BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg emtricitabine, rilpivirinehydrochloride overeenkomend met 25 mg rilpivirine en tenofoviralafenamidefumaraat overeenkomend met 25 mg tenofoviralafenamide.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat 180,3 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Grijze, capsulevormige, filmomhulde tablet met een afmeting van 15 mm x 7 mm, met aan de ene kant van de tablet “GSI” en aan de andere kant van de tablet “255” gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Odefsey is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen en adolescenten (in de leeftijd van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 35 kg) die zijn geïnfecteerd met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie voor de klasse van niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI's), tenofovir of emtricitabine en met een virusbelasting ≤ 100.000 hiv-1 RNA kopieën/ml (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van hiv-infecties.

Dosering

Eén tablet, eenmaal daags met voedsel in te nemen (zie rubriek 5.2).

Wanneer de patiënt een dosis Odefsey heeft overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Odefsey zo snel mogelijk met voedsel innemen en doorgaan met het normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis Odefsey heeft overgeslagen en dit later dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet de patiënt gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Wanneer de patiënt binnen 4 uur na het innemen van Odefsey overgeeft, moet hij/zij een nieuwe tablet met voedsel innemen. Wanneer de patiënt meer dan 4 uur na het innemen van Odefsey overgeeft, hoeft hij/zij geen nieuwe dosis Odefsey in te nemen vóór de normaal geplande dosis.

Ouderen
Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing van Odefsey noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis
Bij volwassenen of adolescenten (van ten minste 12 jaar oud en met een lichaamsgewicht van ten minste 35 kg) met een geschatte creatinineklaring (CrCl) ≥ 30 ml/min is geen dosisaanpassing van Odefsey noodzakelijk. Odefsey moet worden gestopt bij patiënten met een geschatte CrCl die tijdens de behandeling afneemt tot minder dan 30 ml/min (zie rubriek 5.2).

Bij volwassenen met een terminale nieraandoening (geschatte CrCl < 15 ml/min) die chronische hemodialyse ondergaan, is geen dosisaanpassing van Odefsey noodzakelijk; Odefsey dient in het algemeen echter te worden vermeden bij deze patiënten, maar kan bij hen worden gebruikt als wordt geoordeeld dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.4 en 5.2). Op hemodialysedagen moet Odefsey worden toegediend na voltooiing van de hemodialysebehandeling.

Odefsey dient te worden vermeden bij patiënten met een geschatte CrCl ≥ 15 ml/min en < 30 ml/min, en ook bij patiënten met een geschatte CrCl < 15 ml/min die geen chronische hemodialyse ondergaan, aangezien de veiligheid van Odefsey niet is vastgesteld bij deze patiëntgroepen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar om doseringsaanbevelingen te doen voor kinderen jonger dan 18 jaar met een terminale nieraandoening.

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Odefsey noodzakelijk. Bij het gebruik van Odefsey bij patiënten met matige leverfunctiestoornis is voorzichtigheid geboden. Odefsey is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C); daarom wordt Odefsey niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Odefsey bij kinderen jonger dan 12 jaar, of met een lichaamsgewicht < 35 kg, zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Odefsey dient oraal, eenmaal daags, met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Het wordt aanbevolen de filmomhulde tablet niet te kauwen, fijn te maken of door midden te breken vanwege de bittere smaak.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Odefsey mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die kunnen leiden tot een significante afname van de plasmaconcentraties van rilpivirine (vanwege enzyminductie van cytochroom P450 [CYP]3A of een verhoging van de pH in de maag), waardoor het therapeutisch effect van Odefsey kan verdwijnen (zie rubriek 4.5), onder meer:

- carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne
- rifabutine, rifampicine, rifapentine
- omeprazol, esomeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- dexamethason (orale en parenterale doses), tenzij ter behandeling als eenmalige dosis gegeven
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Virologisch falen en ontwikkeling van resistentie

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik bij patiënten met eerder NNRTI-falen te rechtvaardigen. Voor het gebruik van Odefsey moeten de uitkomsten van resistentieproeven en/of historische resistentiegegevens in aanmerking worden genomen (zie rubriek 5.1).

In de gepoolde werkzaamheidsanalyse van de twee klinische fase 3-onderzoeken bij volwassenen (C209 [ECHO] en C215 [THRIVE]) gedurende 96 weken lieten patiënten die werden behandeld met emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat + rilpivirine met een virusbelasting bij baseline van > 100.000 hiv-1 RNA-kopieën/ml een groter risico op virologisch falen zien (17,6% voor rilpivirine *versus* 7,6% voor efavirenz) dan patiënten met een virusbelasting bij baseline van ≤ 100.000 hiv-1 RNA-kopieën/ml (5,9% voor rilpivirine *versus* 2,4% voor efavirenz). Het percentage virologisch falen bij patiënten die werden behandeld met emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat + rilpivirine in week 48 en week 96 bedroeg respectievelijk 9,5% en 11,5%, en respectievelijk 4,2% en 5,1% voor de groep die emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat + efavirenz kreeg. Het verschil in het percentage nieuwe gevallen van virologisch falen in de analyse van week 48 tot week 96 tussen de rilpivirine- en de efavirenz-groep was niet statistisch significant. Patiënten met een virusbelasting bij baseline van > 100.000 hiv-1 RNA-kopieën/ml bij wie sprake was van virologisch falen, gaven een hoger percentage van tijdens behandeling optredende resistentie tegen de klasse van NNRTI's te zien. Het aantal patiënten met virologisch falen met rilpivirine dat resistentie gerelateerd aan lamivudine/emtricitabine ontwikkelde, was groter dan het aantal patiënten met virologisch falen met efavirenz dat dezelfde resistentie ontwikkelde (zie rubriek 5.1).

De bevindingen voor adolescenten (12 tot minder dan 18 jaar oud) in onderzoek C213 stemden in het algemeen overeen met deze gegevens (zie rubriek 5.1 voor details).

Alleen adolescenten die de antiretrovirale therapie waarschijnlijk trouw zullen volgen, mogen worden behandeld met rilpivirine, aangezien therapieontrouw kan resulteren in de ontwikkeling van resistentie en een afname van het aantal toekomstige behandelingsopties.

Cardiovasculair

Bij supratherapeutische doses (75 mg eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags) is rilpivirine in verband gebracht met verlenging van het QTc-interval op het elektrocardiogram (ecg) (zie rubrieken 4.5 en 4.9). Rilpivirine in de aanbevolen dosis van 25 mg eenmaal daags is niet in verband gebracht met klinisch relevante gevolgen voor het QTc-interval. Bij het gelijktijdige gebruik van Odefsey met geneesmiddelen die gepaard gaan met een bekend risico op torsade de pointes is voorzichtigheid geboden.

Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en hepatitis B- of C-virus

Patiënten met chronische hepatitis B of C die antiretrovirale therapie krijgen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale leverbijwerkingen.

De veiligheid en werkzaamheid van Odefsey bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv-1 en hepatitis C-virus (HCV) zijn niet vastgesteld.

Tenofoviralafenamide is werkzaam tegen hepatitis B-virus (HBV). Stoppen van de behandeling met Odefsey bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis. Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV die stoppen met de behandeling met Odefsey dienen gedurende ten minste enige maanden middels klinisch vervolgonderzoek en laboratoriumonderzoek nauwlettend gecontroleerd te worden.

Leverziekte

De veiligheid en werkzaamheid van Odefsey bij patiënten met een aanzienlijke onderliggende leveraandoening zijn niet vastgesteld.

Patiënten met een reeds bestaande leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, vertonen vaker leverfunctie-afwijkingen tijdens antiretrovirale combinatietherapie (cART, 'combination antiretroviral therapy') en dienen conform de standaardprocedures gecontroleerd te worden. Als zich bij dergelijke patiënten aanwijzingen voordoen van een verslechtering van de leverziekte, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Gewicht en metabole parameters

Tijdens antiretrovirale behandeling kunnen gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ideanalogen kunnen de mitochondriale functie in uiteenlopende mate beïnvloeden; deze beïnvloeding is het sterkst met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij hiv-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleosideanalogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; hierbij betrof het voornamelijk behandelingsprogramma's die zidovudine omvatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze voorvallen waren dikwijls van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag) werden zelden gerapporteerd. Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Deze bevindingen dienen in overweging te worden genomen bij kinderen die *in utero* zijn blootgesteld aan nucleos(t)ideanalogen en die zich presenteren met ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie, in het bijzonder neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale transmissie van hiv.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat cART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van cART gezien. Relevante voorbeelden zijn onder andere door cytomegalovirus veroorzaakte retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en door *Pneumocystis jirovecii* veroorzaakte pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Ook auto-immuunaandoeningen (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn gemeld in het kader van immuunreactivering; de gerapporteerde tijd tot het eerste optreden is echter erg variabel, en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Opportunistische infecties

Patiënten die Odefsey krijgen, kunnen opportunistische infecties en andere complicaties van de hiv-infectie blijven ontwikkelen, en moeten derhalve onder nauwlettende klinische observatie blijven van artsen met ervaring in de behandeling van patiënten met hiv-geassocieerde aandoeningen.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge body mass index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan cART. Patiënten moet worden aanbevolen om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Nefrotoxiciteit

Postmarketinggevallen van een nierfunctiestoornis, waaronder acuut nierfalen en proximale renale tubulopathie, zijn gemeld voor producten die tenofoviralafenamide bevatten. Een potentieel risico op nefrotoxiciteit als gevolg van chronische blootstelling aan lage tenofovirconcentraties vanwege dosering met tenofoviralafenamide kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3).

Het wordt aanbevolen dat de nierfunctie voorafgaand aan of bij aanvang van de behandeling met Odefsey bij alle patiënten wordt beoordeeld en dat die ook tijdens de behandeling, indien klinisch relevant, bij alle patiënten wordt gecontroleerd. Bij patiënten die een klinisch significante vermindering van de nierfunctie krijgen of aanwijzingen voor proximale renale tubulopathie moet stopzetting van Odefsey worden overwogen.

Patiënten met een terminale nieraandoening die chronische hemodialyse ondergaan

Odefsey dient in het algemeen te worden vermeden bij volwassenen met een terminale nieraandoening (geschatte CrCl < 15 ml/min), maar kan met voorzichtigheid bij hen worden gebruikt als zij chronische hemodialyse ondergaan en de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.2). In een onderzoek naar emtricitabine + tenofoviralafenamide in combinatie met elvitegravir + cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie (E/C/F/TAF) bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen met een terminale nieraandoening (geschatte CrCl < 15 ml/min) die chronische hemodialyse ondergingen, bleef de werkzaamheid gedurende 48 weken in stand maar was de blootstelling aan emtricitabine significant hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Hoewel er geen nieuwe veiligheidsproblemen werden vastgesteld, blijven de implicaties van verhoogde blootstelling aan emtricitabine onzeker (zie rubriek 4.8 en 5.2).

Zwangerschap

Een lagere blootstelling aan rilpivirine werd waargenomen wanneer eenmaal daags 25 mg rilpivirine werd ingenomen tijdens zwangerschap. In de fase III-onderzoeken (C209 en C215) werd een lagere blootstelling aan rilpivirine, vergelijkbaar met het beeld tijdens zwangerschap, in verband gebracht met een verhoogd risico van virologisch falen, waardoor de virale belasting nauwlettend moet worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.6, 5.1 en 5.2). Overstappen op een ander antiretroviraal regime kan ook worden overwogen.

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

Bepaalde geneesmiddelen mogen niet gelijktijdig worden toegediend met Odefsey (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Odefsey mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Odefsey mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere antiretrovirale geneesmiddelen die tenofoviralafenamide, lamivudine, tenofovirdisoproxil of adefovirdipivoxil bevatten (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Odefsey bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Odefsey is geïndiceerd voor gebruik als complete kuur voor de behandeling van hiv-1-infectie en mag niet gelijktijdig met andere antiretrovirale geneesmiddelen worden toegediend. Daarom wordt geen informatie gegeven over geneesmiddelinteracties met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Emtricitabine

Uit *in-vitro*-onderzoek en klinisch farmacokinetisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties is gebleken dat het potentieel voor CYP-gemedieerde interacties tussen emtricitabine en andere geneesmiddelen laag is. Gelijktijdige toediening van emtricitabine met geneesmiddelen die worden geëlimineerd door actieve tubulaire secretie, kan de concentraties van emtricitabine en/of het gelijktijdig toegediende geneesmiddel verhogen. Geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen, kunnen de concentraties van emtricitabine verhogen.

