknum
  - hjartsláttarónot, skjálfta eða ofvirkni

→ **Ef vart verður við þessi eða einhver þessara einkenna bólgu eða sýkingar skaltu láta lækninn tafarlaust vita.**

Mjög algengar aukaverkanir
(*geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum*)
- svefntruflanir (*svefnleysi*)
- höfuðverkur
- sundl
- ógleði

Rannsóknir geta einnig sýnt:
- hækkað kólesteról og/eða amýlasa úr brisi (meltingarensím) í blóðinu
- hækkuð lifrarensím í blóðinu

Algengar aukaverkanir
(*geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum*)
- minnkuð matarlyst
- þunglyndi
- óeðlilegir draumar
- svefntruflanir
- geðlægð
- svefnhöfgi
- þreyta
- kviðverkur eða óþægindi
- ógleði
- uppþemba
- munnþurrkur
- vindgangur
- niðurgangur
- útbrot

Rannsóknir geta einnig sýnt:
- lítill fjöldi hvítra blóðkorna (færri hvít blóðkorn geta gert þig líklegri til að fá sýkingu)
- lítill fjöldi blóðflagna (tegund blóðfrumna sem tekur þátt í storknun blóðs)
- lækkað hemóglóbín í blóði

- hækkaðar fitusýrur (*þríglýseríð*), bílírúbín eða lípasi í blóði

Sjaldgæfar aukaverkanir
(*geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)*
- merki eða einkenni um bólgu eða sýkingu
- lítill fjöldi rauðra blóðfrumna (*blóðleysi*)
- alvarleg viðbrögð í húð, m.a. útbrot með hita, bólga og lifrarvandamál
- meltingarvandamál sem valda óþægindum eftir máltíðir
- þroti í andliti, á vörum, tungu eða hálsi (*ofsabjúgur*)
- kláði
- ofsakláði
- liðverkir

→ Látið lækninn vita ef aukaverkanir verða alvarlegar.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir við HIV-meðferð

Tíðni eftirfarandi aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

- **Beinkvillar** Sumir sjúklingar sem taka samsett lyf gegn retróveirum eins og Odefsey kunna að þróa með sér beinsjúkdóm sem kallast *beindrep* (dauði beinvefs vegna skorts á aðveitu blóðs til beinsins). Taka þessarar tegundar lyfja um langt skeið, taka barkstera, áfengisdrykkja, mjög veiklað ónæmiskerfi og yfirþyngd eru hugsanlega nokkrir af mörgum áhættuþáttum hvað varðar þróun þessa sjúkdóms. Merki um beindrep eru:
  - stífleiki í liðum
  - óþægindi og verkir í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl)
  - erfiðleikar við hreyfingu

→ Gerið lækninum viðvart ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt því að endurheimta fyrri heilsu og lífsstíl, og hvað varðar blóðfitur er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Odefsey

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og lyfjaglasinu á eftir {EXP}. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglasið vel lokað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Odefsey inniheldur

Virku innihaldsefnin eru emtrícítabín, rilpivirín og tenófóvír alafenamíð. Hver filmuhúðuð Odefsey tafla inniheldur 200 mg af emtrícítabín, rilpivirín hýdróklóríð sem jafngildir 25 mg af rilpivirini og tenófóvír alafenamíð fúmarati sem jafngildir 25 mg af tenófóvír alafenamíði.

Önnur innihaldsefni eru

Töflukjarni:
Krosskarmellósi natríum, laktósi (sem einhýdrat), magnesíumsterat, örkristallaður sellulósi, pólýsorbat 20, povidón

Filmuhúð:
Makrógól, pólývinýlalkóhól, talkúm, títantvíoxíð (E171), svart járnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Odefsey og pakkningastærðir

Odefsey er grá, hylkislaga, filmuhúðuð tafla þrykkt á annarri hliðinni með „GST“ og „255“ á hinni hliðinni. Odefsey er afgreitt í lyfjaglösum með 30 töflum og í pakkningum með 3 lyfjaglösum, sem hvert inniheldur 30 töflur. Hvert lyfjaglas inniheldur rakadrægt kísilgel sem geyma skal í lyfjaglasinu til að vernda töflurnar. Rakadræga kísilgelið er í sérstökum poka eða hylki og ekki á að gleypa það.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Framleiðandi
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: http://www.ema.europa.eu