

Odefsey



Gilead

Filmdragerad tablett 200 mg/25 mg/25 mg

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

Antivirala medel för systemiskt bruk; antivirala medel mot HIV infektioner, kombinationer

Aktiva substanser:

Emtricitabin

Rilpivirin

Tenofoviralfenamid

ATC-kod:

J05AR19

Läkemedel från Gilead omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 06/2019.

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

Indikationer

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

Kontraindikationer

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

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

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

Dosering

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

Dosering

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre som väger minst 35 kg

En tablett en gång dagligen tillsammans med mat (se avsnitt Farmakokinetik).

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

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Odefsey krävs för vuxna eller ungdomar (12 år och äldre som väger minst 35 kg) med uppskattat kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 ml/min. Behandlingen med Odefsey bör avbrytas hos patienter med beräknad CrCl som sjunker under 30 ml/min under behandlingen (se avsnitt Farmakokinetik).

Ingen dosjustering av Odefsey krävs hos vuxna med terminal njursvikt (beräknad CrCl <15 ml/min), som står på kronisk hemodialys. Odefsey bör dock i regel undvikas hos dessa patienter, men kan användas med försiktighet om de potentiella fördelarna anses uppväga de potentiella riskerna (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). Under hemodialysdagarna bör Odefsey administreras efter att hemodialysbehandlingen slutförts.

Odefsey bör undvikas hos patienter med beräknad CrCl ≥ 15 ml/min och <30 ml/min, eller <15 ml/min, som inte står på kronisk hemodialys, eftersom säkerheten hos Odefsey inte har fastställts i dessa populationer.

Inga data finns tillgängliga för att ge dosrekommendationer hos barn yngre än 18 år med terminal njursvikt.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Odefsey krävs för patienter med lätt (Child-Pugh-klass A) eller måttligt (Child-Pugh-klass B) nedsatt leverfunktion. Odefsey bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Odefsey har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion

(Child-Pugh-klass C), för dessa patienter rekommenderas därför inte Odefsey (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Pediatrik population

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

Graviditet

Lägre exponeringar för rilpivirin (en av komponenterna i Odefsey) observerades under graviditet, varför virusmängden ska övervakas noggrant. Alternativt kan byte till en annan antiretroviral regim övervägas (se avsnitt Varningar och försiktighet, Graviditet, Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Administreringsätt

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

Varningar och försiktighet

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

Virologisk svikt och utveckling av resistens

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

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

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

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

Hjärta och kärl

Vid supratherapeutiska doser (75 mg en gång dagligen och 300 mg en gång dagligen) har rilpivirin associerats med förlängning av QTc-intervallet i elektrokardiogrammet (EKG) (se avsnitt Interaktioner och Överdoser). Med den rekommenderade dosen 25 mg en gång dagligen associeras inte rilpivirin med en

kliniskt relevant effekt på QTc. Försiktighet ska iakttas vid användning av Odefsey när det administreras samtidigt med läkemedel med känd risk för Torsade de Pointes.

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

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

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

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

Leversjukdom

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

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

Vikt och metabola parametrar

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

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

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

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärra symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de

första veckorna eller månaderna efter insättandet av CART. Relevanta exempel inkluderar cytomegalovirusretinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

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

Opportunistiska infektioner

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

Osteonekros

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

Njurtoxicitet

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

Patienter med terminal njursvikt som står på kronisk hemodialys

Odefsey bör i regel undvikas, men kan användas hos vuxna med terminal njursvikt (beräknad CrCl <15 ml/min) som står på kronisk hemodialys, om de potentiella fördelarna uppväger de potentiella riskerna (se avsnitt Dosering). I en studie av emtricitabin + tenofoviralafenamid i kombination med elvitegravir + kobicistat, som en tablett med fast doskombination (E/C/F/TAF) hos hiv-1-infekterade vuxna med terminal njursvikt (beräknad CrCl <15 ml/min), som står på kronisk hemodialys, bibehölls effekten i 48 veckor men emtricitabinexponeringen var betydligt högre än hos patienter med normal njurfunktion. Även om inga nya säkerhetsrisker identifierades, förblir konsekvenserna av ökad exponering för emtricitabin osäkra (se avsnitt Biverkningar och Farmakokinetik).

Graviditet

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

Samtidig administrering av andra läkemedel

Vissa läkemedel ska inte ges samtidigt med Odefsey (se avsnitt Farmakokinetik och Interaktioner).

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

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

Hjälpämnen

Odefsey innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Interaktioner

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

Emtricitabin

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

Rilpivirin

Rilpivirin metaboliseras primärt via CYP3A. Läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3A kan således påverka clearance för rilpivirin (se Farmakokinetik). Rilpivirin hämmar P-glykoprotein (P-gp) *in vitro* (50 % hämmande koncentration [IC₅₀] är 9,2 µM). I en klinisk studie påverkade inte rilpivirin signifikant farmakokinetiken för digoxin. Dessutom i en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie med tenofoviralfenamid, som är känsligare för P-gp-hämning i tarm, påverkade inte rilpivirin exponering för tenofoviralfenamid när de administreras samtidigt, vilket indikerar att rilpivirin inte är en P-gp-hämmare *in vivo*.

Rilpivirin är en hämmare *in vitro* av transportören MATE-2K med en IC₅₀ på < 2,7 nM. Den kliniska betydelsen av detta fynd är för närvarande okänd.

Tenofoviralfenamid

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

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

Kontraindicerad samtidig användning

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

Det har observerats att samtidig administrering av Odefsey och protonpumphämmare minskar plasmakoncentrationen av rilpivirin (på grund av en ökning av gastriskt pH), vilket potentiellt skulle kunna

leda till förlusten av virologisk respons till Odefsey (se Kontraindikationer) och möjlig resistens mot rilpivirin och NNRTI-klassen.

Samtidig användning där försiktighet rekommenderas

CYP-enzymhämmare

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

QT-förlängande läkemedel

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

Övriga interaktioner

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

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

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

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} och C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Odefsey
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Antimykotika		
Ketokonazol (400 mg en gång dagligen)/rilpivirin ¹	Ketokonazol: AUC: ↓ 24 % C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 49 % C _{min} : ↑ 76 % C _{max} : ↑ 30 % Hämning av CYP3A <i>Förväntad:</i> Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Hämning av P-pg Interaktion med tenofoviralfenamid har inte studerats. Samtidig administrering	Samtidig administrering rekommenderas inte.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} och C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Odefsey
	av ketokonazol förväntas öka plasmakoncentrationen av tenofoviralfenamid (hämmning av P-gp).	
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Samtidig administrering av dessa antimykotika förväntas öka plasmakoncentrationerna av rilpivirin (hämmning av CYP3A) och tenofoviralfenamid (hämmning av P-gp).	Samtidig administrering rekommenderas inte.
Antimykobakteriella medel		
Rifampicin/rilpivirin	<p>Rifampicin: AUC: ↔ C_{min}: - C_{max}: ↔</p> <p>25-desacetylrifampicin: AUC: ↓ 9 % C_{min}: - C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 80 % C_{min}: ↓ 89 % C_{max}: ↓ 69 % Inducering av CYP3A</p> <p><i>Förväntad:</i> Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Inducering av P-gp</p> <p>Interaktion med tenofoviralfenamid har inte studerats. Det är sannolikt att samtidig administrering orsakar signifikanta minskningar i plasmakoncentrationen av tenofoviralfenamid (inducering av P-gp).</p>	Samtidig administrering är kontraindicerad.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} och C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Odefsey
Rifapentin	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Det är sannolikt att samtidig administrering orsakar signifikanta minskningar i plasmakoncentrationerna av rilpivirin (inducering av CYP3A) och tenofoviralfenamid (inducering av P-pg).	Samtidig administrering är kontraindicerad.
Rifabutin (300 mg en gång dagligen)/rilpivirin ¹ Rifabutin (300 mg en gång dagligen)/rilpivirin	<p>Rifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-desacetylrifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 42 % C_{min}: ↓ 48 % C_{max}: ↓ 31 %</p> <p>Inducering av CYP3A</p> <p><i>Förväntad:</i> Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ C_{max}: ↓</p> <p>Inducering av P-pg Interaktion med tenofoviralfenamid har inte studerats. Det är sannolikt att samtidig administrering orsakar signifikanta minskningar i plasmakoncentrationen av tenofoviralfenamid (inducering av P-pg).</p>	Samtidig administrering är kontraindicerad. (Gäller hela tabellen)
Makrolidantibiotika		
Klaritromycin Erytromycin	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Kombination av Odefsey med dessa makrolidantibiotika kan	Samtidig administrering rekommenderas inte.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} och C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Odefsey
	orsaka en ökning i plasmakoncentrationerna av rilpivirin (hämning av CYP3A) och tenofoviralafenamid (hämning av P-gp).	
Antivirala medel		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg en gång dagligen)/rilpivirin	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 2 % C_{min}: ↑ 2 % C_{max}: ↑ 1 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 5 % C_{max}: ↓ 4 %</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↑ 8 % C_{min}: ↑ 10 % C_{max}: ↑ 8 %</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 5 % C_{min}: ↓ 7 % C_{max}: ↓ 3 %</p>	Ingen dosjustering krävs.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg en gång dagligen)/tenofoviralafenamid	Tenofoviralafenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 3 %	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg en gång dagligen)/rilpivirin ²	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p>	Ingen dosjustering krävs

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

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} och C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Odefsey
	C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Simeprevir (150 mg en gång dagligen)/rilpivirin	Simeprevir: AUC: ↑ 6 % C _{min} : ↓ 4 % C _{max} : ↑ 10 % Rilpivirin: AUC: ↑ 12 % C _{min} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 4 %	Ingen dosjustering krävs.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Samtidig administrering kan orsaka signifikanta minskningar i plasmakoncentrationerna av rilpivirin (inducering av CYP3A) och tenofoviralfenamid (inducering av P-gp).	Samtidig administrering är kontraindicerat.
GLUKOKORTIKOIDER		
Dexametason (systemiskt, utom vid enkeldos)	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Signifikanta dosberoende minskningar i plasmakoncentrationen av rilpivirin förväntas (inducering av CYP3A).	Samtidig administrering är kontraindicerat.
PROTONPUMPHÄMMARE		
Omeprazol (20 mg en gång dagligen)/rilpivirin ¹	Omeprazol: AUC: ↓ 14 % C _{min} : - C _{max} : ↓ 14 % Rilpivirin: AUC: ↓ 40 % C _{min} : ↓ 33 % C _{max} : ↓ 40 % Minskad absorption, ökning av gastriskt pH	Samtidig administrering är kontraindicerat.
Lansoprazol Rabeprazol	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte	Samtidig administrering är kontraindicerat.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} och C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Odefsey
Pantoprazol Esomeprazol Dexlansoprazol	studerats. Signifikanta minskningar i plasmakoncentrationen av rilpivirin förväntas (minskad absorption, ökning av gastriskt pH).	
TRADITIONELLT VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Samtidig administrering kan orsaka signifikanta minskningar i plasmakoncentrationerna av rilpivirin (inducering av CYP3A) och tenofoviralfenamid (inducering av P-gp).	Samtidig administrering är kontraindicerat.
H₂-RECEPTORANTAGONISTER		
Famotidin (40 mg enkeldos tagen 12 timmar före rilpivirin)/rilpivirin ¹ Famotidin (40 mg enkeldos tagen 2 timmar före rilpivirin)/rilpivirin ¹ Famotidin (40 mg enkeldos tagen 4 timmar efter rilpivirin)/rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 9 % C _{min} : - C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↓ 76 % C _{min} : - C _{max} : ↓ 85 % Minskad absorption, ökning av gastriskt pH Rilpivirin: AUC: ↑ 13 % C _{min} : - C _{max} : ↑ 21 %	Endast H ₂ -receptorantagonister som kan doseras en gång dagligen ska användas. Ett strikt doseringsschema med intag av H ₂ -receptorantagonisterna minst 12 timmar före eller minst 4 timmar efter Odefsey ska användas.
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Samtidig administrering kan orsaka signifikanta minskningar i plasmakoncentrationen av rilpivirin (minskad absorption, ökning av gastriskt pH).	
ANTACIDA		
	Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} och C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Odefsey
Antacida (t.ex. aluminium- eller magnesiumhydroxid, kalciumkarbonat)	studerats. Samtidig administrering kan orsaka signifikanta minskningar i plasmakoncentrationen av rilpivirin (minskad absorption, ökning av gastriskt pH).	Antacida ska endast administreras antingen minst 2 timmar före eller minst 4 timmar efter Odefsey.
ORALA PREVENTIVMEDEL		
Etinylöstradiol (0,035 mg en gång dagligen)/rilpivirin Noretindron (1 mg en gång dagligen)/rilpivirin	Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 % Noretindron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* * baserat på historiska kontroller	Ingen dosjustering krävs.
Norgestimät (0,180/0,215/0,250 mg en gång dagligen)/ etinylöstradiol (0,025 mg en gång dagligen)/ emtricitabin/tenofovirafenamid (200/25 mg en gång dagligen)	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs.
NARKOTISKA ANALGESIKA		
Metadon (60-100 mg en gång dagligen, individualiserad dos)/rilpivirin	R-metadon: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 % C _{max} : ↓ 14 %	Inga dosjusteringar krävs. Klinisk övervakning rekommenderas då

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} och C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Odefsey
	<p>S-metadon: AUC: ↓ 16 % C_{min}: ↓ 21 % C_{max}: ↓ 13 %</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔*</p> <p>* baserat på historiska kontroller</p>	underhållsterapi med metadon eventuellt kan behöva justeras för vissa patienter.
ANALGESIKA		
Paracetamol (500 mg enkeldos)/rilpivirin ¹	<p>Paracetamol: AUC: ↔ C_{min}: - C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 26 % C_{max}: ↔</p>	Ingen dosjustering krävs.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin/rilpivirin	<p>Digoxin: AUC: ↔ C_{min}: - C_{max}: ↔</p>	Ingen dosjustering krävs.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatranetexilat	<p>Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Risk för ökning av plasmakoncentrationen av dabigatran kan inte uteslutas (hämning av tarm-P-gp).</p>	Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering.
IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
Ciklosporin	<p>Interaktion med någon av komponenterna i Odefsey har inte studerats. Samtidig administrering av ciklosporin förväntas öka plasmakoncentrationerna av</p>	Samtidig administrering rekommenderas inte.

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

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} och C _{min}	Rekommendation avseende samtidig administrering med Odefsey
	C _{min} : - C _{max} : ↓ 1 %	

- = ej relevant

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

² Studie som utförts med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxilfumarat som tablett med fast doskombination.

³ Studie som utförts med extra voxilaprevir 100 mg för att uppnå voxilaprevirexponering som förväntas hos HCV-infekterade patienter.

Studier som utförts med andra läkemedel

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

Graviditet

Kategori B:2.

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

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

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

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

Fertila kvinnor/födelsekontroll hos män och kvinnor

Vid användning av Odefsey ska effektiva preventivmedel användas.

Amning

Grupp IVb.

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

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

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

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

Biverkningarna i tabell 2 är angivna efter organsystem och högsta observerad frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), eller mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Tabell 2: Biverkningar i tabellform

Frekvens	Biverkning
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Vanliga:	minskat antal vita blodkroppar ¹ , minskat hemoglobin ¹ , minskat antal blodplättar ¹
Mindre vanliga:	anemi ²

Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	
Mindre vanliga:	Immunreaktiveringssyndrom ¹
<i>Metabolism och nutrition</i>	
Mycket vanliga:	ökat totalt kolesterol (fastande) ¹ , ökat LDL-kolesterol (fastande) ¹
Vanliga:	minskad aptit ¹ , ökade triglycerider (fastande) ¹
<i>Psykiska störningar</i>	
Mycket vanliga:	sömlöshet ¹
Vanliga:	depression ¹ , onormala drömmar ^{1,3} , sömnrubbingar ¹ , nedstämdhet ¹
<i>Nervsystemet</i>	
Mycket vanliga:	huvudvärk ^{1,3} , yrsel ^{1,3}
Vanliga:	somnolens ¹
<i>Magtarmkanalen</i>	
Mycket vanliga:	illamående ^{1,3} , ökat pankreasamylas ¹
Vanliga:	buksmärtor ^{1,3} , kräkningar ^{1,3} , ökat lipas ¹ , obehag i buken ¹ , muntorrhet ¹ , flatulens ³ , diarré ³
Mindre vanliga:	dyspepsi ³
<i>Lever och gallvägar</i>	
Mycket vanliga:	ökade transaminaser (ASAT och/eller ALAT) ¹
Vanliga:	ökat bilirubin ¹
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanliga:	utslag ^{1,3}
Mindre vanliga:	allvarliga hudreaktioner med systemiska symtom ^{4,5} , angioödem ^{5, 6} , pruritus ³ , urtikaria ⁶
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväven</i>	
Mindre vanliga:	artralgi ³
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Vanliga:	trötthet ^{1,3}

¹ Biverkningar identifierade i kliniska studier med rilpivirin.

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

³ Biverkningar som identifierats i kliniska studier med produkter innehållande emtricitabin + tenofoviralfenamid.

⁴ Biverkning som identifierats genom övervakning efter introduktionen på marknaden för emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoproxilfumarat.

⁵ Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för produkter innehållande emtricitabin.

⁶ Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för produkter innehållande tenofoviralafenamid.

Onormala laboratorievärden

Ändringar i serumkreatinin för behandlingar där rilpivirin ingår

Poolade data från fas 3-studierna TMC278-C209 och TMC278-C215 av behandlingsnaiva patienter påvisar också att serumkreatinin ökade och beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) minskade under 96 veckors behandling med rilpivirin. Största delen av denna ökning i kreatinin och minskning i eGFR inträffade inom de fyra första veckorna av behandlingen. Under 96 veckors behandling med rilpivirin observerades genomsnittliga förändringar på 0,1 mg/dl (intervall: -0,3 mg/dl till 0,6 mg/dl) för kreatinin och -13,3 ml/min/1,73 m² (intervall: -63,7 ml/min/1,73 m² till 40,1 ml/min/1,73 m²) för eGFR. I patienter som inledde studien med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion var den observerade ökningen i kreatinin liknande den som observerades hos patienter med normal njurfunktion. Dessa ökningarna återspeglar inte en förändring i faktisk glomerulär filtrationshastighet (GFR).

Förändringar i laboratorietester av lipider

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

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

Kortisol

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Metabola parametrar

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Osteonekros

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

Allvarliga hudreaktioner

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

Pediatrisk population

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

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

Andra särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Säkerheten för emtricitabin och tenofoviralafenamid utvärderades under 48 veckor i en enarmad, öppen klinisk studie (GS-US-292-1825), där 55 virologiskt suppresserade hiv-1-infekterade patienter med terminal njursvikt ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min), som står på kronisk hemodialys, fick emtricitabin och tenofoviralafenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Inga nya

säkerhetsrisker identifierades hos patienter med terminal njursvikt som står på kronisk hemodialys och får emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination (se avsnitt Farmakokinetik).

Patienter med samtidig hiv-infektion och HBV-Infektion

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

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

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

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

Rilpivirin är en diarylpyrimidin-NNRTI av hiv-1. Rilpivirinaktivitet medieras av icke kompetitiv hämning av hiv-1-RT. Rilpivirin hämmar inte de humana cellulära DNA-polymerasen α och β samt mitokondriellt DNA-polymeras γ .

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

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

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

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

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

Resistens

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

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

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

In vitro

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

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

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

Behandlingsnaiva vuxna patienter

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

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

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

Virologiskt suppresserade patienter

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

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

Hos patienter med samtidig hiv-infektion och HBV-infektion

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

Korsresistens

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

I en panel med 67 hiv-1-rekombinanta laboratoriestammar med en resistensassocierad mutation vid RT-positioner associerade med NNRTI-resistens var K101P och Y181V/I de enda resistensassocierade singelmutationerna som var förknippade med förlorad mottaglighet för rilpivirin. Enbart K103N-substitutionen resulterade inte i minskad mottaglighet för rilpivirin, men kombinationen K103N och L100I resulterade i en 7-faldigt minskad mottaglighet för rilpivirin. I en annan studie resulterade Y188L-substitutionen i 9-faldigt minskad mottaglighet för rilpivirin för kliniska isolat och en 6-faldig minskning för mutanter (site-directed mutants).

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

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

Kliniska data

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

Behandling innehållande emtricitabin + tenofoviralafenamid

Behandlingsnaiva och virologiskt suppresserade hiv-1-infekterade vuxna patienter

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

Genomsnittsåldern var 36 år (intervall 18–76). Av patienterna var 85 % män, 57 % vita, 25 % svarta och 10 % asiater. Genomsnittsvärde för hiv-1-RNA i plasma vid studiestart var 4,5 log₁₀ kopior/ml (intervall 1,3–7,0). 23 % av patienterna hade en virusmängd på > 100 000 kopior/ml vid studiestart.

Genomsnittsvärdet för antal CD4+-celler vid studiestart var 427 celler/mm³ (intervall 0 - 1 360). 13 % av patienterna hade ett antal CD4+-celler på < 200 celler/mm³.

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

I studie GS-US-292-0109 utvärderades effekt och säkerhet med byte från antingen EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus atazanavir (boostrat med antingen kobicistat eller ritonavir) eller E/C/F/TDF till E/C/F/TAF FDC-tablett i en randomiserad öppen studie av virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml). Studien var öppen och randomiserad 2:1, där 959 patienter bytte till E/C/F/TAF och 477 fortsatte med oförändrad behandling [Stayed on Baseline Regimen, SBR]. Patienternas genomsnittsålder var 41 år (intervall 21–77). Av patienterna var 89 % män, 67 % vita och 19 % svarta. Genomsnittsvärdet vid studiestart för antal CD4+-celler var 697 celler/mm³ (intervall 79–1 951).

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

Tabell 3: Virologiska resultat från studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 i vecka 48 och vecka 144^a samt GS-US-292-0109 i vecka 48^a

	Behandlingsnaiva vuxna i studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 ^b				Virologiskt suppresserade vuxna i studien GS-US-292-0109	
	Vecka 48		Vecka 144		Vecka 48	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 959)	Behandling vid studiestart (n = 477)
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml	92 %	90 %	84 %	80 %	97 %	93 %
Behandlingssk illnad	2,0 % (95 % KI: -0,7 % till 4,7 %)		4,2 % (95 % KI: 0,6 % till 7,8 %)		4,1 % (95 % KI: 1,6 % till 6,7 %, p < 0,001 ^c)	
Hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml^d	4 %	4 %	5 %	4 %	1 %	1 %
Inga virologiska data under vecka 48- eller vecka 144-tidsfönstren	4 %	6 %	11 %	16 %	2 %	6 %
Utsättande av studieläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall ^e	1 %	2 %	1 %	3 %	1 %	1 %
Utsättande av studieläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv- 1-RNA < 50 kopior/ml ^f	2 %	4 %	9 %	11 %	1 %	4 %
Data saknas under tidsfönstret, men pat. på studieläkemedel	1 %	< 1 %	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Hiv-1-RNA < 20 kopior/ml	84 %	84 %	81 %	76 %		

	Behandlingsnaiva vuxna i studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 ^b				Virologiskt suppresserade vuxna i studien GS-US-292-0109	
	Vecka 48		Vecka 144		Vecka 48	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 959)	Behandling vid studiestart (n = 477)
Behandlings- sk illnad	0,4 % (95 % KI: -3,0 % till 3,8 %)		5,4 % (95 % KI: 1,5 % till 9,2 %)			
Andel (%) av patienterna med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml av tidigare behandling ^d						
EFV/FTC/TDF					96 %	90 %
FTC/TDF plus boostat atazanavir					97 %	92 %
E/C/F/TDF					98 %	97 %

- Vecka 48-tidsfönstret innefattade dag 294 till och med dag 377 medan vecka 144-tidsfönstret innefattade dag 966 till och med dag 1049.
- I båda studierna stratifierades patienterna efter hiv- 1-RNA vid studiestart ($\leq 100\ 000$ kopior/ml, $> 100\ 000$ kopior/ml till $\leq 400\ 000$ kopior/ml eller $> 400\ 000$ kopior/ml), efter antal CD4+-celler (< 50 celler/ μ l, 50–199 celler/ μ l eller ≥ 200 celler/ μ l) och efter region (USA eller utanför USA).
- P-värdet för superiority-testet som jämförde procentuell virologisk framgång avser CMH-testet (Cochran-Mantel-Haenszel-testet) stratifierat efter tidigare behandling (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus förstärkt atazanavir, eller E/C/F/TDF).
- Omfattar patienter som hade ≥ 50 kopior/ml under vecka 48- eller vecka 144-tidsfönstret, patienter som avbröt tidigt på grund avsaknad eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad/förlust av effekt och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.
- Omfattar patienter som avbröt på grund av biverkning eller dödsfall oavsett tidpunkt från dag 1 fram till tidsfönstrets slut om detta ledde till avsaknad av virologiska data vid behandling under den specificerade fönsterperioden.
- Omfattar patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt, t.ex. att de drog tillbaka sitt samtycke, inte kom på uppföljning osv.

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

Medelökningen från studiestart i antal CD4+-celler var 230 celler/mm³ hos E/C/F/TAF-behandlade patienter och 211 celler/mm³ hos E/C/F/TDF-behandlade patienter ($p = 0,024$) vid vecka 48 och 326 celler/mm³ hos E/C/F/TAF-behandlade patienter och 305 celler/mm³ hos E/C/F/TDF-behandlade patienter ($p = 0,06$) vid vecka 144.

Behandlingar där rilpivirin ingår

Behandlingsnaiva hiv-1-infekterade vuxna patienter

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

I den poolade analysen för TMC278-C209 och TMC278-C215 för 1 096 patienter som fick bakgrundsbehandling (BR) med FTC/TDF var demografiska parametrar och sjukdomskaraktistika jämförbara för patienter behandlade med rilpivirin och efavirenz (EFV). Medianåldern var 36 år. Av patienterna var 78 % män, 62 % vita och 24 % svarta/afroamerikaner. Medianvärdet för plasma-hiv-1-RNA var 5,0 log₁₀ kopior/ml och medianvärdet för antal CD4+-celler var 255 celler/mm³.

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

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

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Vecka 48		Vecka 96	
Total respons (Hiv 1-RNA < 50 kopior/ml (TLOVR ^a)) ^b	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
Virusmängd vid studiestart (kopior/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)
Icke-respons				
Virologisk svikt (alla patienter)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^c	5,1 % (28/546) ^d
Virusmängd vid studiestart (kopior/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)
Dödsfall	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Utsatt på grund av biverkning	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Utsatt p.g.a. annat skäl än biverkning ^e	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

EFV = efavirenz, RPV = rilpivirin

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

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

- c. Det uppstod 17 nya fall av virologisk svikt mellan primäranalysen vecka 48 och vecka 96 (6 patienter med virusmängd vid studiestart \leq 100 000 kopior/ml och 11 patienter med virusmängd vid studiestart $>$ 100 000 kopior/ml). Det förekom även omklassificeringar i primäranalysen i vecka 48 där de vanligaste var omklassificering från virologisk svikt till utsättning av annat skäl än biverkning.
- d. Det uppstod 10 nya fall av virologisk svikt mellan primäranalysen vecka 48 och vecka 96 (3 patienter med virusmängd vid studiestart \leq 100 000 kopior/ml och 7 patienter med virusmängd vid studiestart $>$ 100 000 kopior/ml). Det förekom även omklassificeringar i primäranalysen i vecka 48 där de vanligaste var omklassificering från virologisk svikt till utsättning av annat skäl än biverkning.
- e. T.ex. ej närvarande för uppföljning, bristande efterlevnad, tillbakadraget samtycke.

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

Behandling med Odefsey

Virologiskt supprimerade hiv-1-infekterade vuxna patienter

I studie GS-US-366-1216 utvärderades effekt och säkerhet vid byte från FTC/RPV/TDF till Odefsey i en randomiserad, dubbelblind studie av virologiskt supprimerade hiv-1-infekterade vuxna. Patienterna hade en medelålder på 45 år (intervall 23-72), 90 % var män, 75 % var vita och 19 % var svarta. Det genomsnittliga antalet CD4+-celler vid studiestarten var 709 celler/mm³ (intervall 104-2 527).

I studie GS-US-366-1160 utvärderades effekt och säkerhet vid byte från EFV/FTC/TDF till Odefsey i en randomiserad, dubbelblind studie av virologiskt supprimerade hiv-1-infekterade vuxna. Patienterna hade en medelålder på 48 år (intervall 19-76), 87 % var män, 67 % var vita och 27 % var svarta. Det genomsnittliga antalet CD4+-celler vid studiestarten var 700 celler/mm³ (intervall: 140-1 862).

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

Tabell 5: Virologiska resultat för studierna GS-US-366-1216 och GS-US-366-1160 vid veckorna 48^a och 96^b

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Vecka 48		Vecka 96		Vecka 48		Vecka 96	
	ODE (n = 316)	FTC/RPV/T DF (n = 313) ^c	ODE (n = 316)	FTC/RPV/T DF (n = 313) ^c	ODE (n = 438)	EFV/FTC/T DF (n = 437)	ODE (n = 438)	EFV/FTC/T DF (n = 437)
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml	94 %	94 %	89 %	88 %	90 %	92 %	85 %	85 %
Behandling s-skillnad	-0,3 % (95 % KI: -4,2 % till 3,7 %)		0,7 % (95 % KI: -4,3 % till 5,8 %)		-2,0 % (95 % KI: -5,9 % till 1,8 %)		0 % (95 % KI: -4,8 % till 4,8 %)	
Hiv-1-RNA \geq 50 kopior/ml ^d	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Inga virologiska data i vecka 48-eller	6 %	6 %	10 %	11 %	9 %	7 %	14 %	14 %

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Vecka 48		Vecka 96		Vecka 48		Vecka 96	
	ODE (n = 316)	FTC/RPV/T DF (n = 313) ^c	ODE (n = 316)	FTC/RPV/T DF (n = 313) ^c	ODE (n = 438)	EFV/FTC/T DF (n = 437)	ODE (n = 438)	EFV/FTC/T DF (n = 437)
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml	94 %	94 %	89 %	88 %	90 %	92 %	85 %	85 %
Behandling s-skillnad	-0,3 % (95 % KI: -4,2 % till 3,7 %)		0,7 % (95 % KI: -4,3 % till 5,8 %)		-2,0 % (95 % KI: -5,9 % till 1,8 %)		0 % (95 % KI: -4,8 % till 4,8 %)	
vecka 96-fönstret								
Utsättande av studieläke medel på grund av biverkning eller dödsfall och sis tillgängliga hiv- 1-RNA < 50 kopior/ml	2 %	1 %	2 %	3 %	3 %	1 %	4 %	3 %
Utsättande av studieläke medel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml ^e	4 %	4 %	8 %	8 %	5 %	5 %	10 %	11 %
Data saknas under tidsfönstret , men pat. på studieläke medel	< 1 %	1 %	1 %	0	1 %	1 %	< 1 %	0

ODE = Odefsey

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

- b. Vecka 96-tidsfönstret var mellan dag 631 till och med 714.
- c. En patient som inte behandlats med FTC/RPV/TDF före screening exkluderades från analysen.
- d. Inkluderar patienter med ≥ 50 kopior/ml inom vecka 48 eller vecka 96-tidsfönstret, patienter som avbröt tidigt på grund av utebliven eller förlorad effekt; patienter som avbröt av andra skäl än utebliven eller förlorad effekt och vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.
- e. Inkluderar patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, död, eller utebliven eller förlorad effekt; t.ex. att patienten ångrat sitt samtycke, inte kunnat följas upp osv.

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

I studie GS-US-366-1216 var medelförändringen vid vecka 96 från studiestart av antalet CD4+-celler 12 celler/mm³ hos patienter som bytt till Odefsey och 16 celler/mm³ hos de som stått kvar på FTC/RPV/TDF. I studie GS-US-366-1160 var medelförändringen vid vecka 96 från studiestart av antalet CD4+-celler 12 celler/mm³ hos patienter som bytt till Odefsey och 6 celler/mm³ hos de som stått kvar på EFV/FTC/TDF.

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

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

Genomsnittsåldern var 58 år (intervall 24–82). 63 patienter (26 %) var ≥ 65 år. Av patienterna var 79 % män, 63 % vita, 18 % svarta och 14 % asiater. 35 % av patienterna följde en behandling där tenofoviridisoproxilfumarat inte ingick. Vid studiestart var median-eGFR_{CG} 56 ml/min. 33 % av patienterna hade en eGFR_{CG} mellan 30 och 49 ml/min. Genomsnittsvärdet vid studiestart för antal CD4+-celler var 664 celler/mm³ (intervall 126–1 813).

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

I studie GS-US-292-1825 utvärderades effekten och säkerheten av E/C/F/TAF, i en enarmad, öppen klinisk studie där 55 hiv-1-infekterade vuxna med terminal njursvikt (eGFR_{CG} < 15 ml/min), som stod på kronisk hemodialys i minst 6 månader innan de bytte till E/C/F/TAF-tabletter. Patienterna var virologiskt suppresserade (hiv-1 RNA < 50 kopior/ml) under minst 6 månader innan de bytte.

Genomsnittsåldern var 48 år (intervall 23–64). Sjuttiosex procent var män, 82 % var svarta och 18 % var vita. Femton procent av patienterna identifierades som latinamerikaner. Det genomsnittliga CD4+ cellvärdet vid baslinjen var 545 celler/mm³ (intervall 205–1473). Vid vecka 48 bibehöll 81,8 % (45/55 patienter) hiv-1 RNA < 50 kopior/ml, efter att de bytt till E/C/F/TAF. Inga kliniskt signifikanta förändringar av lipider i laboratorietester vid fasta förekom hos patienter som bytt.

Patienter med samtidig hiv-infektion och HBV-infektion

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

636 celler/mm³ (intervall 263-1498). Åttiosex procent av patienterna (62/72) var HBV-supprimerade (HBV DNA < 29 IU/ml) och 42 % (30/72) var HBeAg-positiva vid baslinjen.

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

Vid vecka 48, bibehöll 92 % av patienterna (66/72) hiv-1 RNA < 50 kopior/ml efter att de bytt till E/C/F/TAF.

Den genomsnittliga förändringen från baslinjen av CD4+ cellantalet vid vecka 48 var -2 celler/mm³.

Nittiotvå procent (66/72 patienter) hade HBV DNA < 29 IU/ml med användning av saknad = misslyckad analys vid vecka 48. Av de 62 patienter som var HBV-supprimerade vid baslinjen, förblev 59 suppresserade och 3 saknade data. Av de 10 patienter som inte var HBV-supprimerade vid baslinjen (HBV DNA ≥ 29 IU/ml), förblev 7 suppresserade och 2 förblev detekterbara, och 1 saknade data. Normalisering av alaninaminotransferas (ALT) uppnåddes hos 40 % (4/10) av patienterna med ALT högre än övre normalgränsen vid baslinjen.

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

Förändringar i bentäthetsvärden

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

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

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

Förändringar i njurfunktionsvärden

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

Pediatrik population

Behandling med emtricitabin + tenofoviralafenamid

I studien GS-US-292-0106 utvärderades effekt, säkerhet och farmakokinetik hos E/C/F/TAF FDC-tabletten i en öppen studie med 50 hiv-1-infekterade, behandlingsnaiva ungdomar. Patienternas genomsnittsålder var 15 år (intervall 12-17). Av dessa var 56 % kvinnor, 12 % asiater och 88 % svarta. Vid studiestart var medianvärdet för plasma-hiv-1-RNA 4,7 log₁₀ kopior/ml, medianvärdet för antal CD4+-celler var 456

celler/mm³ (intervall 95–1 110) och medianvärdet för CD4+-% var 23 % (intervall 7–45). Totalt hade 22 % av patienterna plasma-hiv-1-RNA > 100 000 kopior/ml vid studiestart.

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

Behandling där rilpivirin ingår

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

De 36 patienternas medianålder var 14,5 år. Av patienterna var 55,6 % kvinnor, 88,9 % svarta och 11,1 % asiater. Medianvärdet vid studiestart för plasma-hiv-1-RNA var 4,8 log₁₀ kopior/ml och medianvärdet för antal CD4+-celler var 414 celler/mm³. Andelen patienter med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml vid vecka 48 (TLOVR) var 72,2 % (26/36). Den mest använda NRTI-kombinationen var FTC/TDF (24 försökspersoner [66,7 %]).

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

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

Graviditet

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

Farmakokinetik

Absorption

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

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

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

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

Det rekommenderas att Odefsey tas tillsammans med mat.

Distribution

Bindningen av emtricitabin till humana plasmaproteiner *in vitro* är < 4 % och oberoende av koncentrationen i området 0,02-200 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

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

Bindningen av tenofovir till humana plasmaproteiner *in vitro* är $< 0,7$ % och är oberoende av koncentrationen i området 0,01-25 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Bindningen av tenofoviralafenamid till humana plasmaproteiner *ex vivo* i prover tagna under kliniska studier var cirka 80 %.

Metabolism

Metabolismen av emtricitabin inkluderar oxidation av tioldelen för att bilda 3'-sulfoxiddiastereomerer (cirka 9 % av dosen) och konjugation med glukuronsyra för att bilda 2'-O-glukuronid (cirka 4 % av dosen).

Emtricitabin hämmar inte den läkemedelsmetabolism *in vitro* som medieras av någon av de viktigare humana CYP-isoformer som är involverade i läkemedelsmetabolismen. Emtricitabin hämmar dessutom inte uridin-5'-difosfoglukonyltransferas (UGT), det enzym som ansvarar för glukuronidering.

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

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

Tenofoviralafenamid metaboliseras inte *in vitro* av CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6.

Tenofoviralafenamid metaboliseras minimalt av CYP3A4. Vid samtidig administrering med den medelstarka

CYP3A-induceraren efavirenz påverkades inte exponeringen av tenofoviralfenamid signifikant. Efter administrering av tenofoviralfenamid visade [¹⁴C]-radioaktiviteten i plasma en tidsberoende profil med tenofoviralfenamid som den rikligast förekommande substansen under de första timmarna och urinsyra under återstående tid.

Eliminering

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

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

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

Farmakokinetik i speciella populationer

Ålder, kön och etnicitet

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

Pediatrik population

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

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

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

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

FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamid; TFV = tenofovir, - = ej relevant
Data presenteras som genomsnitt (% CV).

- a. n = 24 ungdomar (GS-US-292-0106), n = 19 vuxna (GS-US-292-0102).
- b. n = 23 ungdomar (GS-US-292-0106, populationsfarmakokinetisk analys).
- c. n = 539 (TAF) eller 841 (TFV) vuxna (GS-US-292-0111 och GS-US-292-0104, populationsfarmakokinetisk analys).

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för tenofoviralfenamid eller tenofovir observerades mellan friska försökspersoner och patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl ≥ 15 ml/min och < 30 ml/min) i en fas 1-studie av tenofoviralfenamid. I en separat fas 1-studie av enbart emtricitabin var den genomsnittliga, systemiska emtricitabinexponeringen högre hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) än hos patienter med normal njurfunktion (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Säkerheten hos emtricitabin + tenofoviralfenamid har inte fastställts hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl ≥ 15 ml/min och < 30 ml/min).

Exponeringen av emtricitabin och tenofovir hos 12 patienter med terminal njursvikt (beräknad CrCl < 15 ml/min), som står på kronisk hemodialys och som fick emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir + kobicistat som en tablett med fast doskombination (E/C/F/TAF) i studie GS-US-292-1825, var betydligt högre än hos patienter med normal njurfunktion. Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken hos tenofoviralfenamid observerades hos patienter med terminal njursvikt, som står på kronisk hemodialys, jämfört med personer med normal njurfunktion. Inga nya säkerhetsrisker identifierades hos patienter med terminal njursvikt, som stod på kronisk hemodialys och fick emtricitabin + tenofoviralfenamid, som gavs i kombination med elvitegravir + kobicistat som en tablett med fast doskombination (se avsnitt Biverkningar).

Det finns inga farmakokinetiska data på emtricitabin eller tenofoviralfenamid hos patienter med terminal njursvikt (beräknad CrCl < 15 ml/min), som inte står på kronisk hemodialys. Säkerheten hos emtricitabin och tenofoviralfenamid har inte fastställts hos dessa patienter.

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

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

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

Graviditet och postpartum

Efter att rilpivirin 25 mg tagits en gång dagligen som en del av en antiretroviral regim, var den totala exponeringen för rilpivirin lägre under graviditeten (liknande för 2:a och 3:e trimestern) jämfört med postpartum. Minskningen i den obundna, fria fraktionen av rilpivirinexponering (dvs. aktiv) under graviditeten jämfört med postpartum var mindre uttalad än för den totala exponeringen för rilpivirin. Hos kvinnor som fick rilpivirin 25 mg en gång dagligen under den 2:a trimestern av graviditeten var de genomsnittliga intra-individuella värdena för C_{max} , AUC_{24h} och C_{min} för totalt rilpivirin 21 %, 29 % respektive 35 % lägre än postpartum. Under den 3:e trimestern av graviditeten var värdena för C_{max} , AUC_{24h} och C_{min} 20 %, 31% respektive 42 % lägre än postpartum.

Prekliniska uppgifter

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

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

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

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

Tenofoviralafenamid var inte mutagen eller klastogen i konventionella gentoxicitetsanalyser.

Eftersom tenofovirexponeringen hos råtta och mus är lägre efter administrering av tenofoviralafenamid jämfört med tenofovirdisoproxilfumarat utfördes karcinogenicitetsstudier och en peri-postnatal studie på råtta med enbart tenofovirdisoproxilfumarat. Konventionella studier av karcinogenicitet samt reproduktions- och utvecklingstoxicitet visade inga särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudier på råtta och kanin visade inga effekter på parnings-, fertilitets-, dräktighets- eller fosterparametrar.

Tenofovirdisoproxilfumarat reducerade emellertid viabilitet och vikt hos avkomman i peri-postnatala toxicitetsstudier vid maternellt toxiska doser.

Innehåll

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin, rilpivirinhydroklorid motsvarande 25 mg rilpivirin och tenofoviralafenamidfumarat motsvarande 25 mg tenofoviralafenamid.

Varje tablett innehåller 189,8 mg laktosmonohydrat.

Övriga innehållsämnen:

Tablettkärna

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

Filmdragering

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

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 200 mg/25 mg/25 mg Grå kapselformade, filmdragerade tabletter med måtten 15 mm x 7 mm, präglade med "GSI" på ena sidan av tabletten och med "255" på andra sidan av tabletten.

30 tablett(er) burk (fri prissättning), EF

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 200 mg/25 mg/25 mg