Rilpivirine

Rilpivirine wordt voornamelijk door CYP3A gemetaboliseerd. Geneesmiddelen die CYP3A induceren of remmen, kunnen derhalve van invloed zijn op de rilpivirineklaring (zie rubriek 5.2). Rilpivirine remt P-glycoproteïne (P-gp) *in vitro* (de concentratie voor 50% remming [IC_{50}] is 9,2 µM). In een klinisch onderzoek gaf rilpivirine geen significante invloed op de farmacokinetiek van digoxine te zien. En in een klinisch onderzoek naar de geneesmiddelinteractie met tenofoviralafenamide, dat gevoeliger is voor remming van intestinaal P-gp, had rilpivirine geen invloed op de blootstelling aan tenofoviralafenamide bij gelijktijdige toediening, wat aangeeft dat rilpivirine *in vivo* geen P-gp-remmer is.

Rilpivirine is een *in-vitro*-remmer van het transporteiwit MATE-2K, met een IC_{50} < 2,7 nM. De klinische implicaties van deze bevinding zijn momenteel onbekend.

Tenofoviralafenamide

Tenofoviralafenamide wordt getransporteerd door P-gp en 'breast cancer resistance protein' (BCRP). Geneesmiddelen die invloed hebben op de P-gp- en BCRP-activiteit kunnen veranderingen in de absorptie van tenofoviralafenamide veroorzaken (zie tabel 1). Geneesmiddelen die P-gp-activiteit induceren (bijv. rifampicine, rifabutine, carbamazepine, fenobarbital) zullen naar verwachting de absorptie van tenofoviralafenamide verlagen. Dit leidt tot een verlaagde concentratie van tenofoviralafenamide in plasma, wat weer kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van Odefsey en de ontwikkeling van resistentie. Gelijktijdige toediening van Odefsey en andere geneesmiddelen die de P-gp- en BCRP-activiteit remmen (bijv. ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, ciclosporine) zal naar verwachting de absorptie en de plasmaconcentratie van tenofoviralafenamide verhogen. Op basis van gegevens uit een *in-vitro*-onderzoek zal gelijktijdige toediening van tenofoviralafenamide en xanthineoxidaseremmers (bijv. febuxostat) de systemische blootstelling aan tenofovir *in vivo* naar verwachting niet verhogen.

Tenofoviralafenamide is *in vitro* geen remmer van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of CYP2D6. Tenofoviralafenamide is *in vivo* geen remmer of inductor van CYP3A. Tenofoviralafenamide is *in vitro* een substraat van organisch aniontransporterend polypeptide (OATP) 1B1 en OATP1B3. De distributie van tenofoviralafenamide in het lichaam kan worden beïnvloed door de activiteit van OATP1B1 en OATP1B3.

Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd

Er is geconstateerd dat gelijktijdige toediening van Odefsey en geneesmiddelen die CYP3A induceren de plasmaconcentraties van rilpivirine verlaagt, wat zou kunnen leiden tot het verdwijnen van de virologische respons op Odefsey (zie rubriek 4.3) en mogelijk tot resistentie voor rilpivirine en de klasse van NNRTI's.

Er is geconstateerd dat gelijktijdige toediening van Odefsey met protonpompremmers de plasmaconcentraties van rilpivirine verlaagt (vanwege een pH-stijging in de maag), wat zou kunnen leiden tot het verdwijnen van de virologische respons op Odefsey (zie rubriek 4.3) en mogelijke resistentie voor rilpivirine en de klasse van NNRTI's.

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid geboden is

CYP-enzymremmers
Er is geconstateerd dat gelijktijdige toediening van Odefsey met geneesmiddelen die de activiteit van het enzym CYP3A remmen, de plasmaconcentraties van rilpivirine verhoogt.

Geneesmiddelen die de QT-tijd verlengen
Bij het gelijktijdige gebruik van Odefsey met geneesmiddelen die gepaard gaan met een bekend risico op torsade de pointes, is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Andere interacties

Tenofoviralafenamide is *in vitro* geen remmer van humaan uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT) 1A1. Het is niet bekend of emtricitabine of tenofoviralafenamide remmers zijn van andere UGT-enzymen. Emtricitabine had *in vitro* geen remmende werking op de glucuronidatiereactie van een niet-specifiek UGT-substraat.

Interacties tussen Odefsey of afzonderlijke componenten hiervan en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen worden hieronder weergegeven in tabel 1 (een stijging wordt aangegeven als "↑", een daling als "↓", geen verandering als "↔").

Tabel 1: Interacties tussen Odefsey of afzonderlijke componenten hiervan en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden	Effecten op concentraties geneesmiddel. Gemiddelde percentuele verandering in AUC, C_{max}, C_{min}	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Odefsey
ANTI-INFECTIVA		
Antimycotica		
Ketoconazol (400 mg eenmaal daags)/rilpivirine[1]	Ketoconazol: AUC: ↓ 24% C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↑ 49% C_{min}: ↑ 76% C_{max}: ↑ 30% Remming van CYP3A *Verwachting:* Tenofoviralafenamide: AUC: ↑ C_{max}: ↑ Remming van P-gp Interactie met tenofoviralafenamide niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van ketoconazol zal naar verwachting de plasmaconcentraties van tenofoviralafenamide verhogen (remming van P-gp).	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Interacties met componenten van Odefsey zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van deze antimycotica zal naar verwachting de plasmaconcentraties van rilpivirine (remming van CYP3A) en tenofoviralafenamide (remming van P-gp) verhogen.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
Antimycobacteriële middelen		
Rifampicine/rilpivirine	Rifampicine: AUC: ↔ C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↔ 25-desacetyl-rifampicine: AUC: ↓ 9% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69% Inductie van CYP3A *Verwachting:* Tenofoviralafenamide: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Inductie van P-gp Interactie met tenofoviralafenamide niet onderzocht. Gelijktijdige toediening zal naar verwachting een significante afname in de plasmaconcentraties van tenofoviralafenamide (inductie van P-gp) veroorzaken.	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
Rifapentine	Interacties met componenten van Odefsey zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening zal naar verwachting een significante afname in de plasmaconcentraties van rilpivirine (inductie van CYP3A) en tenofoviralafenamide (inductie van P-gp) veroorzaken.	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

Rifabutine (300 mg eenmaal daags)/rilpivirine[1] Rifabutine (300 mg eenmaal daags)/rilpivirine	Rifabutine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25-O-desacetyl-rifabutine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↓ 42% C_{min}: ↓ 48% C_{max}: ↓ 31% Inductie van CYP3A *Verwachting:* Tenofoviralafenamide: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Inductie van P-gp Interactie met tenofoviralafenamide niet onderzocht. Gelijktijdige toediening zal naar verwachting een significante afname in de plasmaconcentraties van tenofoviralafenamide (inductie van P-gp) veroorzaken.	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
Macrolide antibiotica		
Claritromycine Erytromycine	Interacties met componenten van Odefsey zijn niet onderzocht. Combinatie van Odefsey met deze macrolide antibiotica zou de plasmaconcentraties van rilpivirine (remming van CYP3A) en tenofoviralafenamide (remming van P-gp) kunnen verhogen.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
Antivirale middelen		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg eenmaal daags)/ rilpivirine	Ledipasvir: AUC: ↑ 2% C_{min}: ↑ 2% C_{max}: ↑ 1% Sofosbuvir: AUC: ↑ 5% C_{max}: ↓ 4% Sofosbuvirmetaboliet GS-331007: AUC: ↑ 8% C_{min}: ↑ 10% C_{max}: ↑ 8% Rilpivirine: AUC: ↓ 5% C_{min}: ↓ 7% C_{max}: ↓ 3%	Geen dosisaanpassing vereist.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg eenmaal daags)/tenofoviralafenamide	Tenofoviralafenamide: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↑ 3%	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg eenmaal daags)/ Rilpivirine[2]	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetaboliet GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Geen dosisaanpassing vereist.

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+ 100 mg eenmaal daags)[3]/ Emtricitabine/Rilpivirine/ Tenofoviralafenamide (200 mg/25 mg/25 mg eenmaal daags)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetaboliet GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralafenamide: AUC: ↑ 52% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↑ 32%	Geen dosisaanpassing vereist.
Sofosbuvir (400 mg eenmaal daags)/rilpivirine (25 mg eenmaal daags)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21% Sofosbuvirmetaboliet GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Geen dosisaanpassing vereist.
ANTI-EPILEPTICA		
Carbamazepine Oxcarbazepine Fenobarbital Fenytoïne	Interacties met componenten van Odefsey zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening kan een significante afname in de plasmaconcentraties van rilpivirine (inductie van CYP3A) en tenofoviralafenamide (inductie van P-gp) veroorzaken.	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
GLUCOCORTICOÏDEN		
Dexamethason (systemisch, behalve gebruik als eenmalige dosis)	Interacties met componenten van Odefsey zijn niet onderzocht. Significante dosisafhankelijke afnamen van de plasmaconcentraties van rilpivirine zijn te verwachten (inductie van CYP3A).	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
PROTONPOMPREMMERS		
Omeprazol (20 mg eenmaal daags)/rilpivirine[1]	Omeprazol: AUC: ↓ 14% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↓ 14% Rilpivirine: AUC: ↓ 40% C_{min}: ↓ 33% C_{max}: ↓ 40% Verminderde absorptie, pH-stijging in de maag	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dexlansoprazol	Interacties met componenten van Odefsey zijn niet onderzocht. Significante afnamen van de plasmaconcentraties van rilpivirine zijn te verwachten (verminderde absorptie, pH-stijging in de maag)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
KRUIDENGENEESMIDDELEN		
Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)	Interacties met componenten van Odefsey zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening kan een significante afname in de plasmaconcentraties van rilpivirine (inductie van CYP3A) en tenofoviralafenamide (inductie van P-gp) veroorzaken.	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
H_2-RECEPTORANTAGONISTEN		
Famotidine (40 mg, enkele dosis, 12 uur voor rilpivirine ingenomen)/rilpivirine[1] Famotidine (40 mg, enkele dosis, 2 uur voor rilpivirine ingenomen)/rilpivirine[1] Famotidine (40 mg, enkele dosis, 4 uur na rilpivirine ingenomen)/rilpivirine[1]	Rilpivirine: AUC: ↓ 9% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↓ 76% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↓ 85% Verminderde absorptie, pH-stijging in de maag Rilpivirine: AUC: ↑ 13% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↑ 21%	Er mogen alleen H_2-receptorantagonisten worden gebruikt die eenmaal daags gedoseerd kunnen worden. Er dient een nauwkeurig doseringsschema te worden gebruikt, met inname van de H_2-receptorantagonisten ten minste 12 uur voor of ten minste 4 uur na Odefsey.
Cimetidine Nizatidine Ranitidine	Interacties met componenten van Odefsey zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening kan een significante afname van de plasmaconcentraties van rilpivirine (verminderde absorptie, pH-stijging in de maag) veroorzaken.	
ANTACIDA		
Antacida (bijv. aluminium- of magnesiumhydroxide, calciumcarbonaat)	Interacties met componenten van Odefsey zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening kan een significante afname van de plasmaconcentraties van rilpivirine (verminderde absorptie, pH-stijging in de maag) veroorzaken.	Antacida mogen uitsluitend ten minste 2 uur voor of ten minste 4 uur na Odefsey worden toegediend.
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Ethinylestradiol (0,035 mg eenmaal daags)/rilpivirine Norethindron (1 mg eenmaal daags)/rilpivirine	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↑ 17% Norethindron: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* *gebaseerd op historische controles	Geen dosisaanpassing vereist.
Norgestimaat (0,180/0,215/0,250 mg eenmaal daags)/ethinylestradiol (0,025 mg eenmaal daags)/emtricitabine/ tenofoviralafenamide (200/25 mg eenmaal daags)	Norelgestromin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Geen dosisaanpassing vereist.

OPIOÏDE ANALGETICA		
Methadon (60-100 mg eenmaal daags, geïndividualiseerde dosis)/rilpivirine	R(-) methadon: AUC: ↓ 16% C_{min}: ↓ 22% C_{max}: ↓ 14% S(+) methadon: AUC: ↓ 16% C_{min}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 13% Rilpivirine: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* *gebaseerd op historische controles	Geen dosisaanpassing vereist. Klinische monitoring wordt aanbevolen omdat de onderhoudstherapie voor methadon voor sommige patiënten aanpassing kan vereisen.
ANALGETICA		
Paracetamol (500 mg enkele dosis)/rilpivirine[1]	Paracetamol: AUC: ↔ C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 26% C_{max}: ↔	Geen dosisaanpassing vereist.
ANTI-ARITMICA		
Digoxine/rilpivirine	Digoxine: AUC: ↔ C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↔	Geen dosisaanpassing vereist.
ANTICOAGULANTIA		
Dabigatranetexilaat	Interacties met componenten van Odefsey zijn niet onderzocht. Het risico op stijging van de plasmaconcentratie van dabigatran kan niet worden uitgesloten (remming van intestinaal P-gp).	Bij gelijktijdige toediening is voorzichtigheid geboden.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporine	Interacties met componenten van Odefsey zijn niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van ciclosporine zal naar verwachting de plasmaconcentraties van rilpivirine (remming van CYP3A) en tenofoviralafenamide (remming van P-gp) verhogen.	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
ANTIDIABETICA		
Metformine (850 mg enkele dosis)/rilpivirine	Metformine: AUC: ↔ C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↔	Geen dosisaanpassing vereist.
HMG CO-A-REDUCTASEREMMERS		
Atorvastatine (40 mg eenmaal daags)/rilpivirine[1]	Atorvastatine: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 15% C_{max}: ↑ 35% Rilpivirine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↓ 9%	Geen dosisaanpassing vereist.
FOSFODI-ESTERASE TYPE 5 (PDE-5) REMMERS		

Sildenafil (50 mg enkele dosis)/ rilpivirine[1]	Sildenafil: AUC: ↔ C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Geen dosisaanpassing vereist.
Vardenafil Tadalafil	Interacties met componenten van Odefsey zijn niet onderzocht. Dit zijn geneesmiddelen binnen dezelfde klasse waarvoor vergelijkbare interacties kunnen worden voorspeld.	Geen dosisaanpassing vereist.
HYPNOTICA/SEDATIVA		
Midazolam (enkelvoudige dosis van 2,5 mg, oraal)/ tenofoviralafenamide Midazolam (enkelvoudige dosis van 1 mg, intraveneus)/ tenofoviralafenamide	Midazolam: AUC: ↑ 12% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↑ 2% Midazolam: AUC: ↑ 8% C_{min}: n.v.t. C_{max}: ↓ 1%	Geen dosisaanpassing vereist.

n.v.t. = niet van toepassing
1 Dit onderzoek van de geneesmiddelinteractie werd verricht met een dosis die hoger was dan de aanbevolen dosis voor rilpivirinehydrochloride, om de maximale gevolgen voor het gelijktijdig toegediende geneesmiddel te kunnen beoordelen. De aanbevolen dosering geldt voor de aanbevolen dosis rilpivirine 25 mg, eenmaal daags.
2 Onderzoek uitgevoerd met emtricitabine/rilpivirine/tenofovirdisoproxilfumaraat als tablet met vaste dosiscombinatie.
3 Onderzoek uitgevoerd met extra voxilaprevir 100 mg om blootstellingen aan voxilaprevir te bereiken die verwacht worden bij met HCV geïnfecteerde patiënten.

Onderzoek uitgevoerd met andere geneesmiddelen

Op basis van de uitgevoerde onderzoeken van de geneesmiddelinteractie van de componenten van Odefsey met andere geneesmiddelen wordt geen klinisch significante wisselwerking verwacht bij combinatie van Odefsey met de volgende geneesmiddelen: buprenorfine, naloxon en norbuprenorfine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Het gebruik van Odefsey dient gepaard te gaan met het gebruik van effectieve anticonceptie.

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken met Odefsey of de componenten ervan uitgevoerd bij zwangere vrouwen.

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van tenofoviralafenamide bij zwangere vrouwen. Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat rilpivirine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is (zie rubrieken 4.4, 5.1 en 5.2). Een lagere blootstelling aan rilpivirine werd waargenomen tijdens zwangerschap; de virale belasting moet derhalve nauwlettend worden gecontroleerd. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 uitkomsten na blootstelling) duidt er op dat emtricitabine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3) bij de componenten van Odefsey.

Odefsey mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het mogelijke voordeel het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Emtricitabine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of rilpivirine of tenofoviralafenamide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Dieronderzoek heeft aangetoond dat tenofovir in de melk wordt uitgescheiden. Rilpivirine wordt uitgescheiden in de moedermelk van ratten.

Er is onvoldoende informatie over de effecten van alle componenten van Odefsey op pasgeborenen/zuigelingen.

Vanwege de mogelijkheid van bijwerkingen bij met moedermelk gevoede zuigelingen, moeten vrouwen worden geïnstrueerd geen borstvoeding te geven als ze Odefsey krijgen.

Om overdracht van hiv naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met hiv hun baby geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect op de vruchtbaarheid van Odefsey bij de mens. Dieronderzoek geeft geen schadelijk effect van emtricitabine, rilpivirinehydrochloride of tenofoviralafenamide op de vruchtbaarheid te zien (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Odefsey kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen erop te worden gewezen dat vermoeidheid, duizeligheid en slaperigheid gemeld zijn bij behandeling met de componenten van Odefsey (zie rubriek 4.8). Hiermee moet rekening worden gehouden bij de beoordeling of een patiënt kan autorijden of machines kan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken bij niet eerder behandelde patiënten die emtricitabine + tenofoviralafenamide innamen in combinatie met elvitegravir + cobicistat waren misselijkheid (11%), diarree (7%) en hoofdpijn (6%). De vaakst gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken bij niet eerder behandelde patiënten die rilpivirinehydrochloride innamen in combinatie met emtricitabine + tenofovirdisoproxilfumaraat waren misselijkheid (9%), duizeligheid (8%), abnormale dromen (8%), hoofdpijn (6%), diarree (5%) en slapeloosheid (5%).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op veiligheidsgegevens afkomstig uit alle fase 2- en fase-3-onderzoeken waarin patiënten emtricitabine + tenofoviralafenamide ontvingen, gegeven met elvitegravir + cobicistat in de vorm van een tablet met vaste dosiscombinatie, gepoolde gegevens van patiënten die rilpivirine 25 mg eenmaal daags ontvingen in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen in de gecontroleerde onderzoeken TMC278-C209 en TMC278-C215, patiënten die Odefsey ontvingen in onderzoek GS-US-366-1216 en onderzoek GS-US-366-1160, en post-marketingervaring.

De bijwerkingen in tabel 2 zijn vermeld per systeem/orgaanklasse en hoogste waargenomen frequentie. De frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10) of soms (≥ 1/1000, < 1/100).

Tabel 2: Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak:	afname aantal witte bloedcellen[1], verlaging hemoglobine[1], afname aantal trombocyten[1]
Soms:	anemie[2]
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms:	immuunreactiveringssyndroom[1]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	verhoogd totaal cholesterol (nuchter)[1], verhoogd LDL-cholesterol (nuchter)[1]
Vaak:	afgenomen eetlust[1], verhoogde triglyceriden (nuchter)[1]
Psychische stoornissen	
Zeer vaak:	slapeloosheid[1]
Vaak:	depressie[1], abnormale dromen[1,3], slaapstoornissen[1], gedeprimeerde stemming[1]
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	hoofdpijn[1,3], duizeligheid[1,3]
Vaak:	slaperigheid[1]
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	misselijkheid[1,3], verhoogde pancreasamylase[1]
Vaak:	buikpijn[1,3], braken[1,3], verhoogde lipase[1], onaangenaam gevoel in de buik[1], droge mond[1], winderigheid[3], diarree[3]
Soms:	dyspepsie[3]
Lever- en galaandoeningen	
Zeer vaak:	verhoogde transaminasen (ASAT en/of ALAT)[1]
Vaak:	verhoogde bilirubine[1]
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak:	huiduitslag[1,3]
Soms:	ernstige huidreacties met systemische klachten[4], angio-oedeem[5, 6], pruritus[3], urticaria[6]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms:	artralgie[3]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak:	vermoeidheid[1,3]

1 Bijwerkingen geïdentificeerd in klinische onderzoeken van rilpivirine.
2 Deze bijwerking werd niet waargenomen in de fase 3-onderzoeken van emtricitabine + tenofoviralafenamide in combinatie met elvitegravir + cobicistat of in de fase 3-onderzoeken met Odefsey, maar geïdentificeerd in klinisch onderzoek of postmarketingervaring met emtricitabine bij gebruik met andere antiretrovirale middelen.
3 Bijwerkingen geïdentificeerd in klinische onderzoeken van producten die emtricitabine + tenofoviralafenamide bevatten.

4 Bijwerking geïdentificeerd in postmarketingbewaking van emtricitabine/rilpivirine/tenofovirdisoproxilfumaraat.
5 Bijwerking geïdentificeerd in postmarketingbewaking van producten die emtricitabine bevatten.
6 Bijwerking geïdentificeerd in postmarketingbewaking van producten die tenofoviralafenamide bevatten.

Afwijkingen in laboratoriumuitkomsten

Veranderingen in serumcreatinine voor behandeling met rilpivirine
De gepoolde gegevens uit de fase 3-onderzoeken TMC278-C209 en TMC278-C215 van niet eerder behandelde patiënten wijzen ook uit dat het serumcreatinine toenam en de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) afnam bij een 96 weken durende behandeling met rilpivirine. Deze toename in creatinine en afname in eGFR vonden grotendeels in de eerste vier weken van de behandeling plaats. Gedurende een 96 weken durende behandeling met rilpivirine werd een gemiddelde verandering van 0,1 mg/dl (spreiding: -0,3 mg/dl tot 0,6 mg/dl) voor creatinine en -13,3 ml/min/1,73 m^2 (spreiding: -63,7 ml/min/1,73 m^2 tot 40,1 ml/min/1,73 m^2) voor eGFR gezien. Bij patiënten die met lichte of matige nierfunctiestoornis in het onderzoek werden opgenomen, was de toename van het serumcreatinine vergelijkbaar met de toename die werd waargenomen bij patiënten met een normale nierfunctie. Deze toenames hielden geen verband met een verandering in de werkelijke glomerulaire filtratiesnelheid (GFR).

Veranderingen in laboratoriumuitslagen lipidenonderzoek
In onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die emtricitabine + tenofoviralafenamide (FTC + TAF) of emtricitabine + tenofovirdisoproxilfumaraat (FTC + TDF) ontvingen, in beide gevallen gegeven met elvitegravir + cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie, werden in beide behandelingsgroepen stijgingen ten opzichte van de uitgangswaarde waargenomen voor de nuchtere lipidenparameters totaal cholesterol, direct low density-lipoproteïne (LDL)- en high density-lipoproteïne (HDL)-cholesterol en triglyceriden in week 144. De mediane toename vanaf de uitgangswaarde voor deze parameters was groter voor patiënten die FTC + TAF ontvingen dan voor patiënten die FTC + TDF ontvingen ($p < 0,001$ voor het verschil tussen de behandelingsgroepen voor nuchter totaal cholesterol, direct LDL- en HDL-cholesterol en triglyceriden). De mediane (Q1, Q3) verandering vanaf de uitgangswaarde in de totaal cholesterol/HDL-cholesterolratio op week 144 was 0,2 (-0,3; 0,7) in de groep die FTC + TAF ontving, en 0,1 (-0,4; 0,6) in de groep die FTC + TDF ontving ($p = 0,006$ voor het verschil tussen de behandelingsgroepen).

Het overschakelen van een op TDF gebaseerd regime op Odefsey kan leiden tot een lichte toename van lipidenparameters. In een onderzoek bij patiënten met virologische onderdrukking die van FTC/RPV/TDF overschakelden op Odefsey (onderzoek GS-US-366-1216) werden in de groep die Odefsey kreeg toenamen ten opzichte van de uitgangswaarde waargenomen voor de nuchtere waarden van het totaal cholesterol, direct LDL-cholesterol, HDL-cholesterol en triglyceriden; er werden in geen van beide behandelingsgroepen klinisch relevante veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde gezien voor de mediane nuchtere waarden van de totaal cholesterol/HDL-cholesterolratio in week 96. In een onderzoek bij patiënten met virologische onderdrukking die overschakelden van EFV/FTC/TDF op Odefsey (onderzoek GS-US-366-1160) werden in de groep die Odefsey kreeg afnamen ten opzichte van de uitgangswaarde waargenomen voor de nuchtere waarden van totaal cholesterol en HDL-cholesterol; er werden in geen van beide behandelingsgroepen klinisch relevante veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde gezien voor de mediane nuchtere waarden van de totaal cholesterol/HDL-cholesterolratio, van direct LDL-cholesterol of van triglyceriden in week 96.

Cortisol
In de gepoolde fase 3-onderzoeken TMC278-C209 en TMC278-C215 van niet eerder behandelde patiënten bedroeg het algehele gemiddelde verschil met de uitgangswaarde in week 96 voor basaal cortisol -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l in de rilpivirine-groep, en -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l in de efavirenz-groep. In week 96 was de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde wat betreft ACTH-gestimuleerde cortisolwaarden lager voor de rilpivirine-groep (+18,4 ± 8,36 nmol/l) dan voor de efavirenz-groep (+54,1 ± 7,24 nmol/l). De gemiddelde waarden voor de rilpivirine-groep voor basaal en ACTH-gestimuleerd cortisol in week 96 vielen binnen het normale bereik. Deze veranderingen in de adrenale veiligheidsparameters waren niet klinisch significant. Er waren geen klachten of symptomen die op adrenale of gonadale stoornissen bij volwassenen leken te wijzen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Metabole parameters
Gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Immuunreactiveringssyndroom
Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat cART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunaandoeningen (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gemeld; de gerapporteerde tijd tot het eerste optreden is echter variabeler en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose
Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan cART. De frequentie hiervan is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Ernstige huidreacties
Er werden ernstige huidreacties met systemische symptomen gemeld in de postmarketingervaring met emtricitabine/rilpivirine/tenofovirdisoproxilfumaraat waaronder huiduitslag gepaard met koorts, blaren, conjunctivitis, angio-oedeem, verhoogde leverfunctiewaarden en/of eosinofilie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van emtricitabine + tenofoviralafenamide werd gedurende 48 weken onderzocht in een open-label klinisch onderzoek (GS-US-292-0106) waarin 50 met hiv-1 geïnfecteerde, niet eerder behandelde pediatrische patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar emtricitabine + tenofoviralafenamide in combinatie met elvitegravir + cobicistat kregen, als tablet met vaste dosiscombinatie. Bij dit onderzoek bleek het veiligheidsprofiel voor adolescente patiënten vergelijkbaar met dat voor volwassenen (zie rubriek 5.1).

De veiligheidsbeoordeling van rilpivirine is gebaseerd op gegevens uit week 48 uit een single-arm open-label onderzoek (TMC278-C213) van 36 pediatrische patiënten van 12 tot < 18 jaar met gewicht van ten minste 32 kg. Er waren geen patiënten die het gebruik van rilpivirine vanwege bijwerkingen staakten. Er werden geen bijwerkingen geconstateerd die niet reeds bij volwassenen waren waargenomen. De meeste bijwerkingen werden ingedeeld als graad 1 of 2. Bijwerkingen (alle graden) die zich vaak voordeden waren hoofdpijn, depressie, slaperigheid en misselijkheid. Er werden geen afwijkingen van graad 3-4 in de laboratoriumwaarden voor ASAT/ALAT of bijwerkingen van graad 3-4 door transaminasetoename gemeld (zie rubriek 5.1).

Andere speciale patiëntgroepen

Patiënten met nierfunctiestoornis

De veiligheid van emtricitabine + tenofoviralafenamide werd gedurende 144 weken onderzocht in een open-label klinisch onderzoek (GS-US-292-0112), waarin 248 met hiv-1 geïnfecteerde patiënten die ofwel niet eerder behandeld waren (n = 6) ofwel virologische onderdrukking hadden (n = 242), met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, berekend volgens de Cockcroft-Gault-methode [$eGFR_{CG}$]: 30-69 ml/min) emtricitabine + tenofoviralafenamide ontvingen in combinatie met elvitegravir + cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie. Het veiligheidsprofiel voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis was vergelijkbaar met dat voor patiënten met een normale nierfunctie (zie rubriek 5.1).

De veiligheid van emtricitabine + tenofoviralafenamide werd gedurende 48 weken onderzocht in een open-label klinisch onderzoek met één groep (GS-US-292-1825) waarin 55 virologisch onderdrukte, met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met een terminale nieraandoening ($eGFR_{CG}$ < 15 ml/min) die chronische hemodialyse ondergingen, emtricitabine + tenofoviralafenamide in combinatie met elvitegravir + cobicistat kregen, als tablet met vaste dosiscombinatie. Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld bij patiënten met een terminale nieraandoening die chronische hemodialyse ondergingen en emtricitabine + tenofoviralafenamide in combinatie met elvitegravir + cobicistat kregen, als tablet met vaste dosiscombinatie (zie rubriek 5.2).

Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV
De veiligheid van emtricitabine + tenofoviralafenamide in combinatie met elvitegravir en cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviralafenamide [E/C/F/TAF]), werd onderzocht bij 72 patiënten met een gelijktijdige hiv/HBV-infectie die tot en met week 48 een behandeling tegen hiv kregen in een open-label klinisch onderzoek (GS-US-292-1249), waarin patiënten werden overgeschakeld van een ander antiretroviraal regime (waarin TDF bij 69 van de 72 patiënten was opgenomen) op E/C/F/TAF. Op basis van deze beperkte gegevens was het veiligheidsprofiel van emtricitabine + tenofoviralafenamide in combinatie met elvitegravir en cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie bij patiënten met een gelijktijdige hiv/HBV-infectie vergelijkbaar met dat bij patiënten met alleen een hiv-1-infectie.

Bij patiënten met co-infectie met hepatitis B- of C-virus die rilpivirine ontvingen, was de incidentie van verhoogde leverenzymen groter dan bij patiënten die rilpivirine ontvingen maar geen co-infecties hadden. De farmacokinetische blootstelling van rilpivirine bij patiënten met co-infecties was vergelijkbaar met die van patiënten zonder co-infectie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 *1210 BRUSSEL*	*Postbus 97* *1000 BRUSSEL* *Madou*

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

In geval van overdosering dient de patiënt te worden gemonitord op tekenen van vergiftiging (zie rubriek 4.8) en dient de vereiste standaard ondersteunende behandeling te worden gegeven, inclusief observatie van de klinische toestand van de patiënt en bewaking van de vitale functies en het ecg (QT-interval).

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met Odefsey. Maximaal 30% van de emtricitabinedosis kan door middel van hemodialyse worden verwijderd. Tenofovir wordt efficiënt verwijderd door middel van hemodialyse met een extractiecoëfficiënt van ongeveer 54%. Het is niet bekend of emtricitabine of tenofovir verwijderd kan worden door middel van peritoneale dialyse. Omdat rilpivirine sterk aan eiwit is gebonden, zal dialyse waarschijnlijk geen significante verwijdering van de werkzame stof opleveren. Verdere aanpak dient te gebeuren zoals klinisch aangewezen of zoals aanbevolen door het Nationaal Vergiftingen Informatie Centrum (NVIC), voor zover aanwezig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiviraal middel voor systemisch gebruik; antivirale middelen voor hiv-infectie, combinatiepreparaten, ATC-code: J05AR19

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Emtricitabine is een nucleoside reverse transcriptaseremmer (NRTI) en analoog van 2'-deoxycytidine. Emtricitabine wordt gefosforyleerd door cellulaire enzymen om zo emtricitabinetrifosfaat te vormen. Emtricitabinetrifosfaat remt competitief de hiv-1 reverse transcriptase (RT), wat resulteert in beëindiging van de desoxyribonucleïnezuur (DNA)-keten. Emtricitabine werkt tegen hiv-1, hiv-2 en HBV.

Rilpivirine is een diarylpyrimidine NNRTI van hiv-1. De werking van rilpivirine verloopt door niet-competitieve remming van hiv-1 RT. Rilpivirine remt niet de polymerasen α, β van menselijk cellulair DNA, noch de polymerase γ van mitochondrieel DNA.

Tenofoviralafenamide is een nucleotide reverse transcriptaseremmer (NtRTI) en prodrug van tenofovir (2'-desoxyadenosinemonofosfaatanaloog). Dankzij de verhoogde stabiliteit in plasma en intracellulaire activering via hydrolyse door cathepsine A is tenofoviralafenamide efficiënter dan tenofovirdisoproxilfumaraat wat betreft het laden van tenofovir in mononucleaire cellen uit perifeer bloed (PBMC's) (waaronder lymfocyten en andere hiv-doelcellen) en macrofagen. Intracellulair tenofovir wordt vervolgens gefosforyleerd tot de werkzame metaboliet tenofovirdifosfaat. Tenofovirdifosfaat remt de hiv RT, wat resulteert in beëindiging van de DNA-keten. Tenofovir werkt tegen hiv-1, hiv-2 en HBV.

Antivirale werking *in vitro*

De combinaties van emtricitabine, rilpivirine en tenofoviralafenamide waren niet antagonistisch en gaven een synergetische onderlinge werking te zien in combinatie-assays van de antivirale werking in celkweken.

De antivirale werking van emtricitabine tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, de MAGI CCR5-cellijn en PBMC's. De 50% effectieve concentratie (EC_{50})-waarden lagen voor emtricitabine in het bereik van 0,0013 tot 0,64 µM. Emtricitabine liet antivirale werking in celkweken zien tegen hiv-1-subtypen A, B, C, D, E, F en G (EC_{50}-waarden varieerden van 0,007 tot 0,075 µM) en vertoonde werking tegen hiv-2 (EC_{50}-waarden varieerden van 0,007 tot 1,5 µM).

Rilpivirine vertoonde activiteit tegen laboratoriumstammen van wild-type hiv-1 in een acuut geïnfecteerde T-cellijn met mediane EC_{50}-waarde voor hiv-1/IIIB van 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirine vertoonde tevens antivirale werking tegen primaire isolaten van een grote reeks van hiv-1 groep M (subtype A, B, C, D, F, G, H), met EC_{50}-waarden van 0,07 tot 1,01 nM (0,03 tot 0,37 ng/ml), primaire isolaten van groep O, met EC_{50}-waarden van 2,88 tot 8,45 nM (1,06 tot 3,10 ng/ml), en gaf beperkte *in-vitro*-werking te zien tegen hiv-2, met EC_{50}-waarden van 2510 tot 10.830 nM (920 tot 3970 ng/ml).

De antivirale werking van tenofoviralafenamide tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 subtype B werd onderzocht in lymfoblastoïde cellijnen, PBMC's, primaire monocytaire/macrofagocytaire cellen en CD4+-T-lymfocyten. De EC_{50}-waarden voor tenofoviralafenamide lagen tussen 2,0 en 14,7 nM. Tenofoviralafenamide vertoonde antivirale werking in celkweken tegen alle hiv-1-groepen (M, N en O), inclusief subtypen A, B, C, D, E, F en G (EC_{50}-waarden varieerden van 0,10 tot 12,0 nM) en liet werking zien tegen hiv-2 (EC_{50}-waarden varieerden van 0,91 tot 2,63 nM).

Resistentie

Gezien alle beschikbare *in-vitro*-gegevens en gegevens verkregen over niet eerder behandelde patiënten kan worden gesteld dat de volgende, met resistentie verband houdende mutaties in hiv-1 RT, indien bij aanvang aanwezig, de werking van Odefsey kunnen beïnvloeden: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L en de combinatie van L100I en K103N.

Een negatieve invloed van andere NNRTI-mutaties dan hierboven vermeld (bijv. mutatie K103N of L100I als enkelvoudige mutatie) kan niet worden uitgesloten, omdat dit niet bij voldoende patiënten *in vivo* is onderzocht.

Zoals ook bij andere antiretrovirale geneesmiddelen moeten voor het gebruik van Odefsey de uitkomsten van resistentieproeven en/of historische resistentiegegevens in aanmerking worden genomen (zie rubriek 4.4).

In vitro
Verminderde gevoeligheid voor emtricitabine wordt geassocieerd met M184V/I-mutaties in hiv-1 RT.

Rilpivirine-resistente stammen werden geselecteerd in een celkweek, te beginnen met wild-type hiv-1 van verschillende herkomst en subtypen alsmede NNRTI-resistent hiv-1. De vaakst waargenomen aminozuursubstituties omvatten: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C en M230I.

Hiv-1-isolaten met verminderde gevoeligheid voor tenofoviralafenamide brachten een K65R-mutatie tot expressie in hiv-1 RT; daarnaast is tijdelijk een K70E-mutatie in hiv-1 RT waargenomen.

Bij niet eerder behandelde volwassen patiënten
In de gepoolde analyse voor week 144 van niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten die elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviralafenamide (E/C/F/TAF) ontvingen in de fase 3-onderzoeken GS-US-292-0104 en GS-US-292-0111 werd ontwikkeling van een of meer met primaire resistentie samenhangende mutaties waargenomen in hiv-1-isolaten van 12 van de 866 (1,4%) patiënten die waren behandeld met E/C/F/TAF. Bij deze 12 hiv-1-isolaten werden de mutaties M184V/I (n = 11) en K65R (n = 2) in RT en T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) en N155H (n = 2) in integrase waargenomen.

In de gepoolde analyse voor week 96 van patiënten die emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat (FTC/TDF) + rilpivirinehydrochloride ontvingen in de fase 3-onderzoeken TMC278-C209 en TMC278-C215 vertoonden de hiv-1-isolaten van 43 patiënten aminozuursubstitutie gerelateerd aan resistentie voor NNRTI (n = 39) of NRTI (n = 41). De met NNRTI-resistentie verband houdende mutaties die het vaakst ontstonden waren: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y en F227C. De aanwezigheid van V90I en V189I aan het begin van het onderzoek was niet van invloed op de respons. Tweeënvijftig procent van de hiv-1-isolaten met opkomende resistentie in de rilpivirine-groep ontwikkelde gelijktijdige NNRTI- en NRTI-mutaties, meest E138K en M184V. Mutaties in samenhang met NRTI-resistentie die in 3 of meer patiëntisolaten werden aangetroffen, waren: K65R, K70E, M184V/I en K219E.

In week 96 vertoonden minder patiënten in de rilpivirine-groep met een virusbelasting bij baseline van ≤ 100.000 kopieën/ml aan opkomende resistentie gerelateerde substituties en/of fenotypische resistentie voor rilpivirine (7/288) dan bij patiënten met een virusbelasting bij baseline van > 100.000 kopieën/ml (30/262) het geval was.

Bij patiënten met virologische onderdrukking
Eén patiënt met opkomende resistentie werd gezien (M184M/I) in een klinisch onderzoek bij patiënten met virologische onderdrukking die overschakelden van een behandeling met emtricitabine + tenofovirdisoproxilfumaraat op E/C/F/TAF als tablet met vaste dosiscombinatie (FDC-tablet) (GS-US-292-0109, n = 959).

Bij de patiënten die van emtricitabine/rilpivirine/tenofovirdisoproxilfumaraat (FTC/RPV/TDF) of efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat (EFV/FTC/TDF) overschakelden op Odefsey (onderzoek GS-US-366-1216 en onderzoek GS-US-366-1160; n = 754) werden tot en met week 96 geen mutaties gedetecteerd die ontstonden tijdens de behandeling en in verband worden gebracht met resistentie.

Bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV
In een klinisch onderzoek bij patiënten met virologische onderdrukking van hiv met een gelijktijdige infectie met chronische hepatitis B, die gedurende 48 weken E/C/F/TAF kregen (GS-US-292-1249, n = 72), kwamen 2 patiënten in aanmerking voor resistentieanalyse. Bij deze 2 patiënten werden geen aminozuursubstituties die geassocieerd zijn met resistentie voor een van de bestanddelen van E/C/F/TAF in hiv-1 of HBV vastgesteld.

Kruisresistentie

Emtricitabine-resistente virussen met de M184V/I-substitutie waren kruisresistent voor lamivudine, maar behielden hun gevoeligheid voor didanosine, stavudine, tenofovir en zidovudine.

In een panel van 67 hiv-1-recombinante laboratoriumstammen met een met resistentie verband houdende mutatie op RT-posities in samenhang met NNRTI-resistentie waren K101P en Y181V/I de enige met enkele resistentie verband houdende mutaties met verlies van gevoeligheid voor rilpivirine. De K103N-substitutie op zich resulteerde niet in verminderde gevoeligheid voor rilpivirine, maar de combinatie van K103N en L100I resulteerde in een 7-voudige afname in de gevoeligheid voor rilpivirine. In een ander onderzoek resulteerde de Y188L-substitutie in verminderde gevoeligheid voor rilpivirine, en wel 9-voudig voor klinische isolaten en 6-voudig voor site-gerichte mutanten.

Bij patiënten die rilpivirinehydrochloride ontvingen in combinatie met FTC/TDF in fase 3-onderzoeken (gepoolde gegevens van TMC278-C209 en TMC278-C215) vertoonden de meeste hiv-1-isolaten met opkomende fenotypische resistentie voor rilpivirine tevens kruisresistentie voor ten minste één andere NNRTI (28/31).

De K65R- en ook de K70E-substitutie resulteren in verminderde gevoeligheid voor abacavir, didanosine, lamivudine, emtricitabine en tenofovir, maar behouden de gevoeligheid voor zidovudine.

Klinische gegevens

De klinische werkzaamheid van Odefsey werd bepaald aan de hand van onderzoeken met emtricitabine + tenofoviralafenamide gegeven met elvitegravir + cobicistat als een E/C/F/TAF tablet met vaste dosiscombinatie, aan de hand van onderzoeken met rilpivirine gegeven met FTC/TDF als afzonderlijke bestanddelen of als een FTC/RPV/TDF tablet met vaste dosiscombinatie, en aan de hand van onderzoeken met Odefsey.

Emtricitabine + tenofoviralafenamide-bevattende behandelingen
Niet eerder behandelde, met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten met virologische onderdrukking
In onderzoek GS-US-292-0104 en onderzoek GS-US-292-0111 ontvingen de patiënten E/C/F/TAF (n = 866) dan wel elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat (E/C/F/TDF) (n = 867) eenmaal daags, in beide gevallen in de vorm van een tablet met vaste dosiscombinatie.

De gemiddelde leeftijd was 36 jaar (spreiding 18-76), 85% was mannelijk, 57% was blank, 25% was zwart en 10% was Aziatisch. Het gemiddelde plasma hiv-1 RNA bij aanvang was 4,5 $\log_{10}$ kopieën/ml (spreiding 1,3-7,0) en 23% van de patiënten had bij aanvang een virusbelasting > 100.000 kopieën/ml. De gemiddelde CD4+-celtelling bij aanvang was 427 cellen/mm^3 (spreiding 0-1360) en 13% had een CD4+-celtelling < 200 cellen/mm^3.

In onderzoek GS-US-292-0104 en GS-US-292-0111 bleek E/C/F/TAF statistisch superieur wat betreft het bereiken van hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml, wanneer werd vergeleken met E/C/F/TDF in week 144. Het verschil in percentage was 4,2% (95% BI: 0,6 tot 7,8%). De gepoolde behandelingsresultaten na 48 en 144 weken staan vermeld in tabel 3.

In onderzoek GS-US-292-0109 werden de werkzaamheid en veiligheid van het overschakelen van ofwel efavirenz (EFV)/FTC)/TDF, FTC/TDF plus atazanavir (versterkt met ofwel cobicistat of ritonavir) of E/C/F/TDF op E/C/F/TAF in de vorm van een tablet met vaste dosiscombinatie onderzocht in een gerandomiseerd open-label onderzoek van met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen met virologische onderdrukking (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml) (n = 959 stapten over op E/C/F/TAF, n = 477 bleven aanvankelijke kuur volgen ['Stayed on Baseline Regimen', SBR]). De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 41 jaar (spreiding 21-77), 89% was mannelijk, 67% was blank en 19% was zwart. De gemiddelde CD4+-celtelling bij aanvang was 697 cellen/mm^3 (spreiding 79-1951).

Bij onderzoek GS-US-292-0109 bleek overschakelen van een op tenofovirdisoproxilfumaraat gebaseerd regime op E/C/F/TAF voor het handhaven van hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml superieur aan het voortzetten van de aanvangsbehandeling. De gepoolde behandelingsresultaten na 48 weken worden weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Virologische uitkomsten van onderzoek GS-US-292-0104 en GS-US-292-0111 in week 48 en week 144[a], en van GS-US-292-0109 in week 48[a]

	Niet eerdere behandelde volwassenen in onderzoek GS-US-292-0104 en GS-US-292-0111[b]				Volwassenen met virologische onderdrukking in onderzoek GS-US-292-0109	
	Week 48		Week 144		Week 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)	Aanvangs-behandeling (n = 477)
Hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml	92%	90%	84%	80%	97%	93%
Verschil in behandelingen	2,0% (95% BI: -0,7% tot 4,7%)		4,2% (95% BI: 0,6% tot 7,8%)		4,1% (95% BI: 1,6% tot 6,7%, p < 0,001[c])	
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopieën/ml[d]	4%	4%	5%	4%	1%	1%
Geen virologische gegevens in het week 48- of 144-venster	4%	6%	11%	16%	2%	6%
Onderzoeks-geneesmiddel gestaakt vanwege bijwerking of overlijden[e]	1%	2%	1%	3%	1%	1%
Onderzoeks-geneesmiddel gestaakt om andere redenen en laatste beschikbare waarde voor hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml[f]	2%	4%	9%	11%	1%	4%
Ontbrekende gegevens in venster, maar het onderzoeks-geneesmiddel wordt nog ingenomen	1%	< 1%	1%	1%	0%	< 1%
Hiv-1 RNA < 20 kopieën/ml	84%	84%	81%	76%		
Verschil in behandelingen	0,4% (95% BI: -3,0% tot 3,8%)		5,4% (95% BI: 1,5% tot 9,2%)			
Aandeel (%) patiënten met hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml per eerder behandelingsregime[d]						
EFV/FTC/TDF					96%	90%
FTC/TDF plus versterkt atazanavir					97%	92%
E/C/F/TDF					98%	97%

a Het week 48-venster lag tussen dag 294 en 377 (inclusief); het week 144-venster lag tussen dag 966 en 1.049 (inclusief).
b In beide onderzoeken werden patiënten gestratificeerd naar de uitgangswaarde voor hiv-1 RNA (≤ 100.000 kopieën/ml, > 100.000 kopieën/ml tot ≤ 400.000 kopieën/ml of > 400.000 kopieën/ml), naar de CD4+-celtelling (< 50 cellen/µl, 50-199 cellen/µl of ≥ 200 cellen/µl) en naar de regio (VS of buiten VS).
c P-waarde voor het superioriteitsonderzoek waarin de percentages van virologisch succes werden vergeleken, was afkomstig van de CMH (Cochran-Mantel-Haenszel)-test gestratificeerd naar het eerdere behandelingsregime (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus versterkt atazanavir, of E/C/F/TDF).
d Dit zijn patiënten die ≥ 50 kopieën/ml hadden in het week 48- of week 144-venster; patiënten die vroegtijdig waren gestopt vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid; patiënten die om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid waren gestopt en op het moment van stoppen een viruswaarde van ≥ 50 kopieën/ml hadden.
e Dit zijn patiënten die waren gestopt vanwege een bijwerking of overlijden, op enig moment vanaf dag 1 tot het eind van het tijdvenster, als dit resulteerde in het ontbreken van virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het opgegeven venster.
f Dit zijn patiënten die waren gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid; bijv. het intrekken van de toestemming, 'loss to follow-up', enz.

Het percentage virologisch slagen in onderzoek GS-US-292-0104 en onderzoek GS-US-292-0111 was vergelijkbaar voor de subgroepen patiënten (leeftijd, geslacht, ras, hiv-1 RNA bij aanvang of CD4+-celtelling bij aanvang).

De gemiddelde toename vergeleken met de uitgangswaarde in de CD4+-celtelling bedroeg 230 cellen/mm^3 bij met E/C/F/TAF behandelde patiënten en 211 cellen/mm^3 bij met E/C/F/TDF behandelde patiënten (p = 0,024) in week 48 en 326 cellen/mm^3 bij met E/C/F/TAF behandelde patiënten en 305 cellen/mm^3 bij met E/C/F/TDF behandelde patiënten (p = 0,06) in week 144.

Behandelingen met rilpivirine
Niet eerder behandelde, met hiv-1 geïnfecteerde patiënten
De werkzaamheid van rilpivirine is gebaseerd op de analyses van gegevens uit week 96 uit twee gerandomiseerde, dubbel-geblindeerde, gecontroleerde onderzoeken van niet eerder behandelde patiënten (TMC278-C209 en de subgroep voor emtricitabine + tenofovirdisoproxilfumaraat van TMC278-C215).

In de gepoolde analyse voor TMC278-C209 en TMC278-C215 van 1.096 patiënten die een achtergrondbehandeling ('background regimen', BR) bestaande uit FTC/TDF ontvingen, waren de demografische en uitgangskenmerken gelijkelijk verdeeld over de rilpivirine- en de efavirenz (EFV)-groep. De gemiddelde leeftijd bedroeg 36 jaar, 78% was man, 62% was blank en 24% was zwart/Afro-Amerikaans. De mediane waarde voor plasma hiv-1 RNA bedroeg 5,0 $\log_{10}$ kopieën/ml en het mediane aantal CD4+-cellen bedroeg 255 cellen/mm^3.

Tabel 4 bevat een overzicht van de algehele respons en een subgroepanalyse van de virologische respons (< 50 hiv-1 RNA kopieën/ml) na 48 weken en na 96 weken, en van het virologisch falen op basis van de virusbelasting bij baseline (gepoolde gegevens uit de twee klinische fase 3-onderzoeken TMC278-C209 en TMC278-C215, voor patiënten met achtergrondbehandeling met FTC/TDF).

Tabel 4: Virologische uitkomsten van gerandomiseerde behandeling in onderzoek TMC278-C209 en TMC278-C215 (gepoolde gegevens voor patiënten die rilpivirinehydrochloride of efavirenz ontvingen in combinatie met FTC/TDF) in week 48 (primair) en week 96

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	**EFV + FTC/TDF (n = 546)**	**RPV + FTC/TDF (n = 550)**	**EFV + FTC/TDF (n = 546)**
	Week 48		**Week 96**	
Algehele respons (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml (TLOVR[a]))[b]	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)
Volgens virusbelasting bij baseline (kopieën/ml)				
≤ 100.000	**89,6% (258/288)**	**84,8% (217/256)**	**83,7% (241/288)**	**80,8% (206/255)**
> 100.000	76,7% (201/262)	80,3% (233/290)	69,5% (182/262)	74,2% (216/291)
Geen respons				
Virologisch falen (alle patiënten)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550)[c]	5,1% (28/546)[d]
Volgens virusbelasting bij baseline (kopieën/ml)				
≤ 100.000	**4,2% (12/288)**	**2,3% (6/256)**	**5,9% (17/288)**	**2,4% (6/255)**
> 100.000	15,3% (40/262)	5,9% (17/290)	17,6% (46/262)	7,6% (22/291)
Overlijden	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Gestaakt vanwege bijwerking (adverse event, AE)	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Gestaakt om andere reden dan bijwerking[e]	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirine
a ITT TLOVR = Intention to treat time to loss of virologic response.
b Het verschil in het responspercentage in week 48 is 1% (95% betrouwbaarheidsinterval -3% tot 6%) bij toepassing van normale benadering.
c Er waren 17 nieuwe gevallen van virologisch falen tussen de primaire analyse in week 48 en week 96 (6 patiënten met virusbelasting bij baseline van ≤ 100.000 kopieën/ml en 11 patiënten met virusbelasting bij baseline van > 100.000 kopieën/ml). Er vonden bij de primaire analyse in week 48 tevens herindelingen plaats, waarvan de meest frequente wijziging van de classificatie 'virologisch falen' in de classificatie 'gestaakt om andere redenen dan bijwerkingen' was.
d Er waren 10 nieuwe gevallen van virologisch falen tussen de primaire analyse in week 48 en week 96 (3 patiënten met virusbelasting bij baseline van ≤ 100.000 kopieën/ml en 7 patiënten met virusbelasting bij baseline van > 100.000 kopieën/ml). Er vonden bij de primaire analyse in week 48 tevens herindelingen plaats, waarvan de meest frequente wijziging van de classificatie 'virologisch falen' in de classificatie 'gestaakt om andere redenen dan bijwerkingen' was.
e Bijv. loss to follow up, therapieontrouw, intrekking van toestemming.

FTC/TDF + rilpivirinehydrochloride was non-inferieur voor het bereiken van hiv-1 RNA 50 < kopieën/ml vergeleken met FTC/TDF + efavirenz.

Regime met Odefsey

Met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten met virologische onderdrukking
In onderzoek GS-US-366-1216 werden de werkzaamheid en veiligheid van het overschakelen van FTC/RPV/TDF op Odefsey onderzocht in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek van met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen met virologische onderdrukking. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 45 jaar (spreiding 23−72), 90% was mannelijk, 75% was blank en 19% was zwart. De gemiddelde CD4+-celtelling bij aanvang bedroeg 709 cellen/mm^3 (spreiding 104-2527).

In onderzoek GS-US-366-1160 werden de werkzaamheid en veiligheid van het overschakelen van EFV/FTC/TDF op Odefsey onderzocht in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek van met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen met virologische onderdrukking. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 48 jaar (spreiding 19−76), 87% was mannelijk, 67% was blank en 27% was zwart. De gemiddelde CD4+-celtelling bij aanvang bedroeg 700 cellen/mm^3 (spreiding 140−1862).

De uitkomsten van de behandelingen in onderzoek GS-US-366-1216 en onderzoek GS-US-366-1160 zijn weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Virologische uitkomsten van onderzoek GS-US-366-1216 en onderzoek GS-US-366-1160 in week 48[a] en week 96[b]

	GS-US-366-1216				**GS-US-366-1160**			
	Week 48		**Week 96**		**Week 48**		**Week 96**	
	ODE (n = 316)	**FTC/ RPV/TDF (n = 313)[c]**	**ODE (n = 316)**	**FTC/ RPV/TDF (n = 313)[c]**	**ODE (n = 438)**	**EFV/ FTC/TDF (n = 437)**	**ODE (n = 438)**	**EFV/ FTC/TDF (n = 437)**
Hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml	94%	94%	89%	88%	90%	92%	85%	85%
Verschil tussen behandelingen	-0,3% (95% BI: -4,2% tot 3,7%)		0,7% (95% BI: -4,3% tot 5,8%)		-2,0% (95% BI: -5,9% tot 1,8%)		0% (95% BI: -4,8% tot 4,8%)	
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopieën/ml[d]	1%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Geen virologische gegevens in het week 48- of week 96-venster	6%	6%	10%	11%	9%	7%	14%	14%
Behandeling met onderzoeksmiddel gestaakt wegens bijwerking of overlijden en laatst beschikbare concentratie hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml	2%	1%	2%	3%	3%	1%	4%	3%
Behandeling met onderzoeksmiddel gestaakt wegens andere redenen en laatst beschikbare concentratie hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml[e]	4%	4%	8%	8%	5%	5%	10%	11%
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar het onderzoeksmiddel wordt nog wel ingenomen	< 1%	1%	1%	0	1%	1%	< 1%	0

ODE = Odefsey
a Het week 48-venster lag van dag 295 tot en met 378.
b Het week 96-venster lag van dag 631 tot en met 714.
c Eén patiënt die voorafgaand aan de screening geen FTC/RPV/TDF gebruikte is uitgesloten van de analyse.
d Dit zijn patiënten die ≥ 50 kopieën/ml hadden in het week 48- of week 96-venster; patiënten die vroegtijdig waren gestopt vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid; patiënten die om andere redenen dan gebrek aan of verlies van werkzaamheid waren gestopt en op het moment van stoppen een viruswaarde van ≥ 50 kopieën/ml hadden.
e Dit zijn patiënten die waren gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid; bijv. het intrekken van de toestemming, 'loss to follow up', enz.

In week 96 was overschakelen op Odefsey non-inferieur wat betreft het handhaven van de concentratie hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml in vergelijking met patiënten die in de respectievelijke onderzoeken FTC/RPV/TDF of EFV/FTC/TDF bleven gebruiken.

In onderzoek GS-US-366-1216 bedroeg de gemiddelde verandering in de celtelling van CD4+-cellen in week 96 ten opzichte van de uitgangswaarde 12 cellen/mm^3 bij patiënten die waren overgeschakeld op Odefsey en 16 cellen/mm^3 bij patiënten die FTC/RPV/TDF waren blijven gebruiken. In onderzoek GS-US-366-1160 bedroeg de gemiddelde verandering in de celtelling van CD4+-cellen in week 96 ten opzichte van de uitgangswaarde 12 cellen/mm^3 bij patiënten die waren overgeschakeld op Odefsey en 6 cellen/mm^3 bij patiënten die EFV/FTC/TDF waren blijven gebruiken.

Met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis
In onderzoek GS-US-292-0112 werden de werkzaamheid en veiligheid van E/C/F/TAF als tablet met vaste dosiscombinatie beoordeeld in een open-label klinisch onderzoek van 242 met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met virologische onderdrukking en lichte tot matige nierfunctiestoornis ($eGFR_{CG}$: 30-69 ml/min).

De gemiddelde leeftijd bedroeg 58 jaar (spreiding 24-82), met 63 patiënten (26%) die ≥ 65 jaar oud waren. Negenenzeventig procent was man, 63% was blank, 18% was zwart en 14% was Aziatisch. Vijfendertig procent van de patiënten volgde een behandeling die geen tenofovirdisoproxilfumaraat omvatte. Bij aanvang van het onderzoek bedroeg de mediane $eGFR_{CG}$ 56 ml/min en had 33% van de patiënten een $eGFR_{CG}$ van 30 tot 49 ml/min. De gemiddelde CD4+-celtelling bij aanvang was 664 cellen/mm^3 (spreiding 126-1813).

In week 144 bleef bij 83,1% (197/237 patiënten) na het overschakelen op E/C/F/TAF als tablet met vaste dosiscombinatie een hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml gehandhaafd.

In onderzoek GS-US-292-1825 werden de werkzaamheid en veiligheid van E/C/F/TAF onderzocht in een open-label klinisch onderzoek, met één groep, waarin 55 met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen met een terminale nieraandoening ($eGFR_{CG}$ < 15 ml/min) gedurende ten minste 6 maanden chronische hemodialyse ondergingen voordat zij overschakelden op E/C/F/TAF als tablet. De patiënten hadden gedurende ten minste 6 maanden virologische onderdrukking (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml) voordat zij overschakelden.

De gemiddelde leeftijd was 48 jaar (spreiding: 23-64). Zesenzeventig procent was mannelijk, 82% was zwart en 18% was blank. Vijftien procent van de patiënten was van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst. De gemiddelde CD4+-celtelling bij aanvang was 545 cellen/mm^3 (bereik: 205-1.473). In week 48 bleef bij 81,8% (45/55 patiënten) na het overschakelen op E/C/F/TAF een waarde voor hiv-1 RNA van < 50 kopieën/ml gehandhaafd. Laboratoriumonderzoek liet geen klinisch significante veranderingen in nuchtere lipiden zien bij patiënten die waren overgeschakeld.

Bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv en HBV
In open-label-onderzoek GS-US-292-1249 werden de werkzaamheid en veiligheid van E/C/F/TAF beoordeeld bij volwassen patiënten met een gelijktijdige infectie met hiv-1 en chronische hepatitis B. Negenenzestig van de 72 patiënten ondergingen eerdere antiretrovirale therapie met TDF. Aan het begin van de behandeling met E/C/F/TAF hadden de 72 patiënten hiv-onderdrukking (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) gedurende ten minste 6 maanden met of zonder onderdrukking van HBV-DNA en hadden gecompenseerde leverfunctie. De gemiddelde leeftijd was 50 jaar (bereik: 28-67), 92% van de patiënten was man, 69% was blank, 18% was zwart en 10% was Aziatisch. De gemiddelde CD4+-celtelling bij aanvang was 636 cellen/mm^3 (bereik: 263-1.498). Zesentachtig procent van de patiënten (62/72) had HBV-onderdrukking (HBV-DNA < 29 IE/ml) en 42% (30/72) was HBeAg-positief bij aanvang.

Van de patiënten die bij aanvang HBeAg-positief waren, bereikte 1/30 (3,3%) in week 48 seroconversie naar anti-HBe. Van de patiënten die bij aanvang HBsAg-positief waren, bereikten 3/70 (4,3%) in week 48 seroconversie naar anti-HBs.

In week 48 behield 92% van de patiënten (66/72) hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml na overschakelen op E/C/F/TAF. De gemiddelde verandering vanaf aanvang in CD4+-celtelling in week 48 was -2 cellen/mm^3. Tweeënnegentig procent (66/72 patiënten) had in week 48 HBV-DNA < 29 IE/ml, gebruikmakend van 'missing=failure'-analyse. Van de 62 patiënten die bij aanvang HBV-onderdrukking hadden, bleven er 59 onderdrukking hebben en hadden er 3 ontbrekende gegevens. Van de 10 patiënten die bij aanvang geen HBV-onderdrukking hadden (HBV-DNA ≥ 29 IE/ml), kregen er 7 onderdrukking, bleven er 2 detecteerbaar en had er 1 ontbrekende gegevens. Normalisatie van alanineaminotransferase (ALAT) werd bereikt bij 40% (4/10) van de patiënten met ALAT hoger dan de bovengrens van de normale waarde (ULN) bij de baseline.

Er zijn beperkte klinische gegevens over het gebruik van E/C/F/TAF bij patiënten met gelijktijdige infectie met hiv/HBV die niet eerder behandeld werden.

Veranderingen in metingen van de botmineraaldichtheid
In onderzoeken bij niet eerder behandelde volwassen patiënten ging E/C/F/TAF gepaard met kleinere verminderingen van de botmineraaldichtheid (BMD) vergeleken met E/C/F/TDF gedurende 144 weken behandeling; zoals gemeten met 'dual-energy X-ray-absorptiometrie'-analyse [DXA-analyse] van de heup (gemiddelde verandering: -0,8% *versus* -3,4%, p < 0,001) en lumbale wervelkolom (gemiddelde verandering: -0,9% *versus* -3,0%, p < 0,001).

In week 48 werden na overstappen op E/C/T/TAF kleine verbeteringen in de botmineraaldichtheid geconstateerd ten opzichte van de voortgezette behandeling met tenofovirdisoproxilfumaraat.

In onderzoeken met Odefsey bij volwassen patiënten met virologische onderdrukking werden er 96 weken na overschakelen op Odefsey toenamen in BMD waargenomen, vergeleken met minimale veranderingen bij patiënten die FTC/RPV/TDF of EFV/FTC/TDF waren blijven gebruiken, aan de heup (gemiddelde verandering 1,6% voor Odefsey *versus* -0,6% voor FTC/RPV/TDF), p < 0,001; 1,8% voor Odefsey *versus* -0,6% voor EFV/FTC/TDF, p < 0,001) en de wervelkolom (gemiddelde verandering 2,0% voor Odefsey *versus* -0,3% voor FTC/RPV/TDF), p < 0,001; 1,7% voor Odefsey *versus* 0,1% voor EFV/FTC/TDF, p < 0,001).

Veranderingen in metingen van de nierfunctie
In onderzoeken bij niet eerder behandelde volwassen patiënten ging E/C/F/TAF gepaard met een lagere invloed op veiligheidsparameters voor de nieren (zoals gemeten na 144 weken behandeling op basis van $eGFR_{CG}$, en eiwit-creatinineratio in urine [UPCR] en na 96 weken behandeling op basis van albumine-creatinineratio in urine [UACR], vergeleken met E/C/F/TDF. Gedurende 144 weken behandeling heeft geen proefpersoon het gebruik van E/C/F/TAF gestaakt vanwege een renale bijwerking die ontstond tijdens de behandeling in vergelijking met 12 proefpersonen die het gebruik van E/C/F/TDF staakten (p < 0,001). In onderzoeken bij volwassen patiënten met virologische onderdrukking waren er na 96 weken behandeling minimale veranderingen of afnamen in albuminurie (UACR) bij patiënten die Odefsey kregen, vergeleken met toenamen ten opzichte van de uitgangswaarden bij patiënten die FTC/RPV/TDF of EFV/FTC/TDF waren blijven gebruiken. Zie ook rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

Behandeling met emtricitabine + tenofoviralafenamide
In onderzoek GS-US-292-0106 werden de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van E/C/F/TAF als tablet met vaste dosiscombinatie onderzocht in een open-label onderzoek van 50 met hiv-1 geïnfecteerde, niet eerder behandelde adolescenten. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 15 jaar (spreiding 12-17), en 56% van hen was vrouw, 12% was Aziatisch en 88% was zwart. Bij aanvang bedroeg het mediane plasma hiv-1 RNA 4,7 log_{10} kopieën/ml, de mediane CD4+-celtelling 456 cellen/mm^3 (spreiding 95 tot 1.110) en het mediane percentage CD4+-cellen 23% (spreiding 7-45). In totaal had 22% bij aanvang een plasma hiv-1 RNA > 100.000 kopieën/ml.

Na 48 weken had 92% (46/50) hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml bereikt, vergelijkbaar met de responspercentages in onderzoeken van niet eerder behandelde, met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen. Tot en met week 48 werd geen opkomende resistentie voor E/C/F/TAF vastgesteld.

Behandelingen met rilpivirine
De farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van rilpivirine 25 mg eenmaal daags in combinatie met een door de onderzoeker

geselecteerd BR met twee NRTI's werden beoordeeld in onderzoek TMC278-C213. Dit was een single-arm, open-label fase 2-onderzoek van niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met hiv-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten van 12 tot < 18 jaar oud en lichaamsgewicht van ten minste 32 kg. De mediane blootstellingsduur voor de patiënten bedroeg 63,5 weken.

Zesendertig patiënten hadden een mediane leeftijd van 14,5 jaar; 55,6% was vrouw, 88,9% was zwart en 11,1% was Aziatisch. De mediane waarde bij aanvang voor plasma hiv-1 RNA bedroeg 4,8 $\log_{10}$ kopieën/ml en het mediane aantal CD4+-cellen bij aanvang bedroeg 414 cellen/mm^3. Het percentage patiënten met hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml in week 48 (TLOVR) bedroeg 72,2% (26/36). De combinatie van NRTI's die het vaakst samen met rilpivirine werden gebruikt was FTC/TDF (24 proefpersonen [66,7%]).

Het percentage patiënten met respons was groter voor proefpersonen met een virusbelasting bij baseline van ≤ 100.000 kopieën/ml (78,6%, 22/28) dan voor proefpersonen met een virusbelasting bij baseline van > 100.000 kopieën/ml (50,0%, 4/8). Het percentage virologisch falen bedroeg 22,2% (8/36).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Odefsey in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van hiv-1-infectie bij de mens (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Zwangerschap

Rilpivirine (een van de componenten van Odefsey) in combinatie met een basisbehandeling (achtergrondregime) werd geëvalueerd in onderzoek TMC114HIV3015 bij 19 zwangere vrouwen tijdens het 2e en 3e trimester, alsmede post partum. De farmacokinetische gegevens tonen aan dat de totale blootstelling (AUC) aan rilpivirine als onderdeel van een antiretroviraal regime tijdens zwangerschap ongeveer 30% lager was vergeleken met post partum (6-12 weken). De virologische respons bleef in het algemeen tijdens het hele onderzoek gehandhaafd: van de 12 patiënten die het onderzoek hadden afgerond, hadden 10 patiënten aan het eind van het onderzoek suppressie; bij de andere 2 patiënten werd uitsluitend post partum een verhoging van de virale belasting waargenomen, bij minimaal 1 patiënt als gevolg van vermoedelijke suboptimale therapietrouw. Er trad geen overdracht van moeder naar kind op bij alle 10 zuigelingen die waren geboren uit moeders die het onderzoek hadden afgerond en van wie de HIV-status beschikbaar was. Rilpivirine werd goed verdragen tijdens zwangerschap en post partum. Er waren geen nieuwe veiligheidsbevindingen vergeleken met het bekende veiligheidsprofiel van rilpivirine bij volwassenen met een HIV-1-infectie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Odefsey: De blootstelling aan emtricitabine en aan tenofoviralafenamide was bio-equivalent bij vergelijking van één Odefsey 200/25/25 mg filmomhulde tablet met vaste dosiscombinatie en elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviralafenamide (150/150/200/10 mg) als tablet met vaste dosiscombinatie na toediening van een enkele dosis bij gezonde proefpersonen (n = 82) onder niet-nuchtere omstandigheden. De blootstelling aan rilpivirine was bio-equivalent bij vergelijking van Odefsey 200/25/25 mg met één rilpivirine (als hydrochloride) 25 mg filmomhulde tablet na toediening van een enkele dosis bij gezonde proefpersonen (n = 95) onder niet-nuchtere omstandigheden.

Emtricitabine wordt na orale toediening snel en in sterke mate geabsorbeerd, waarbij de piekplasmaconcentraties 1 tot 2 uur na de toediening optreden. Na orale toediening van meervoudige doses emtricitabine aan 20 met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen was de (gemiddelde ± SD) 'oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdscurve' over een doseringsinterval van 24 uur (AUC) 10,0 ± 3,1 h•µg/ml. De gemiddelde steady-state-dalplasmaconcentratie 24 uur na toediening was gelijk aan of groter dan de gemiddelde *in-vitro*-IC_{90}-waarde voor anti-hiv-1-activiteit. De absolute biologische beschikbaarheid van 200 mg emtricitabine in harde capsules werd ingeschat op 93%. De systemische blootstelling aan emtricitabine werd niet beïnvloed wanneer emtricitabine met voedsel werd toegediend.

Na orale toediening wordt de maximale concentratie van rilpivirine in plasma gewoonlijk binnen 4 tot 5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van rilpivirine is onbekend. Vergeleken met nuchtere omstandigheden resulteerde toediening van Odefsey met voedsel bij gezonde volwassen personen in een toename van 13-72% in de blootstelling aan rilpivirine (AUC).

Tenofoviralafenamide wordt na orale toediening snel geabsorbeerd, waarbij de piekplasmaconcentraties 15-45 minuten na de toediening optreden. Vergeleken met nuchtere omstandigheden resulteerde toediening van Odefsey met voedsel bij gezonde volwassen personen in een toename van 45-53% in de blootstelling aan tenofoviralafenamide (AUC).

Aanbevolen wordt om Odefsey met voedsel in te nemen.

Distributie

In-vitro-binding van emtricitabine aan humane plasmaproteïnen was < 4% en onafhankelijk van de concentratie tussen 0,02 en 200 µg/ml.

In-vitro-binding van rilpivirine aan humane plasmaproteïnen bedraagt circa 99,7% en betreft voornamelijk binding aan albumine.

In-vitro-binding van tenofovir aan humane plasmaproteïnen is < 0,7% en onafhankelijk van de concentratie tussen 0,01 en 25 µg/ml. *Ex-vivo*-binding van tenofoviralafenamide aan humane plasmaproteïnen in monsters die tijdens klinisch onderzoek waren afgenomen, was ongeveer 80%.

Biotransformatie

De biotransformatie van emtricitabine omvat oxidatie van de thiolgroep tot de 3'-sulfoxide-diastereomeren (circa 9% van de dosis) en conjugatie met glucuronzuur tot 2'-O-glucuronide (circa 4% van de dosis). *In vitro* remde emtricitabine niet de omzetting van het geneesmiddel die werd gemedieerd door een van de belangrijkste humane CYP-isoformen die betrokken zijn bij de biotransformatie van geneesmiddelen. Emtricitabine remde eveneens niet de werking van uridine-5'-difosfoglucuronyltransferase (UGT), het enzym dat verantwoordelijk is voor glucuronidatie.

In *in-vitro*-proeven is aangetoond dat rilpivirinehydrochloride voornamelijk oxidatieve metabolisering ondergaat, gemedieerd door het CYP3A-systeem.

Metabolisering is een belangrijke eliminatieroute voor tenofoviralafenamide bij de mens, en is verantwoordelijk voor > 80% van een orale dosis. *In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat tenofoviralafenamide wordt gemetaboliseerd tot tenofovir (belangrijke metaboliet) door cathepsine A in PBMC's (waaronder lymfocyten en andere hiv-doelcellen) en macrofagen, en door carboxylesterase-1 in hepatocyten. *In vivo* wordt tenofoviralafenamide binnen cellen gehydrolyseerd tot tenofovir (belangrijke metaboliet), dat wordt gefosforyleerd tot de werkzame metaboliet tenofovirdifosfaat. In klinisch onderzoek bij mensen leidde een orale dosis van 10 mg tenofoviralafenamide gegeven met emtricitabine, cobicistat en elvitegravir tot > 4 maal hogere tenofovirdifosfaatconcentraties in PBMC's en > 90% lagere concentraties van tenofovir in plasma vergeleken met een orale dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat) gegeven met emtricitabine, cobicistat en elvitegravir.

In vitro wordt tenofoviralafenamide niet gemetaboliseerd door CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of CYP2D6. Tenofoviralafenamide wordt minimaal gemetaboliseerd door CYP3A4. Bij gelijktijdige toediening met de gematigde probe-inductor van CYP3A, efavirenz, was er geen significante invloed op de blootstelling aan tenofoviralafenamide. Na toediening van tenofoviralafenamide vertoonde de [^{14}C]-radioactiviteit in plasma een tijdsafhankelijk profiel met tenofoviralafenamide als meest voorkomende soort in de eerste paar uur en urinezuur in de resterende periode.

Eliminatie

Emtricitabine wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren, waarbij de dosis volledig wordt teruggevonden in urine (ca. 86%) en feces (ca. 14%). Dertien procent van de dosis emtricitabine werd teruggevonden in de urine in de vorm van drie metabolieten. De systemische klaring van emtricitabine bedroeg gemiddeld 307 ml/min. Na orale toediening bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van emtricitabine circa 10 uur.

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van rilpivirine bedraagt circa 45 uur. Na orale toediening van een enkele dosis [^{14}C]-rilpivirine werd gemiddeld 85% en 6,1% van de radioactiviteit teruggevonden in respectievelijk feces en urine. De in de feces onveranderd aangetroffen hoeveelheid rilpivirine bedroeg gemiddeld 25% van de gegeven dosis. Er werden slechts sporen van onveranderde rilpivirine (< 1% van dosis) aangetroffen in urine.

Renale excretie van intact tenofoviralafenamide is een minder belangrijke route, met uitscheiding van < 1% van de dosis in de urine. Tenofoviralafenamide wordt voornamelijk geëlimineerd na metabolisering tot tenofovir. Tenofovir wordt renaal uitgescheiden, zowel via glomerulaire filtratie als door actieve tubulaire secretie.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Leeftijd, geslacht en etniciteit
Er is voor emtricitabine, rilpivirine of tenofoviralafenamide geen klinisch relevant farmacokinetisch verschil met betrekking tot de leeftijd, het geslacht of de etniciteit vastgesteld.

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van rilpivirine bij niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met hiv-1 geïnfecteerde patiënten 12 tot < 18 jaar die rilpivirine 25 mg eenmaal daags ontvingen, was vergelijkbaar met die bij niet eerder behandelde, met hiv-1 geïnfecteerde volwassen die rilpivirine 25 mg eenmaal daags ontvingen. De farmacokinetiek van rilpivirine werd bij pediatrische patiënten in onderzoek C213 (33 tot 93 kg) niet beïnvloed door het lichaamsgewicht; dit is vergelijkbaar met wat bij volwassenen werd gezien. De farmacokinetiek van rilpivirine bij pediatrische patiënten < 12 jaar wordt momenteel onderzocht.

De waarden voor blootstelling aan emtricitabine en tenofoviralafenamide gegeven met elvitegravir + cobicistat die werden gezien bij 24 pediatrische patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar waren vergelijkbaar met de waarden voor de blootstelling die werden gezien bij niet eerder behandelde volwassenen (tabel 6).

Tabel 6: Farmacokinetiek van emtricitabine en tenofoviralafenamide bij niet eerder met antiretrovirale geneesmiddelen behandelde adolescenten en volwassenen

	Adolescenten			**Volwassenen**		
	Emtricitabine + tenofoviralafenamide			**Emtricitabine + tenofoviralafenamide**		
	FTC[a]	TAF[b]	TFV[b]	FTC[a]	TAF[c]	TFV[c]
AUC_{tau} (ng•h/ml)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9)[b]	n.v.t.	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	n.v.t.	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabine; TAF = tenofoviralafenamide; TFV = tenofovir, n.v.t. = niet van toepassing
De gegevens worden gepresenteerd als gemiddelde (%CV).
a n = 24 adolescenten (GS-US-292-0106); n = 19 volwassenen (GS-US-292-0102).
b n = 23 adolescenten (GS-US-292-0106, farmacokinetische populatieanalyse).
c n = 539 (TAF) of 841 (TFV) volwassenen (GS-US-292-0111 en GS-US-292-0104, farmacokinetische populatieanalyse).

Nierfunctiestoornis
In een fase 1-onderzoek naar tenofoviralafenamide zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van tenofoviralafenamide of tenofovir tussen gezonde proefpersonen en patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte CrCl ≥ 15 ml/min en < 30 ml/min). In een afzonderlijk fase 1-onderzoek naar emtricitabine alleen was de gemiddelde systemische blootstelling aan emtricitabine hoger bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) dan bij personen met een normale nierfunctie (11,8 µg•h/ml). De veiligheid van emtricitabine + tenofoviralafenamide is niet vastgesteld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte CrCl ≥ 15 ml/min en < 30ml/min).

De blootstelling aan emtricitabine en tenofovir bij 12 patiënten met een terminale nieraandoening (geschatte CrCl < 15 ml/min) die chronische

hemodialyse ondergingen en die in onderzoek GS-US-292-1825 emtricitabine + tenofoviralafenamide in combinatie met elvitegravir + cobicistat als tablet met vaste dosiscombinatie (E/C/F/TAF) kregen, was significant hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Er werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van tenofoviralafenamide waargenomen bij patiënten met een terminale nieraandoening die chronische hemodialyse ondergaan in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld bij patiënten met een terminale nieraandoening die chronische hemodialyse ondergingen en emtricitabine + tenofoviralafenamide in combinatie met elvitegravir + cobicistat kregen, als tablet met vaste dosiscombinatie (zie rubriek 4.8).

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over emtricitabine of tenofoviralafenamide bij patiënten met een terminale nieraandoening (geschatte CrCl < 15 ml/min) die geen chronische hemodialyse ondergaan. De veiligheid van emtricitabine + tenofoviralafenamide is niet vastgesteld bij deze patiënten.

De farmacokinetiek van rilpivirine bij patiënten met nierinsufficiëntie is niet onderzocht. De eliminatie van rilpivirine via de nieren is verwaarloosbaar. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierinsufficiëntie kunnen de plasmaconcentraties toenemen vanwege veranderingen in de absorptie, distributie en/of metabolisering van geneesmiddelen secundair aan de nierfunctiestoornis. Omdat rilpivirine sterk gebonden is aan plasmaproteïnen, is het onwaarschijnlijk dat het in aanzienlijke mate verwijderd zal worden door middel van hemodialyse of peritoneale dialyse (zie rubriek 4.9).

Leverfunctiestoornis
De farmacokinetiek van emtricitabine is niet onderzocht bij patiënten met diverse gradaties van leverfunctiestoornis; emtricitabine wordt echter niet significant gemetaboliseerd door leverenzymen, dus de invloed van een leverfunctiestoornis zou beperkt moeten zijn.

Rilpivirinehydrochloride wordt voornamelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd via de lever. Bij een onderzoek waarin 8 patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) werden vergeleken met 8 bijpassende controles, en 8 patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) met 8 bijpassende controles, was de blootstelling aan rilpivirine na meerdere doses 47% hoger bij de patiënten met lichte leverfunctiestoornis en 5% hoger bij de patiënten met gematigde leverfunctiestoornis. Er kan echter niet worden uitgesloten dat de blootstelling aan farmacologisch actief, ongebonden rilpivirine bij een matige stoornis significant toeneemt. Rilpivirine is niet bestudeerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 4.2).

Er zijn geen klinisch relevante veranderingen in de farmacokinetiek van tenofoviralafenamide of de metaboliet daarvan, tenofovir, waargenomen bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn de totale plasmaconcentraties van tenofoviralafenamide en tenofovir lager dan die welke werden gezien bij proefpersonen met een normale leverfunctie. Bij correctie voor eiwitbinding zijn de ongebonden (vrije) plasmaconcentraties van tenofoviralafenamide bij een ernstige leverfunctiestoornis en een normale leverfunctie vergelijkbaar.

Gelijktijdige infectie met hepatitis B- en/of hepatitis C-virus
De farmacokinetiek van emtricitabine, rilpivirine en tenofoviralafenamide is niet volledig beoordeeld bij patiënten met gelijktijdige infectie met het hepatitis B- en/of C-virus.

Zwangerschap en post partum
Na inname van 25 mg rilpivirine eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime was de totale blootstelling aan rilpivirine lager tijdens zwangerschap (vergelijkbaar voor het 2e en 3e trimester) vergeleken met post partum. De afname van de ongebonden vrije fractie bij blootstelling aan rilpivirine (d.w.z. actief) tijdens zwangerschap vergeleken met post partum was minder uitgesproken dan voor de totale blootstelling aan rilpivirine.

Bij vrouwen die tijdens het 2e trimester van de zwangerschap eenmaal daags 25 mg rilpivirine kregen, was de gemiddelde intra-individuele waarde voor totale rilpivirine-waarden C_{max}, AUC_{24h} en C_{min} respectievelijk 21%, 29% en 35% lager vergeleken met post partum; tijdens het 3e trimester van de zwangerschap waren de waarden voor C_{max}, AUC_{24h} en C_{min} respectievelijk 20%, 31% en 42% lager vergeleken met post partum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens over emtricitabine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Niet-klinische gegevens over rilpivirinehydrochloride duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, geneesmiddeldispositie, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Bij knaagdieren werd levertoxiciteit in verband met de inductie van leverenzymen waargenomen. Bij honden werden cholestase-achtige gevolgen waargenomen.

Uit onderzoek naar de carcinogeniteit van rilpivirine bij muizen en ratten bleek specifiek voor deze soorten een tumorigeen potentieel, maar dit wordt voor de mens niet relevant geacht.

Niet-klinische onderzoeken van tenofoviralafenamide bij ratten en honden duidden erop dat de botten en nieren de primaire doelorganen voor toxiciteit waren. Bottoxiciteit werd waargenomen als een verlaagde botmineraaldichtheid bij ratten en honden bij blootstellingswaarden aan tenofovir die ten minste vier maal hoger waren dan na toediening van Odefsey te verwachten is. Een minimale infiltratie van histiocyten was aanwezig in het oog bij honden bij blootstellingswaarden aan tenofoviralafenamide en tenofovir die respectievelijk ongeveer 4 en 17 maal hoger waren dan na toediening van Odefsey te verwachten is.

Tenofoviralafenamide was niet mutageen of clastogeen in conventionele genotoxiciteitstests.

Aangezien de blootstelling aan tenofovir bij ratten en muizen na de toediening van tenofoviralafenamide lager is dan van tenofovirdisoproxilfumaraat, zijn onderzoeken naar carcinogeniteit en een peri-/postnataal onderzoek bij ratten alleen uitgevoerd met tenofovirdisoproxilfumaraat. Conventioneel onderzoek op het gebied van carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit duidde niet op een speciaal risico voor mensen. Reproductietoxiciteitsonderzoek met ratten en konijnen toonde geen effecten op parings-, vruchtbaarheids-, dracht- of foetale parameters. Tenofovirdisoproxilfumaraat verminderde echter de viability index en het gewicht van de jongen in een peri-/postnataal toxiciteitsonderzoek bij toxische doses voor het moederdier.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Croscarmellose-natrium
Lactose (als monohydraat)
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Polysorbaat 20
Povidon

Filmomhulling

Macrogol
Polyvinylalcohol
Talk
Titaniumdioxide (E171)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige schroefdop van polypropyleen, met een door inductie geactiveerde aluminiumfolie liner, met 30 filmomhulde tabletten. Elke fles bevat een silicagel droogmiddel en polyester vulmateriaal.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar: dozen met 1 fles à 30 filmomhulde tabletten en dozen met 90 (3 flessen à 30) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juni 2016
Datum van laatste verlenging: 14 januari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu