



GILEAD

Odefsey® 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid, entsprechend 25 mg Rilpivirin, und Tenofoviralfafenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralfafenamid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 180,3 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Einnahme einer Tablette einmal täglich zum Essen (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Odefsey bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von ≥ 30 ml/min ist nicht erforderlich. Odefsey sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte CrCl während der Behandlung unter 30 ml/min fällt, abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Eine Dosisanpassung von Odefsey bei Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) bei chronischer Hämodialyse ist nicht erforderlich; allerdings sollte Odefsey bei diesen Patienten im Allgemeinen vermieden werden. Die vorsichtige Anwendung kann aber erwogen werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegen sollte (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). An Tagen, an denen eine Hämodialyse durchgeführt wird, sollte Odefsey nach Beendigung der Hämodialyse-Behandlung angewendet werden.

Die Anwendung von Odefsey sollte bei Patienten mit einer geschätzten CrCl ≥ 15 ml/min und < 30 ml/min oder bei Patienten mit einer geschätzten CrCl < 15 ml/min, die keine chronische Hämodialyse erhalten, vermieden werden, da die Sicherheit von Odefsey in diesen Populationen nicht erwiesen ist.

Es stehen keine Daten zur Verfügung, die Dosierungsempfehlungen für Kinder unter 18 Jahren mit terminaler Niereninsuffizienz erlauben.

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Odefsey sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Es wird empfohlen, die Filmtablette aufgrund des bitteren Geschmacks nicht zu zerkauen, zu zerkleinern oder zu teilen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Odefsey darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die zu einem signifikanten Absinken der Rilpivirin-Plasmakonzentrationen (aufgrund der Cytochrom-P450 [CYP]3A-Enzyminduktion oder der Erhöhung des Magen-pH) und nachfolgend

zu einem Verlust des therapeutischen Effekts von Odefsey führen können (siehe Abschnitt 4.5.), dazu gehören:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die AnwendungVirologisches Versagen und Entwicklung einer Resistenz

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

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

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

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

Herz-Kreislauf-System

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

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

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Odefsey bei Patienten mit HIV-1-Infektion und einer Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist nicht erwiesen.

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

Lebererkrankung

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

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

Gewicht und metabolische Parameter

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

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

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

Opportunistische Infektionen

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

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener

HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Nephrotoxizität

Nach der Markteinführung wurden in Zusammenhang mit Tenofoviralfenamid-haltigen Arzneimitteln Fälle von Nierenfunktionsstörungen, einschließlich akuten Nierenversagens und proximaler renaler Tubulopathie, berichtet. Das potentielle Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer chronischen Exposition gegenüber niedrigen Tenofovir-Spiegeln bei Einnahme von Tenofoviralfenamid kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor oder bei Therapiebeginn mit Odefsey die Nierenfunktion zu bestimmen und auch während der Therapie bei allen Patienten zu überwachen, sofern klinisch angemessen. Bei Patienten, die eine klinisch signifikante Abnahme der Nierenfunktion entwickeln oder bei denen Hinweise auf eine proximale renale Tubulopathie vorliegen, sollte ein Absetzen von Odefsey in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei chronischer Hämodialyse

Odefsey sollte bei Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) bei chronischer Hämodialyse im Allgemeinen vermieden werden. Die vorsichtige Anwendung kann aber erwogen werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.2). In einer Studie mit Emtricitabin + Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir + Cobicistat als Fixkombinationstablette (E/C/F/TAF) bei HIV-1-infizierten Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) bei chronischer Hämodialyse wurde die Wirksamkeit über einen Zeitraum von 48 Wochen aufrechterhalten, aber die Emtricitabin-Exposition war signifikant höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Obwohl keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert wurden, bleiben die Auswirkungen einer erhöhten Emtricitabin-Exposition unklar (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Schwangerschaft

Bei der Einnahme von Rilpivirin 25 mg einmal täglich während der Schwangerschaft wurden geringere Rilpivirin-Expositionen beobachtet. In den Phase-3-Studien (C209 und C215) war eine geringere Rilpivirin-Exposition, ähnlich der in der Schwangerschaft beobachteten, mit einem erhöhten Risiko für virologisches Versagen verbunden. Deshalb sollte die Viruslast sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.6, 5.1 und 5.2). Alternativ kann ein Wechsel auf eine andere antiretrovirale Therapie erwogen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

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

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



GILEAD

Odefsey® 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten

Odefsey darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviralfenamid, Lamivudin, Tenofoviridisoproxil oder Adefovirdipivoxil enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Emtricitabin

In-vitro- und klinische pharmakokinetische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen haben ergeben, dass das Potential für CYP-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin und anderen Arzneimitteln gering ist. Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin und anderen Arzneimitteln, die mittels aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden werden, kann zu erhöhten Konzentrationen von Emtricitabin und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen. Arzneimittel, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, können die Emtricitabin-Konzentration erhöhen.

Rilpivirin

Rilpivirin wird hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder inhibieren, können sich deshalb auf die Clearance von Rilpivirin auswirken (siehe Abschnitt 5.2.). Rilpivirin hemmt P-Glykoprotein (P-gp) *in vitro* (die mittlere inhibitorische Konzentration [IC₅₀] beträgt 9,2 µM). In einer klinischen Studie zeigte Rilpivirin keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Darüber hinaus zeigte Rilpivirin in einer klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit Tenofoviralfenamid, das sensibler auf intestinale P-gp-Inhibition reagiert, bei gleichzeitiger Anwendung keine Auswirkungen auf die Tenofoviralfenamid-Exposition. Das lässt darauf schließen, dass Rilpivirin *in vivo* kein P-gp-Inhibitor ist.

Rilpivirin ist ein *in-vitro*-Inhibitor des Transporters MATE-2K mit einem IC₅₀-Wert von < 2,7 nM. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist derzeit unbekannt.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid wird von P-gp und dem Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP; breast cancer resistance protein) transportiert. Arzneimittel, die einen Einfluss auf die P-gp- und die BCRP-Aktivität ausüben,

können auch die Resorption von Tenofoviralfenamid beeinflussen (siehe Tabelle 1). Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die die P-gp-Aktivität induzieren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital), die Resorption von Tenofoviralfenamid vermindern und so die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid senken, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Odefsey und zur Resistenzentwicklung führen kann. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Odefsey mit anderen Arzneimitteln, die die P-gp- und die BCRP-Aktivität hemmen (z. B. Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Ciclosporin), ist zu erwarten, dass Resorption und Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid erhöht sind. Basierend auf den Daten einer *In-vitro*-Studie ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviralfenamid und Xanthinoxidasehemmern (z. B. Febuxostat) die systemische Exposition gegenüber Tenofovir *in vivo* erhöht.

Tenofoviralfenamid ist *in vitro* kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Tenofoviralfenamid ist *in vivo* kein Inhibitor oder Induktor von CYP3A. Tenofoviralfenamid ist *in vitro* ein Substrat der Transport-Polypeptide für organische Anionen (OATP) 1B1 und OATP1B3. Die Verteilung von Tenofoviralfenamid im Körper kann durch die Aktivität von OATP1B1 und OATP1B3 beeinflusst werden.

Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert

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

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

Bei gleichzeitiger Anwendung wird Vorsicht empfohlen**CYP-Enzym-Inhibitoren**

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

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

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

Weitere Wechselwirkungen

Tenofoviralfenamid ist *in vitro* kein Inhibitor der humanen Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofoviralfen-

amid Inhibitoren anderer UGT-Enzyme sind. Emtricitabin hatte *in vitro* keine hemmende Wirkung auf die Glucuronidierungsreaktion eines nicht spezifischen UGT-Substrats.

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

Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitFrauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Während der Behandlung mit Odefsey sollte eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

Schwangerschaft

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

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Tenofoviralfenamid bei Schwangeren vor. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300–1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Rilpivirin hin (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2). Während der Schwangerschaft wurden geringere Rilpivirin-Expositionen beobachtet; deshalb sollte die Viruslast sorgfältig überwacht werden. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge mit Exposition) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin hin.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität mit den Wirkstoffen von Odefsey (siehe Abschnitt 5.3).

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

Stillzeit

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

Es gibt keine ausreichenden Informationen über die Auswirkungen der Wirkstoffe von Odefsey auf Neugeborene/Kleinkinder.

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

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey |
|--|--|---|
| ANTIINFEKTIVA | | |
| Antimykotika | | |
| Ketoconazol (400 mg einmal täglich)/ Rilpivirin ¹ | Ketoconazol: AUC: ↓ 24 % C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 49 % C _{min} : ↑ 76 % C _{max} : ↑ 30 % Inhibition von CYP3A Erwartet: Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Inhibition von P-gp Wechselwirkungen mit Tenofoviralfenamid wurden nicht untersucht. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ketoconazol wird ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid (Inhibition von P-gp) erwartet. | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. |
| Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol | Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Antimykotika ist ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin (Inhibition von CYP3A) und Tenofoviralfenamid (Inhibition von P-gp) zu erwarten. | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. |
| Antimykobakterielle Arzneimittel | | |
| Rifampicin/Rilpivirin | Rifampicin: AUC: ↔ C _{min} : n. Z. C _{max} : ↔ 25-Desacetyl-Rifampicin: AUC: ↓ 9 % C _{min} : n. Z. C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↓ 80 % C _{min} : ↓ 89 % C _{max} : ↓ 69 % Induktion von CYP3A Erwartet: Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ C _{max} : ↓ Induktion von P-gp Wechselwirkungen mit Tenofoviralfenamid wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung führt wahrscheinlich zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid (Induktion von P-gp). | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert. |
| Rifapentin | Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Die gleichzeitige Anwendung führt wahrscheinlich zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin (Induktion von CYP3A) und Tenofoviralfenamid (Induktion von P-gp). | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert. |

Fortsetzung auf Seite 5



GILEAD

Odefsey® 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten

Fortsetzung Tabelle 1

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey |
|---|---|---|
| ANTIINFEKTIVA | | |
| Antimykobakterielle Arzneimittel | | |
| Rifabutin (300 mg einmal täglich)/Rilpivirin ¹ | Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-Desacetyl-Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert. |
| Rifabutin (300 mg einmal täglich)/Rilpivirin | Rilpivirin: AUC: ↓ 42 % C _{min} : ↓ 48 % C _{max} : ↓ 31 % Induktion von CYP3A Erwartet: Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ C _{max} : ↓ Induktion von P-gp Wechselwirkungen mit Tenofoviralfenamid wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung führt wahrscheinlich zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid (Induktion von P-gp). | |
| Makrolid-Antibiotika | | |
| Clarithromycin Erythromycin | Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Die Kombination von Odefsey mit diesen Makrolid-Antibiotika kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin (Inhibition von CYP3A) und Tenofoviralfenamid (Inhibition von P-gp) führen. | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. |
| Antivirale Substanzen | | |
| Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg einmal täglich)/Rilpivirin | Ledipasvir: AUC: ↑ 2 % C _{min} : ↑ 2 % C _{max} : ↑ 1 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 5 % C _{max} : ↓ 4 % Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 8 % C _{min} : ↑ 10 % C _{max} : ↑ 8 % Rilpivirin: AUC: ↓ 5 % C _{min} : ↓ 7 % C _{max} : ↓ 3 % | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg einmal täglich)/Tenofoviralfenamid | Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 3 % | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg einmal täglich)/Rilpivirin ² | Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ | Keine Dosisanpassung erforderlich. |

Fortsetzung Tabelle 1

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey |
|--|--|---|
| ANTIINFECTIVA | | |
| Antivirale Substanzen | | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg einmal täglich) ³ / Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid (200 mg/25 mg/25 mg einmal täglich) | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: n. z. C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: n. z. C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 52 % C_{min}: n. z. C_{max}: ↑ 32 %</p> | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Sofosbuvir (400 mg einmal täglich)/Rilpivirin (25 mg einmal täglich) | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21 %</p> <p>Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| ANTIKONVULSIVA | | |
| Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin | Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin (Induktion von CYP3A) und Tenofoviralfenamid (Induktion von P-gp) führen. | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert. |
| GLUKOKORTIKOIDE | | |
| Dexamethason (systemisch, außer bei Einzelgabe) | Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Es wird eine signifikante dosisabhängige Abnahme der Rilpivirin-Plasmakonzentrationen (Induktion von CYP3A) erwartet. | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert. |
| PROTONENPUMPENHEMMER | | |
| Omeprazol (20 mg einmal täglich)/Rilpivirin ¹ | <p>Omeprazol: AUC: ↓ 14 % C_{min}: n. z. C_{max}: ↓ 14 %</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 40 % C_{min}: ↓ 33 % C_{max}: ↓ 40 % Reduzierte Resorption, Anstieg des Magen-pH</p> | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert. |
| Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dexlansoprazol | Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Es wird eine signifikante Abnahme der Rilpivirin-Plasmakonzentrationen (reduzierte Resorption, Anstieg des Magen-pH) erwartet. | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert. |

Fortsetzung auf Seite 7



GILEAD

Odefsey® 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten

Fortsetzung Tabelle 1

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey |
|--|--|---|
| PFLANZLICHE PRÄPARATE | | |
| Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) | Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin (Induktion von CYP3A) und Tenofoviralfenamid (Induktion von P-gp) führen. | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert. |
| H₂-REZEPTORANTAGONISTEN | | |
| Famotidin (40 mg Einzeldosis, eingenommen 12 Stunden vor Rilpivirin)/Rilpivirin ¹ | Rilpivirin: AUC: ↓ 9 % C _{min} : n. z. C _{max} : ↔ | Es sollten nur H ₂ -Rezeptorantagonisten verwendet werden, die einmal täglich dosiert werden können. Es muss ein strenger Dosierungsplan eingehalten werden, mit der Einnahme des H ₂ -Rezeptorantagonisten mindestens 12 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Odefsey. |
| Famotidin (40 mg Einzeldosis, eingenommen 2 Stunden vor Rilpivirin)/Rilpivirin ¹ | Rilpivirin: AUC: ↓ 76 % C _{min} : n. z. C _{max} : ↓ 85 % Reduzierte Resorption, Anstieg des Magen-pH | |
| Famotidin (40 mg Einzeldosis, eingenommen 4 Stunden nach Rilpivirin)/Rilpivirin ¹ | Rilpivirin: AUC: ↑ 13 % C _{min} : n. z. C _{max} : ↑ 21 % | |
| Cimetidin Nizatidin Ranitidin | Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer signifikanten Abnahme der Rilpivirin-Plasmakonzentrationen (reduzierte Resorption, Anstieg des pH-Werts im Magen) führen. | |
| ANTAZIDA | | |
| Antazida (z. B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid, Kalziumkarbonat) | Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer signifikanten Abnahme der Rilpivirin-Plasmakonzentrationen (reduzierte Resorption, Anstieg des pH-Werts im Magen) führen. | Antazida dürfen nur entweder mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Odefsey eingenommen werden. |
| ORALE KONTRAZEPTIVA | | |
| Ethinylestradiol (0,035 mg einmal täglich)/Rilpivirin | Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 % | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Norethindron (1 mg einmal täglich)/Rilpivirin | Norethindron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *basierend auf historischen Kontrollen | |
| Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg einmal täglich)/ Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich)/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (200/25 mg einmal täglich) | Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ | Keine Dosisanpassung erforderlich. |

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 1

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey |
|--|---|--|
| NARKOTISCHE ANALGETIKA | | |
| Methadon (60–100 mg einmal täglich, individuelle Dosierung)/Rilpivirin | R(-)Methadon: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 % C _{max} : ↓ 14 % S(+)-Methadon: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 13 % Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *basierend auf historischen Kontrollen | Keine Dosisanpassungen erforderlich. Eine klinische Überwachung wird empfohlen, da die Erhaltungstherapie mit Methadon bei einigen Patienten eventuell angepasst werden muss. |
| ANALGETIKA | | |
| Paracetamol (500 mg Einzeldosis)/Rilpivirin ¹ | Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : n. z. C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26 % C _{max} : ↔ | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| ANTIARRHYTHMIKA | | |
| Digoxin/Rilpivirin | Digoxin: AUC: ↔ C _{min} : n. z. C _{max} : ↔ | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| ANTIKOAGULANZIEN | | |
| Dabigatranetexilat | Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Ein Risiko für eine Erhöhung der Dabigatran-Plasmakonzentrationen kann nicht ausgeschlossen werden (Inhibition des intestinalen P-gp). | Die gleichzeitige Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen. |
| IMMUNSUPPRESSIVA | | |
| Ciclosporin | Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ciclosporin ist ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin (Inhibition von CYP3A) und Tenofovirafenamid (Inhibition von P-gp) zu erwarten. | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. |
| ANTIDIABETIKA | | |
| Metformin (850 mg Einzeldosis)/Rilpivirin | Metformin: AUC: ↔ C _{min} : n. z. C _{max} : ↔ | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| HMG-COA-REDUKTASEHEMMER | | |
| Atorvastatin (40 mg einmal täglich)/Rilpivirin ¹ | Atorvastatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15 % C _{max} : ↑ 35 % Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9 % | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| PHOSPHODIESTERASE-TYP-5(PDE-5)-HEMMER | | |
| Sildenafil (50 mg Einzeldosis)/Rilpivirin ¹ | Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : n. z. C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Vardenafil Tadalafil | Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Dies sind Arzneimittel derselben Klasse, für die ähnliche Wechselwirkungen prognostiziert werden können. | Keine Dosisanpassung erforderlich. |

Fortsetzung auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle 1

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten | Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} | Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey |
|---|---|---|
| HYPNOTIKA/SEDATIVA | | |
| Midazolam (2,5 mg, oral, Einzeldosis)/ Tenofoviralfenamid | Midazolam: AUC: ↑ 12 % C _{min} : n. z. C _{max} : ↑ 2 % | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Midazolam (1 mg, intravenös, Einzeldosis)/ Tenofoviralfenamid | Midazolam: AUC: ↑ 8 % C _{min} : n. z. C _{max} : ↓ 1 % | |

n. z. = nicht zutreffend

- ¹ In dieser Wechselwirkungsstudie wurde eine höhere Dosis Rilpivirinhydrochlorid angewendet als empfohlen, um die maximalen Auswirkungen auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel zu untersuchen. Die Dosierungsempfehlung bezieht sich auf die empfohlene Dosis Rilpivirin von 25 mg einmal täglich.
- ² Die Studie wurde mit einer Fixkombinationstablette aus Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxilfumarat durchgeführt.
- ³ Die Studie wurde mit zusätzlichen 100 mg Voxilaprevir durchgeführt, um eine bei HCV-infizierten Patienten erwartete Voxilaprevir-Exposition zu erreichen.

Aufgrund des Potentials für Nebenwirkungen bei gestillten Kindern, sollten Frauen angewiesen werden, nicht zu stillen, wenn sie Odefsey erhalten.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in klinischen Studien mit nicht vorbehandelten Patienten, die Emtricitabin + Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir + Cobicistat einnahmen, waren Übelkeit (11 %), Diarrhoe (7 %) und Kopfschmerzen (6 %). Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in klinischen Studien mit nicht vorbehandelten Patienten, die Rilpivirinhydrochlorid in Kombination mit Emtricitabin + Tenofoviridisoproxilfumarat einnahmen, waren Übelkeit (9 %), Schwindel (8 %), abnorme Träume (8 %), Kopfschmerzen (6 %), Diarrhoe (5 %) und Schlaflosigkeit (5 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf den Sicherheitsdaten aus allen Phase 2-

und Phase 3-Studien, in denen Patienten Emtricitabin + Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir + Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten, den gepoolten Daten von Patienten, die einmal täglich 25 mg Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln in den kontrollierten Studien TMC278-C209 und TMC278-C215 erhielten, Patienten, die Odefsey in den Studien GS-US-366-1216 und GS-US-366-1160 erhielten sowie aus den Erfahrungen nach der Markteinführung.

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

Laboranomalien

Veränderungen der Serumkreatinin-konzentration bei Rilpivirin-enthaltenden Behandlungsregimen

Die gepoolten Daten aus den Phase-3-Studien TMC278-C209 und TMC278-C215 bei nicht vorbehandelten Patienten zeigen auch, dass sich während der 96 Wochen der Rilpivirin-Behandlung die Serumkreatininwerte erhöhten und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) sich verringerte. Der Hauptanteil des Kreatininanstiegs und der eGFR-Senkung erfolgten innerhalb der ersten vier Behandlungswochen. Über die 96 Wochen der Behandlung mit Rilpivirin wurden mittlere Veränderungen von 0,1 mg/dl (Bereich: -0,3 mg/dl bis 0,6 mg/dl) für Kreatinin und -13,3 ml/min/1,73 m² (Bereich: -63,7 ml/min/1,73 m² bis 40,1 ml/min/1,73 m²) für eGFR beobachtet. Bei den Patienten, die zu Beginn der Studie eine leichte oder mittelgradige Nierenfunktionsstörung aufwiesen, war der beobachtete Serumkreatininanstieg ähnlich wie bei den Patienten mit normaler Nierenfunktion. Diese Anstiege spiegeln keine Änderung der tatsächlichen glomerulären Filtrationsrate (GFR) wider.

Veränderungen der Lipid-Laborwerte

In beiden Behandlungsgruppen wurden in Studien mit nicht vorbehandelten Patienten, die Emtricitabin + Tenofoviralfenamid (FTC + TAF) oder Emtricitabin + Tenofoviridisoproxilfumarat (FTC + TDF) erhielten, je-

weils angewendet mit Elvitegravir + Cobicistat als Fixkombinationstablette, in Woche 144 im Vergleich zu Studienbeginn im Nüchternzustand Erhöhungen der Lipidparameter Gesamtcholesterin, direkt gemessenes, an Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) oder hoher Dichte (HDL) gebundenes Cholesterin sowie der Triglyzeride beobachtet. Der mediane Anstieg dieser Parameter im Vergleich zu Studienbeginn war bei den Patienten, die FTC + TAF erhielten, im Vergleich zu den Patienten, die FTC + TDF erhielten, größer (p < 0,001 für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die Nüchternwerte Gesamtcholesterin, direkt gemessenes LDL- und HDL-Cholesterin sowie Triglyceride). Die mediane (Q1, Q3) Veränderung des Verhältnisses von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin in Woche 144 im Vergleich zu Studienbeginn betrug bei den Patienten, die FTC + TAF erhielten, 0,2 (-0,3, 0,7) und bei den Patienten, die FTC + TDF erhielten, 0,1 (-0,4, 0,6) (p = 0,006 für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen).

Die Umstellung von einem TDF-basierten Behandlungsregime auf Odefsey kann zu leichten Erhöhungen der Lipidparameter führen. In einer Studie mit virologisch supprimierten Patienten, die von FTC/RPV/TDF auf Odefsey umgestellt wurden (Studie GS-US-366-1216), wurden im Vergleich zur Baseline im Odefsey-Arm Erhöhungen der Nüchternwerte von Gesamtcholesterin, direkt gemessenem LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceriden beobachtet; in beiden Behandlungsarmen wurden in Woche 96 keine klinisch bedeutsamen Veränderungen im Vergleich zur Baseline in den medianen Nüchternwerten für das Verhältnis Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin beobachtet. In einer Studie mit virologisch supprimierten Patienten, die von EFV/FTC/TDF auf Odefsey umgestellt wurden (Studie GS-US-366-1160), wurde im Odefsey-Arm im Vergleich zur Baseline ein Absinken der Nüchternwerte von Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin beobachtet; in beiden Behandlungsarmen wurden in Woche 96 keine klinisch bedeutsamen Veränderungen im Vergleich zur Baseline in den medianen Nüchternwerten für das Verhältnis Gesamtcholesterin zu HDL-Choles-

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

¹ Diese Nebenwirkungen traten in klinischen Studien mit Rilpivirin auf.

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

³ Diese Nebenwirkungen traten in klinischen Studien mit Emtricitabin + Tenofovirafenamid-haltigen Arzneimitteln auf.

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

⁵ Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung für Emtricitabin-haltige Arzneimittel gemeldet.

⁶ Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung für Tenofovirafenamid-haltige Arzneimittel gemeldet.

terin, direkt gemessenes LDL-Cholesterin oder Triglyceride beobachtet.

Cortisol

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Metabolische Parameter

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

Osteonekrose

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten

Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Schwerwiegende Hautreaktionen

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Emtricitabin + Tenofovirafenamid wurde über 48 Wochen in einer offenen klinischen Studie (GS-US-292-0106) untersucht, in der 50 nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren Emtricitabin + Tenofovirafenamid in Kombination mit Elvitegravir + Cobicistat als Fixkombinations-



Odefsey® 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten

tablette erhielten. In dieser Studie war das Sicherheitsprofil bei jugendlichen Patienten vergleichbar mit dem von Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1).

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

Sonstige besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Sicherheit von Emtricitabin + Tenofoviralfenamid wurde über 144 Wochen in einer offenen klinischen Studie (GS-US-292-0112) untersucht, in der 248 HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (nach der Cockcroft-Gault-Methode geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR_{CG}]: 30–69 ml/min), die entweder nicht vorbehandelt (n = 6) oder virologisch supprimiert (n = 242) waren, Emtricitabin + Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir + Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten. Das Sicherheitsprofil bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung war vergleichbar mit dem von Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5.1).

Die Sicherheit von Emtricitabin + Tenofoviralfenamid wurde in einer einarmigen, offenen klinischen Studie (GS-US-292-1825), in der 55 virologisch supprimierte HIV-1-infizierte Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR_{CG} < 15 ml/min) bei chronischer Hämodialyse Emtricitabin + Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir + Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten, über einen Zeitraum von 48 Wochen untersucht. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei chronischer Hämodialyse, die Emtricitabin + Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir + Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten, identifiziert (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit einer HIV- und HBV-Koinfektion

Die Sicherheit von Emtricitabin + Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [E/C/F/TAF]) wurde bei 72 Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion, die wegen ihrer HIV-Infektion behandelt wurden, in einer offenen klinischen Studie (GS-US-292-1249) über 48 Wochen untersucht, in der die Patienten von einem anderen antiretroviralen Behandlungsregime (welches bei 69 von 72 Patienten TDF enthielt) auf E/C/F/TAF umgestellt wurden.

Auf der Grundlage dieser begrenzten Daten war das Sicherheitsprofil von Emtricitabin + Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette bei Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion vergleichbar mit dem von Patienten mit alleiniger HIV-1-Infektion.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

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

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Odefsey. Bis zu 30 % der Emtricitabin-Dosis kann durch Hämodialyse eliminiert werden. Tenofovir wird mit einem Extraktionskoeffizienten von rund 54 % wirksam durch Hämodialyse eliminiert. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofovir auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden können. Da Rilpivirin in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Dialyse erheblich eliminiert wird. Das weitere Vorgehen sollte sich nach den klinischen Erfordernissen oder nach den Empfehlungen einer der nationalen Informationszentralen für Vergiftungsfälle richten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Bei Emtricitabin handelt es sich um einen nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) und ein Analogon von 2'-Desoxytydin. Emtricitabin wird durch zelluläre

Enzyme zu Emtricitabin-Triphosphat phosphoryliert. Emtricitabintriphosphat hemmt kompetitiv die HIV-1-Reverse-Transkriptase (RT), was zu einem Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Kettenabbruch führt. Emtricitabin zeigt Wirkung gegen HIV-1, HIV-2 sowie HBV.

Rilpivirin ist ein Diarilpyrimidin-NNRTI von HIV-1. Die Wirkung von Rilpivirin wird durch eine nicht-kompetitive Hemmung von HIV-1-Reverse-Transkriptase vermittelt. Rilpivirin hemmt nicht die menschlichen zellulären DNA-Polymerasen α , β und die mitochondriale DNA-Polymerase γ .

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

Antivirale Aktivität *in vitro*

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

Die antivirale Aktivität von Emtricitabin gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, an der MAGI-CCR5-Zelllinie und an PBMC beurteilt. Die Werte der mittleren effektiven Konzentration (EC₅₀) für Emtricitabin lagen im Bereich von 0,0013 bis 0,64 μ M. In Zellkulturen zeigte Emtricitabin antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F und G (EC₅₀-Werte im Bereich von 0,007 bis 0,075 μ M) und Aktivität gegen HIV-2 (EC₅₀-Werte im Bereich von 0,007 bis 1,5 μ M).

Rilpivirin erwies sich als wirksam gegen Laborstämme vom HIV-1-Wildtyp bei akut infizierten T-Zell-Linien mit einem medianen EC₅₀-Wert für HIV-1/IIIB von 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirin zeigte eine antivirale Aktivität gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, F, G, H) mit EC₅₀-Werten im Bereich von 0,07 bis 1,01 nM (0,03 bis 0,37 ng/ml) und Gruppe O mit EC₅₀-Werten im Bereich von 2,88 bis 8,45 nM (1,06 bis 3,10 ng/ml) sowie eine eingeschränkte *In-vitro*-Aktivität gegen HIV-2 mit EC₅₀-Werten im Bereich von 2.510 bis 10.830 nM (920 bis 3.970 ng/ml).

Die antivirale Aktivität von Tenofoviralfenamid gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 Subtyp B wurde an lymphoblastoiden Zelllinien, PBMC, primären Monozyten/Makrophagen und CD4-T-Lymphozyten beurteilt. Die EC₅₀-Werte

für Tenofoviralafenamid lagen im Bereich von 2,0 bis 14,7 nM. In Zellkulturen zeigte Tenofoviralafenamid antivirale Aktivität gegen alle HIV-1-Gruppen (M, N, O) einschließlich der Subtypen A, B, C, D, E, F und G (EC₅₀-Werte im Bereich von 0,10 bis 12,0 nM) sowie Aktivität gegen HIV-2 (EC₅₀-Werte im Bereich von 0,91 bis 2,63 nM).

Resistenz

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

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

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

In vitro

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

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

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

Bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten

In der gepoolten 144-Wochen-Analyse bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten in den Phase 3-Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111, die Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (E/C/F/TAF) erhielten, entwickelte sich bei 12 von 866 (1,4 %) der mit E/C/F/TAF behandelten Patienten eine oder mehrere Primärresistenz-assoziierte Mutation(en) der HIV-1-Isolate. Zu diesen 12 HIV-1-Isolaten gehörten folgende Mutationen: M184V/I (n = 11) und K65R/N (n = 2) in der RT und T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) und N155H (n = 2) in der Integrase.

In der gepoolten 96-Wochen-Analyse für Patienten, die Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (FTC/TDF) + Rilpivirinhydrochlorid in den klinischen Phase-3-Studien

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

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

Bei virologisch supprimierten Patienten

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

Bis Woche 96 wurden bei den Patienten, die von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxilfumarat (FTC/RPV/TDF) oder von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (EFV/FTC/TDF) (Studien GS-US-366-1216 und GS-US-366-1160; n = 754) auf Odefsey umgestellt wurden, keine therapiebedingten Resistenz-assoziierten Mutationen festgestellt.

Bei Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion

In einer klinischen Studie mit virologisch supprimierten HIV-Patienten mit einer chronischen Hepatitis-B-Koinfektion, die über 48 Wochen E/C/F/TAF erhielten (GS-US-292-1249, n = 72), waren 2 Patienten für die Resistenzanalyse geeignet. Bei diesen 2 Patienten wurden keine Aminosäure-Substitutionen bei HIV-1 oder HBV gefunden, die mit einer Resistenz gegen einen der Bestandteile von E/C/F/TAF assoziiert waren.

Kreuzresistenz

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

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

über Rilpivirin, jedoch führte die Kombination von K103N und L100I zu einer 7-fach reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin. In einer anderen Studie führte die Y188L-Substitution zu einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin, und zwar um das 9-Fache für klinische Isolate und um das 6-Fache für zielspezifische Mutationsvarianten.

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

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

Klinische Daten

Die klinische Wirksamkeit von Odefsey wurde in Studien mit Emtricitabin + Tenofoviralafenamid, angewendet zusammen mit Elvitegravir + Cobicistat als E/C/F/TAF-Fixkombinationstablette, in Studien mit Rilpivirin, angewendet mit FTC/TDF als Einzelwirkstoffe oder als FTC/RPV/TDF-Fixkombinationstablette, und in Studien mit Odefsey gezeigt.

Emtricitabin + Tenofoviralafenamid-enthaltende Behandlungsregime Nicht vorbehandelte und virologisch suppressierte HIV-1-infizierte erwachsene Patienten

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

Das mittlere Alter betrug 36 Jahre (Spanne: 18–76), 85 % waren männlich, 57 % waren Weiße, 25 % waren Farbige und 10 % waren asiatischer Herkunft. Der mittlere HIV-1-RNA-Wert im Plasma zu Studienbeginn betrug 4,5 log₁₀ Kopien/ml (Spanne: 1,3–7,0), 23 % der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von > 100.000 Kopien/ml. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 427 Zellen/mm³ (Spanne: 0–1.360), 13 % hatten eine CD4-Zellzahl von < 200 Zellen/mm³.

In den Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 zeigte E/C/F/TAF hinsichtlich des Erreichens von HIV-1-RNA-Werten von < 50 Kopien/ml in Woche 144 statistische Überlegenheit gegenüber E/C/F/TDF. Der Unterschied betrug 4,2 % (95 % KI: 0,6 % bis 7,8 %). Die gepoolten Behandlungsergebnisse nach 48 und 144 Wochen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

In der Studie GS-US-292-0109 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieumstellung von entweder EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus Atazanavir (geboostert entweder mit Cobicistat oder Ritonavir) oder



Odefsey® 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten

E/C/F/TDF auf eine E/C/F/TAF-Fixkombinationstablette in einer randomisierten, offenen Studie bei virologisch supprimierten (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht (n = 959, die auf E/C/F/TAF umgestellt wurden, n = 477, die auf dem Behandlungsregime zu Studienbeginn blieben [SBR, Stayed on Baseline Regimen]). Das mittlere Alter der Patienten betrug 41 Jahre (Spanne: 21–77), 89% waren männlich, 67% waren Weiße und 19% waren Farbige. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 697 Zellen/mm³ (Spanne: 79–1.951).

In der Studie GS-US-292-0109 war die Umstellung von einem Tenofovir-disoproxilfumarat-basierten Behandlungsregime auf E/C/F/TAF dem Verbleib in dem Behandlungsregime zu Studienbeginn in Bezug auf die Aufrechterhaltung eines HIV-1-RNA-Werts

< 50 Kopien/ml überlegen. Die gepoolten Behandlungsergebnisse nach 48 Wochen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

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

In Woche 48 betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellen gegenüber dem Studienbeginn 230 Zellen/mm³ bei den mit E/C/F/TAF behandelten Patienten und 211 Zellen/mm³ bei den mit E/C/F/TDF behandelten Patienten (p = 0,024) und in Woche 144 326 Zellen/mm³ bei den mit E/C/F/TAF behandelten Patienten und 305 Zellen/mm³ bei den mit E/C/F/TDF behandelten Patienten (p = 0,06).

Rilpivirin-enthaltende Behandlungsregime

Nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte erwachsene Patienten

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

In den gepoolten Analysen von TMC278-C209 und TMC278-C215 waren die demografischen Merkmale und Ausgangswerte zwischen dem Rilpivirin- und dem Efavirenz (EFV)-Arm bei den 1.096 Patienten, die eine Basistherapie (BR, background regimen) mit FTC/TDF erhielten, ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 36 Jahre, 78% waren männlich, 62% Weiße und 24% Farbige/Afroamerikaner. Der

Tabelle 3: Virologische Ergebnisse der Studien GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 in Woche 48 und Woche 144^a und GS-US-292-0109 in Woche 48^a

| | Nicht vorbehandelte Erwachsene in den Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 ^b | | | | Virologisch suppressierte Erwachsene in der Studie GS-US-292-0109 | |
|--|--|---------------------|----------------------------------|---------------------|---|--|
| | Woche 48 | | Woche 144 | | Woche 48 | |
| | E/C/F/TAF (n = 866) | E/C/F/TDF (n = 867) | E/C/F/TAF (n = 866) | E/C/F/TDF (n = 867) | E/C/F/TAF (n = 959) | Behandlungsregime zu Studienbeginn (n = 477) |
| HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml | 92 % | 90 % | 84 % | 80 % | 97 % | 93 % |
| Unterschied zwischen Behandlungsgruppen | 2,0 % (95 %-KI: -0,7 % bis 4,7 %) | | 4,2 % (95 %-KI: 0,6 % bis 7,8 %) | | 4,1 % (95 %-KI: 1,6 % bis 6,7 %, p < 0,001 ^c) | |
| HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml^d | 4 % | 4 % | 5 % | 4 % | 1 % | 1 % |
| Keine virologischen Daten im Woche-48- oder Woche-144-Fenster | 4 % | 6 % | 11 % | 16 % | 2 % | 6 % |
| Studienmedikation wegen UE oder Tod abgesetzt ^e | 1 % | 2 % | 1 % | 3 % | 1 % | 1 % |
| Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml ^f | 2 % | 4 % | 9 % | 11 % | 1 % | 4 % |
| Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation | 1 % | < 1 % | 1 % | 1 % | 0 % | < 1 % |
| HIV-1-RNA < 20 Kopien/ml | 84 % | 84 % | 81 % | 76 % | | |
| Unterschied zwischen Behandlungsgruppen | 0,4 % (95 %-KI: -3,0 % bis 3,8 %) | | 5,4 % (95 %-KI: 1,5 % bis 9,2 %) | | | |
| Anteil (%) der Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nach vorherigem Therapie-regime^d | | | | | | |
| EFV/FTC/TDF | | | | | 96 % | 90 % |
| FTC/TDF plus geboostertes Atazanavir | | | | | 97 % | 92 % |
| E/C/F/TDF | | | | | 98 % | 97 % |

^a Das Woche-48-Zeitfenster reicht von Tag 294 bis Tag 377 (einschließlich); das Woche-144-Zeitfenster reicht von Tag 966 bis Tag 1.049 (einschließlich).

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

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

^d Umfasst Patienten, die im Woche-48- oder Woche-144-Zeitfenster ≥ 50 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen (UE), Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.

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

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

mediane Plasma-HIV-1-RNA-Wert lag bei 5,0 log₁₀ Kopien/ml und die mediane Anzahl der CD4-Zellen bei 255 Zellen/mm³.

Tabelle 4 zeigt das Gesamtansprechen und die Subgruppenanalyse des virologischen Ansprechens (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) in Woche 48 und in Woche 96 sowie das virologische Versagen nach Ausgangsviruslast (gepoolte Daten der beiden Phase 3-Studien TMC278-C209 und TMC278-C215, für Patienten, die die FTC/TDF-Basistherapie erhielten).

FTC/TDF + Rilpivirinhydrochlorid war im Hinblick auf das Erreichen von HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml gegenüber FTC/TDF + Efavirenz nicht unterlegen.

Odefsey-Behandlungsregime Virologisch supprimierte HIV-1-infizierte erwachsene Patienten

In der Studie GS-US-366-1216 wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit der Umstellung von FTC/RPV/TDF auf Odefsey in einer randomisierten, doppelblinden Studie mit virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 45 Jahren (Spanne: 23–72), 90 % waren männlich, 75 % waren Weiße und 19 % waren Farbige. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 709 Zellen/mm³ (Spanne: 104–2.527).

In der Studie GS-US-366-1160 wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit der Umstellung von EFV/FTC/TDF auf Odefsey in einer randomisierten, doppelblinden Studie

mit virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 48 Jahren (Spanne: 19–76), 87 % waren männlich, 67 % waren Weiße und 27 % waren Farbige. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 700 Zellen/mm³ (Spanne: 140–1.862).

Die Behandlungsergebnisse der Studien GS-US-366-1216 und GS-US-366-1160 werden in Tabelle 5 dargestellt.

In Woche 96 war die Umstellung auf Odefsey in Bezug auf die Aufrechterhaltung eines HIV-1-RNA-Werts < 50 Kopien/ml im Vergleich zu Patienten, die in den jeweiligen Studien bei FTC/RPV/TDF oder EFV/FTC/TDF blieben, nicht unterlegen.

In der Studie GS-US-366-1216 betrug die mittlere Veränderung in der CD4-Zellzahl im Vergleich zur Baseline in Woche 96 bei den Patienten, die auf Odefsey umgestellt wurden, 12 Zellen/mm³ und 16 Zellen/mm³ bei den Patienten, die weiterhin FTC/RPV/TDF erhielten. In der Studie GS-US-366-1160 betrug die mittlere Veränderung in der CD4-Zellzahl im Vergleich zur Baseline in Woche 96 bei den Patienten, die auf Odefsey umgestellt wurden, 12 Zellen/mm³ und 6 Zellen/mm³ bei den Patienten, die weiterhin EFV/FTC/TDF erhielten.

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

In der Studie GS-US-292-0112 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der E/C/F/TAF-

Fixkombinationstablette in einer offenen klinischen Studie mit 242 HIV-1-infizierten, virologisch supprimierten Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (eGFR_{CG}: 30–69 ml/min) untersucht.

Das mittlere Alter betrug 58 Jahre (Spanne: 24–82), wobei 63 Patienten (26 %) 65 Jahre oder älter waren. Neunundsiebzig Prozent waren männlich, 63 % waren Weiße, 18 % waren Farbige, 14 % waren asiatischer Herkunft. Fünfunddreißig Prozent der Patienten waren in einer Behandlung, die kein Tenofoviridisoproxilfumarat enthielt. Die mediane eGFR_{CG} zu Studienbeginn betrug 56 ml/min, und 33 % der Patienten hatten eine eGFR_{CG} zwischen 30 und 49 ml/min. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 664 Zellen/mm³ (Spanne: 126–1.813).

144 Wochen nach der Umstellung auf die E/C/F/TAF-Fixkombinationstablette hatten 83,1 % (197/237 Patienten) weiterhin einen HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml.

In der Studie GS-US-292-1825 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von E/C/F/TAF in einer einarmigen, offenen klinischen Studie mit 55 HIV-1-infizierten Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (eGFR_{CG} < 15 ml/min), die für mindestens 6 Monate eine chronische Hämodialyse erhielten, bevor sie auf die E/C/F/TAF-Fixkombinationstablette umgestellt wurden, untersucht. Die Patienten waren vor der Umstellung für min-

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

| | RPV + FTC/TDF (n = 550) | EFV + FTC/TDF (n = 546) | RPV + FTC/TDF (n = 550) | EFV + FTC/TDF (n = 546) |
|--|----------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| | Woche 48 | | Woche 96 | |
| Gesamtansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml (TLOVR ^a)) ^b | 83,5 % (459/550) | 82,4 % (450/546) | 76,9 % (423/550) | 77,3 % (422/546) |
| Viruslast zu Studienbeginn (Kopien/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) |
| Kein Ansprechen | | | | |
| Virologisches Versagen (alle Patienten) | 9,5 % (52/550) | 4,2 % (23/546) | 11,5 % (63/550) ^c | 5,1 % (28/546) ^d |
| Viruslast zu Studienbeginn (Kopien/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) |
| Tod | 0 | 0,2 % (1/546) | 0 | 0,7 % (4/546) |
| Abbruch wegen unerwünschten Ereignisses (UE) | 2,2 % (12/550) | 7,1 % (39/546) | 3,6 % (20/550) | 8,1 % (44/546) |
| Abbruch aus anderem Grund als UE ^e | 4,9 % (27/550) | 6,0 % (33/546) | 8 % (44/550) | 8,8 % (48/546) |

EFV = Efavirenz; RPV = Rilpivirin

^a ITT TLOVR = Intention-To-Treat, Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens.

^b Die Differenz der Ansprechrate in Woche 48 beträgt 1 % (95 %-Konfidenzintervall –3 % bis 6 %) unter Verwendung der Normalannäherung.

^c Es gab 17 neue Fälle virologischen Versagens zwischen der Primäranalyse in Woche 48 und Woche 96 (6 Patienten mit einer Ausgangsviruslast von ≤ 100.000 Kopien/ml und 11 Patienten mit einer Ausgangsviruslast von > 100.000 Kopien/ml). Es gab außerdem Umklassifizierungen in der Woche-48-Primäranalyse, die häufigste war eine Umklassifizierung von virologischem Versagen zu Abbruch aus anderen Gründen als UE.

^d Es gab 10 neue Fälle virologischen Versagens zwischen der Primäranalyse in Woche 48 und Woche 96 (3 Patienten mit einer Ausgangsviruslast von ≤ 100.000 Kopien/ml und 7 Patienten mit einer Ausgangsviruslast von > 100.000 Kopien/ml). Es gab außerdem Umklassifizierungen in der Woche-48-Primäranalyse, die häufigste war eine Umklassifizierung von virologischem Versagen zu Abbruch aus anderen Gründen als UE.

^e z. B. für Nachbeobachtung nicht verfügbar, mangelnde Adhärenz, Widerruf der Einwilligung.



Odefsey® 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten

Tabelle 5: Virologische Ergebnisse der Studien GS-US-366-1216 und GS-US-366-1160 in Woche 48^a und Woche 96^b

| | GS-US-366-1216 | | | | GS-US-366-1160 | | | |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| | Woche 48 | | Woche 96 | | Woche 48 | | Woche 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 Kopien/ml | 94 % | 94 % | 89 % | 88 % | 90 % | 92 % | 85 % | 85 % |
| Unterschied zwischen Behandlungsgruppen | -0,3 % (95 % KI: -4,2 % bis 3,7 %) | | 0,7 % (95 % KI: -4,3 % bis 5,8 %) | | -2,0 % (95 % KI: -5,9 % bis 1,8 %) | | 0 % (95 % KI: -4,8 % bis 4,8 %) | |
| HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml^d | 1 % | 0 % | 1 % | 1 % | 1 % | 1 % | 1 % | 1 % |
| Keine virologischen Daten im Woche-48-Fenster oder Woche-96-Fenster | 6 % | 6 % | 10 % | 11 % | 9 % | 7 % | 14 % | 14 % |
| Studienmedikation wegen UE oder Tod abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml | 2 % | 1 % | 2 % | 3 % | 3 % | 1 % | 4 % | 3 % |
| Studienmedikation aus anderen Gründen abge- setzt und letzter verfüg- barer HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml ^e | 4 % | 4 % | 8 % | 8 % | 5 % | 5 % | 10 % | 11 % |
| Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation | < 1 % | 1 % | 1 % | 0 | 1 % | 1 % | < 1 % | 0 |

ODE = Odefsey

^a Das Woche-48-Fenster reicht von Tag 295 bis 378 (einschließlich).

^b Das Woche-96-Fenster reicht von Tag 631 bis 714 (einschließlich).

^c Ein Patient, der vor dem Screening nicht FTC/RPV/TDF erhalten hatte, wurde von der Auswertung ausgeschlossen.

^d Umfasst Patienten, die im Woche-48-Fenster oder im Woche-96-Fenster ≥ 50 Kopien/ml hatten; Patienten, die aufgrund fehlender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig abbrechen; Patienten, die aus anderen Gründen als fehlender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig abbrechen und zum Zeitpunkt des Abbruchs eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml hatten.

^e Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als einem unerwünschten Ereignis (UE), Tod oder fehlender oder nachlassender Wirksamkeit abbrechen; z. B. Widerruf der Einwilligung, zur Nachbeobachtung nicht zur Verfügung standen usw.

destens 6 Monate virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml).

Das mittlere Alter betrug 48 Jahre (Spanne: 23–64). 76 % waren männlich, 82 % waren Farbige und 18 % waren Weiße. 15 % der Patienten waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 545 Zellen/mm³ (Spanne: 205–1.473). 48 Wochen nach der Umstellung auf E/C/F/TAF konnten 81,8 % (45/55 Patienten) eine HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml aufrechterhalten. Bei den Patienten, deren Behandlung umgestellt wurde, waren keine klinisch signifikanten Veränderungen der Lipid-Laborwerte im Nüchternzustand zu beobachten.

Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion

In der offenen Studie GS-US-292-1249 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von E/C/F/TAF bei erwachsenen Patienten mit HIV-1- und chronischer Hepatitis-B-Koinfektion untersucht. 69 der 72 Patienten erhielten zuvor eine TDF-haltige antiretrovirale Therapie. Zu Beginn der Behandlung mit E/C/F/TAF waren die 72 Patienten für mindestens 6 Monate HIV-supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml), mit oder ohne Suppression der HBV-DNA bei kompensierter Leberfunktion. Das mittlere Alter betrug 50 Jahre (Spanne: 28–67), 92 %

der Patienten waren männlich, 69 % weiß, 18 % farbig und 10 % asiatischer Abstammung. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 636 Zellen/mm³ (Spanne: 263–1.498). Zu Studienbeginn waren 86 % der Patienten (62/72) HBV-supprimiert (HBV-DNA < 29 I.E./ml) und 42 % (30/72) waren HBeAg-positiv.

Von den Patienten, die zu Studienbeginn HBeAg-positiv waren, erreichte 1/30 (3,3 %) in Woche 48 eine Serokonversion zu Anti-HBe. Von den Patienten, die zu Studienbeginn HBsAg-positiv waren, erreichten 3/70 (4,3 %) in Woche 48 eine Serokonversion zu Anti-HBs.

In Woche 48 behielten 92 % der Patienten (66/72) nach der Umstellung auf E/C/F/TAF eine HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml. Die mittlere Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn in der CD4-Zellzahl in Woche 48 betrug -2 Zellen/mm³. 92 % (66/72 Patienten) hatten in der Missing = Failure-Analyse in Woche 48 eine HBV-DNA < 29 I.E./ml. Von den 62 Patienten, die zu Studienbeginn HBV-supprimiert waren, blieben 59 supprimiert und bei 3 Patienten waren keine Daten vorhanden. Von den 10 Patienten, die zu Studienbeginn nicht HBV-supprimiert waren (HBV-DNA ≥ 29 I.E./ml), wurden 7 supprimiert, 2 blieben messbar und bei 1 lagen keine Daten vor. Eine Normalisierung der Alanin-Aminotransferase (ALT) wurde

bei 40 % (4/10) der Patienten erreicht, bei denen der ALT-Wert zu Studienbeginn über der oberen Normgrenze (ULN) lag.

Zur Anwendung von E/C/F/TAF bei nicht vorbehandelten Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion liegen nur begrenzte klinische Daten vor.

Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung

In Studien mit nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten ging die Behandlung mit E/C/F/TAF im Vergleich zu E/C/F/TDF nach 144-wöchiger Behandlung mit einer geringeren Verminderung der Knochendichte, gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie[DXA]-Analyse, von Hüftknochen (mittlere Veränderung -0,8 % versus -3,4 %, p < 0,001) und Lendenwirbelsäule (mittlere Veränderung -0,9 % versus -3,0 %, p < 0,001), einher.

48 Wochen nach der Umstellung auf E/C/F/TAF wurden geringe Verbesserungen der Knochendichte im Vergleich zur Beibehaltung des Tenofovirdisoproxilfumarat-haltigen Behandlungsregimes beobachtet.

In Odefsey-Studien mit virologisch supprimierten erwachsenen Patienten wurden Erhöhungen der Knochendichte nach 96 Wochen nach der Umstellung auf Odefsey in Hüftknochen (mittlere Veränderung 1,6 %

bei Odefsey versus -0,6% bei FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,8% bei Odefsey versus -0,6% bei EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$) und Wirbelsäule (mittlere Veränderung 2,0% bei Odefsey versus -0,3% bei FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,7% bei Odefsey versus 0,1% bei EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$) festgestellt, verglichen mit minimalen Veränderungen bei Beibehaltung von FTC/RPV/TDF oder EFV/FTC/TDF.

Veränderungen der Werte der Nierenfunktion

In Studien mit nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten ging die Behandlung mit E/C/F/TAF im Vergleich zu E/C/F/TDF mit einer geringeren Auswirkung auf die renalen Sicherheitsparameter (gemessen nach 144-wöchiger Behandlung als eGFR_{CG} und Protein-Kreatinin-Quotient im Urin [UPCR] und nach 96-wöchiger Behandlung als Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin [UACR]) einher. Während der 144-wöchigen Behandlung setzte im Vergleich zu 12 Patienten, die E/C/F/TDF absetzten, kein Patient E/C/F/TAF aufgrund eines therapiebedingten renalen unerwünschten Ereignisses ab ($p < 0,001$). In Studien mit virologisch supprimierten erwachsenen Patienten kam es in der 96-wöchigen Behandlung zu geringfügigen Veränderungen oder Abnahmen der Albuminurie (UACR) bei Patienten, die Odefsey erhielten im Vergleich zu Anstiegen gegenüber Baseline bei Patienten, die weiterhin FTC/RPV/TDF oder EFV/FTC/TDF erhielten. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Emtricitabin + Tenofoviralfenamid-enthaltendes Behandlungsregime

In der Studie GS-US-292-0106 wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik der E/C/F/TAF-Fixkombinationstablette in einer offenen Studie mit 50 HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Jugendlichen untersucht. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 15 Jahren (Spanne: 12–17), 56% waren weiblich, 12% waren asiatischer Abstammung und 88% waren Farbige. Zu Studienbeginn lag der mediane HIV-1-RNA-Wert im Plasma bei $4,7 \log_{10}$ Kopien/ml, die mediane CD4-Zellzahl bei 456 Zellen/mm³ (Spanne: 95–1.110) und der mediane prozentuale Anteil von CD4-Zellen bei 23% (Spanne: 7–45). Insgesamt hatten 22% der Patienten zu Studienbeginn einen Plasma-HIV-1-RNA-Wert von > 100.000 Kopien/ml.

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

Rilpivirin-enthaltendes Behandlungsregime

Die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Rilpivirin einmal täglich 25 mg in Kombination mit einer durch den Prüfer ausgewählten Basistherapie mit zwei NRTI wurden in der Studie TMC278-C213 untersucht. Diese war eine einarmige, offene Phase 2-Studie mit antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizier-

ten pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 32 kg. Die Dauer der Exposition der Patienten betrug im Median 63,5 Wochen.

Sechszwanzig Patienten hatten ein mittleres Alter von 14,5 Jahren. 55,6% waren weiblich, 88,9% waren Farbige und 11,1% waren asiatischer Herkunft. Der mediane Ausgangswert für die HIV-1-RNA betrug $4,8 \log_{10}$ Kopien/ml und der mediane Ausgangswert der CD4-Zellzahl betrug 414 Zellen/mm³. Der Anteil von Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml lag in Woche 48 (TLOVR) bei 72,2% (26/36). Die NRTI-Kombination, die am häufigsten zusammen mit Rilpivirin angewendet wurde, war FTC/TDF (24 Probanden [66,7%]).

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

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

Schwangerschaft

Rilpivirin (einer der Wirkstoffe von Odefsey) wurde in Kombination mit einem Hintergrundregime in der Studie TMC114HIV3015 bei 19 schwangeren Frauen im zweiten und dritten Trimester sowie nach der Entbindung untersucht. Die pharmakokinetischen Daten zeigen, dass die Gesamtexposition (AUC) gegenüber Rilpivirin als Komponente eines antiretroviralen Regimes während der Schwangerschaft etwa 30% geringer war als nach der Entbindung (6–12 Wochen). Das virologische Ansprechen blieb während der Studie im Allgemeinen erhalten. Von den 12 Patientinnen, die die Studie abschlossen, waren 10 Patientinnen am Studienende supprimiert. Bei den übrigen 2 Patientinnen war ein Anstieg der Viruslast lediglich nach der Entbindung feststellbar, bei mindestens 1 Patientin vermutlich aufgrund nicht optimaler Therapietreue. Bei keinem der 10 Kinder, die von Frauen geboren wurden, welche die Studie abschlossen und für die der HIV-Status verfügbar war, kam es zur Virusübertragung. Rilpivirin wurde in der Schwangerschaft und nach der Entbindung gut vertragen. Es gab im Vergleich zu dem bekannten Sicherheitsprofil von Rilpivirin bei HIV-1-infizierten Erwachsenen keine neuen sicherheitsrelevanten Befunde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Odefsey: Die Emtricitabin- und Tenofoviralfenamid-Expositionen waren beim Vergleich einer Odefsey 200/25/25 mg Filmtablette mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Teno-

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

Emtricitabin wird nach oraler Anwendung rasch und umfangreich resorbiert. Die Spitzen-Plasmaspiegel werden 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme gemessen. Nach mehrfacher oraler Anwendung von Emtricitabin bei 20 HIV-1-infizierten Patienten betrug die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (Mittelwert \pm SD) über ein 24-stündiges Dosierungsintervall (AUC) $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. Die mittlere Tal-Plasmakonzentration im Steady-State 24 Stunden nach der Einnahme war gleich oder größer als der mittlere *In-vitro*-IC₉₀-Wert der Aktivität gegen HIV-1. Die absolute Bioverfügbarkeit von Emtricitabin in 200-mg-Hartkapseln wurde auf 93% geschätzt. Die systemische Exposition gegenüber Emtricitabin war unbeeinflusst, wenn Emtricitabin zum Essen eingenommen wurde.

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

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

Es wird empfohlen, dass Odefsey zum Essen eingenommen wird.

Verteilung

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

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

Die Bindung von Tenofovir an humane Plasmaproteine beträgt *in vitro* $< 0,7\%$ und ist im Bereich von 0,01–25 $\mu\text{g/ml}$ unabhängig von der Konzentration. *Ex vivo* betrug die Bindung von Tenofoviralfenamid an humane Plasmaproteine in Proben, die in klinischen Studien gesammelt wurden, rund 80%.

Biotransformation

Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren (rund 9% der Dosis) sowie die Konjugation mit Glucuronsäure zum 2'-O-Glucuronid (rund 4% der Dosis). *In vitro* hemmte Emtricitabin den



Odefsey® 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten

von den wichtigsten humanen CYP-Isoformen vermittelten Wirkstoffmetabolismus bei der Wirkstoffbiotransformation nicht. Emtricitabin hemmt auch Uridin-5'-Diphosphoglucuronyltransferase (UGT) nicht, das für die Glukoronidierung verantwortliche Enzym.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Rilpivirinhydrochlorid hauptsächlich durch das CYP3A-System oxidativ metabolisiert wird. Die Metabolisierung ist ein wichtiger Eliminationsweg für Tenofoviralfenamid beim Menschen und macht > 80% einer oralen Dosis aus. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Tenofoviralfenamid durch Cathepsin A in PBMC (darunter Lymphozyten und andere HIV-Zielzellen) und Makrophagen sowie durch Carboxylesterase 1 in Hepatozyten zu Tenofovir (Hauptmetabolit) metabolisiert wird. *In vivo* wird Tenofoviralfenamid intrazellulär zu Tenofovir (Hauptmetabolit) hydrolysiert, welches zum aktiven Metaboliten Tenofoviridiphosphat phosphoryliert wird. In klinischen Studien am Menschen führte eine orale Dosis von 10 mg Tenofoviralfenamid in Kombination mit Emtricitabin, Cobicistat und Elvitegravir zu > 4-fach höheren Konzentrationen von Tenofoviridiphosphat in PBMC sowie zu > 90% geringeren Plasmakonzentrationen von Tenofovir verglichen mit einer oralen Dosis von 245 mg Tenofovir-disoproxil (als Fumarat) in Kombination mit Emtricitabin, Cobicistat und Elvitegravir.

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

Elimination

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

die Eliminations-Halbwertszeit bei ca. 10 Stunden.

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

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

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

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

Kinder und Jugendliche

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

Bei 24 pädiatrischen Patienten von 12 bis < 18 Jahren, die Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir + Cobicistat erhielten, waren die erreichten Emtricitabin- und Tenofoviralfenamid-Expositionen vergleichbar mit den Expositionen, die bei nicht vorbehandelten Erwachsenen erreicht wurden (Tabelle 6).

Nierenfunktionsstörung

Zwischen gesunden Probanden und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl \geq 15 ml/min und < 30 ml/min) wurden in einer Phase 1-Studie zu Tenofoviralfenamid keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid oder Tenofovir festgestellt. In einer separaten Phase 1-Studie mit Emtricitabin allein war die mittlere systemische Exposition gegenüber Emtricitabin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$) höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (11,8 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$). Die Sicherheit von Emtricitabin + Tenofoviralfenamid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl \geq 15 ml/min und < 30 ml/min) ist nicht erwiesen.

Die Emtricitabin- und Tenofovir-Expositionen bei 12 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) bei chronischer Hämodialyse, die in Studie GS-US-292-1825 Emtricitabin + Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir + Cobicistat als Fixkombinationstablette (E/C/F/TAF) erhielten, waren signifikant höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei chronischer Hämodialyse wurden im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid beobachtet. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei chronischer Hämodialyse, die Emtricitabin + Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir + Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten, identifiziert (siehe Abschnitt 4.8).

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl < 15 ml/min) vor, die keine chronische Hämodialyse erhalten. Die Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid bei diesen Patienten ist nicht erwiesen.

Die Pharmakokinetik von Rilpivirin wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Die Ausscheidung von Rilpivirin über die Nieren ist vernachlässigbar. Bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz können die Plasmakonzentrationen aufgrund

Tabelle 6: Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid bei antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen und Erwachsenen

| | Jugendliche | | | Erwachsene | | |
|--------------------------------|-----------------------------------|------------------|------------------|-----------------------------------|------------------|------------------|
| | Emtricitabin + Tenofoviralfenamid | | | Emtricitabin + Tenofoviralfenamid | | |
| | FTC ^a | TAF ^b | TFV ^b | FTC ^a | TAF ^c | TFV ^c |
| AUC _{tau} (ng · h/ml) | 14.424,4 (23,9) | 242,8 (57,8) | 275,8 (18,4) | 11.714,1 (16,6) | 206,4 (71,8) | 292,6 (27,4) |
| C _{max} (ng/ml) | 2.265,0 (22,5) | 121,7 (46,2) | 14,6 (20,0) | 2.056,3 (20,2) | 162,2 (51,1) | 15,2 (26,1) |
| C _{tau} (ng/ml) | 102,4 (38,9) ^b | n. z. | 10,0 (19,6) | 95,2 (46,7) | n. z. | 10,6 (28,5) |

FTC = Emtricitabin; TAF = Tenofoviralfenamid; TFV = Tenofovir, n. z. = nicht zutreffend
Angaben als Mittelwert (%VK)

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

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

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

der veränderten Resorption, Verteilung und/oder Metabolisierung des Wirkstoffes, die sich aus der Nierendysfunktion ergeben, erhöht sein. Da Rilpivirin größtenteils proteingebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse umfassend entfernt werden kann (siehe Abschnitt 4.9).

Leberfunktionsstörung

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

Rilpivirinhydrochlorid wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und eliminiert. In einer Studie, in der 8 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A) und 8 Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) mit jeweils 8 entsprechenden Kontrollen verglichen wurden, war die Exposition gegenüber Rilpivirin bei mehrfacher Gabe bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 47 % und bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung um 5 % erhöht. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei mittelgradiger Leberfunktionsstörung die pharmakologisch aktive, ungebundene Rilpivirin-Exposition signifikant erhöht ist. Rilpivirin wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Klinisch bedeutsame Veränderungen der Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid oder seines Metaboliten Tenofovir wurden bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung nicht beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind die Gesamt-Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid und Tenofovir niedriger als bei Probanden mit normaler Leberfunktion. Die unter Berücksichtigung der Proteinbindung korrigierten Plasmakonzentrationen von ungebundenem (freiem) Tenofoviralfenamid bei schwerer Leberfunktionsstörung und normaler Leberfunktion sind ähnlich.

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

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

Schwangerschaft und postpartaler Zeitraum

Nach der Einnahme von Rilpivirin 25 mg einmal täglich als Komponente eines antiretroviralen Regimes war die Rilpivirin-Gesamtexposition während der Schwangerschaft (im zweiten und dritten Trimester in ähnlicher Weise) geringer als nach der Entbindung. Die Abnahme der ungebundenen freien (d. h. aktiven) Fraktion der Rilpivirin-Exposition während der Schwangerschaft war im Vergleich mit dem postpartalen Zeitraum weniger ausgeprägt als für die Rilpivirin-Gesamtexposition.

Bei Frauen, die Rilpivirin 25 mg einmal täglich im zweiten Schwangerschaftsdrittel er-

hielten, lagen die mittleren intraindividuellen C_{max} -, AUC_{24h} - und C_{min} -Werte für Gesamtrilpivirin 21 %, 29 % bzw. 35 % niedriger als nach der Entbindung. Im dritten Schwangerschaftsdrittel lagen die Werte für C_{max} -, AUC_{24h} und C_{min} 20 %, 31 % bzw. 42 % niedriger als nach der Entbindung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

Tenofoviralfenamid zeigte in konventionellen Genotoxizitätstests keine mutagene oder klastogene Aktivität.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Juni 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
14. Januar 2021

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2023



GILEAD

Odefsey® 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH
Fraunhoferstraße 17
82152 Martinsried b. München
Telefon: (089) 89 98 90-0
Fax: (089) 89 98 90-90

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt