

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid, entsprechend 25 mg Rilpivirin, und Tenofoviralfenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 189,8 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Graue, kapselförmige Filmtabletten mit den Abmessungen 15 mm x 7 mm. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ aufgeprägt und auf der anderen Seite der Tablette die Zahl „255“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Odefsey wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

#### Dosierung

*Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg*  
Einnahme einer Tablette einmal täglich zum Essen (siehe Abschnitt 5.2).

Wenn ein Patient die Einnahme von Odefsey um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich zum Essen nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Odefsey um mehr als 12 Stunden versäumt, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn ein Patient innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Odefsey erbricht, sollte er eine weitere Tablette zum Essen einnehmen. Wenn ein Patient später als 4 Stunden nach der Einnahme von Odefsey erbricht, ist bis zur nächsten gewohnten Einnahme keine weitere Odefsey Dosis erforderlich.

#### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung von Odefsey bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung von Odefsey bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von  $\geq 30$  ml/min ist nicht erforderlich.

Bei Patienten mit einer geschätzten CrCl  $< 30$  ml/min sollte keine Therapie mit Odefsey eingeleitet werden, da zur Anwendung von Odefsey bei dieser Patientenpopulation keine Daten vorliegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Odefsey sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte Kreatinin-Clearance während der Behandlung unter 30 ml/min fällt, abgesetzt werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung von Odefsey bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung sollte Odefsey mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Odefsey nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von Odefsey bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Odefsey bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht  $< 35$  kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Odefsey sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Filmtablette darf nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Odefsey darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die zu einem signifikanten Absinken der Rilpivirin-Plasmakonzentrationen (aufgrund der Cytochrom-P450 [CYP]3A-Enzyminduktion oder der Erhöhung des Magen-pH) und nachfolgend zu einem Verlust des therapeutischen Effekts von Odefsey führen können (siehe Abschnitt 4.5.), dazu gehören:

- Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Rifabutin, Rifampicin, Rifapentin
- Omeprazol, Esomeprazol, Dexlansoprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol
- Dexamethason (orale und parenterale Anwendung), mit Ausnahme einer Einzeldosisbehandlung
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

##### Virologisches Versagen und Entwicklung einer Resistenz

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Anwendung bei Patienten mit vorherigem Versagen einer NNRTI-haltigen Therapie zu empfehlen. Die Anwendung von Odefsey sollte von einem Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei den gepoolten Wirksamkeitsanalysen aus zwei Phase 3-Studien bei Erwachsenen (C209 [ECHO] und C215 [THRIVE]) über 96 Wochen bestand bei den Patienten, die mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat + Rilpivirin behandelt wurden und bei Baseline eine Viruslast von > 100.000 HIV1-RNA-Kopien/ml hatten, ein größeres Risiko für ein virologisches Versagen (17,6 % bei Rilpivirin *versus* 7,6 % bei Efavirenz) als bei den Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV1-RNA-Kopien/ml bei Baseline (5,9 % bei Rilpivirin *versus* 2,4 % bei Efavirenz). Die Rate des virologischen Versagens bei mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat+Rilpivirin behandelten Patienten betrug in Woche 48 9,5 % und in Woche 96 11,5 % sowie 4,2 % bzw. 5,1 % im Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat + Efavirenz-Arm. Der Unterschied in der Rate neuen virologischen Versagens zwischen den Ergebnissen aus Woche 48 und aus Woche 96 zwischen dem Rilpivirin- und dem Efavirenz-Arm war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einer Baseline-Viruslast von > 100.000-HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei denen ein virologisches Versagen auftrat, war die Rate der therapiebedingten Resistenz gegen die Klasse der NNRTI höher. Eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz entwickelten mehr Patienten mit einem virologischen Versagen unter Rilpivirin als mit einem virologischen Versagen unter Efavirenz (siehe Abschnitt 5.1).

Für Jugendliche (12 bis unter 18 Jahre) ergaben sich in Studie C213 grundsätzlich mit diesen Daten übereinstimmende Ergebnisse (siehe Abschnitt 5.1 für Einzelheiten).

Nur Jugendliche, bei denen eine gute Adhärenz erwartet wird, sollten mit Rilpivirin behandelt werden, denn eine suboptimale Adhärenz kann zur Entwicklung einer Resistenz und dem Verlust zukünftiger Behandlungsoptionen führen.

##### Herz-Kreislauf-System

Bei suprathérapeutischen Dosen (einmal täglich 75 mg und einmal täglich 300 mg) kam es bei Rilpivirin im Elektrokardiogramm (EKG) zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls (siehe Abschnitte 4.5 und 4.9). In der empfohlenen Dosis von einmal täglich 25 mg ist Rilpivirin nicht mit einem klinisch relevanten Effekt auf das QTc-Intervall assoziiert. Die gleichzeitige Anwendung von Odefsey mit Arzneimitteln mit einem bekannten Risiko für Torsade de Pointes sollte mit Vorsicht erfolgen.

##### HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Odefsey bei Patienten mit HIV-1-Infektion und einer Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) ist nicht erwiesen. Tenofoviralafenamid ist gegen HBV aktiv, aber seine klinische Wirksamkeit gegen dieses Virus ist noch nicht vollständig erwiesen.

Das Absetzen der Therapie mit Odefsey bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, die Odefsey absetzen, sollten mindestens mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung engmaschig klinisch und durch Labortests überwacht werden.

### Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Odefsey bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Lebererkrankungen ist nicht erwiesen.

Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Veränderungen der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden.

### Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

### Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleos(t)idanaloga können sich unterschiedlich stark auf die mitochondriale Funktion auswirken, am stärksten ausgeprägt bei Stavudin, Didanosin und Zidovudin. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meist vorübergehend. Selten wurde von spät auftretenden neurologischen Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind berücksichtigt werden, das *in utero* gegenüber Nukleos(t)id-Analoga exponiert war und schwerwiegende klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

### Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind unter anderem CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten.

#### Opportunistische Infektionen

Patienten, die Odefsey erhalten, können weiterhin opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist auch weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, erforderlich.

#### Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

#### Nephrotoxizität

Das potentielle Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer chronischen Exposition gegenüber niedrigen Tenofovir-Spiegeln bei Einnahme von Tenofoviralafenamid kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

#### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Bestimmte Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig mit Odefsey angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Odefsey darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Odefsey darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviralafenamid, Lamivudin, Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) oder Adefovirdipivoxil enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

#### Sonstige Bestandteile

Odefsey enthält Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Odefsey wird als vollständiges Behandlungsregime zur Therapie der HIV-1-Infektion angewendet und darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden. Deshalb sind keine Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln enthalten. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### Emtricitabin

*In-vitro*- und klinische pharmakokinetische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen haben ergeben, dass das Potential für CYP-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin und anderen Arzneimitteln gering ist. Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin und Arzneimitteln, die mittels aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden werden, kann zu erhöhten Konzentrationen von

Emtricitabin und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen. Arzneimittel, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, können die Emtricitabin-Konzentration erhöhen.

### Rilpivirin

Rilpivirin wird hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder inhibieren, können sich deshalb auf die Clearance von Rilpivirin auswirken (siehe Abschnitt 5.2.). Rilpivirin hemmt P-Glykoprotein (P-gp) *in vitro* (die mittlere inhibitorische Konzentration [IC<sub>50</sub>] beträgt 9,2 µM). In einer klinischen Studie zeigte Rilpivirin keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Darüber hinaus zeigte Rilpivirin in einer klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit Tenofoviralfenamid, das sensibler auf intestinale P-gp-Inhibition reagiert, bei gleichzeitiger Anwendung keine Auswirkungen auf die Tenofoviralfenamid-Exposition. Das lässt darauf schließen, dass Rilpivirin *in vivo* kein P-gp-Inhibitor ist.

Rilpivirin ist ein *in-vitro*-Inhibitor des Transporters MATE-2K mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von < 2,7 nM. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist derzeit unbekannt.

### Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid wird von P-gp und dem Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP; breast cancer resistance protein) transportiert. Arzneimittel, die einen Einfluss auf die P-gp- und die BCRP-Aktivität ausüben, können auch die Resorption von Tenofoviralfenamid beeinflussen (siehe Tabelle 1). Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die die P-gp-Aktivität induzieren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital), die Resorption von Tenofoviralfenamid vermindern und so die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid senken, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Odefsey und zur Resistenzentwicklung führen kann. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Odefsey mit anderen Arzneimitteln, die P-gp hemmen (z. B. Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Ciclosporin), ist zu erwarten, dass Resorption und Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid erhöht sind. Es ist nicht bekannt, ob die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviralfenamid und Xanthinoxidasehemmern (z. B. Febuxostat) die systemische Exposition gegenüber Tenofovir erhöhen würde.

Tenofoviralfenamid ist *in vitro* kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Tenofoviralfenamid ist *in vivo* kein Inhibitor oder Induktor von CYP3A4. Tenofoviralfenamid ist *in vitro* ein Substrat der Transport-Polypeptide für organische Anionen (OATP) 1B1 und OATP1B3. Die Verteilung von Tenofoviralfenamid im Körper kann durch die Aktivität von OATP1B1 und OATP1B3 beeinflusst werden.

### Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Odefsey mit Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, wurde ein Absinken der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet, das potenziell zu einem Verlust des virologischen Ansprechens auf Odefsey (siehe Abschnitt 4.3.) und einer möglichen Resistenz gegenüber Rilpivirin und der NNRTI-Klasse führen kann.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Odefsey mit Protonenpumpenhemmern wurde ein Absinken der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet (aufgrund einer Erhöhung des Magen-pH), das potenziell zu einem Verlust des virologischen Ansprechens auf Odefsey (siehe Abschnitt 4.3.) und einer möglichen Resistenz gegenüber Rilpivirin und der NNRTI-Klasse führen kann.

### Bei gleichzeitiger Anwendung wird Vorsicht empfohlen

#### *CYP-Enzym-Inhibitoren*

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Odefsey mit Arzneimitteln, die die CYP3A-Enzymaktivität hemmen, wurde eine Zunahme der Rilpivirin-Plasmakonzentrationen beobachtet.

*Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern*

Die gleichzeitige Anwendung von Odefsey mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Risiko für Torsade de Pointes erhöhen, sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Wechselwirkungen

Tenofoviralfenamid ist *in vitro* kein Inhibitor der humanen Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid Inhibitoren anderer UGT-Enzyme sind. Emtricitabin hatte *in vitro* keine hemmende Wirkung auf die Glucuronidierungsreaktion eines nicht spezifischen UGT-Substrats.

Wechselwirkungen zwischen Odefsey oder seinen einzelnen Wirkstoffen und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme und „↔“ keine Veränderung.

**Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen Odefsey oder seinen einzelnen Wirkstoffen und anderen Arzneimitteln**

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antimykotika</b>		
Ketoconazol (400 mg einmal täglich)/ Rilpivirin <sup>1</sup>	Ketoconazol: AUC: ↓ 24 % C <sub>min</sub> : ↓ 66 % C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirin: AUC: ↑ 49 % C <sub>min</sub> : ↑ 76 % C <sub>max</sub> : ↑ 30 % Inhibition von CYP3A  Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑ Inhibition von P-gp  Wechselwirkungen mit Tenofoviralfenamid wurden nicht untersucht. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ketoconazol wird ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid (Inhibition von P-gp) erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Antimykotika ist ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin (Inhibition von CYP3A) und Tenofoviralfenamid (Inhibition von P-gp) zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey
<b>Antimykobakterielle Arzneimittel</b>		
Rifampicin / Rilpivirin	<p>Rifampicin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: n. Z. C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>25-Desacetyl-Rifampicin: AUC: ↓ 9 % C<sub>min</sub>: n. Z. C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 80 % C<sub>min</sub>: ↓ 89 % C<sub>max</sub>: ↓ 69 % Induktion von CYP3A</p> <p>Tenofovirafenamid: AUC: ↓ C<sub>max</sub>: ↓ Induktion von P-gp</p> <p>Wechselwirkungen mit Tenofovirafenamid wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung führt wahrscheinlich zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Tenofovirafenamid (Induktion von P-gp).</p>	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Rifapentin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Die gleichzeitige Anwendung führt wahrscheinlich zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin (Induktion von CYP3A) und Tenofovirafenamid (Induktion von P-gp).	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey
<p>Rifabutin (300 mg einmal täglich) / Rilpivirin<sup>1</sup></p> <p>Rifabutin (300 mg einmal täglich) / Rilpivirin</p>	<p>Rifabutin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>25-O-Desacetyl-Rifabutin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 42 % C<sub>min</sub>: ↓ 48 % C<sub>max</sub>: ↓ 31 % Induktion von CYP3A</p> <p>Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ C<sub>max</sub>: ↓ Induktion von P-gp</p> <p>Wechselwirkungen mit Tenofoviralfenamid wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung führt wahrscheinlich zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid (Induktion von P-gp).</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.</p>
<b>Makrolid-Antibiotika</b>		
<p>Clarithromycin Erythromycin</p>	<p>Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Die Kombination von Odefsey mit diesen Makrolid-Antibiotika kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin (Inhibition von CYP3A) und Tenofoviralfenamid (Inhibition von P-gp) führen.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.</p>
<b>Antivirale Substanzen</b>		
<p>Boceprevir</p> <p>Telaprevir (750 mg alle 8 Stunden) / Rilpivirin</p>	<p>Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht.</p> <p>Telaprevir: AUC: ↓ 5 % C<sub>min</sub>: ↓ 11 % C<sub>max</sub>: ↓ 3 %</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↑ 78 % C<sub>min</sub>: ↑ 93 % C<sub>max</sub>: ↑ 49 %</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. <i>In-vitro</i>-Daten legen nahe, dass Boceprevir oder Telaprevir das Potenzial haben, die intrazelluläre Aktivierung und die klinische antivirale Wirksamkeit von Tenofoviralfenamid negativ zu beeinflussen.</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg einmal täglich) / Rilpivirin	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 2 % C<sub>min</sub>: ↑ 2 % C<sub>max</sub>: ↑ 1 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 5 % C<sub>max</sub>: ↓ 4 %</p> <p>Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 8 % C<sub>min</sub>: ↑ 10 % C<sub>max</sub>: ↑ 8 %</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 5 % C<sub>min</sub>: ↓ 7 % C<sub>max</sub>: ↓ 3 %</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg einmal täglich) / Tenofovirafenamid	Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↑ 3 %	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) / Rilpivirin (25 mg einmal täglich)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 21 %</p> <p>Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Simeprevir (150 mg einmal täglich) / Rilpivirin	<p>Simeprevir: AUC: ↑ 6 % C<sub>min</sub>: ↓ 4 % C<sub>max</sub>: ↑ 10 %</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↑ 12 % C<sub>min</sub>: ↑ 25 % C<sub>max</sub>: ↑ 4 %</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin (Induktion von CYP3A) und Tenofovirafenamid (Induktion von P-gp) führen.	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey
<b>GLUKOKORTIKOIDE</b>		
Dexamethason (systemisch, außer bei Einzelgabe)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Es wird eine signifikante dosisabhängige Abnahme der Rilpivirin-Plasmakonzentrationen (Induktion von CYP3A) erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
<b>PROTONENPUMPENHEMMER</b>		
Omeprazol (20 mg einmal täglich) / Rilpivirin <sup>1</sup>	<p>Omeprazol: AUC: ↓ 14 % C<sub>min</sub>: n. z. C<sub>max</sub>: ↓ 14 %</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 40 % C<sub>min</sub>: ↓ 33 % C<sub>max</sub>: ↓ 40 % Reduzierte Resorption, Anstieg des Magen-pH)</p>	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dexlansoprazol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Es wird eine signifikante Abnahme der Rilpivirin-Plasmakonzentrationen (reduzierte Resorption, Anstieg des Magen-pH)) erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
<b>PFLANZLICHE PRÄPARATE</b>		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin (Induktion von CYP3A) und Tenofoviralfenamid (Induktion von P-gp) führen.	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
<b>H<sub>2</sub>-REZEPTORANTAGONISTEN</b>		
<p>Famotidin (40 mg Einzeldosis, eingenommen 12 Stunden vor Rilpivirin) / Rilpivirin<sup>1</sup></p> <p>Famotidin (40 mg Einzeldosis, eingenommen 2 Stunden vor Rilpivirin) / Rilpivirin<sup>1</sup></p> <p>Famotidin (40 mg Einzeldosis, eingenommen 4 Stunden nach Rilpivirin) / Rilpivirin<sup>1</sup></p>	<p>Rilpivirin: AUC: ↓ 9 % C<sub>min</sub>: n. z. C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 76 % C<sub>min</sub>: n. z. C<sub>max</sub>: ↓ 85 % Reduzierte Resorption, Anstieg des Magen-pH)</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↑ 13 % C<sub>min</sub>: n. z. C<sub>max</sub>: ↑ 21 %</p>	Es sollten nur H <sub>2</sub> -Rezeptorantagonisten verwendet werden, die einmal täglich dosiert werden können. Es muss ein strenger Dosierungsplan eingehalten werden, mit der Einnahme des H <sub>2</sub> -Rezeptorantagonisten mindestens 12 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Odefsey.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer signifikanten Abnahme der Rilpivirin-Plasmakonzentrationen (reduzierte Resorption, Anstieg des pH-Werts im Magen) führen.	
<b>ANTAZIDA</b>		
Antazida (z. B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid, Kalziumkarbonat)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer signifikanten Abnahme der Rilpivirin-Plasmakonzentrationen (reduzierte Resorption, Anstieg des pH-Werts im Magen) führen.	Antazida dürfen nur entweder mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Odefsey eingenommen werden.
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
Ethinylestradiol (0,035 mg einmal täglich) / Rilpivirin  Norethindron (1 mg einmal täglich) / Rilpivirin	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 17 %  Norethindron: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirin: AUC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔*  *basierend auf historischen Kontrollen	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>NARKOTISCHE ANALGETIKA</b>		
Methadon (60-100 mg einmal täglich, individuelle Dosierung) / Rilpivirin	R(-)Methadon: AUC: ↓ 16 % C <sub>min</sub> : ↓ 22 % C <sub>max</sub> : ↓ 14 %  S(+)Methadon: AUC: ↓ 16 % C <sub>min</sub> : ↓ 21 % C <sub>max</sub> : ↓ 13 %  Rilpivirin: AUC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* *basierend auf historischen Kontrollen	Keine Dosisanpassungen erforderlich.  Eine klinische Überwachung wird empfohlen, da die Erhaltungstherapie mit Methadon bei einigen Patienten eventuell angepasst werden muss.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey
<b>ANALGETIKA</b>		
Paracetamol (500 mg Einzeldosis)/ Rilpivirin <sup>1</sup>	Paracetamol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : n. Z. C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 26 % C <sub>max</sub> : ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin/Rilpivirin	Digoxin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : n. Z. C <sub>max</sub> : ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
Dabigatranetexilat	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Ein Risiko für eine Erhöhung der Dabigatran-Plasmakonzentrationen kann nicht ausgeschlossen werden (Inhibition des intestinalen P-gp).	Die gleichzeitige Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ciclosporin ist ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin (Inhibition von CYP3A) und Tenofoviralfenamid (Inhibition von P-gp) zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
<b>ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin (850 mg Einzeldosis) / Rilpivirin	Metformin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : n. Z. C <sub>max</sub> : ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>HMG-COA-REDUKTASEHEMMER</b>		
Atorvastatin (40 mg einmal täglich) / Rilpivirin <sup>1</sup>	Atorvastatin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 15 % C <sub>max</sub> : ↑ 35 %  Rilpivirin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 9 %	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>PHOSPHODIESTERASE-TYP-5(PDE-5)-HEMMER</b>		
Sildenafil (50 mg Einzeldosis) / Rilpivirin <sup>1</sup>	Sildenafil: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : n. Z. C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey
Vardenafil Tadalafil	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Dies sind Arzneimittel derselben Klasse, für die ähnliche Wechselwirkungen prognostiziert werden können.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>HYPNOTIKA/SEDATIVA</b>		
Midazolam (2,5 mg einmal täglich oral) / Tenofoviralfenamid	Midazolam: AUC: ↑ 12 % C <sub>min</sub> : n. z. C <sub>max</sub> : ↑ 2 %	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Midazolam (1 mg einmal täglich intravenös) / Tenofoviralfenamid	Midazolam: AUC: ↑ 8 % C <sub>min</sub> : n. z. C <sub>max</sub> : ↓ 1 %	

n. z. = nicht zutreffend

<sup>1</sup> In dieser Wechselwirkungsstudie wurde eine höhere Dosis Rilpivirinhydrochlorid angewendet als empfohlen, um die maximalen Auswirkungen auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel zu untersuchen. Die Dosierungsempfehlung bezieht sich auf die empfohlene Dosis Rilpivirin von 25 mg einmal täglich.

#### Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

Die Ergebnisse von Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit den Bestandteilen von Odefsey lassen keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen bei der Kombination von Odefsey mit den folgenden Arzneimitteln erwarten: Buprenorphin, Naloxon, Norbuprenorphin und Norgestimat/Ethinylestradiol.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Während der Behandlung mit Odefsey sollte eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Odefsey oder seinen Wirkstoffen bei Schwangeren vor.

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge mit Exposition) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin hin.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität für Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid (siehe Abschnitt 5.3). Tierstudien haben einen geringen Übergang von Rilpivirin in die Plazenta gezeigt. Es ist nicht bekannt, ob Rilpivirin bei schwangeren Frauen in die Plazenta übergeht. Bei Ratten und Kaninchen trat in Studien mit Rilpivirin keine Teratogenität auf.

Odefsey sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt.

## Stillzeit

Emtricitabin geht in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Rilpivirin oder Tenofoviralfenamid in die Muttermilch übergehen. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Tenofovir in die Muttermilch übergeht.

Es gibt keine ausreichenden Informationen über die Auswirkungen der Wirkstoffe von Odefsey auf Neugeborene/Kleinkinder, deshalb sollte Odefsey in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.

## Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Odefsey auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierstudien haben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid oder Tenofoviralfenamid auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass über Erschöpfung, Schwindelgefühl und Schläfrigkeit in Zusammenhang mit der Anwendung der Wirkstoffe von Odefsey berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte berücksichtigt werden, wenn die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beurteilt wird.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Es gibt keine Daten zu Odefsey aus klinischen Studien mit HIV-1-infizierten Patienten. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in klinischen Studien mit nicht vorbehandelten Patienten, die Emtricitabin+Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir+Cobicistat einnahmen, waren Übelkeit (10 %), Diarrhoe (7 %) und Kopfschmerzen (6 %).

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in klinischen Studien mit nicht vorbehandelten Patienten, die Rilpivirinhydrochlorid in Kombination mit Emtricitabin+Tenofoviridisoproxilfumarat einnahmen, waren Übelkeit (9 %), Schwindel (8 %), abnorme Träume (8 %), Kopfschmerz (6 %), Diarrhoe (5 %) und Schlaflosigkeit (5 %).

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf den Sicherheitsdaten aus allen Phase 2- und Phase 3-Studien, in denen 2396 Patienten Emtricitabin+Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir+Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten, den gepoolten Daten von 686 Patienten in den kontrollierten Studien TMC278-C209 und TMC278-C215 mit zuvor antiretroviral unbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen, die einmal täglich 25 mg Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhielten sowie aus den Erfahrungen nach der Markteinführung von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxilfumarat.

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen nach Organsystem und der höchsten beobachteten Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) und selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ).

**Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen**

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Häufig:	Verminderte Leukozytenanzahl <sup>1</sup> , Abnahme des Hämoglobin <sup>1</sup> , verminderte Thrombozytenanzahl <sup>1</sup>
Gelegentlich:	Anämie <sup>2</sup>
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich:	Immun-Reaktivierungs-Syndrom <sup>1</sup>
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Sehr häufig:	Erhöhtes Gesamtcholesterin (nüchtern) <sup>1</sup> , erhöhtes LDL-Cholesterin (nüchtern) <sup>1</sup>
Häufig:	Verminderter Appetit <sup>1</sup> , erhöhte Triglyceride (nüchtern) <sup>1</sup>
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Sehr häufig:	Schlaflosigkeit <sup>1</sup>
Häufig:	Depression <sup>1</sup> , abnorme Träume <sup>1,3</sup> , Schlafstörungen <sup>1</sup> , depressive Verstimmung <sup>1</sup>
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen <sup>1,3</sup> , Schwindel <sup>1,3</sup>
Häufig:	Schläfrigkeit <sup>1</sup>
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Sehr häufig:	Übelkeit <sup>1,3</sup> , erhöhte Pankreas-Amylase-Werte <sup>1</sup>
Häufig:	Bauchschmerzen <sup>1,3</sup> , Erbrechen <sup>1,3</sup> , erhöhte Lipase-Werte <sup>1</sup> , abdominale Beschwerden <sup>1</sup> , trockener Mund <sup>1</sup> , Blähungen <sup>3</sup> , Diarrhoe <sup>3</sup>
Gelegentlich:	Verdauungsstörungen <sup>3</sup>
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Sehr häufig:	Erhöhte Transaminasen (AST und/oder ALT) <sup>1</sup>
Häufig:	Erhöhtes Bilirubin <sup>1</sup>
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Häufig:	Hautausschlag <sup>1,3</sup>
Gelegentlich:	Schwere Hautreaktionen mit systemischen Symptomen <sup>4,5</sup> , Angioödem <sup>2,6</sup> , Pruritus <sup>3</sup>
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Gelegentlich:	Arthralgie <sup>3</sup>
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Häufig:	Müdigkeit <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Diese Nebenwirkungen traten in klinischen Studien mit Rilpivirin auf.

<sup>2</sup> Diese Nebenwirkung wurde nicht in den Phase 3-Studien zu Emtricitabin+Tenofovirafenamid in Kombination mit Elvitegravir+Cobicistat beobachtet, aber im Rahmen von klinischen Studien oder Erkenntnissen seit der Markteinführung für Emtricitabin gemeldet, wenn es gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet wurde.

<sup>3</sup> Diese Nebenwirkungen traten in klinischen Studien mit Emtricitabin+Tenofovirafenamid auf.

<sup>4</sup> Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung für Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxilfumarat gemeldet.

<sup>5</sup> Diese Nebenwirkung wurde in den randomisierten, kontrollierten klinischen Studien zu Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxilfumarat nicht beobachtet, deshalb wurde die Häufigkeit aufgrund einer statistischen Berechnung geschätzt. Diese basiert auf der Gesamtanzahl der Patienten, die Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder alle Wirkstoffe dieser Arzneimittel in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien erhielten (n = 1261). Siehe *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*.

<sup>6</sup> Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung für Emtricitabin gemeldet, wurde jedoch nicht in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien, in denen Emtricitabin bei HIV-infizierten Erwachsenen oder Kindern untersucht wurde, beobachtet. Die Häufigkeitskategorie „Gelegentlich“ ist eine Schätzung anhand von statistischen Berechnungen, die auf der Gesamtzahl der Patienten basieren, die in diesen klinischen Studien mit Emtricitabin behandelt wurden (n = 1.563).

### Laboranomalien

#### *Veränderungen der Serumkreatininkonzentration bei Rilpivirin-enthaltenden Behandlungsregimen*

Die gepoolten Daten aus den Phase 3-Studien TMC278-C209 und TMC278-C215 bei nicht vorbehandelten Patienten zeigen auch, dass sich während der 96 Wochen der Rilpivirin-Behandlung die Serumkreatininwerte erhöhten und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) sich verringerte. Der Hauptanteil des Kreatininanstiegs und der eGFR-Senkung erfolgten innerhalb der ersten vier Behandlungswochen. Über die 96 Wochen der Behandlung mit Rilpivirin wurden mittlere Veränderungen von 0,1 mg/dl (Bereich: 0,3 mg/dl bis 0,6 mg/dl) für Kreatinin und -13,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Bereich: -63,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bis 40,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) für eGFR beobachtet. Bei den Patienten, die zu Beginn der Studie eine leichte oder mittelgradige Nierenfunktionsstörung

aufwiesen, war der beobachtete Serumkreatininanstieg ähnlich wie bei den Patienten mit normaler Nierenfunktion. Diese Anstiege spiegeln keine Änderung der tatsächlichen glomerulären Filtrationsrate (GFR) wider.

#### *Veränderungen der Lipid-Laborwerte bei Emtricitabin+Tenofoviralfenamid-enthaltenden Behandlungsregimen*

In beiden Behandlungsgruppen wurden in Studien mit nicht vorbehandelten Patienten in Woche 96 im Vergleich zu Studienbeginn im Nüchternzustand Erhöhungen der Lipidparameter Gesamtcholesterin, direkt gemessenes, an Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) oder hoher Dichte (HDL) gebundenes Cholesterin sowie der Triglyzeride beobachtet. Der mediane Anstieg dieser Parameter im Vergleich zu Studienbeginn war bei den Patienten, die Emtricitabin+Tenofoviralfenamid erhielten, im Vergleich zu den Patienten, die Emtricitabin+Tenofoviridisoproxilfumarat erhielten, größer. Beide wurden mit Elvitegravir+Cobicistat als Fixkombinationstablette angewendet ( $p < 0,001$  für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die Nüchternwerte Gesamtcholesterin, direkt gemessenes LDL- und HDL-Cholesterin sowie Triglyzeride). Die mediane (Q1, Q3) Veränderung des Verhältnisses von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin in Woche 96 im Vergleich zu Studienbeginn betrug bei den Patienten, die Emtricitabin+Tenofoviralfenamid erhielten, 0,1 (-0,3, 0,7) und bei den Patienten, die Emtricitabin+Tenofoviridisoproxilfumarat erhielten, 0,0 (-0,4, 0,5) ( $p < 0,001$  für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen).

#### *Veränderungen der Lipid-Laborwerte bei Rilpivirin-enthaltenden Behandlungsregimen*

In den gepoolten Phase 3-Studien C209 und C215 bei nicht vorbehandelten Patienten betrug die mittlere Veränderung der Nüchternwerte im Rilpivirin+Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat-Arm in Woche 96 im Vergleich zu Baseline 2 mg/dl für das Gesamtcholesterin, 4 mg/dl für HDL-Cholesterin, -1mg/dl für LDL-Cholesterin und -14 mg/dl für Triglyzeride. Im Efavirenz+Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat-Arm betrug die mittlere Veränderung der Nüchternwerte im Vergleich zu Baseline 26 mg/dl für das Gesamtcholesterin, 11 mg/dl für HDL-Cholesterin, 14 mg/dl für LDL-Cholesterin und 6 mg/dl für Triglyzeride. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse wurde nicht nachgewiesen.

#### *Cortisol*

In den gepoolten Phase 3-Studien TMC278-C209 und TMC278-C215 bei nicht vorbehandelten Patienten betrug die mittlere Veränderung der basalen Cortisolwerte in Woche 96 im Vergleich zu Baseline -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l im Rilpivirin-Arm und -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l im Efavirenz-Arm. In Woche 96 war die mittlere Veränderung des ACTH-stimulierten Cortisolspiegels im Rilpivirin-Arm ( $+18,4 \pm 8,36$  nmol/l) niedriger als im Efavirenz-Arm ( $+54,1 \pm 7,24$  nmol/l). Im Rilpivirin-Arm waren die Mittelwerte sowohl für das basale als auch das ACTH-stimulierte Cortisol in Woche 96 im Normbereich. Die Veränderungen der adrenalen Sicherheitsparameter waren klinisch nicht relevant. Es gab keine klinischen Anzeichen oder Symptome, die auf eine adrenale oder gonadale Dysfunktion bei Erwachsenen hindeuten.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Metabolische Parameter*

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Immun-Reaktivierungs-Syndrom*

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

### *Osteonekrose*

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

### *Schwerwiegende Hautreaktionen*

Schwerwiegende Hautreaktionen mit systemischen Symptomen wurden nach der Markteinführung von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxilfumarat berichtet, darunter Hautausschläge begleitet von Fieber, Blasenbildung, Konjunktivitis, Angioödem, erhöhte Leberfunktionswerte und/oder Eosinophilie.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Emtricitabin+Tenofoviralafenamid wurde über 48 Wochen in einer offenen klinischen Studie (GS-US-292-0106) untersucht, in der 50 nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren Emtricitabin+Tenofoviralafenamid in Kombination mit Elvitegravir+Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten. In dieser Studie war das Sicherheitsprofil bei jugendlichen Patienten vergleichbar mit dem von Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Sicherheitsbeurteilung von Rilpivirin beruht auf der Woche-48-Analyse einer einarmigen offenen Studie (TMC278-C213) mit 36 jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die mindestens 32 kg wogen. Es gab keine Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen. Im Vergleich zu Erwachsenen wurden keine neuen Nebenwirkungen identifiziert. Die meisten Nebenwirkungen waren Schweregrad 1 oder 2. Die sehr häufig auftretenden Nebenwirkungen (alle Schweregrade) waren Kopfschmerzen, Depression, Schläfrigkeit und Übelkeit. Es wurden keine Laborwertanomalien der Schweregrade 3-4 für AST/ALT oder Nebenwirkungen einer erhöhten Transaminase der Schweregrade 3-4 gemeldet (siehe Abschnitt 5.1).

### Sonstige besondere Patientengruppen

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Die Sicherheit von Emtricitabin+Tenofoviralafenamid wurde über 48 Wochen in einer offenen klinischen Studie (GS-US-292-0112) untersucht, in der 248 HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (nach der Cockcroft-Gault-Methode geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR<sub>CG</sub>]: 30-69 ml/min), die entweder nicht vorbehandelt (n = 6) oder virologisch supprimiert (n = 242) waren, Emtricitabin+Tenofoviralafenamid in Kombination mit Elvitegravir+Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten. Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung war vergleichbar mit dem von Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion*

Die Sicherheit von Emtricitabin+Tenofoviralafenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette wurde bei ca. 70 Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion, die wegen ihrer HIV-Infektion behandelt wurden, in einer offenen klinischen Studie (GS-US-292-1249) untersucht. Auf der Grundlage dieser begrenzten Erfahrungen scheint das Sicherheitsprofil von Odefsey bei Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion vergleichbar zu sein mit dem von Patienten mit alleiniger HIV-1-Infektion.

Bei Patienten mit Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion, die Rilpivirin erhielten, war die Inzidenz erhöhter Leberenzyme höher als bei Patienten, die Rilpivirin erhielten und nicht koinfiziert waren. Die pharmakokinetische Exposition von Rilpivirin bei koinfizierten Patienten war mit der von Patienten ohne Koinfektion vergleichbar.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Im Fall einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Falls erforderlich, müssen entsprechende unterstützende Standardtherapiemaßnahmen eingeleitet werden, einschließlich Überwachung des klinischen Status des Patienten, Überwachung der Vitalfunktionen und EKG (QT-Intervall).

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Odefsey. Bis zu 30 % der Emtricitabin-Dosis kann durch Hämodialyse eliminiert werden. Tenofovir wird mit einem Extraktionskoeffizienten von rund 54 % wirksam durch Hämodialyse eliminiert. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofovir auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden können. Da Rilpivirin in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Dialyse erheblich eliminiert wird.

Die Verabreichung von Aktivkohle kann unterstützend zur Entfernung des nicht resorbierten Rilpivirinhydrochlorid verwendet werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR19.

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Bei Emtricitabin handelt es sich um einen nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) und ein Analogon von 2'-Desoxycytidin. Emtricitabin wird durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-Triphosphat phosphoryliert. Emtricitabintriphosphat hemmt kompetitiv die HIV-1-Reverse-Transkriptase (RT), was zu einem DNA-Kettenabbruch führt. Emtricitabin zeigt Wirkung gegen HIV-1, HIV-2 sowie HBV.

Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidin-NNRTI von HIV-1. Die Wirkung von Rilpivirin wird durch eine nicht-kompetitive Hemmung von HIV-1-Reverse-Transkriptase vermittelt. Rilpivirin hemmt nicht die menschlichen zellulären DNA-Polymerasen  $\alpha$ ,  $\beta$  und die mitochondriale DNA-Polymerase  $\gamma$ .

Tenofoviralfenamid ist ein Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NtRTI) und Prodrug von Tenofovir (2'-Desoxyadenosinmonophosphat-Analogon). Aufgrund der durch Cathepsin A vermittelten Hydrolyse wird seine Stabilität im Plasma erhöht und es wird intrazellulär aktiviert, wodurch Tenofoviralfenamid bei der Anreicherung von Tenofovir in den mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC; peripheral blood mononuclear cells) (darunter Lymphozyten und andere HIV-Zielzellen) und Makrophagen effizienter als Tenofoviridisoproxilfumarat ist. Anschließend wird das intrazelluläre Tenofovir zu dem aktiven Metaboliten Tenofovidiphosphat phosphoryliert. Tenofovidiphosphat hemmt HIV-RT, was zu einem DNA-Kettenabbruch führt. Tenofovir zeigt Wirkung gegen HIV-1, HIV-2 sowie HBV.

### Antivirale Aktivität *in vitro*

Kombinationen von Emtricitabin, Rilpivirin und Tenofoviralfenamid waren nicht antagonistisch und zeigten synergische Effekte bei Tests der antiviralen Aktivität in Zellkulturkombinationen.

Die antivirale Aktivität von Emtricitabin gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, an der MAGI-CCR5-Zelllinie und an PBMC beurteilt. Die Werte der mittleren effektiven Konzentration ( $EC_{50}$ ) für Emtricitabin lagen im Bereich von 0,0013 bis 0,64  $\mu$ M. In Zellkulturen zeigte Emtricitabin antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F und G ( $EC_{50}$ -Werte im Bereich von 0,007 bis 0,075  $\mu$ M) und Aktivität gegen HIV-2 ( $EC_{50}$ -Werte im Bereich von 0,007 bis 1,5  $\mu$ M).

Rilpivirin erwies sich als wirksam gegen Laborstämme vom HIV-1-Wildtyp bei akut infizierten T-Zell-Linien mit einem medianen  $EC_{50}$ -Wert für HIV-1/IIIB von 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirin zeigte eine antivirale Aktivität gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, F, G, H) mit  $EC_{50}$ -Werten im Bereich von 0,07 bis 1,01 nM (0,03 bis 0,37 ng/ml) und Gruppe O mit  $EC_{50}$ -Werten im Bereich von 2,88 bis 8,45 nM (1,06 bis 3,10 ng/ml) sowie eine eingeschränkte *In-vitro*-Aktivität gegen HIV-2 mit  $EC_{50}$ -Werten im Bereich von 2.510 bis 10.830 nM (920 bis 3.970 ng/ml).

Die antivirale Aktivität von Tenofoviralfenamid gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 Subtyp B wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, PBMC, primären Monozyten/Makrophagen und CD4-T-Lymphozyten beurteilt. Die  $EC_{50}$ -Werte für Tenofoviralfenamid lagen im Bereich von 2,0 bis 14,7 nM. In Zellkulturen zeigte Tenofoviralfenamid antivirale Aktivität gegen alle HIV-1-Gruppen (M, N, O) einschließlich der Subtypen A, B, C, D, E, F und G ( $EC_{50}$ -Werte im Bereich von 0,10 bis 12,0 nM) sowie Aktivität gegen HIV-2 ( $EC_{50}$ -Werte im Bereich von 0,91 bis 2,63 nM).

### Resistenz

Unter Berücksichtigung der vorhandenen *In-vitro*-Daten und der bei nicht vorbehandelten Patienten erhobenen Daten könnten folgende Resistenz-assoziierten Mutationen von HIV-1-RT, wenn sie bei Studienbeginn vorliegen, die Aktivität von Odefsey beeinflussen: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L und die Kombination von L100I und K103N.

Weitere negative Auswirkungen durch die NNRTI-Mutationen (in Ergänzung zu den oben aufgeführten, z. B. die K103N- oder L100I-Mutationen als Einzelmutationen) können nicht ausgeschlossen werden, da dies *in vivo* nicht an einer ausreichenden Anzahl an Patienten untersucht wurde.

Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln sollte die Anwendung von Odefsey von einem Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

### *In vitro*

Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Emtricitabin ist mit M184V/I-Mutationen in der HIV-1-RT assoziiert.

Rilpivirin-resistente Stämme wurden in Zellkulturen selektiert, die von HIV-1-Wildtypen unterschiedlicher Herkunft sowie Subtypen und NNRTI-resistenten HIV-1-Ketten stammten. Die am häufigsten beobachteten Aminosäuresubstitutionen, die sich entwickelten, waren: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C und M230I.

HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Tenofoviralfenamid exprimierten eine K65R-Mutation in der HIV-1-RT; zusätzlich wurde vorübergehend eine K70E-Mutation in der HIV-1-RT festgestellt.

#### *Bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten*

In der gepoolten 96-Wochen-Analyse bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten in den Phase 3-Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111, die Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (E/C/F/TAF) erhielten, entwickelte sich bei 10 von 866 (1,2 %) der mit E/C/F/TAF behandelten Patienten eine oder mehrere Primärresistenz-assoziierte Mutation(en) der HIV-1-Isolate. Zu diesen 10 HIV-1-Isolaten gehörten folgende Mutationen: M184V/I (n = 9) und K65R/N (n = 2) in der RT und T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) und N155H (n = 2) in der Integrase.

In der gepoolten 96-Wochen-Analyse für Patienten, die Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (FTC/TDF) + Rilpivirinhydrochlorid in den klinischen Phase 3-Studien TMC278-C209 und TMC278-C215 erhalten hatten, wiesen die HIV-1-Isolate von 43 Patienten eine mit NNRTI (n = 39) oder NRTI (n = 41) assoziierte Aminosäuresubstitution auf. Die am häufigsten entwickelten NNRTI-Resistenz-assoziierten Mutationen waren: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y und F227C. Das Vorhandensein von V90I und V189I bei Studienbeginn hatte keine Auswirkungen auf das Ansprechen. Zweiundfünfzig Prozent der HIV-1-Isolate mit aufgetretener Resistenz im Rilpivirin-Arm entwickelten zusätzliche NNRTI- und NRTI-Mutationen, meist E138K und M184V. Die bei 3 bzw. mehr Patienten entwickelten Mutationen, die mit einer Resistenz gegen NRTI assoziiert sind, waren: K65R, K70E, M184V/I und K219E.

Bis Woche 96 entwickelten sich im Rilpivirin-Arm bei weniger Patienten mit einer Ausgangsviruslast von  $\leq 100.000$  Kopien/ml Resistenz-assoziierte Substitutionen und/oder eine phänotypische Resistenz gegenüber Rilpivirin (7/288) als bei den Patienten mit einer Ausgangsviruslast von  $> 100.000$  Kopien/ml (30/262).

#### *Bei virologisch supprimierten Patienten*

In einer klinischen Studie mit virologisch supprimierten Patienten, die von einem Behandlungsregime mit Emtricitabin+Tenofovirdisoproxilfumarat auf E/C/F/TAF als Fixkombinationstablette (FDC) umgestellt wurden (GS-US-292-0109; n = 959), entwickelte ein Patient eine Resistenz (M184M/I).

Studie GS-US-264-0106: Von den 469 mit Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxilfumarat (FTC/RPV/TDF) behandelten Patienten (317 Patienten wurden zu Studienbeginn umgestellt und 152 Patienten in Woche 24) entwickelten HIV-1-Isolate von 4 dieser Patienten bis Woche 48 eine Resistenz (insgesamt 4 von 469 Patienten, 0,9 %). Von den 24 behandelten Patienten, bei denen zu Studienbeginn bereits eine NNRTI-assoziierte K103N-Substitution in deren HIV-1 vorlag, blieb die virologische Suppression nach der Umstellung auf FTC/RPV/TDF bei 22 Patienten bestehen. Bei einem Patienten mit einer NNRTI-assoziierten K103N-Substitution bei Studienbeginn trat ein virologisches Versagen auf und entwickelte sich bis Woche 48 eine zusätzliche virologische Resistenz.

Studie GS-US-264-0111: Bis Woche 48 entwickelte sich bei den Patienten, die von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (EFV/FTC/TDF) auf FTC/RPV/TDF umgestellt wurden, keine Resistenz (0 von 49 Patienten).

#### Kreuzresistenz

Emtricitabin-resistente Viren mit der M184V/I-Substitution waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin.

In einem Spektrum von 67 rekombinanten HIV-1-Laborstämmen mit einer Resistenz-assoziierten Mutation an den mit einer NNRTI-Resistenz assoziierten RT-Positionen waren die einzigen Einzelresistenz-assoziierten Mutationen, die mit einem Empfindlichkeitsverlust gegenüber Rilpivirin einhergingen, K101P und Y181V/I. Die K103N-Substitution allein führte nicht zu einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin, jedoch führte die Kombination von K103N und L100I zu einer 7-fach reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin. In einer anderen Studie führte die Y188L-

Substitution zu einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin, und zwar um das 9-Fache für klinische Isolate und um das 6-Fache für zielspezifische Mutationsvarianten.

Bei Patienten, die Rilpivirinhydrochlorid in Kombination mit FTC/TDF in Phase 3-Studien erhielten (gepoolte Daten aus TMC278-C209 und TMC278-C215), hatten die meisten HIV-1-Isolate mit aufgetretener phänotypischer Resistenz gegenüber Rilpivirin eine Kreuzresistenz gegenüber mindestens einem der anderen NNRTI (28/31).

Die Substitutionen K65R sowie K70E führen zu reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Didanosin, Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir, vermindern aber nicht die Empfindlichkeit gegenüber Zidovudin.

### Klinische Daten

Es gibt keine Daten zu Odefsey aus klinischen Studien mit HIV-1-infizierten Patienten. Die klinische Wirksamkeit von Odefsey wurde in Studien mit Emtricitabin+Tenofovirafenamid, verabreicht zusammen mit Elvitegravir+Cobicistat als E/C/F/TAF-Fixkombinationstablette, sowie in Studien mit Rilpivirin, verabreicht mit FTC/TDF als Einzelwirkstoffe oder als FTC/RPV/TDF-Fixkombinationstablette, gezeigt.

#### *Emtricitabin + Tenofovirafenamid-enthaltende Behandlungsregime*

##### *Nicht vorbehandelte und virologisch supprimierte HIV-1-infizierte erwachsene Patienten*

In der Studie GS-US-292-0104 und der Studie GS-US-292-0111 erhielten die Patienten einmal täglich entweder E/C/F/TAF (n = 866) oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (E/C/F/TDF) (n = 867) beides als Fixkombinationstabletten verabreicht.

Das mittlere Alter betrug 36 Jahre (Spanne: 18–76), 85 % waren männlich, 57 % waren Weiße, 25 % waren Farbige und 10 % waren asiatischer Herkunft. Der mittlere HIV-1-RNA-Wert im Plasma zu Studienbeginn betrug 4,5 log<sub>10</sub> Kopien/ml (Spanne: 1,3–7,0), 23 % der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von > 100.000 Kopien/ml. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 427 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 0–1.360), 13 % hatten eine CD4-Zellzahl von < 200 Zellen/mm<sup>3</sup>.

In den Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 erfüllte E/C/F/TAF hinsichtlich des Erreichens von HIV-1-RNA-Werten von < 50 Kopien/ml die Kriterien der Nichtunterlegenheit gegenüber E/C/F/TDF. Die gepoolten Behandlungsergebnisse nach 48 und 96 Wochen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

In der Studie GS-US-292-0109 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieumstellung von entweder EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus Atazanavir (geboostert entweder mit Cobicistat oder Ritonavir) oder E/C/F/TDF auf eine E/C/F/TAF-Fixkombinationstablette in einer randomisierten, offenen Studie bei virologisch supprimierten (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht (n = 959, die auf E/C/F/TAF umgestellt wurden, n = 477, die auf dem Behandlungsregime zu Studienbeginn blieben [SBR, Stayed on Baseline Regimen]). Das mittlere Alter der Patienten betrug 41 Jahre (Spanne: 21–77), 89 % waren männlich, 67 % waren Weiße und 19 % waren Farbige. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 697 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 79–1.951).

In der Studie GS-US-292-0109 war die Umstellung von einem Tenofoviridisoproxilfumarat-basierten Behandlungsregime auf E/C/F/TAF dem Verbleib in dem Behandlungsregime zu Studienbeginn in Bezug auf die Aufrechterhaltung eines HIV-1-RNA-Werts < 50 Kopien/ml überlegen. Die gepoolten Behandlungsergebnisse nach 48 Wochen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3: Virologische Ergebnisse der Studien GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 in Woche 48 und Woche 96<sup>a</sup> und GS-US-292-0109 in Woche 48<sup>a</sup>**

	Nicht vorbehandelte Erwachsene in den Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 <sup>b</sup>				Virologisch supprimierte Erwachsene in der Studie GS-US-292-0109	
	Woche 48		Woche 96		Woche 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)	Behandlungsregime zu Studienbeginn (n = 477)
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml</b>	92 %	90 %	87 %	85 %	97 %	93 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	2,0 % (95 %-KI: -0,7 % bis 4,7 %)		1,5 % (95 %-KI: -1,8 % bis 4,8 %)		4,1 % (95 %-KI: 1,6 % bis 6,7 %, p < 0,001 <sup>c</sup> )	
<b>HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml<sup>d</sup></b>	4 %	4 %	5 %	4 %	1 %	1 %
<b>Keine virologischen Daten im Woche-48- oder Woche-96-Fenster</b>	4 %	6 %	9 %	11 %	2 %	6 %
Studienmedikation wegen UE abgesetzt oder <sup>e</sup>	1 %	2 %	1 %	2 %	1 %	1 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml <sup>f</sup>	2 %	4 %	6 %	7 %	1 %	4 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	1 %	< 1 %	2 %	1 %	0 %	< 1 %
<b>HIV-1-RNA &lt; 20 Kopien/ml</b>	84 %	84 %	82 %	80 %		
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	0,4 % (95 %-KI: -3,0 % bis 3,8 %)		1,5 % (95 %-KI: -2,2 % bis 5,2 %)			
<b>Anteil (%) der Patienten mit HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml nach vorherigem Therapieregime<sup>d</sup></b>						
EFV/FTC/TDF					96 %	90 %
FTC/TDF plus geboostertes Atazanavir					97 %	92 %
E/C/F/TDF					98 %	97 %

a Das Woche-48-Zeitfenster reicht von Tag 294 bis Tag 377 (einschließlich); das Woche-96-Zeitfenster reicht von Tag 630 bis Tag 713 (einschließlich).

b In beiden Studien erfolgte eine Stratifizierung der Patienten nach HIV-1-RNA bei Studienbeginn (≤ 100.000 Kopien/ml, > 100.000 Kopien/ml bis ≤ 400.000 Kopien/ml oder > 400.000 Kopien/ml), nach CD4-Zellzahl (< 50 Zellen/μl, 50-199 Zellen/μl oder ≥ 200 Zellen/μl) sowie nach Region (USA oder außerhalb der USA).

c Der p-Wert für die Prüfung der Überlegenheit im Vergleich der prozentualen Anteile virologischer Erfolge beruht auf dem CMH (Cochran-Mantel-Haenszel)-Test, stratifiziert nach vorherigem Behandlungsregime (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus geboostertes Atazanavir- oder E/C/F/TDF).

d Umfasst Patienten, die im Woche-48- oder Woche-96-Zeitfenster ≥ 50 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen (UE), Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.

e Umfasst Patienten, die wegen UE oder Tod irgendwann zwischen Tag 1 und dem Ende des Zeitfensters ausschieden, wenn dies dazu führte, dass für das jeweilige Zeitfenster keine virologischen Daten zur Behandlung vorlagen.

f Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als UE, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z.B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar usw.

In den Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 war die Rate des virologischen Ansprechens in allen Patientensubgruppen (Alter, Geschlecht, Rasse, HIV-1-RNA zu Studienbeginn und Anzahl der CD4-Zellen zu Studienbeginn) ähnlich.

In Woche 48 betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellen gegenüber dem Studienbeginn 230 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit E/C/F/TAF behandelten Patienten und 211 Zellen/mm<sup>3</sup> bei mit E/C/F/TDF behandelten Patienten (p = 0,024).

#### *Rilpivirin-enthaltende Behandlungsregime*

##### *Nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte erwachsene Patienten*

Die Wirksamkeit von Rilpivirin basiert auf den Analysen der Daten aus Woche 96 aus zwei randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien mit nicht vorbehandelten Patienten (TMC278-C209 und Emtricitabin+Tenofoviridisoproxilfumarat-Subset von TMC278-C215).

In den gepoolten Analysen von TMC278-C209 und TMC278-C215 waren die demografischen Merkmale und Ausgangswerte zwischen dem Rilpivirin- und dem Efavirenz (EFV)-Arm bei den 1096 Patienten, die eine Basistherapie (BR, background regimen) mit FTC/TDF erhielten, ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 36 Jahre, 78 % waren männlich, 62 % Weiße und 24 % Farbige/Afroamerikaner. Der mediane Plasma-HIV1-RNA-Wert lag bei 5,0 log<sub>10</sub> Kopien/ml und die mediane Anzahl der CD4-Zellen bei 255 Zellen/mm<sup>3</sup>.

Tabelle 4 zeigt das Gesamtansprechen und die Subgruppenanalyse des virologischen Ansprechens (< 50 HIV1-RNA-Kopien/ml) in Woche 48 und in Woche 96 sowie das virologische Versagen nach Ausgangsviruslast (gepoolte Daten der beiden Phase 3-Studien TMC278-C209 und TMC278-C215, für Patienten, die die FTC/TDF-Basistherapie erhielten).

**Tabelle 4: Virologische Ergebnisse in Woche 48 (primär) und Woche 96 der randomisierten Behandlungsregime in den Studien TMC278-C209 und TMC278-C215 (gepoolte Daten für Patienten, die Rilpivirinhydrochlorid oder Efavirenz in Kombination mit FTC/TDF erhielten)**

	<b>RPV + FTC/TDF (n = 550)</b>	<b>EFV + FTC/TDF (n = 546)</b>	<b>RPV + FTC/TDF (n = 550)</b>	<b>EFV + FTC/TDF (n = 546)</b>
	<b>Woche 48</b>		<b>Woche 96</b>	
<b>Gesamtansprechen</b> (HIV1-RNA < 50 Kopien/ml (TLOVR <sup>a</sup> ) <sup>b</sup> )	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
<b>Viruslast zu Studienbeginn (Kopien/ml)</b>				
≤ 100.000	<b>89,6 % (258/288)</b>	<b>84,8 % (217/256)</b>	<b>83,7 % (241/288)</b>	<b>80,8 % (206/255)</b>
> 100.000	76,7 % (201/262)	80,3 % (233/290)	69,5 % (182/262)	74,2 % (216/291)
<b>Kein Ansprechen</b>				
Virologisches Versagen (alle Patienten)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) <sup>c</sup>	5,1 % (28/546) <sup>d</sup>
<b>Viruslast zu Studienbeginn (Kopien/ml)</b>				
≤ 100.000	<b>4,2 % (12/288)</b>	<b>2,3 % (6/256)</b>	<b>5,9 % (17/288)</b>	<b>2,4 % (6/255)</b>
> 100.000	15,3 % (40/262)	5,9 % (17/290)	17,6 % (46/262)	7,6 % (22/291)
Tod	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Abbruch wegen unerwünschten Ereignisses (UE)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Abbruch aus anderem Grund als UE <sup>e</sup>	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

EFV = Efavirenz; RPV = Rilpivirin

- a ITT TLOVR = Intention-To-Treat, Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens.
- b Die Differenz der Ansprechrate in Woche 48 beträgt 1 % (95 %-Konfidenzintervall -3 % bis 6 %) unter Verwendung der Normalannäherung.
- c Es gab 17 neue Fälle virologischen Versagens zwischen der Primäranalyse in Woche 48 und Woche 96 (6 Patienten mit einer Ausgangsviruslast von  $\leq 100,000$  Kopien/ml und 11 Patienten mit einer Ausgangsviruslast von  $> 100,000$  Kopien/ml). Es gab außerdem Umklassifizierungen in der Woche-48-Primäranalyse, die häufigste war eine Umklassifizierung von virologischem Versagen zu Abbruch aus anderen Gründen als UE.
- d Es gab 10 neue Fälle virologischen Versagens zwischen der Primäranalyse in Woche 48 und Woche 96 (3 Patienten mit einer Ausgangsviruslast von  $\leq 100,000$  Kopien/ml und 7 Patienten mit einer Ausgangsviruslast von  $> 100,000$  Kopien/ml). Es gab außerdem Umklassifizierungen in der Woche-48-Primäranalyse, die häufigste war eine Umklassifizierung von virologischem Versagen zu Abbruch aus anderen Gründen als UE.
- e z. B. für Nachbeobachtung nicht verfügbar, mangelnde Adhärenz, Widerruf der Einwilligung.

FTC/TDF + Rilpivirinhydrochlorid war im Hinblick auf das Erreichen von HIV1-RNA  $< 50$  Kopien/ml gegenüber FTC/TDF+Efavirenz nicht unterlegen.

### *Rilpivirin-enthaltende Behandlungsregime*

#### *Virologisch supprimierte HIV-1-infizierte Patienten*

*Studie GSUS-264-0106:* Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Wechsels von einem mit Ritonavir geboosterten Proteasehemmer in Kombination mit zwei NRTIs auf FTC/RPV/TDF wurde in einer randomisierten offenen Studie bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht. Die Patienten mussten vor dem Screening seit mindestens 6 Monaten stabil virologisch supprimiert sein (HIV-1-RNA  $< 50$  Kopien/ml). Die Patienten wurden zu Studienbeginn in einem 2:1-Verhältnis zur Umstellung auf entweder FTC/RPV/TDF ( $n = 317$ ) oder auf SBR für 24 Wochen ( $n = 159$ ) vor der Umstellung auf FTC/RPV/TDF für weitere 24 Wochen (Behandlungsarm mit verzögerter Umstellung,  $n = 152$ ) randomisiert. Das mittlere Alter der Patienten betrug 42 Jahre (Spanne: 19–73), 88 % waren männlich, 77 % waren Weiße und 17 % waren Farbige. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 584 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 42-1.484).

In Woche 24 war die Umstellung auf FTC/RPV/TDF in Bezug auf die Aufrechterhaltung von HIV-1-RNA  $< 50$  Kopien/ml im Vergleich zu den Patienten, die weiterhin Ritonavir-Proteasehemmer in Kombination mit zwei NRTI erhielten, nicht unterlegen (94 % (297/317) vs. 90 % (143/159), Unterschied der Behandlungsart [95 %-KI]: +3,8 % [-1,6 % bis 9,1 %]).

92 % (140/152) der Patienten im SBR-Arm, die ihre Baseline-Behandlung für 24 Wochen fortsetzten und dann auf FTC/RPV/TDF umgestellt wurden, hatten nach 24 Wochen unter FTC/RPV/TDF HIV-1-RNA  $< 50$  Kopien/ml, das entspricht den Ergebnissen aus Woche 24 der Patienten, die zu Studienbeginn auf FTC/RPV/TDF umgestellt wurden.

In Woche 48 hatten 89 % (283/317) der Patienten, die für die Umstellung auf FTC/RPV/TDF randomisiert wurden, HIV-1-RNA  $< 50$  Kopien/ml, 3 % (8/317) wurden als virologische Versager eingestuft (HIV-RNA  $\geq 50$  Kopien/ml) und für 8 % (26/317) lagen im Woche-48-Fenster keine Daten vor.

Im Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxilfumarat-Arm brachen 7/317 Patienten (2 %) und im Arm mit verzögerter Umstellung 6/152 Patienten (4 %) die Anwendung des Studienmedikaments wegen eines behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisses (UE) dauerhaft ab. Im SBR-Arm brach kein Patient die Studie wegen eines behandlungsbedingten UE ab.

*Studie GS-US-264-0111:* Die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Pharmakokinetik der Umstellung von EFV/FTC/TDF FDC auf FTC/RPV/TDF FDC wurden in einer offenen Studie bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht. Die Patienten wurden ohne Wash-out-Periode umgestellt. Von den 49 Patienten, die mindestens eine Dosis FTC/RPV/TDF erhielten, blieben in Woche 12 und Woche 24 100 % der Patienten supprimiert (HIV-1-RNA  $< 50$  Kopien/ml). In Woche 48 waren 94 % (46/49) der Patienten weiterhin supprimiert, 4 % (2/49) wurden als virologische Versager eingestuft (HIV-1-RNA  $\geq 50$  Kopien/ml) und für 1 Patient (2 %) lagen wegen eines Protokollverstößes keine Daten für das Woche-48-Fenster vor, der letzte verfügbare Wert lag bei HIV-1-RNA  $< 50$  Kopien/ml.

### *Erwachsene HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung*

In der Studie GS-US-292-0112 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der E/C/F/TAF-Fixkombinationstablette in einer offenen klinischen Studie mit 242 HIV-1-infizierten, virologisch supprimierten Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (eGFR<sub>CG</sub>: 30–69 ml/min) untersucht.

Das mittlere Alter betrug 58 Jahre (Spanne: 24–82), wobei 63 Patienten (26 %) 65 Jahre oder älter waren. Neunundsiebzig Prozent waren männlich, 63 % waren Weiße, 18 % waren Farbige, 14 % waren asiatischer Herkunft. Fünfunddreißig Prozent der Patienten waren in einer Behandlung, die kein Tenofoviridisoproxilfumarat enthielt. Die mediane eGFR<sub>CG</sub> zu Studienbeginn betrug 56 ml/min, und 33 % der Patienten hatten eine eGFR<sub>CG</sub> zwischen 30 und 49 ml/min. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 664 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 126–1.813).

48 Wochen nach der Umstellung auf die E/C/F/TAF-Fixkombinationstablette hatten 92 % (222/242 Patienten) weiterhin einen HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml. Bei drei Patienten kam es bis Woche 48 zu einem virologischen Versagen.

### *Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung*

In Studien mit nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten ging die Behandlung mit E/C/F/TAF, im Vergleich zu E/C/F/TDF nach 96-wöchiger Behandlung, mit einer geringeren Verminderung der Knochendichte (gemessen mittels DXA-Analyse von Hüftknochen und Lendenwirbelsäule) einher. 48 Wochen nach der Umstellung auf E/C/F/TAF wurden geringe Verbesserungen der Knochendichte im Vergleich zur Beibehaltung des Tenofoviridisoproxilfumarat-haltigen Behandlungsregimes beobachtet.

### *Veränderungen der Werte der Nierenfunktion*

In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit E/C/F/TAF im Vergleich zu E/C/F/TDF nach 96-wöchiger Behandlung mit einer geringeren Auswirkung auf die renalen Sicherheitsparameter (gemessen als eGFR<sub>CG</sub>, Protein-Kreatinin-Quotient im Urin und Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin) einher (siehe auch Abschnitt 4.4).

## Kinder und Jugendliche

### *Emtricitabin + Tenofoviralfenamid-enthaltendes Behandlungsregime*

In der Studie GS-US-292-0106 wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik der E/C/F/TAF-Fixkombinationstablette in einer offenen Studie mit 50 HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Jugendlichen untersucht. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 15 Jahren (Spanne: 12–17), 56 % waren weiblich, 12 % waren asiatischer Abstammung und 88 % waren Farbige. Zu Studienbeginn lag der mediane HIV-1-RNA-Wert im Plasma bei 4,7 log<sub>10</sub> Kopien/ml, die mediane CD4-Zellzahl bei 456 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 95–1.110) und der mediane prozentuale Anteil von CD4-Zellen bei 23 % (Spanne: 7–45). Insgesamt hatten 22 % der Patienten zu Studienbeginn einen Plasma-HIV-1-RNA-Wert von > 100.000 Kopien/ml.

Nach 48 Wochen erreichten 92 % (46/50) der Patienten einen HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml, vergleichbar mit den Ansprechraten aus Studien mit nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen. Bis Woche 48 wurde kein Auftreten einer Resistenz gegenüber E/C/F/TAF festgestellt.

### *Rilpivirin-enthaltendes Behandlungsregime*

Die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Rilpivirin einmal täglich 25 mg in Kombination mit einer durch den Prüfer ausgewählten Basistherapie mit zwei NRTI wurden in der Studie TMC278-C213 untersucht. Diese war eine einarmige, offene Phase 2-Studie mit antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 32 kg. Die Dauer der Exposition der Patienten betrug im Median 63,5 Wochen.

Die 36 Patienten hatten ein mittleres Alter von 14,5 Jahren. 55,6 % waren weiblich, 88,9 % waren Farbige und 11,1 % waren asiatischer Herkunft. Der mediane Ausgangswert für die HIV-1-RNA betrug  $4,8 \log_{10}$  Kopien/ml und der mediane Ausgangswert der CD4-Zellzahl betrug 414 Zellen/mm<sup>3</sup>. Der Anteil von Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml lag in Woche 48 (TLOVR) bei 72,2 % (26/36). Die NRTI-Kombination, die am häufigsten zusammen mit Rilpivirin angewendet wurde, war FTC/TDF (24 Probanden [66,7 %]).

Der Anteil der Responder war bei den Probanden mit einer Ausgangsviruslast von  $\leq 100.000$  Kopien/ml höher (78,6%, 22/28) als bei denjenigen mit einer Ausgangsviruslast von  $> 100.000$  Kopien/ml (50,0%, 4/8). Der Anteil von virologischem Versagen betrug 22,2% (8/36).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Odefsey eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der HIV-1-Infektion beim Menschen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Odefsey: Die Emtricitabin- und Tenofoviralfenamid-Expositionen waren beim Vergleich einer Odefsey 200/25/25 mg Filmtablette mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (150/150/200/10 mg) als Fixkombinationstablette nach Einzelgabe bei nicht nüchternen gesunden Probanden (n = 82) bioäquivalent. Die Rilpivirin-Expositionen waren beim Vergleich von Odefsey 200/25/25 mg mit einer 25 mg-Filmtablette Rilpivirin (als Hydrochlorid) nach Einzelgabe bei nicht nüchternen gesunden Probanden (n = 95) bioäquivalent.

Emtricitabin wird nach oraler Anwendung rasch und umfangreich resorbiert. Die Spitzen-Plasmaspiegel werden 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme gemessen. Nach mehrfacher oraler Anwendung von Emtricitabin bei 20 HIV-1-infizierten Patienten betrug die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (Mittelwert  $\pm$  SD) über ein 24-stündiges Dosierungsintervall (AUC)  $10,0 \pm 3,1 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ . Die mittlere Tal-Plasmakonzentration im Steady-State 24 Stunden nach der Einnahme war gleich oder größer als der mittlere *In-vitro*-IC<sub>90</sub>-Wert der Aktivität gegen HIV-1. Die absolute Bioverfügbarkeit von Emtricitabin in 200-mg-Hartkapseln wurde auf 93 % geschätzt. Die systemische Exposition gegenüber Emtricitabin war unbeeinflusst, wenn Emtricitabin zum Essen eingenommen wurde.

Im Allgemeinen wird die maximale Plasmakonzentration von Rilpivirin nach oraler Verabreichung innerhalb von 4-5 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Rilpivirin ist nicht bekannt. Im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand führte die Einnahme von Odefsey zum Essen bei gesunden erwachsenen Probanden zu einer um 13-72 % erhöhten Rilpivirin-Exposition (AUC).

Tenofoviralfenamid wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert. Die Spitzen-Plasmaspiegel wurden 15 bis 45 Minuten nach der Einnahme gemessen. Im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand führte die Einnahme von Odefsey zum Essen bei gesunden erwachsenen Probanden zu einer um 45-53 % erhöhten Tenofoviralfenamid-Exposition (AUC).

Es wird empfohlen, dass Odefsey zum Essen eingenommen wird.

### Verteilung

Die Bindung von Emtricitabin an humane Plasmaproteine lag im Konzentrationsbereich von 0,02-200  $\mu\text{g/ml}$  *in vitro* konzentrationsunabhängig bei < 4 %.

Die Bindung von Rilpivirin an humane Plasmaproteine lag *in vitro* bei etwa 99,7 %, primär an Albumin.

Die Bindung von Tenofovir an humane Plasmaproteine beträgt *in vitro* < 0,7 % und ist im Bereich von 0,01-25 µg/ml unabhängig von der Konzentration. *Ex vivo* betrug die Bindung von Tenofoviralafenamid an humane Plasmaproteine in Proben, die in klinischen Studien gesammelt wurden, rund 80 %.

### Biotransformation

Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren (rund 9 % der Dosis) sowie die Konjugation mit Glucuronsäure zum 2'-O-Glucuronid (rund 4 % der Dosis). *In vitro* hemmte Emtricitabin den von den wichtigsten humanen CYP-Isoformen vermittelten Wirkstoffmetabolismus bei der Wirkstoffbiotransformation nicht. Emtricitabin hemmte auch Uridin-5'-Diphosphoglucuronyltransferase (UGT) nicht, das für die Glukoronidierung verantwortliche Enzym.

*In vitro*-Studien haben gezeigt, dass Rilpivirinhydrochlorid hauptsächlich durch das CYP3A-System oxidativ metabolisiert wird.

Die Metabolisierung ist ein wichtiger Eliminationsweg für Tenofoviralafenamid beim Menschen und macht > 80 % einer oralen Dosis aus. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Tenofoviralafenamid durch Cathepsin A in PBMC (darunter Lymphozyten und andere HIV-Zielzellen) und Makrophagen sowie durch Carboxylesterase 1 in Hepatozyten zu Tenofovir (Hauptmetabolit) metabolisiert wird. *In vivo* wird Tenofoviralafenamid intrazellulär zu Tenofovir (Hauptmetabolit) hydrolysiert, welches zum aktiven Metaboliten Tenofovirdiphosphat phosphoryliert wird. In klinischen Studien am Menschen führte eine orale Dosis von 10 mg Tenofoviralafenamid in Kombination mit Emtricitabin, Cobicistat und Elvitegravir zu > 4-fach höheren Konzentrationen von Tenofovirdiphosphat in PBMC sowie zu > 90 % geringeren Plasmakonzentrationen von Tenofovir verglichen mit einer oralen Dosis von 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) in Kombination mit Emtricitabin, Cobicistat und Elvitegravir.

*In vitro* wird Tenofoviralafenamid nicht durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 metabolisiert. Tenofoviralafenamid wird geringfügig durch CYP3A4 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Sondengabe des mäßig starken CYP3A-Induktors Efavirenz veränderte sich die Tenofoviralafenamid-Exposition nicht signifikant. Nach Anwendung von Tenofoviralafenamid zeigte die [<sup>14</sup>C]-Radioaktivität im Plasma ein zeitabhängiges Profil mit Tenofoviralafenamid als häufigster Art in den ersten wenigen Stunden und Harnsäure in der restlichen Zeit.

### Elimination

Emtricitabin wird primär über die Nieren eliminiert, wobei die Dosis vollständig mit dem Urin (ca. 86 %) und der Fäzes (ca. 14 %) ausgeschieden wird. Dabei lagen 13 % der Emtricitabin-Dosis im Urin in Form von drei Metaboliten vor. Die systemische Clearance von Emtricitabin betrug im Durchschnitt 307 ml/min. Nach oraler Anwendung liegt die Eliminations-Halbwertszeit bei ca. 10 Stunden.

Die Eliminations-Halbwertszeit von Rilpivirin liegt bei ca. 45 Stunden. Nach der Anwendung einer oralen Einzeldosis von [<sup>14</sup>C]-Rilpivirin wurden etwa 85 % bzw. 6,1 % der Radioaktivität mit Fäzes und Urin ausgeschieden. In der Fäzes betrug der Anteil von unverändertem Rilpivirin im Schnitt 25 % der verabreichten Dosis. Im Urin wurden lediglich Spuren von unverändertem Rilpivirin (< 1 % der Dosis) festgestellt.

Die renale Exkretion von unverändertem Tenofoviralafenamid ist ein Nebenabbaupfad; < 1 % der Dosis wird mit dem Urin ausgeschieden. Tenofoviralafenamidfumarat wird hauptsächlich nach Verstoffwechslung zu Tenofovir eliminiert. Die Elimination von Tenofovir aus dem Körper erfolgt über die Nieren sowohl mittels glomerulärer Filtration als auch durch aktive tubuläre Sekretion.

## Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund des Alters, Geschlechts oder der ethnischen Zugehörigkeit für Emtricitabin, Rilpivirin oder Tenofovirafenamid festgestellt.

## Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Rilpivirin bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die Rilpivirin 25 mg einmal täglich erhielten, war mit der von antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen, die Rilpivirin 25 mg einmal täglich erhielten, vergleichbar. Ähnlich der Beobachtungen bei Erwachsenen hatte in Studie C213 bei pädiatrischen Patienten das Körpergewicht (33 bis 93 kg) keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rilpivirin. Die Pharmakokinetik von Rilpivirin bei pädiatrischen Patienten < 12 Jahren wird derzeit untersucht.

Bei 24 pädiatrischen Patienten von 12 bis < 18 Jahren, die Emtricitabin und Tenofovirafenamid in Kombination mit Elvitegravir+Cobicistat erhielten, waren die erreichten Emtricitabin- und Tenofovirafenamid-Expositionen vergleichbar mit den Expositionen, die bei nicht vorbehandelten Erwachsenen erreicht wurden (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofovirafenamid bei antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen und Erwachsenen**

	Jugendliche			Erwachsene		
	Emtricitabin+Tenofovirafenamid			Emtricitabin+Tenofovirafenamid		
	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>b</sup>	TFV <sup>b</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>c</sup>	TFV <sup>c</sup>
AUC <sub>tau</sub> (ng•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 <sub>max</sub> (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 <sub>tau</sub> (ng/ml)	102,4 (38,9) <sup>b</sup>	n. z.	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	n. z.	10,6 (28,5)

FTC = Emtricitabin; TAF = Tenofovirafenamid; TFV = Tenofovir, n. z. = nicht zutreffend

Angaben als Mittelwert (%VK)

a n = 24 Jugendliche (GS-US-292-0106); n = 19 Erwachsene (GS-US-292-0102)

b n = 23 Jugendliche (GS-US-292-0106, populationspharmakokinetische Analyse)

c n = 539 (TAF) bzw. 841 (TFV) Erwachsene (GS-US-292-0111 und GS-US-292-0104, populationspharmakokinetische Analyse)

## Nierenfunktionsstörung

Emtricitabin wird überwiegend über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen erhöhen sich die Expositionen gegenüber Emtricitabin. Die mittlere systemische Exposition gegenüber Emtricitabin war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (11,8 µg•h/ml).

Die Pharmakokinetik von Rilpivirin wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Die Ausscheidung von Rilpivirin über die Nieren ist vernachlässigbar. Bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz können die Plasmakonzentrationen aufgrund der veränderten Resorption, Verteilung und/oder Metabolisierung des Wirkstoffes, die sich aus der Nierendysfunktion ergeben, erhöht sein. Da Rilpivirin größtenteils proteingebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse umfassend entfernt werden kann (siehe Abschnitt 4.9).

Zwischen gesunden Probanden und Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl von 15 bis < 30 ml/min) wurden in Studien zu Cobicistat-geboostertem Elvitegravir oder zu Tenofovirafenamid keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Tenofovirafenamid oder Tenofovir festgestellt.

## Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei Patienten mit unterschiedlich schwerer Leberinsuffizienz nicht untersucht, allerdings wird Emtricitabin nicht wesentlich durch Leberenzyme metabolisiert, sodass die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung begrenzt sein dürften.

Rilpivirinhydrochlorid wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und eliminiert. In einer Studie, in der 8 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A) und 8 Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) mit jeweils 8 entsprechenden Kontrollen verglichen wurden, war die Exposition gegenüber Rilpivirin bei mehrfacher Gabe bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 47 % und bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung um 5 % erhöht. Rilpivirin wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) nicht untersucht. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei mittelgradiger Leberfunktionsstörung die pharmakologisch aktive, ungebundene Rilpivirin-Exposition signifikant erhöht ist.

Klinisch bedeutsame Veränderungen der Pharmakokinetik von Tenofovir wurden bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung nicht beobachtet, und bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Tenofoviralfenamid erforderlich. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid wurde nicht untersucht.

## Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin, Rilpivirin und Tenofoviralfenamid wurde bei Patienten mit einer Koinfektion mit dem Hepatitis-B- und/oder -C-Virus nicht vollständig untersucht.

## Umstellung von einem Efavirenz-enthaltenden Behandlungsregime

Die Wirksamkeitsdaten aus der Studie GS-US-264-0111 (siehe Abschnitt 5.1) deuten darauf hin, dass die kurze Zeitspanne einer erniedrigten Rilpivirin-Exposition die antivirale Wirksamkeit von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxilfumarat nicht beeinträchtigt. Aufgrund der Abnahme der Plasmaspiegel von Efavirenz nahm die induzierende Wirkung ab und die Rilpivirinkonzentrationen begannen sich zu normalisieren. Während des Zeitraums sinkender Plasmaspiegel von Efavirenz und steigender Plasmaspiegel von Rilpivirin nach der Umstellung wies keiner der Patienten Plasmaspiegel von Efavirenz oder Rilpivirin unterhalb der entsprechenden  $IC_{90}$ -Werte zum gleichen Zeitpunkt auf. Nach der Umstellung von einem Efavirenz-enthaltenden Behandlungsregime ist keine Dosisanpassung erforderlich.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten zu Emtricitabin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Arzneimitteldisposition, Genotoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten zu Rilpivirinhydrochlorid keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei Nagern wurde Lebertoxizität beobachtet, die mit einer Induktion von Leberenzymen assoziiert war. Bei Hunden wurden cholestaseähnliche Effekte beobachtet.

Karzinogenitätsstudien mit Rilpivirin bei Mäusen und Ratten zeigten ein für diese Spezies spezifisches kanzerogenes Potential. Dies wurde als nicht relevant für den Menschen betrachtet.

In präklinischen Studien zu Tenofoviralfenamid bei Ratten und Hunden erwiesen sich Knochen und Nieren als primäre Zielorgane für Toxizität. Knochentoxizität wurde in Form von verringerter Knochenmineraldichte bei Ratten und Hunden festgestellt; die Tenofovir-Expositionen lagen hierbei mindestens um das 4-Fache höher als nach Einnahme von Odefsey zu erwarten ist. Bei einer Tenofoviralfenamid- bzw. Tenofovir-Exposition von ungefähr dem 4- bzw. 17-Fachen der erwarteten Expositionen nach einer Verabreichung von Odefsey trat in den Augen von Hunden eine minimale Infiltration von Histiozyten auf.

Tenofoviralfenamid zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität.

Da Ratten und Mäuse nach der Gabe von Tenofoviralfenamid eine geringere Tenofovir-Exposition aufweisen als bei Tenofoviridisoproxilfumarat, beschränkten sich die Karzinogenitätsstudien sowie eine peri-/postnatale Untersuchung bei Ratten lediglich auf Tenofoviridisoproxilfumarat. Basierend auf den konventionellen Studien zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetale Parameter. In einer peri-/postnatalen Studie mit Tenofoviridisoproxilfumarat allerdings waren in maternal-toxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungtiere verringert.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium  
Lactose -Monohydrat  
Magnesiumstearat  
Mikrokristalline Cellulose  
Polysorbat 20  
Povidon

#### Filmüberzug

Macrogol  
Poly(vinylalkohol)  
Talkum  
Titandioxid (E171)  
Eisen(II,III)-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Schraubverschluss aus Polypropylen, mit induktionsaktivierter Aluminiumfolienauskleidung, die 30 Filmtabletten enthält. Jede Flasche enthält Silicagel-Trockenmittel und Polyester-Füllmaterial.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche mit 30 Filmtabletten und Umkartons, die 90 (3 Flaschen mit jeweils 30) Filmtabletten enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}

## **10. STAND DER INFORMATION**

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANNEX II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### **• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
ETIKETTIERUNG DER FLASCHE UND DES UMKARTONS**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten  
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid entsprechend 25 mg Rilpivirin und Tenofoviralfenamidfumarat entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose (als Monohydrat). Weitere Angaben entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. **Die Flasche fest verschlossen halten.**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Gilead Sciences Intl Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1112/001 30 Filmtabletten  
EU/1/16/1112/002 90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG, <SPENDER- UND PRODUKTCODE>**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Odefsey [Nur auf der äußeren Umhüllung]

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN: {Nummer}

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Odefsey und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Odefsey beachten?
3. Wie ist Odefsey einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Odefsey aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Odefsey und wofür wird es angewendet?

Odefsey ist ein antivirales Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit dem **Humanen Immunschwächevirus (HIV)**. Es besteht aus einer einzelnen Tablette, die eine Kombination von drei Wirkstoffen enthält. **Emtricitabin, Rilpivirin** und **Tenofoviralafenamid**. Jeder dieser Wirkstoffe bewirkt die Störung eines Enzyms namens „Reverse Transkriptase“, das für die Vermehrung des HIV-1-Virus wichtig ist.

Odefsey verringert die HIV-Menge in Ihrem Körper. Dadurch wird Ihr Immunsystem gestärkt und das Risiko für die Entwicklung von Erkrankungen gesenkt, die durch die HIV-Infektion verursacht werden.

Odefsey wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg eingesetzt.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Odefsey beachten?

##### Odefsey darf nicht eingenommen werden:

- Wenn Sie allergisch gegen **Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviralafenamid** oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Wenn Sie gegenwärtig eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
  - **Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin** (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vermeidung von Krampfanfällen)

- **Rifabutin, Rifampicin und Rifapentin** (Arzneimittel zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose)
- **Omeprazol, Dexlansoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol und Esomeprazol** (Arzneimittel zur Vermeidung und Behandlung von Magengeschwüren, Sodbrennen und Saurereflux)
- **Dexamethason** (ein Kortikosteroid, das zur Behandlung von Entzündungen und zur Unterdrückung des Immunsystems angewendet wird), wenn dieses eingenommen oder injiziert wird (außer bei einer Behandlung mit einer Einzeldosis)
- **Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten** (ein pflanzliches Heilmittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen)

→ Wenn dies auf Sie zutrifft, **nehmen Sie Odefsey nicht ein und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.**

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Während Sie Odefsey einnehmen, müssen Sie in ärztlicher Behandlung bleiben.

Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels **können Sie HIV auf andere übertragen**, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern. Dieses Arzneimittel heilt die HIV-Infektion nicht. Sie können während der Einnahme von Odefsey weiterhin Infektionen oder andere HIV-assoziierte Erkrankungen bekommen.

**Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Odefsey einnehmen,**

- **Wenn Sie Leberprobleme haben oder früher einmal eine Lebererkrankung, einschließlich einer Hepatitis, hatten.** Patienten mit einer Lebererkrankung wie einer chronischen Hepatitis B oder C, die antiretroviral behandelt werden, weisen ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende, möglicherweise lebensbedrohliche Leberkomplikationen auf. Wenn Sie eine Hepatitis-B-Infektion haben, wird Ihr Arzt sorgfältig das bestmögliche Behandlungsregime für Sie auswählen.

Wenn Sie eine Hepatitis-B-Infektion haben und die Einnahme von Odefsey abbrechen, können sich Leberprobleme verschlechtern. Es ist sehr wichtig, dass Sie die Behandlung mit Odefsey nicht abbrechen, bevor Sie mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Siehe Abschnitt 3, *Brechen Sie die Einnahme von Odefsey nicht ab.*

- Wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die einen lebensbedrohlichen unregelmäßigen Herzschlag (*Torsades de Pointes*) verursachen können.

### **Während der Einnahme von Odefsey**

Sobald Sie mit der Einnahme von Odefsey beginnen, achten Sie bitte auf folgende Anzeichen und Symptome:

- **Anzeichen für eine Entzündung oder Infektion**
- **Gelenkschmerzen, Gelenksteife oder Knochenprobleme**

→ **Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.** Weitere Informationen hierzu finden Sie in Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich.*

Es ist möglich, dass Langzeitanwender von Odefsey in der Zukunft Nierenprobleme bekommen können.

## Kinder und Jugendliche

**Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern im Alter von 11 Jahren oder darunter oder mit einem Körpergewicht unter 35 kg angewendet werden.** Die Anwendung von Odefsey bei Kindern im Alter von 11 Jahren oder darunter wurde bisher nicht untersucht.

### Einnahme von Odefsey zusammen mit anderen Arzneimitteln

**Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.** Bei Einnahme von Odefsey mit anderen Arzneimitteln kann es zu Wechselwirkungen kommen. Dadurch kann die Menge an Odefsey oder die der anderen Arzneimittel in Ihrem Blut beeinflusst werden. Möglicherweise wirken Ihre Arzneimittel dann nicht mehr richtig oder es kommt zu einer Verschlimmerung von Nebenwirkungen. In einigen Fällen wird Ihr Arzt möglicherweise die Dosis anpassen müssen oder Blutuntersuchungen durchführen.

### Arzneimittel, die niemals zusammen mit Odefsey eingenommen werden dürfen:

- **Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin** (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vermeidung von Krampfanfällen)
- **Rifabutin, Rifampicin und Rifapentin** (Arzneimittel zur Behandlung einiger bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose)
- **Omeprazol, Dexlansoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol und Esomeprazol** (Arzneimittel zur Vermeidung und Behandlung von Magengeschwüren, Sodbrennen und Saurereflux)
- **Dexamethason** (ein Kortikosteroid, das zur Behandlung von Entzündungen und zur Unterdrückung des Immunsystems angewendet wird), wenn dieses eingenommen oder injiziert wird (außer bei einer Behandlung mit einer Einzeldosis)
- **Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten** (ein pflanzliches Heilmittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen)

→ Wenn Sie eines dieser Arzneimittel anwenden, **nehmen Sie Odefsey nicht ein und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.**

### Sonstige Arzneimittel:

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- **Arzneimittel zur Behandlung von HIV**
- **Arzneimittel, die folgende Wirkstoffe enthalten:**
  - Tenofoviralfenamid
  - Tenofovirdisoproxilfumarat
  - Lamivudin
  - Adefovirdipivoxil
- **Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen** mit einem der folgenden Wirkstoffe:
  - Clarithromycin
  - ErythromycinDiese Arzneimittel können die Menge von Rilpivirin (ein Wirkstoff von Odefsey) in Ihrem Blut erhöhen. Ihr Arzt wird Ihnen ein anderes Medikament verschreiben.

- **Antimykotika zur Behandlung von Pilzinfektionen:**

- Ketoconazol
- Fluconazol
- Itraconazol
- Posaconazol
- Voriconazol

Diese Arzneimittel können die Menge von Rilpivirin und Tenofoviralfenamid (Wirkstoffe von Odefsey) in Ihrem Blut erhöhen. Ihr Arzt wird Ihnen ein anderes Medikament verschreiben.

- **Antivirale Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C**, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

- Boceprevir
- Telaprevir

Diese Arzneimittel können die Menge von Tenofoviralfenamid (ein Wirkstoff von Odefsey) in Ihrem Blut verringern. Ihr Arzt wird Ihnen ein anderes Medikament verschreiben.

- **Arzneimittel gegen Magengeschwüre, Sodbrennen oder Saurereflux** wie zum Beispiel:

- **Antacida** (Aluminium-/Magnesiumhydroxid oder Calciumcarbonat)
- **H<sub>2</sub>-Antagonisten** (Famotidin, Cimetidin, Nizatidin oder Ranitidin)

Diese Arzneimittel können die Menge von Rilpivirin (ein Wirkstoff von Odefsey) in Ihrem Blut verringern. Wenn Sie eines dieser Medikamente einnehmen, wird Ihnen Ihr Arzt entweder ein anderes Medikament verschreiben oder Ihnen sagen, wie und wann Sie dieses Medikament nehmen dürfen:

- **Wenn Sie ein Antazidum anwenden**, nehmen Sie es mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Odefsey ein.

- **Wenn Sie einen H<sub>2</sub>-Antagonisten einnehmen**, nehmen Sie ihn mindestens 12 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Odefsey ein. H<sub>2</sub>-Antagonisten dürfen nur einmal täglich eingenommen werden, wenn Sie Odefsey einnehmen. H<sub>2</sub>-Antagonisten dürfen nicht zweimal täglich eingenommen werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über ein alternatives Behandlungsregime (Siehe *Wie ist Odefsey einzunehmen*).

- **Ciclosporin**, ein Arzneimittel zur Reduzierung der Wirkung des körpereigenen Immunsystems: Dieses Arzneimittel kann die Menge von Rilpivirin und Tenofoviralfenamid (Bestandteile von Odefsey) in Ihrem Blut erhöhen. Ihr Arzt wird Ihnen ein anderes Medikament verschreiben.

- **Methadon**, ein Arzneimittel zur Behandlung einer Opiatabhängigkeit, da Ihr Arzt möglicherweise Ihre Methadondosis anpassen muss.

- **Dabigatranetexilat**, ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen, da Ihr Arzt möglicherweise die Konzentration dieses Arzneimittels in Ihrem Blut kontrollieren muss.

→ **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen.** Brechen Sie die Therapie nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

- Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.
- **Wenden Sie** während der Einnahme von Odefsey eine **wirksame Verhütungsmethode an**.

Fragen Sie, wenn Sie schwanger sind, vor der Einnahme eines Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie Odefsey während Ihrer Schwangerschaft eingenommen haben, wird Ihr Arzt eventuell regelmäßige Blutuntersuchungen und andere diagnostische Untersuchungen durchführen, um die Entwicklung Ihres Kindes zu überwachen. Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) eingenommen haben, überwiegt der Nutzen durch den Schutz vor HIV gegenüber dem Risiko von Nebenwirkungen.

**Sie dürfen während der Behandlung mit Odefsey nicht stillen.** Der Grund ist, dass einige der Wirkstoffe dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übertreten. Es wird auch empfohlen, dass Sie nicht stillen, um eine Übertragung des Virus über die Muttermilch auf Ihr Kind zu vermeiden.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Falls Sie sich nach der Einnahme Ihres Arzneimittels müde, schwindelig oder schläfrig fühlen, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Maschinen bedienen.

#### **Odefsey enthält Lactose**

**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Lactose nicht vertragen oder Unverträglichkeiten gegenüber anderen Zuckerarten haben.** Odefsey enthält Lactose-Monohydrat. Bitte nehmen Sie Odefsey daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber Lactose oder gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

→ Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, **sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Einnahme von Odefsey beginnen.**

### **3. Wie ist Odefsey einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Die empfohlene Dosis beträgt:**

**Erwachsene:** Eine Tablette täglich zum Essen.

**Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg:** Eine Tablette täglich zum Essen.

#### **Die Tablette darf nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden.**

**Wenn Sie ein Antazidum einnehmen,** wie z. B. Aluminium-/Magnesiumhydroxid oder Calciumcarbonat, nehmen Sie es mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Odefsey ein.

**Wenn Sie einen H<sub>2</sub>-Antagonisten einnehmen,** wie z. B. Famotidin, Cimetidin, Nizatidin oder Ranitidin, nehmen Sie ihn mindestens 12 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Odefsey ein. H<sub>2</sub>-Antagonisten dürfen nur einmal täglich eingenommen werden, wenn Sie Odefsey einnehmen. H<sub>2</sub>-Antagonisten dürfen nicht zweimal täglich eingenommen werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über ein alternatives Behandlungsregime.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Odefsey eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich eine höhere als die empfohlene Odefsey-Dosis eingenommen haben, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko, dass Sie mögliche Nebenwirkungen dieses Arzneimittels bemerken (siehe Abschnitt 4, *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*).

Wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder die nächste Notaufnahme zur Beratung. Nehmen Sie die Tablettenflasche mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Odefsey vergessen haben**

Es ist wichtig, dass Sie keine Einnahme von Odefsey auslassen.

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, und

- **dies innerhalb von 12 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit von Odefsey bemerken, müssen Sie die Einnahme der Tablette so bald wie möglich nachholen. Nehmen Sie die Tablette immer zum Essen ein. Die folgende Dosis nehmen Sie dann wie gewohnt zum üblichen Zeitpunkt ein.
- **dies erst später als 12 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit von Odefsey bemerken, holen Sie die versäumte Dosis nicht mehr nach. Warten Sie und nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit zum Essen ein.

**Wenn Sie sich weniger als 4 Stunden nach der Einnahme von Odefsey übergeben haben**, nehmen Sie eine weitere Tablette mit Nahrung ein. **Wenn Sie sich mehr als 4 Stunden nach der Einnahme von Odefsey übergeben haben**, brauchen Sie bis zur Einnahme der nächsten Tablette zur gewohnten Zeit keine weitere Tablette einzunehmen.

### **Brechen Sie die Einnahme von Odefsey nicht ab**

#### **Brechen Sie die Einnahme von Odefsey nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.**

Wenn Sie die Einnahme von Odefsey abbrechen, kann Ihr Ansprechen auf eine zukünftige Behandlung erheblich beeinträchtigt sein. Falls die Behandlung mit Odefsey aus irgendeinem Grund abgebrochen wurde, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie wieder mit der Einnahme der Odefsey-Tabletten beginnen.

**Wenn Ihr Vorrat an Odefsey zu Ende geht**, holen Sie sich bitte rechtzeitig Nachschub von Ihrem Arzt oder Apotheker. Dies ist äußerst wichtig, da sich das Virus schon vermehren kann, wenn das Arzneimittel auch nur für kurze Zeit abgesetzt wird, und die Erkrankung danach möglicherweise schwerer zu behandeln ist.

**Wenn Sie sowohl mit HIV als auch mit Hepatitis B** infiziert sind, ist es besonders wichtig, dass Sie Ihre Behandlung mit Odefsey nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen. Möglicherweise müssen Sie noch mehrere Monate nach Behandlungsende Bluttests durchführen lassen. Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da dies zu einer Verschlimmerung der Hepatitis führen kann, die lebensbedrohlich sein kann.

→ **Teilen Sie Ihrem Arzt bitte unverzüglich** alle neuen oder ungewöhnlichen Symptome mit, die Ihnen nach dem Absetzen der Behandlung auffallen, vor allem Symptome, die Sie mit Ihrer Hepatitis-B-Infektion in Zusammenhang bringen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

## **Mögliche Nebenwirkungen: Benachrichtigen Sie sofort einen Arzt**

- **Alle Anzeichen für eine Entzündung oder Infektion.** Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und vorbestehenden opportunistischen Infektionen (Infektionen, die nur bei Personen mit einem geschwächten Immunsystem auftreten) können bald nach Beginn der HIV-Behandlung Entzündungssymptome früherer Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass solche Symptome auftreten, weil sich das Immunsystem Ihres Körpers verbessert und sich gegen Infektionen zur Wehr setzt, die möglicherweise vorhanden sind, ohne Symptome zu verursachen.
  - **Autoimmunerkrankungen**, bei denen das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift, können auch auftreten, nachdem Sie mit der Einnahme von Arzneimitteln gegen die HIV-Infektion begonnen haben. Autoimmunerkrankungen können mehrere Monate nach Behandlungsbeginn auftreten. Achten Sie auf mögliche Symptome einer Infektion oder andere Symptome, wie:
    - Muskelschwäche
    - ein von den Händen und Füßen ausgehendes und sich in Richtung Rumpf fortsetzendes Schwächegefühl
    - Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität
- **Wenn Sie eines dieser Symptome oder ein Anzeichen einer Entzündung oder einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.**

### **Sehr häufige Nebenwirkungen**

*(können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)*

- Schlafstörungen (*Insomnie*)
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Übelkeit

*Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:*

- erhöhte Konzentrationen von Cholesterin und/oder Pankreas-Amylase (ein Verdauungsenzym) im Blut
- erhöhte Konzentration von Leberenzymen im Blut

### **Häufige Nebenwirkungen**

*(können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)*

- Appetitsverlust
- Depressionen
- anomale Träume
- Schlafstörungen
- depressive Verstimmung
- Schläfrigkeit (Somnolenz)
- Müdigkeit
- Bauchschmerzen oder -beschwerden
- Übelkeit (*Erbrechen*)
- Völlegefühl
- trockener Mund
- Blähungen (*Flatulenz*)
- Durchfall
- Hautausschlag

*Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:*

- niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (eine verringerte Zahl weißer Blutkörperchen kann Sie anfälliger für Infektionen machen)
- niedrige Anzahl an Blutplättchen (Blutzellen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind)

- weniger Hämoglobin in Ihrem Blut
- mehr Fettsäuren (*Triglyceride*), Bilirubin oder Lipase im Blut

### **Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen**

(können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)

- Anzeichen oder Symptome für eine Entzündung oder Infektion
- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (*Anämie*)
- schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich Hautausschlag mit Fieber, Schwellungen und Leberproblemen
- Verdauungsprobleme, die nach den Mahlzeiten zu Beschwerden führen
- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen (*Angioödem*)
- Juckreiz (*Pruritus*)
- Gelenkschmerzen (*Arthralgie*)

→ Wenn eine der Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt, informieren Sie Ihren Arzt.

### **Andere Nebenwirkungen, die während einer HIV-Behandlung auftreten können**

Die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

- **Knochenprobleme.** Bei einigen Patienten, die antiretrovirale Kombinationsarzneimittel wie Odefsey einnehmen, kann sich eine Knochenerkrankung entwickeln, die als *Osteonekrose* (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnet wird. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung gehören möglicherweise: die Langzeitanwendung dieser Arzneimittelart, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, ein sehr schwaches Immunsystem und Übergewicht. Anzeichen einer Osteonekrose sind:
  - Gelenksteife
  - Gelenksbeschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter)
  - Bewegungsstörungen

→ Wenn bei Ihnen eine der aufgeführten Nebenwirkungen auftritt, informieren Sie Ihren Arzt.

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

## **5. Wie ist Odefsey aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Odefsey enthält

**Die Wirkstoffe sind** Emtricitabin, Rilpivirin und Tenofoviralfenamid. Jede Odefsey-Tablette enthält 200 mg Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid, entsprechend 25 mg Rilpivirin, und Tenofoviralfenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid.

### Die sonstigen Bestandteile sind

#### *Tablettenkern:*

Croscarmellose-Natrium, Lactose (als Monohydrat), Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose, Polysorbat 20, Povidon.

#### *Filmüberzug:*

Macrogol, Polyvinylalkohol, Talkum, Titandioxid (E171), Eisenoxidschwarz (E172).

### Wie Odefsey aussieht und Inhalt der Packung

Odefsey ist eine graue, kapselförmige Filmtablette mit der Prägung „GSI“ auf der einen Seite und „255“ auf der anderen Seite. Odefsey ist in Flaschen mit 30 Tabletten und in Packungen mit 3 Flaschen zu je 30 Tabletten erhältlich. Jede Flasche enthält ein Silicagel-Trockenmittel, das Ihre Tabletten schützt und nicht herausgenommen werden darf. Das Silicagel-Trockenmittel befindet sich in einem eigenen Beutel oder Behälter und darf nicht eingenommen werden.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer:

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Vereinigtes Königreich

### Hersteller:

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

Gilead Sciences International Ltd.  
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 910 871 986

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 (0) 91 378 98 30

**France**

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

**Hrvatska**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: +353 (0) 214 825 999

**Ísland**

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

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

**Latvija**

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

**Magyarország**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Malta**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 (0) 21 7928790

**România**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenija**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o  
Tel: + 421 (0) 232 121 210

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM/JJJJ}> <{Monat JJJJ}>**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.