

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu tıbbi ürün ek izlemeye tabidir. Bu sayede yeni güvenlik bilgileri hemen tanımlanabilecektir. Sağlık uzmanlarından her türlü şüpheli advers reaksiyonu raporlamaları istenmektedir. Advers reaksiyonların raporlanması hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.8.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ODEFSEY® 200 mg/25 mg/25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her film kaplı tablet 200 mg emtrisitabin, 25 mg rilpivirine eşdeğer 27,50 mg rilpivirin hidroklorür ve 25 mg tenofovir alafenamide eşdeğer 28,04 mg tenofovir alafenamid fumarat içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz (monohidrat olarak): 1180,3 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Tabletin bir yüzünde "GSI", diğer yüzünde ise "255" sayısı damgası bulunan 15 mm x 7 mm boyutunda, gri renkte, kapsül şeklinde, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ODEFSEY, nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) sınıfı, tenofovir veya emtrisitabine dirençle ilişkili bilinen mutasyonları olmayan ve viral yükü ≤ 100.000 HIV-1 RNA kopya/mL olan, insan immün yetmezlik virüsü 1 (HIV-1) ile enfekte olmuş yetişkinlerin ve adolesanların (en az 35 kg ağırlığında olan 12 yaş ve üzeri) tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, HIV enfeksiyonunun yönetilmesi konusunda deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve en az 35 kg ağırlığında olan 12 yaş ve üzeri adolesanlar:

Günde bir kez gıdayla birlikte oral yoldan alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Hasta ODEFSEY dozunu unutmuşsa ve dozun normalde alındığı saatten sonraki 12 saat içindeyse ODEFSEY'i en kısa sürede gıdayla birlikte almalı ve normal dozlama planına devam etmelidir. Hastanın ODEFSEY dozunu unutmasından bu yana 12 saatten fazla zaman geçmişse hasta unutulmuş dozu almamalı ve normal dozlama planına devam etmelidir.

Hasta ODEFSEY'i aldıktan sonraki 4 saat içinde kusarsa gıdayla birlikte başka bir tablet alınmalıdır. Hasta ODEFSEY'i almasından 4 saatten daha uzun bir süre sonra kusarsa planlanan sonraki doza kadar başka bir doz ODEFSEY alması gerekmez.

Uygulama şekli

Oral kullanım içindir.

ODEFSEY günde bir kez gıdayla birlikte oral yoldan alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Tadı acı olduğundan, film kaplı tablet çiğnenmemeli, ezilmemeli veya bölünmemelidir.

Özel popülasyonlar için ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Tahmini kreatinin klirensi (CrCl) ≥ 30 mL/dak olan yetişkinlerde ya da adolesanlarda (en az 35 kg ağırlığında olan 12 yaş ve üzeri) ODEFSEY için doz ayarlaması gerekli değildir.

Tahmini CrCl değeri tedavi sırasında 30 mL/dak altına düşen hastalarda ODEFSEY kesilmelidir (bkz. bölüm 5.2).

Son evre böbrek hastalığı olan (tahmini $\text{CrCl} < 15$ mL/dak) ve hemodiyalize giren yetişkinlerde ODEFSEY için doz ayarlaması yapılması gerekli değildir; bununla birlikte, bu hastalarda ODEFSEY genel olarak kullanılmamalıdır ancak potansiyel faydaları potansiyel risklerden üstün olursa dikkatli bir şekilde kullanılabilir (bkz. Bölümler 4.4 ve 5.2).

Hemodiyaliz günlerinde, ODEFSEY hemodiyaliz tedavisinin tamamlanmasından sonra uygulanmalıdır.

ODEFSEY'nin güvenliliği tahmini kreatinin klirensi (CrCl) ≥ 15 mL/dak ve < 30 mL/dak veya $\text{CrCl} < 15$ mL/dak olan ve kronik hemodiyalize girmeyen hastalarda belirlenmediğinden, ODEFSEY bu popülasyonlarda kullanılmamalıdır (bakınız Bölüm 5.1 ve 5.2).

Son dönem böbrek yetmezliği olan 18 yaş altı çocuklarda doz önerileri yapmak için veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği

Hafif (Child Pugh Sınıf A) veya orta (Child Pugh Sınıf B) şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda ODEFSEY için doz ayarlaması yapılması gerekmez. ODEFSEY, orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. ODEFSEY, şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda araştırılmamıştır, bu nedenle ODEFSEY'nin şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon

12 yaşından küçük veya vücut ağırlığı < 35 kg çocuklarda ODEFSEY'nin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuda veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda ODEFSEY doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

ODEFSEY'nin terapötik etkisinde kayıpla sonuçlanabileceği için (sitokrom P450 [CYP]3A indükleyici veya gastrik pH'ın yükselmesi nedeniyle), ODEFSEY, rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar meydana getirebilecek aşağıdaki gibi tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5):

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin
- rifabutin, rifampisin, rifapentin
- omeprazol, esomeprazol, dekslansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- tek doz tedavisi dışında deksametazon (oral ve parenteral dozlar)
- sarı kantaron (*Hypericum perforatum*).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antiretroviral tedaviyle etkili viral baskılamanın cinsel yolla bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmış olmakla birlikte, artık bir risk göz ardı edilemez. Bulaşmayı önlemek için önlemler ulusal yönergelerle uygun olarak alınmalıdır.

Virolojik başarısızlık ve direnç gelişmesi

Önceki NNRTI başarısızlığı olan hastalarda kullanımını doğrulamaya yetecek kadar veri bulunmamaktadır. Direnç testi ve/veya geçmiş direnç verileri, ODEFSEY'nin kullanımı konusunda yol göstermelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Yetişkinlerde yapılan iki Faz 3 klinik çalışmadan (C209 [ECHO] ve C215 [THRIVE]) 96 haftaya kadar birleştirilmiş etkililik analizinde, > 100.000 HIV-1 RNA kopya/mL olan ve emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat+rilpivirin ile tedavi edilen hastalarda virolojik başarısızlık riski (rilpivirin ile % 17,6 ve efavirenz ile % 7,6) başlangıç viral yükü ≤ 100.000 HIV-1 RNA kopya/mL olan hastalara (rilpivirin ile % 5,9 ve efavirenz ile % 2,4) göre yüksek olmuştur. 48. hafta ve 96. haftada virolojik başarısızlık oranı emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat+rilpivirin ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla % 9,5 ve % 11,5, emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat + efavirenz kolunda ise % 4,2 ve % 5,1 olmuştur. Rilpivirin ile efavirenz kolları arasında 48. haftadan 96. haftaya yeni virolojik başarısızlıkların oranındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Başlangıç viral yükü > 100.000 HIV-1 RNA kopya/mL olan ve virolojik başarısızlık yaşayan hastalar NNRTI sınıfına karşı daha yüksek oranda tedaviyle ortaya çıkan direnç sergilemiştir. Efavirenz tedavisinde virolojik olarak başarılı olamayan hastalara göre rilpivirin tedavisinde virolojik olarak başarılı olamayan daha fazla sayıda hasta lamivudin/emtrisitabin ilişkili direnç geliştirmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

C213 çalışmasında adolesanlardaki bulgular (12 yaş ila 18 yaşından küçükler) genellikle bu verilerle uyumludur (ayrıntılar için bkz. Bölüm 5.1).

Optimum düzeyin altındaki uyum, direnç gelişimine ve tedavi seçeneklerinin yitirilmesine yol açabileceğinden, sadece antiretroviral tedaviye iyi uyum gösterme olasılığı yüksek kabul edilen adolesanlar rilpivirin ile tedavi edilmelidir.

Kardiyovasküler

Supraterapötik dozlarda (günde bir kez 75 mg ve günde bir kez 300 mg) rilpivirin, elektrokardiyogramın (EKG) QTc aralığında uzamayla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve

4.9). Günde bir kez 25 mg önerilen dozunda rilpivirin QTc üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiyle ilişkilendirilmemektedir. ODEFSEY, bilinen bir Torsade de Pointes riski bulunan tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında dikkatle kullanılmalıdır.

HIV ve hepatit B veya C virüsü koenfeksiyonu olan hastalar

Antiretroviral tedavi alan kronik hepatit B (HBV) veya C (HCV) hastaları, şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül hepatik advers reaksiyonlar açısından yüksek risk altındadır.

HIV-1 ve hepatit C virüsü (HCV) ile koenfekte hastalarda ODEFSEY'nin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Tenofovir alafenamid hepatit B virüsüne (HBV) karşı aktiftir. HIV ve HBV ile koenfekte hastalarda ODEFSEY tedavisinin kesilmesi, hepatitte şiddetli akut kötüleşmelerle ilişkilendirilebilir. ODEFSEY'yi bırakan, HIV ve HBV ile koenfekte hastalar, tedavinin durdurulmasından sonra en az birkaç ay hem klinik hem de laboratuvar takibi açısından yakından izlenmelidir.

Karaciğer hastalığı

Altta yatan önemli karaciğer bozuklukları bulunan hastalarda, ODEFSEY'nin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Kronik etkin hepatit dahil olmak üzere önceden var olan karaciğer disfonksiyonu bulunan hastaların, kombine antiretroviral tedavi (KART) sırasında, karaciğer fonksiyonu anormalliklerinin sıklığında artış görülmektedir ve bu durum, standart uygulamaya göre izlenmelidir. Bu hastalarda karaciğer hastalığında kötüleşme kanıtı varsa, tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Vücut ağırlığı ve metabolik parametreler

Antiretroviral tedavi sırasında vücut ağırlığında ve kan lipidleri ve kan şekeri düzeylerinde bir artış meydana gelebilir. Bu gibi değişiklikler kısmen hastalık kontrolü ve yaşam biçimine bağlı olabilir. Lipidler için, bazı durumlarda bir tedavi etkisine dair kanıt vardır ancak vücut ağırlığı artışını herhangi bir belirli tedaviyle ilişkilendiren güçlü bir kanıt yoktur. Kan lipidleri ve glikozun izlenmesinde belirlenmiş HIV tedavi kılavuzlarına başvurulmaktadır. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir.

In utero maruziyetin ardından mitokondriyal disfonksiyon

Nükleoz(t)id analoglar bir dereceye kadar mitokondriyal fonksiyonu etkileyebilir, bu etki en çok stavudin, didanozin ve zidovudin ile belirgindir. *In utero* ve/veya postnatal nükleozid analoglarına maruz kalan HIV negatif bebeklerde mitokondriyal disfonksiyon vakaları bildirilmiştir; bunlar büyük çoğunlukla zidovudin içeren rejimlerle tedaviyi ilgilendirmektedir. Rapor edilen başlıca advers reaksiyonlar hematolojik bozukluklar (anemi, nötropeni) ve metabolik bozukluklardır (hiperlaktatemi, hiperlipazemi). Bu olaylar genellikle geçici olmuştur. Seyrek olarak geç başlangıçlı bazı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülsiyon, anormal davranış) rapor edilmiştir. Bu tür nörolojik bozuklukların geçici mi yoksa kalıcı mı olduğu şu anda bilinmemektedir. Bu bulgular nükleoz(t)id analoglara *in utero* maruz kalan ve etiyojisi bilinmeyen şiddetli klinik bulgular, özellikle nörolojik bulguları olan çocuklarda dikkate alınmalıdır. Bu bulgular, HIV'in dikey geçişini önlemek için gebe kadınlarda mevcut ulusal antiretroviral tedavi kullanım önerilerini etkilemez.

Laktik asidoz

ODEFSEY'nin bir bileşeni olan emtrisitabin ve tenofovir'in başka bir ön ilacı olan tenofovir DF dahil olmak üzere nükleosit analogların tek başına ya da diğer antiretroviral ajanlarla

kombinasyon halinde kullanımıyla ölümcül vakalar da dahil, laktik asidoz ve steatozla birlikte şiddetli hepatomegali bildirilmiştir. Laktik asidoz veya belirgin hepatotoksisiteyi (belirgin transaminaz yükselmeleri olmadığında bile hepatomegali ve steatozu içerebilir) düşündüren klinik veya laboratuvar bulguları geliştiren bütün hastalarda ODEFSEY ile tedaviye ara verilmesi gerekir.

HIV-1 ve HBV ile Koenfekte Hastalarda Hepatit B'nin Şiddetli Akut Kötüleşmesi

HIV-1'li hastalar, antiretroviral tedavisi başlatılmadan önce veya başlatıldığında hepatit B virüsü (HBV) varlığı açısından test edilmelidir. HIV-1 ve HBV ile koenfekte hastalarda hepatit B'nin şiddetli akut kötüleşmesi vakaları raporlanmıştır ve emtrisitabin ve/veya tenofovir disoproksil fumarat içeren ilaçlar bırakılmıştır; ayrıca ODEFSEY'in bırakılması ile ortaya çıkabilir. ODEFSEY'yi bırakan, HIV-1 ve HBV ile koenfekte hastalar, ODEFSEY ile tedavinin durdurulmasından sonra en az birkaç ay hem klinik hem de laboratuvar takibi açısından yakından izlenmelidir. Özellikle ilerlemiş karaciğer hastalığı veya siroz bulunan hastalarda, hepatitin tedavi sonrası kötüleşmesi hepatik dekompanseasyona ve karaciğer dekompanseasyona yol açabileceğinden, uygunsa, anti-hepatit B tedavisinin başlanması gerekebilir.

İmmün Reaktivasyon Sendromu

Şiddetli immün yetersizliği olan HIV ile enfekte hastalarda kombine antiretroviral tedavi (KART) başlatıldığı sırada, asemptomatik veya kalıntı fırsatçı patojenlere karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir ve ciddi klinik durumlara veya semptomların şiddetlenmesine neden olabilir. Tipik olarak, bu tip reaksiyonlar, tedavinin (KART) başlatılmasından sonra ilk birkaç hafta veya ay içinde gözlenmiştir. Bunlarla ilgili örnekler arasında, sitomegalovirüs retinitisi, jeneralize ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi yer almaktadır. Tüm enflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır.

Ayrıca, immün reaktivasyon endikasyonunda otoimmün bozuklukların da (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) meydana geldiği rapor edilmiştir; bununla birlikte, raporlanan başlangıca kadar geçen süreler daha değişkendir ve bu olaylar tedavi başladıktan aylar sonra da meydana gelebilmektedir.

Fırsatçı enfeksiyonlar

ODEFSEY alan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar ve diğer HIV enfeksiyonu komplikasyonları gelişmeye devam edebilir; bu nedenle bu hastalar HIV ile ilgili hastalığı olan hastaların tedavisi konusunda deneyimli hekimler tarafından yakın klinik gözetim altında tutulmalıdır.

Osteonekroz

Etiyolojinin birden çok faktöre bağlı olduğu (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immünosupresyon, yüksek vücut kitle indeksi dahil) düşünülse de, osteonekroz olguları özellikle ilerlemiş HIV hastalığı ve/veya kombine antiretroviral tedaviye uzun süreli maruziyet bulunan hastalarda rapor edilmiştir. Hastalara eklemde sızı ve ağrı, eklemde sertlik veya hareket güçlüğü yaşamaları halinde tıbbi tavsiye almaları önerilmelidir.

Nefrotoksisite

Tenofovir alafenamid ile dozlama nedeniyle düşük düzeylerde tenofovire kronik maruziyet sonucu potansiyel nefrotoksisite riski göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 5.3).

ODEFSEY ile tedaviye başlanırken ya da başlamadan önce tüm hastalarda böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi ve klinik açıda gerekli görülürse, tüm hastalarda tedavi

süresince de izlenmesi önerilir. Böbrek fonksiyonunda belirgin azalma olan ya da proksimal renal tübülöpato kanıtı bulunan hastalarda ODEFSEY tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Son evre böbrek hastalığı olan ve kronik hemodiyalize giren hastalar

Son evre böbrek hastalığı olan (tahmini CrCl < 15 mL/dak) ve kronik hemodiyalize giren yetişkinlerde ODEFSEY genel olarak kullanılmamalıdır fakat potansiyel faydaları potansiyel risklerden üstün olursa dikkatli bir şekilde kullanılabilir (bkz. bölüm 4.2). Son evre böbrek hastalığı olan (tahmini CrCl < 15 mL/dak) ve kronik hemodiyalize giren HIV-1 ile enfekte yetişkinlerde elvitegravir + kobisistat ile kombinasyon halinde sabit dozlu kombinasyon tablet olarak emtrisitabin + tenofovir alafenamidin (E/C/F/TAF) araştırıldığı bir çalışmada 48 haftaya kadar etkililik korunmuş fakat emtrisitabin maruziyeti böbrek fonksiyonu normal olan hastalara göre önemli derecede yüksek olmuştur. Saptanmış bir güvenlik sorunu olmasa da yüksek emtrisitabin maruziyetinin sonuçları halen belirsizdir (bkz. bölümler 4.8 ve 5.2)

Gebelik

Gebelik sırasında günde bir kez rilpivirin 25 mg alındığında düşük rilpivirin maruziyetleri gözlenmiştir. Faz 3 çalışmalarında (C209 ve C215), gebelikte görülene benzer düşük rilpivirin maruziyeti, yüksek virolojik başarısızlık riskiyle ilişkilendirilmiştir, bu nedenle viral yük yakından izlenmelidir (bkz. Bölümler 4.6, 5.1 ve 5.2). Bunun yerine, başka bir antiretroviral rejime geçiş yapmak düşünülebilir.

Diğer tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması

Bazı tıbbi ürünler ODEFSEY ile birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

ODEFSEY diğer antiretroviral tıbbi ürünler ile birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

ODEFSEY, tenofovir alafenamid, lamivudin, tenofovir disoproksil veya adefovir dipivoksil içeren ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Yardımcı maddeler

ODEFSEY, laktoz (monohidrat olarak) içerir. Galaktoz intoleransı, toplam laktaz eksikliği veya glikoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir kalıtsal sorunları olan hastalar bu tıbbi ürünü almamalıdır.

4.5 Diğer ilaçlarla etkileşim ve diğer etkileşim türleri

ODEFSEY, HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi için tam dozaj olarak kullanılmak üzere endikedir ve diğer antiretroviral ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır. Bu nedenle, diğer antiretroviral ürünlerle ilaç-ilaç etkileşimlerine ilişkin bilgiler sunulmamıştır. Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Emtrisitabin

In vitro ve klinik farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmaları, diğer tıbbi ürünlerle birlikte emtrisitabini kapsayan CYP aracılı etkileşimler olma potansiyelinin düşük olduğunu göstermiştir. Aktif tübüler sekresyon ile elimine olan tıbbi ürünlerle emtrisitabinin birlikte uygulanması, emtrisitabin ve/veya birlikte uygulanan diğer tıbbi ürünün konsantrasyonlarını artırabilir. Böbrek fonksiyonunu azaltan tıbbi ürünler emtrisitabin konsantrasyonlarını artırabilir.

Rilpivirin

Rilpivirin primer olarak CYP3A tarafından metabolize edilir. Bu nedenle, CYP3A'yı indükleyen veya inhibe eden tıbbi ürünler rilpivirin klerensini etkileyebilir (bkz. Bölüm 5.2). Rilpivirin P-glikoproteini (P-gp) *in vitro* inhibe eder (%50 inhibitör konsantrasyon [IC₅₀] 9,2

mcgM'dir). Bir klinik çalışmada, rilpivirin digoksinin farmakokinetiğini anlamlı ölçüde etkilememiştir. Ayrıca, intestinal P-gp inhibisyonuna daha duyarlı olan tenofovir alafenamid ile yapılan bir klinik ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında, rilpivirin eşzamanlı uygulandığında tenofovir alafenamid maruziyetlerini etkilememiş ve böylece rilpivirinin *in vivo* P-gp inhibitörü olmadığını göstermiştir.

Rilpivirin, IC₅₀ < 2,7 nM olan bir *in vitro* taşıyıcı MATE-2K'nın inhibitörüdür. Bu bulgunun klinik etkileri şu anda bilinmemektedir.

Tenofovir alafenamid

Tenofovir alafenamid P-gp ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) tarafından taşınır. P-gp ve BCRP aktivitesini etkileyen tıbbi ürünler tenofovir alafenamid absorpsiyonunda değişimlere neden olabilir (bkz. Tablo 1). P-gp aktivitesini indükleyen tıbbi ürünlerin (örneğin; rifampisin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) tenofovir alafenamid absorpsiyonunu azaltması beklenmektedir; bu durum tenofovir alafenamidin plazma konsantrasyonunda düşüşe yol açarak ODEFSEY'nin terapötik etkisinin yitirilmesine ve direnç gelişmesine neden olabilir. ODEFSEY'nin BCRP aktivitesi ve P-gp'yi inhibe eden tıbbi ürünlerle (örn. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, siklosporin) birlikte uygulanmasının tenofovir alafenamidin absorpsiyonu ve plazma konsantrasyonunu artırması beklenmektedir. *In vitro* bir çalışmadan elde edilen verilere dayalı olarak, tenofovir alafenamid ile ksantin oksidaz inhibitörlerinin (örn. febüksostat) birlikte uygulamasının *in vivo* tenofovir sistemik maruziyeti artırması beklenmemektedir.

Tenofovir alafenamid *in vitro* CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2D6'nın inhibitörü değildir. Tenofovir alafenamid, *in vivo* CYP3A'nın inhibitörü veya indükleyicisi değildir. Tenofovir alafenamid organik anyon taşıyıcı polipeptid (OATP) 1B1 ve OATP1B3'ün *in vitro* bir substratıdır. Tenofovir alafenamidin vücutta dağılımı, OATP1B1 ve OATP1B3 aktivitesinden etkilenebilir.

Eşzamanlı kullanımı kontrendike olan ilaçlar:

ODEFSEY ile CYP3A'yı indükleyen tıbbi ürünlerin birlikte uygulanmasının rilpivirin plazma konsantrasyonlarını azalttığı gözlenmiştir; bu durum, potansiyel olarak ODEFSEY'e virolojik yanıt kaybına (bkz. Bölüm 4.3) ve rilpivirin ile NNRTI sınıfına olası dirence yol açabilir.

ODEFSEY ile proton pompası inhibitörlerinin birlikte uygulanmasının rilpivirin plazma konsantrasyonlarını azalttığı (gastrik pH'taki artış nedeniyle) gözlenmiştir; bu durum, potansiyel olarak ODEFSEY'e virolojik yanıt kaybına (bkz. Bölüm 4.3) ve rilpivirin ile NNRTI sınıfına olası dirence yol açabilir.

Eşzamanlı kullanımda dikkatli olunması önerilen ilaçlar:

CYP enzimi inhibitörleri:

ODEFSEY'nin, CYP3A enzimi aktivitesini inhibe eden tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmasının, rilpivirin plazma konsantrasyonlarını artırdığı gözlenmiştir.

QT aralığını uzatan tıbbi ürünler:

ODEFSEY, bilinen bir Torsade de Pointes riski bulunan bir tıbbi ürünle birlikte uygulandığında dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer etkileşimler

Tenofovir alafenamid *in vitro* insan üridin difosfat glukuronoziltransferaz (UGT) 1A1'in inhibitörü değildir. Emtrisitabin veya tenofovir alafenamidin diğer UGT enzimlerinin

inhibitörü olup olmadığı bilinmemektedir. Emtrisitabin spesifik olmayan bir UGT substratının glukuronidasyon reaksiyonunu *in vitro* inhibe etmemiştir.

ODEFSEY veya ODEFSEY'nin herbir bileşeni ve birlikte uygulandığı tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler, aşağıda Tablo 1'de sıralanmaktadır (artış “↑” ile, düşüş “↓” ile, değişim olmaması “↔” ile gösterilmektedir).

Tablo 1: ODEFSEY veya ODEFSEY'nin herbir bileşeni ve birlikte uygulandığı tıbbi ürünlerin bileşenleri arasındaki etkileşimler

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi	ODEFSEY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
ANTİ-ENFEKTİFLER		
Antifungaller		
Ketokonazol (günde bir kez 400 mg)/ Rilpivirin ¹	Ketokonazol: EAA: ↓ %24 C _{min} : ↓ %66 C _{maks} : ↔ Rilpivirin: EAA: ↑ %49 C _{min} : ↑ %76 C _{maks} : ↑ %30 CYP3A'nın inhibisyonu <i>Beklenen:</i> Tenofovir alafenamid: EAA: ↑ C _{maks} : ↑ P-gp'nin inhibisyonu Tenofovir alafenamid ile etkileşim araştırılmamıştır. Ketokonazolün birlikte uygulanmasının, tenofovir alafenamidin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir (P-gp'nin inhibisyonu)	Birlikte uygulama önerilmemektedir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi	ODEFSEY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Flukonazol İtrakonazol Posakonazol Vorikonazol	ODEFSEY'nin hiçbir bileşeniyle etkileşim araştırılmamıştır. Bu antifungal ajanların birlikte uygulanmasının, rilpivirin (CYP3A'nın inhibisyonu) ve tenofovir alafenamidin (P-gp'nin inhibisyonu) plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir	Birlikte uygulama önerilmemektedir.
Antimikobakteriyeller		
Rifampisin/ Rilpivirin	Rifampisin: EAA: ↔ C_{min}: N/A C_{maks}: ↔ 25-desasetil-rifampisin: EAA: ↓ %9 C_{min}: N/A C_{maks}: ↔ Rilpivirin: EAA: ↓ %80 C_{min}: ↓ %89 C_{maks}: ↓ %69 CYP3A'nın indüklenmesi <i>Beklenen:</i> Tenofovir alafenamid: EAA: ↓ C_{maks}: ↓ P-gp'nin indüklenmesi Tenofovir alafenamid ile etkileşim araştırılmamıştır. Birlikte uygulamanın, tenofovir alafenamidin plazma konsantrasyonlarında anlamlı düşümlere (P-gp'nin indüklenmesi) neden olması muhtemeldir.	Birlikte uygulama kontrendikedir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi	ODEFSEY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Rifapentin	Herhangi bir ODEFSEY bileşeniyle etkileşim araştırılmamıştır. Birlikte uygulamanın, rilpivirin (CYP3A'nın indüklenmesi) ve tenofovir alafenamidin (P-gp'nin indüklenmesi) plazma konsantrasyonlarında anlamlı düşüslere neden olması muhtemeldir.	Birlikte uygulama kontrendikedir.
Rifabutin (günde bir kez 300 mg)/ Rilpivirin ¹	Rifabutin: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ 25-O-desasetil-rifabutin: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔	Birlikte uygulama kontrendikedir.
Rifabutin (günde bir kez 300 mg)/ Rilpivirin	Rilpivirin: EAA: ↓ %42 C _{min} : ↓ %48 C _{maks} : ↓ %31 CYP3A'nın indüklenmesi <i>Beklenen:</i> Tenofovir alafenamid: EAA: ↓ C _{maks} : ↓ P-gp'nin indüklenmesi Tenofovir alafenamid ile etkileşim araştırılmamıştır. Birlikte uygulamanın, tenofovir alafenamidin plazma konsantrasyonlarında anlamlı düşüslere (P-gp'nin indüklenmesi) neden olması muhtemeldir.	

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi	ODEFSEY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Makrolid antibiyotikler		
Klaritromisin Eritromisin	Herhangi bir ODEFSEY bileşeniyle etkileşim araştırılmamıştır. ODEFSEY'nin bu makrolid antibiyotikler ile kombinasyonu, rilpivirin (CYP3A'nın inhibisyonu) ve tenofovir alafenamidin (P-gp'nin inhibisyonu) plazma konsantrasyonlarında bir artışa neden olabilir.	Birlikte uygulama önerilmemektedir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi	ODEFSEY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Antiviral ajanlar		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg günde bir kez)/ Rilpivirin	Ledipasvir: EAA: ↑ %2 C_{min}: ↑ %2 C_{maks}: ↑ %1 Sofosbuvir: EAA: ↑ %5 C_{maks}: ↓ %4 Sofosbuvir metaboliti GS-331007: EAA: ↑ %8 C_{min}: ↑ %10 C_{maks}: ↑ %8 Rilpivirin: EAA: ↓ %5 C_{min}: ↓ %7 C_{maks}: ↓ %3	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg günde bir kez)/ Tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid: EAA: ↑ %32 C _{maks} : ↑ %3	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg günde bir kez)/ Rilpivirin ²	Sofosbuvir: EAA: ↔ C_{maks}: ↔ Sofosbuvir metaboliti GS-331007: EAA: ↔ C_{min}: ↔ C_{maks}: ↔ Velpatasvir: EAA: ↔ C_{min}: ↔ C_{maks}: ↔ Rilpivirin: EAA: ↔ C_{min}: ↔ C_{maks}: ↔	

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi	ODEFSEY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg günde bir kez) ³ / Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir alafenamid (200 mg/25 mg/ 25mg günde bir kez)	Sofosbuvir: EAA: ↔ C_{min}: N/A C_{maks}: ↔ Sofosbuvir metaboliti GS-331007: EAA: ↔ C_{min}: N/A C_{maks}: ↔ Velpatasvir: EAA: ↔ C_{min}: ↔ C_{maks}: ↔ Voxilaprevir: EAA: ↔ C_{min}: ↔ C_{maks}: ↔ Emtricitabin: EAA: ↔ C_{min}: ↔ C_{maks}: ↔ Rilpivirin: EAA: ↔ C_{min}: ↔ C_{maks}: ↔ Tenofovir alafenamid: EAA: ↑ % 52 C_{min}: N/A C_{maks}: ↑ % 32	Doz ayarlaması gerekli değildir. Doz ayarlaması gerekli değildir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi	ODEFSEY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Sofosbuvir (400 mg günde bir kez)/ Rilpivirin (25 mg günde bir kez)	Sofosbuvir: EAA: ↔ C _{maks} : ↑ %21 Sofosbuvir metaboliti GS-331007: EAA: ↔ C _{maks} : ↔ Rilpivirin: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.
ANTİKONVÜLSANLAR		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin	Herhangi bir ODEFSEY bileşeniyle etkileşim araştırılmamıştır. Birlikte uygulamanın, rilpivirin (CYP3A'nın indüklenmesi) ve tenofovir alafenamidin (P-gp'nin indüklenmesi) plazma konsantrasyonlarında anlamlı düşüslere neden olabilir.	Birlikte uygulama kontrendikedir.
GLUKOKORTİKOİDLER		
Deksametazon (tek doz kullanım dışında, sistemik)	Herhangi bir ODEFSEY bileşeniyle etkileşim araştırılmamıştır. Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında (CYP3A'nın indüklenmesi) doza bağımlı anlamlı düşüslere neden olması beklenmektedir.	Birlikte uygulama kontrendikedir.
PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ		
Omeprazol (günde bir kez 20 mg)/ Rilpivirin ¹	Omeprazol: EAA: ↓ %14 C _{min} : N/A C _{maks} : ↓ %14 Rilpivirin: EAA: ↓ %40 C _{min} : ↓ %33 C _{maks} : ↓ %40 Düşük absorpsiyon, yüksek gastrik pH	Birlikte uygulama kontrendikedir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi	ODEFSEY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dekslansoprazol	Herhangi bir ODEFSEY bileşeniyle etkileşim araştırılmamıştır. Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı düşüşler beklenmektedir (düşük absorpsiyon, yüksek gastrik pH).	Birlikte uygulama kontrendikedir.
BİTKİSEL ÜRÜNLER		
Sarı kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>)	Herhangi bir ODEFSEY bileşeniyle etkileşim araştırılmamıştır. Birlikte uygulamanın, rilpivirin (CYP3A'nın indüklenmesi) ve tenofovir alafenamidin (P-gp'nin indüklenmesi) plazma konsantrasyonlarında anlamlı düşüşlere neden olabilir.	Birlikte uygulama kontrendikedir.
H₂-RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ		
Famotidin /rilpivirinden 12 saat önce alınan 40 mg tek doz)/ Rilpivirin ¹	Rilpivirin: EAA: ↓ %9 C _{min} : N/A C _{maks} : ↔	Yalnızca günde bir kez dozlanabilen H ₂ -reseptörü antagonistleri kullanılmalıdır. H ₂ reseptörü antagonistleri, ODEFSEY'nin alınmasından en az 12 saat önce veya en az 4 saat sonra şeklinde sıkı bir dozlama planıyla kullanılmalıdır.
Famotidin /rilpivirinden 2 saat önce alınan 40 mg tek doz)/ Rilpivirin ¹	Rilpivirin: EAA: ↓ %76 C _{min} : N/A C _{maks} : ↓ %85 Düşük absorpsiyon, yüksek gastrik pH	
Famotidin /rilpivirinden 4 saat önce alınan 40 mg tek doz)/ Rilpivirin ¹	Rilpivirin: EAA: ↑ %13 C _{min} : N/A C _{maks} : ↑ %21	

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi	ODEFSEY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Simetidin Nizatidin Ranitidin	Herhangi bir ODEFSEY bileşeniyle etkileşim araştırılmamıştır. Birlikte uygulama rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı düşüslere neden olabilir (düşük absorpsiyon, yüksek gastrik pH).	
ANTASİTLER		
Antiasitler (örn. alüminyum veya magnezyum hidroksit, kalsiyum karbonat)	Herhangi bir ODEFSEY bileşeniyle etkileşim araştırılmamıştır. Birlikte uygulama rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı düşüslere neden olabilir (düşük absorpsiyon, yüksek gastrik pH).	Antiasitler, ODEFSEY'nin alınmasından en az 2 saat önce veya en az 4 saat sonra uygulanmalıdır.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi	ODEFSEY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
ORAL KONTRASEPTİFLER		
Etinilestradiol (0,035 mg günde bir kez)/ Rilpivirin	Etinilestradiol: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↑ %17	Doz ayarlaması gerekli değildir
Noretindron (1 mg günde bir kez)/ Rilpivirin	Noretindron: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ Rilpivirin: EAA: ↔* C _{min} : ↔* C _{maks} : ↔* *geçmiş kontrollere göre	
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg günde bir kez)/ Etinilestradiol (0,025 mg günde bir kez)/ Emtrisitabin/Tenofovir alafenamid (200/25 mg günde bir kez)	Norelgestromin: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ Norgestrel: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔ Ethinylestradiol: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir
NARKOTİK ANALJEZİKLER		
Metadon (günde bir kez 60-100 mg, kişiselleştirilmiş doz)/ Rilpivirin	R(-) metadon: EAA: ↓ %16 C _{min} : ↓ %22 C _{maks} : ↓ %14 S(+) metadon: EAA: ↓ %16 C _{min} : ↓ %21 C _{maks} : ↓ %13 Rilpivirin: EAA: ↔* C _{min} : ↔* C _{maks} : ↔* *geçmiş kontrollere göre	Doz ayarlaması gerekli değildir. Bazı hastalarda metadon idame tedavisinin ayarlanması gerekebileceğinden klinik izleme önerilir.
ANALJEZİKLER		

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi	ODEFSEY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Parasetamol (500 mg tek doz)/ Rilpivirin ¹	Parasetamol: EAA: ↔ C _{min} : N/A C _{maks} : ↔ Rilpivirin: EAA: ↔ C _{min} : ↑ %26 C _{maks} : ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.
<i>ANTİARİTMİKLER</i>		
Digoksin/ Rilpivirin	Digoksin: EAA: ↔ C _{min} : N/A C _{maks} : ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C_{maks}, C_{min}'deki ortalama değişim yüzdesi	ODEFSEY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
<i>ANTİKOAGÜLANLAR</i>		
Dabigatran eteksilat	Herhangi bir ODEFSEY bileşeniyle etkileşim araştırılmamıştır. Dabigatran plazma konsantrasyonlarında artış riski (intestinal P-gp'nin inhibisyonu) dışlanamaz.	Birlikte uygulama dikkatle kullanılmalıdır.
<i>İMMÜNOSÜPRESANLAR</i>		
Siklosporin	ODEFSEY'nin hiçbir bileşeniyle etkileşim araştırılmamıştır. Siklosporinin birlikte uygulanmasının, rilpivirin (CYP3A'nın inhibisyonu) ve tenofovir alafenamidin (P-gp'nin inhibisyonu) plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir	Birlikte uygulama önerilmemektedir.
<i>ANTİDİYABETİKLER</i>		
Metformin (850 mg tek doz)/ Rilpivirin	Metformin: EAA: ↔ C _{min} : N/A C _{maks} : ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.
<i>HMG-COA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ</i>		
Atorvastatin (40 mg günde bir kez)/ Rilpivirin ¹	Atorvastatin: EAA: ↔ C _{min} : ↓ %15 C _{maks} : ↑ %35 Rilpivirin: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↓ %9	Doz ayarlaması gerekli değildir.
<i>FOSFODİESTERAZ TİP 5 (PDE-5) İNHİBİTÖRLERİ</i>		
Sildenafil (50 mg tek doz)/ Rilpivirin ¹	Sildenafil: EAA: ↔ C _{min} : N/A C _{maks} : ↔ Rilpivirin: EAA: ↔ C _{min} : ↔ C _{maks} : ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün	Tıbbi ürün düzeyleri üzerindeki etkiler. EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki ortalama değişim yüzdesi	ODEFSEY ile birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Vardenafil Tadalafil	ODEFSEY'nin hiçbir bileşeniyle etkileşim araştırılmamıştır. Bunlar, benzer etkileşimlerin beklenebileceği aynı sınıf dahilindeki tıbbi ürünlerdir.	Doz ayarlaması gerekli değildir.
HİPNOTİKLER/SEDATİFLER		
Midazolam (2,5 mg, oral yoldan, tek doz)/ Tenofovir alafenamid	Midazolam: EAA: ↑ %12 C _{min} : N/A C _{maks} : ↑ %2	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Midazolam (1 mg, intravenöz yoldan, tek doz)/ Tenofovir alafenamid	Midazolam: EAA: ↑ %8 C _{min} : N/A C _{maks} : ↓ %1	

N/A = uygulanamaz

¹ Bu etkileşim çalışması, birlikte uygulanan tıbbi ürün üzerindeki maksimal etkiyi değerlendirmek için, rilpivirin hidroklorür için önerilen dozdan daha yüksek bir doz kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Dozlama önerisi, önerilen rilpivirin dozu olan günde bir kez 25 mg için geçerlidir.

² Sabit doz kombinasyon tablet olarak emtrisitabin/rilpivirin/tenofovir disoproksil fumarat ile yürütülen çalışma

³ HCV ile enfekte hastalarda beklenen voksilaprevir maruziyetlerini elde etmek için ilave 100 mg voksilaprevir ile yürütülen çalışma

Diğer tıbbi ürünlerle yürütülen çalışmalar

ODEFSEY bileşenleriyle yürütülen ilaç-ilaç-ilaç etkileşimi çalışmaları temel alındığında, ODEFSEY şu tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde kullanıldığında, klinik olarak anlamlı etkileşimler beklenmemektedir: buprenorfin, nalokson ve norbuprenorfin .

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ODEFSEY kullanımı etkili kontrasepsiyonla birlikte uygulanmalıdır.

Gebelik Dönemi

ODEFSEY veya bileşenleri için gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrol edilmiş çalışmalar yoktur.

Tenofovir alafenamidin gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili sınırlı miktarda veri (300 gebelik sonucundan az) bulunmaktadır . Gebe kadınlarla ilgili orta derecede veri (300 -1.000 hamilelik

sonucu arasında) rilpivirinin malformatif veya fetal / neonatal toksisitesinin olmadığını göstermektedir (bkz. Bölüm 4.4, 5.1 ve 5.2). Gebelik sırasında düşük rilpivirin maruziyetleri gözlenmiştir; bu nedenle, viral yük yakından izlenmelidir. Gebe kadınlarda elde edilen büyük miktarda veri (1.000'in üzerinde maruziyet sonucu) emtrisitabin ile ilgili malformasyon veya fetal/neonatal toksisiteye işaret etmemektedir.

Hayvanlar üzerindeki çalışmalar ODEFSEY'in bileşenleri ile üreme toksisitesine doğrudan ya da doğrudan olmayan zararlı etki ortaya koymamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

ODEFSEY yalnızca potansiyel faydanın fetüse ilişkin potansiyel riske ağır basması durumunda gebelikte kullanılmalıdır.

Laktasyon Dönemi

Emtrisitabin anne sütüne geçmektedir. Rilpivirin veya tenofovir alafenamidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, tenofovirin süte geçtiği gösterilmiştir. Rilpivirin sıçanların sütüne geçmiştir.

Tüm ODEFSEY bileşenlerinin yenidoğanlar/bebekler üzerindeki etkilerine ilişkin bilgiler yetersizdir.

Emzirilen bebeklerde hem HIV bulaşma potansiyeli hem de advers reaksiyon potansiyeli nedeni ile, kadınlara ODEFSEY alıyorsa emzirmemeleri gerektiği söylenmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

ODEFSEY'nin fertilite üzerindeki etkisine ilişkin insan verileri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları emtrisitabin, rilpivirin hidroklorür veya tenofovir alafenamidin fertilite üzerinde zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir (Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

ODEFSEY araç sürme ve makine kullanımı üzerinde minör etkilere neden olabilir. Hastalar, ODEFSEY bileşenleriyle tedavi sırasında yorgunluk, baş dönmesi veya somnolans rapor edildiği konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Bu durum, hastanın araç ve makine kullanma yetisi değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Daha önce tedavi görmemiş elvitegravir+kobisistat ile kombinasyon halinde emtrisitabin+tenofovir alafenamid alan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar, bulantı (%11), ishal (%7) ve baş ağrısı (%6)'dır. Daha önce tedavi görmemiş emtrisitabin+tenofovir disoproksil fumarat ile kombinasyon halinde rilpivirin hidroklorür alan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar, bulantı (%9), baş dönmesi (%8), anormal rüyalar (%8), baş ağrısı (%6), ishal (%5) ve uykusuzluk (%5)'dur.

Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

Advers reaksiyonların değerlendirmesi 2396 hastanın sabit doz kombinasyon tablet olarak elvitegravir+kobisistat ile birlikte verilen emtrisitabin+tenofovir alafenamid aldığı tüm Faz 2 ve 3 çalışmalarındaki güvenlik verilerine, TMC278-C209 ve TMC278-C215 kontrollü çalışmalarında diğer antiretroviral tıbbi ürünler ile kombinasyon halinde günde bir kez rilpivirin

25 mg alan 686 hastanın, GS-US-366-1216 ve GS-US-366-1160 çalışmalarında ODEFSEY alan 754 hastanın havuzlanmış verilerine ve pazarlama sonrası deneyime dayanmaktadır.

Advers reaksiyonlar, aşağıdaki Tablo 2’de sistem/organ sınıfı ve gözlenen en yüksek sıklığa göre listelenmektedir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) veya bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2: Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

Sıklık	Advers reaksiyon
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın:	lökosit sayımında azalma ¹ , hemoglobinde düşüş ¹ , trombosit sayımında azalma ¹
Yaygın olmayan:	anemi ²
Bağışıklık sistem hastalıkları	
Yaygın olmayan:	immün reaktivasyon sendromu ¹
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Çok yaygın:	artmış total kolesterol (açlık) ¹ , artmış LDL kolesterol (açlık) ¹
Yaygın:	iştahta azalma ¹ , trigliseridlerde artış (açlık) ¹
Yaygın olmayan:	laktik asidoz
Psikiyatrik hastalıklar	
Çok yaygın:	uykusuzluk ¹
Yaygın:	depresyon ¹ , anormal rüyalar ^{1,3} , uyku bozuklukları ¹ , depresif duygudurum ¹
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	baş ağrısı ^{1,3} , baş dönmesi ^{1,3}
Yaygın:	somnolans ¹
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın:	bulantı ^{1,2} , pankreatik amilaz düzeyinde artış ¹
Yaygın:	karın ağrısı ^{1,3} , kusma ^{1,3} , lipaz düzeyinde artış ¹ , karında rahatsızlık ¹ , ağız kuruluğu ¹ , flatulans ² , ishal ³
Yaygın olmayan:	dispepsi ³
Hepatobiliyer hastalıklar	
Çok yaygın:	transaminazlarda artış (AST ve/veya ALT) ¹
Yaygın:	bilirubinde artış ¹
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın:	döküntü ^{1,3}
Yaygın olmayan:	sistemik semptomlar gösteren şiddetli deri reaksiyonları ⁴ , anjiyoödem ^{5,6} , kaşıntı ³ , ürtiker ⁶
Kas-İskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın olmayan:	artralji ³
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Yaygın:	yorgunluk ^{1,3}

¹ Rilpivirin klinik çalışmalarında tanımlanan advers reaksiyonlar.

² Bu advers reaksiyon elvitegravir+kobisistat ile kombinasyon halinde emtrisitabin + tenofovir ile yapılan Faz 3 çalışmalarda veya ODEFSEY ile Faz 3 çalışmalarında gözlenmemiş fakat emtrisitabinin diğer antiretrovirallerle birlikte kullanıldığı pazarlama sonrası deneyimden veya klinik çalışmalardan belirlenmiştir.

³ Emtrisitabin + tenofovir alafenamid içeren ürünlerin klinik çalışmalarında tanımlanan advers reaksiyonlar.

⁴ Emtrisitabin/rilpivirin/tenofovir disoproksil fumaratın pazarlama sonrası izlenmesi yoluyla tanımlanan advers reaksiyon.

⁵ Emtrisitabin içeren ilaçlar için pazarlama sonrası gözetim sürecinde belirlenmiş advers reaksiyon.

⁶ Tenofovir alafenamid içeren ilaçlar için pazarlama sonrası gözetim sürecinde belirlenmiş advers reaksiyon.

Laboratuvar sapmaları

Rilpivirin içeren rejimlerde serum kreatininde değişiklikler:

Daha önce tedavi görmemiş hastalarla yapılan Faz 3 TMC278-C209 ve TMC278-C215 çalışmalarının havuzlanmış verileri, rilpivirin ile 96 haftalık tedavide serum kreatinin yükseldiğini ve tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) düştüğünü göstermiştir. Kreatinindeki bu artışın ve eGFR'deki düşüşün büyük bölümü tedavinin ilk dört haftası içinde meydana gelmiştir. Rilpivirin ile 96 haftalık tedavide kreatinin için 0,1 mg/dL'lik (aralık: -0,3 mg/dL ila 0,6 mg/dL) ve eGFR için -13,3 mL/dak/1,73 m²'lik (aralık: -63,7 mL/dak/1,73 m² ila 40,1 mL/dak/1,73 m²) ortalama değişiklikler gözlenmiştir. Çalışmalara hafif-orta şiddette böbrek bozukluğuyla giren gönüllülerde, gözlenen serum kreatinin yükselmesi böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda görülenle benzer olmuştur. Bu yükselmeler gerçek glomerüler filtrasyon hızında (aGFR) bir değişikliği yansıtmamaktadır.

Lipid laboratuvar testlerinde değişiklikler:

Daha önce tedavi almamış ve her ikisi de sabit doz kombinasyon tableti olarak elvitegravir + kobisistat ile birlikte verilen emtrisitabin+tenofovir alafenamid (FTC+TAF) veya emtrisitabin + tenofovir disoproksil fumarat (FTC+TDF) uygulanan hastalarda yapılan çalışmalarda, açlık lipid parametreleri total kolesterol, direkt düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ve trigliserid düzeylerinde 144. haftada başlangıca kıyasla artışlar gözlenmiştir. Bu parametrelerde başlangıca kıyasla medyan artış, FTC + TAF alan hastalarda FTC+TDF alanlardakinden daha büyük olmuştur (açlık total kolesterol, direkt LDL ve HDL kolesterol, ve trigliserid düzeyleri açısından tedavi grupları arasındaki farklılık için $p < 0,001$). 144.haftada total kolesterol/HDL kolesterol oranında başlangıca kıyasla gözlenen medyan (Q1, Q3) değişim, FTC + TAF alan hastalarda 0.2 (-0,3, 0,7) ve FTC + TDF alan hastalarda 0,1 (-0,4, 0,6) olarak bulunmuştur (tedavi grupları arasındaki farklılık için $p = 0,006$).

TDF bazlı bir rejimden ODEFSEY'e geçiş, lipid parametrelerinde hafif artışlara yol açabilmektedir. FTC/RPV/TDF'den ODEFSEY'e geçiş yapan virolojik olarak baskılanmış hastalarda yapılan bir çalışmada (Çalışma GS-US-366-1216), 96. haftada Odefsey kolunda açlık total kolesterol, direkt LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid değerlerinde başlangıca kıyasla artışlar gözlenmiş ve tedavi kollarının hiçbirinde total kolesterol/HDL-kolesterol oranı için medyan açlık değerlerinde başlangıca kıyasla klinik olarak anlamlı değişimler gözlenmemiştir. EFV/FTC/TDF'den Odefsey'e geçiş yapan virolojik olarak baskılanmış hastalarda yapılan bir çalışmada (Çalışma GS-US-366-1160), Hafta 96'da Odefsey kolunda açlık total kolesterol ve HDL-kolesterol değerlerinde başlangıca kıyasla azalmalar gözlenmiş ve tedavi kollarının hiçbirinde total kolesterol/HDL-kolesterol oranı, doğrudan LDL-kolesterol ya da trigliserid için medyan açlık değerlerinde başlangıca kıyasla klinik olarak anlamlı değişimler gözlenmemiştir.

Kortizol:

Daha önce tedavi görmemiş hastalarla yapılan havuzlanmış Faz 3 TMC278-C209 ve TMC278-C215 çalışmalarında, 96. haftada, bazal kortizolde başlangıca göre genel bir ortalama değişiklik olmuştur: rilpivirin kolunda -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/L ve efavirenz kolunda -0,6 (-13,29; 12,17). 96. haftada, adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarmalı kortizol düzeylerinde başlangıca göre ortalama değişiklik efavirenz koluna (+18,4 ± 8,36 nmol/L) kıyasla rilpivirin kolunda (+54,1 ± 7,24 nmol/L) daha düşük olmuştur. 96. haftada hem bazal hem de ACTH uyarmalı kortizol için rilpivirin kolundaki ortalama değerler normal aralık dahilinde olmuştur. Adrenal güvenlik parametrelerindeki bu değişiklikler klinik olarak anlamlı değildir. Yetişkinlerde adrenal veya gonadal disfonksiyonu gösteren klinik belirtiler veya semptomlar gözlenmemiştir.

Belirli advers reaksiyonların açıklaması:

Metabolik parametreler:

Antiretroviral tedavi sırasında vücut ağırlığı ve ayrıca kan lipidleri ve kan glikozu düzeyleri yükselebilir (bkz. Bölüm 4.4).

İmmün Reaktivasyon Sendromu:

Kombine antiretroviral tedavi (KART) başlatıldığı sırada, şiddetli immün yetersizliği olan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya kalıntı fırsatçı enfeksiyonlara karşı inflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir. Ayrıca, otoimmün bozukluklar da (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) rapor edilmiştir; bununla birlikte, raporlanan başlangıca kadar geçen süreler daha değişkendir ve bu olaylar tedavi başladıktan aylar sonra da meydana gelebilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Osteonekroz:

Osteonekroz vakaları özellikle genel olarak bilinen risk faktörleri, ilerlemiş HIV hastalığı veya KART'a uzun süreli maruziyeti olan hastalarda rapor edilmiştir. Bunun sıklığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Şiddetli deri reaksiyonları:

Emtrisitabin/rilpivirin/tenofovir disoproksil fumaratın pazarlama sonrası deneyimi sırasında raporlanan ateş, kabarcıklar, konjonktivit, anjiyoödem, karaciğer fonksiyon testlerinde artış ve/veya eozinofili ile birlikte görülen döküntü de dahil olmak üzere, sistemik semptomlar gösteren şiddetli deri reaksiyonları.

Pediyatrik popülasyon

Emtrisitabin+tenofovir alafenamidin güvenliliği, daha önce tedavi görmemiş, 12 ila < 18 yaşlarında, HIV-1 ile enfekte 50 hastanın sabit bir doz kombinasyonu tableti olarak elvitegravir + kobisistat ile kombinasyon halinde emtrisitabin + tenofovir alafenamid aldığı açık etiketli bir klinik çalışmada (GS-US-292-0106) 48 hafta boyunca değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, adolesan hastalardaki güvenlilik profili, yetişkinlerdekine benzerdir (bkz. Bölüm 5.1).

Rilpivirinin güvenlilik değerlendirmesi, en az 32 kg ağırlığında olan 12 ila < 18 yaşlarındaki 36 pediyatrik hastayla yürütülen tek kollu, açık etiketli bir çalışmanın (TMC278-C213) 48. hafta verilerini temel almaktadır. Hiçbir hasta advers reaksiyonlar nedeniyle rilpivirini bırakmamıştır. Yetişkinlerde gözlenenlere kıyasla hiçbir yeni advers reaksiyon tanımlanmamıştır. Advers reaksiyonların çoğu, 1. veya 2. derecedir. Çok yaygın olarak gözlenen advers reaksiyonlar (tüm dereceler) baş ağrısı, depresyon, somnolans ve bulantı

olmuştur. AST/ALT için 3. ila 4. derece laboratuvar bozukluğu veya transaminazlarda artıştan kaynaklanan 3. ila 4. derece advers reaksiyon rapor edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Diğer özel popülasyonlar

Böbrek bozukluğu olan hastalar:

Emtrisitabin + tenofovir alafenamidin güvenliliği, daha önce tedavi görmemiş (n = 6) veya hafif ila orta şiddette böbrek bozukluğu olan (Cockcroft-Gault denklemi kullanılarak hesaplanan tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR_{CG}]: 30-69 mL/dak) virolojik olarak baskılanmış (n = 242) HIV-1 ile enfekte 248 hastanın sabit bir doz kombinasyonu tableti olarak elvitegravir + kobisistat ile kombinasyon halinde emtrisitabin+tenofovir alafenamid aldığı açık etiketli bir klinik çalışmada (GS-US-292-0112) 144 hafta boyunca değerlendirilmiştir. Hafif-orta şiddette böbrek bozukluğu olan hastalarda güvenlilik profili, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda görülenle benzer olmuştur (bkz. Bölüm 5.1).

Emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin güvenliliği son evre böbrek hastalığı olan (eGFR_{CG} < 15 mL/dak) ve kronik hemodiyalize giren virolojik olarak baskılanmış HIV 1 ile enfekte 55 hastanın elvitegravir ve kobisistat ile kombinasyon halinde sabit dozlu kombinasyon tableti olarak emtrisitabin ve tenofovir alafenamid aldığı tek kollu, açık etiketli klinik çalışmada (GS US 292 1825) 48 haftaya kadar değerlendirilmiştir. Son evre böbrek hastalığı olan ve kronik hemodiyalize giren, elvitegravir ve kobisistat ile kombinasyon halinde sabit dozlu kombinasyon tableti olarak emtrisitabin ve tenofovir alafenamid alan hastalarda yeni hiçbir güvenlilik sorunu saptanmamıştır (bkz. bölüm 5.2).

HIV ve Hepatit B virüsü ile koenfekte hastalar:

Sabit dozlu kombinasyon tablet (elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir alafenamid [E/C/F/TAF]) halinde elvitegravir ve kobisistat ile kombinasyon halinde emtrisitabin + tenofovir alafenamidin güvenliliği açık etiketli, 48 haftalık hastaların diğer antiretroviral tedaviden (72 hastanın 69'unda TDF dahil edilmiştir) E/C/F/TAF'a geçtiği bir klinik çalışmada (GS-US-292-1249), HIV için tedavi almakta olan 72 HIV/HBV koenfekte hastada değerlendirilmiştir. Bu sınırlı veriye dayanarak HIV/HBV koenfeksiyonu olan hastalarda sabit dozlu kombinasyon tablet olarak elvitegravir ve kobisistat ile emtrisitabin+tenofovir alafenamidin güvenlilik profili HIV-1 monoenfeksiyonu olan hastalardakine benzerdir.

Hepatit B veya C virüsü ile koenfekte hastalarda hepatik enzim yükselme insidansı, rilpivirin alan koenfekte olmayan hastalarinkinden daha yüksektir. Koenfekte hastalarda rilpivirinin farmakokinetik maruziyeti, koenfeksiyon bulunmayan hastalardakine benzer olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz Aşımı

Doz aşımı olduğu takdirde, hasta toksisite kanıtı açısından izlenmeli (bkz. Bölüm 4.8) ve gereken şekilde hastanın klinik durumu gözlenmeli ve yaşamsal belirtilerin ve EKG'nin (QT aralığı) izlenmesi dahil olmak üzere standart destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

ODEFSEY'nin doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. Emtrisitabin dozunun %30'a kadarı hemodiyalizle uzaklaştırılabilir. Tenofovir, yaklaşık %54'lük bir ekstraksiyon katsayısı ile

hemodiyaliz yoluyla etkin bir biçimde uzaklaştırılmıştır. Emtrisitabin veya tenofovirin peritoneal diyaliz ile uzaklaştırılıp uzaklaştırılamayacağı bilinmemektedir. Rilpivirin yüksek ölçüde proteine bağlı olduğundan, diyalizin aktif maddenin anlamlı oranda uzaklaştırılmasıyla sonuçlanması muhtemel değildir. Sonraki yönetim, klinik olarak endike olmalı veya mümkünse ulusal zehir merkezince tavsiye edilmiş olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviral; HIV enfeksiyonlarının tedavisi için antiviraller, kombinasyonlar

ATC kodu: J05AR19

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

Emtrisitabin, 2'-deoksisitidin analog ve nükleozid revers transkriptaz inhibitörüdür (NRTI). Emtrisitabin, sellüler enzimler tarafından fosforile edilerek emtrisitabin trifosfatı oluşturur. Emtrisitabin trifosfat, HIV-1 revers transkriptazı (RT) kompetitif olarak inhibe ederek, deoksiribonükleik asit (DNA) zincirinin sonlandırılmasına neden olur. Emtrisitabinin HIV-1 ve HIV-2'ye ve HBV'ye karşı aktivitesi vardır.

Rilpivirin, HIV-1'in diarilpirimidin nükleozid revers transkriptaz inhibitörüdür. Rilpivirin aktivitesine, HIV-1 RT'nin kompetitif olmayan inhibisyonu aracılık eder. Rilpivirin insan sellüler DNA polimerazları α , β ve mitokondriyal DNA polimerazı γ 'yı inhibe etmez.

Tenofovir alafenamid, tenofovirin bir nükleotid revers transkriptaz inhibitörü (NtRTI) ve ön ilacıdır (2'-deoksiadenozin monofosfat analog). Yüksek plazma stabilitesi ve hidroliz yoluyla katepsin A'ya bağlı intrasellüler aktivasyon sayesinde tenofovir alafenamid, tenofovirin periferik kan mononükleer hücrelerine (PBMC) (lenfositler, makrofajlar ve diğer HIV hedef hücreleri) yüklenmesinde tenofovir disoproksil fumarattan daha etkilidir. Daha sonra intrasellüler tenofovir fosforile olarak aktif metaboliti tenofovir difosfata dönüşür. Tenofovir difosfat, HIV replikasyonunu inhibe eder, bu da DNA zincir sonlanmasıyla sonuçlanır. Tenofovirin HIV-1 ve HIV-2'ye ve HBV'ye karşı aktivitesi vardır.

In vitro antiviral aktivite

Emtrisitabin, rilpivirin ve tenofovir alafenamidin kombinasyonları antagonistik olmamış ve hücre kültürü kombinasyonunun antiviral aktivite testlerinde birbirleriyle sinerjik etki göstermiştir.

Emtrisitabinin HIV-1 laboratuvar ve klinik izolatlarına karşı antiviral aktivitesi, lenfoblastoid hücre dizilerinde, MAGI-CCR5 hücre dizisinde ve periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC'ler) değerlendirilmiştir. Emtrisitabin için %50 etkili konsantrasyon (EC_{50}) değerleri 0,0013 ile 0,64 mcgM aralığındadır. Emtrisitabin HIV-1 alt tipleri A, B, C, D, E, F ve G'ye karşı hücre kültüründe antiviral aktivite göstermiştir (EC_{50} değerleri 0,007 ile 0,075 mcgM aralığındadır) ve HIV-2'ye karşı suşa özel aktivite göstermiştir (EC_{50} değerleri 0,007 ile 1,5 mcgM aralığındadır).

Rilpivirin, akut şekilde enfekte bir T hücre dizisinde yabani tip HIV-1'in laboratuvar suşlarına karşı, HIV-1/IIIB için 0,73 nM (0,27 ng/mL) medyan EC_{50} değeriyle aktivite sergilemiştir. Rilpivirin ayrıca, geniş bir HIV-1 grubu M (A, B, C, D, F, G, H alt tipi) primer izolatları paneline karşı 0,07 ila 1,01 nM (0,03 ila 0,37 ng/mL) arasında uzanan EC_{50} değerleriyle, grup O primer izolatlarına karşı 2,88 ila 8,45 nM (1,06 ila 3,10 ng/mL) arasında uzanan EC_{50}

değerleriyle antiviral aktivite sergilemiş ve HIV-2'ye karşı 2.510 ila 10.830 nM (920 ila 3.970 ng/mL) arasında uzanan EC₅₀ değerleriyle sınırlı aktivite göstermiştir.

Tenofovir alafenamidin HIV-1'in B alt tipi laboratuvar ve klinik izolatlarına karşı antiviral aktivitesi, lenfoblastoid hücre dizilerinde, PBMC'lerde ve primer monosit/makrofaj hücrelerinde ve CD4⁺-T lenfositlerinde değerlendirilmiştir. Tenofovir alafenamid için EC₅₀ değerleri 2,0 ila 14,7 nM aralığındadır. Tenofovir alafenamidin HIV-1 alt tipleri A, B, C, D, E, F ve G de dahil olmak üzere tüm HIV-1 gruplarına (M, N, O) karşı hücre kültüründe antiviral aktivite göstermiştir (EC₅₀ değerleri 0,10 ila 12,0 nM aralığındadır) ve HIV-2'ye karşı aktivite göstermiştir (EC₅₀ değerleri 0,91 ila 2,63 nM aralığındadır).

Direnç

Mevcut *in vitro* veriler ve daha önce tedavi görmemiş hastalardan elde edilen verilerin tamamı değerlendirildiğinde, HIV-1 RT'de dirençle ilişkili aşağıdaki mutasyonlar (başlangıçta mevcut olduğunda) ODEFSEY'nin aktivitesini etkileyebilir: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L ve L100I and K103N kombinasyonu.

Yukarıda sıralananlar dışında, bu hususta yeterli sayıda hastada *in vivo* olarak çalışma yapılmadığından, NNRTI mutasyonlarından kaynaklanan negatif bir etki (örn. tek mutasyonlar olarak K103N veya L100I mutasyonları) dışlanamaz.

Diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle birlikte olduğu gibi, direnç testi ve/veya geçmiş direnç verileri, ODEFSEY'nin kullanımı konusunda yol göstermelidir (bkz. Bölüm 4.4).

In vitro:

Emtrisitabine karşı azalan duyarlılık HIV-1 RT'deki M184V/I mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir.

NNRTI'ye dirençli HIV-1'in yanı sıra, farklı kökenler ve alt tiplerden doğal tip HIV-1'den başlayarak, hücre kültüründe rilpivirine dirençli suşlar seçilmiştir. En yaygın olarak gözlenen ortaya çıkan amino asit substitüsyonları arasında şunlar yer almıştır: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C, ve M230I.

Tenofovir alafenamide karşı azalmış duyarlılık gösteren HIV-1 izolatları HIV-1 RT'de bir K65R mutasyonu ekprese etmiştir; ayrıca, HIV-1 RT'de bir K70E mutasyonu da kısa süreli olarak gözlenmiştir.

Daha önce tedavi görmemiş yetişkin hastalarda:

Faz 3 çalışmalar GS-US-292-0104 ve GS-US-292-0111'de daha önce antiretroviral almamış, elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir alafenamid (E/C/F/TAF) alan hastaların 144. hafta birleştirilmiş analizinde, E/C/F/TAF ile tedavi edilen 866 hastanın 12'sinden (%1.4) alınan HIV-1 izolatlarında bir veya daha fazla primer dirençle ilişkili mutasyonlar geliştiği gözlenmiştir. Bu 12 HIV-1 izolatında ortaya çıkan mutasyonlar RT'de M184V/I (n = 11) ve K65R/N (n = 2) ve integrazda T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) ve N155H (n = 2) olmuştur.

Faz 3 klinik çalışmalar TMC278-C209 ve TMC278-C215'te emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat (FTC/TDF) + rilpivirin hidroklorür alan hastalarda 96. hafta havuzlanmış analizinde, 43 hastadan alınan HIV-1 izolatlarında NNRTI (n = 39) veya NRTI (n = 41) direnciyle ilişkili amino asit substitüsyonu görülmüştür. En yaygın olarak gelişen NNRTI direnç ilişkili mutasyonlar şunlar olmuştur: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y ve F227C. Başlangıçtaki V90I ve V189I varlığı yanıtı etkilememiştir. Rilpivirin kolunda direnç

ortaya çıkan HIV-1 izolatlarının %52'si, en sıklıkla E138K ve M184V olmak üzere eşzamanlı NNRTI ve NRTI mutasyonları geliştirmiştir. 3 veya daha fazla hasta izolatında gelişen NRTI direnciyle ilişkili mutasyonlar şunlar olmuştur: K65R, K70E, M184V/I ve K219E.

96. haftada, rilpivirin kolunda yer alan ve başlangıç viral yükü > 100.000 kopya/mL olan hastalara kıyasla (30/262), başlangıç viral yükü ≤ 100000 kopya/mL olan çok daha az sayıda hastada (7/288) dirençle ilişkili olarak ortaya çıkan süstitüsyonlar görülmüştür.

Virolojik olarak baskılanmış hastalarda:

Emtrisitabin + tenofovir disoproksil fumarat içeren bir rejimden, sabit bir doz kombinasyonu tabletinde E/C/F/TAF'a geçiş yapan virolojik olarak baskılanmış hastalarda yapılan klinik bir çalışmada, direnç geliştiren bir hasta (M184M/I) tanımlanmıştır (GS-US-292-0109, n =959).

96. haftada, Emtrisitabin/rilpivirin/tenofovir disoproksil fumarat (FTC/RPV/TDF)'den ODEFSEY'e veya efavirenz/emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat (EFV/FTC/TDF) (Çalışmalar GS-US-366-1216 ve GS-US-366-1160; n = 754)'tan ODEFSEY'e geçiş yapan hastalarda mutasyonla ilişkili direnç tespit edilmemiştir.

HIV ve HBV koenfekte hastalarda

48 hafta E/C/F/TAF alan (GS-US-292-1249, n=72), kronik hepatit B ile koenfekte virolojik olarak baskılanmış HIV klinik çalışmasında 2 hasta direnç analizi için kalifiye edilmiştir. Bu 2 hastada HIV-1 veya HBV'de E/C/F/TAF'ın herhangi bir bileşenine dirençle ilgili amino asit süstitüsyonu belirlenmemiştir.

Çapraz direnç

M184V/I süstitüsyonuyla ilgili emtrisitabine dirençli virüsler, lamivudine çapraz direnç göstermiştir, ancak didanozin, stavudin, tenofovir ve zidovudine duyarlılığı korumuştur.

NNRTI'ye dirençle ilişkili olan ve RT konumlarında bir dirençle ilişkili olarak görülen mutasyonla birlikte, 67 HIV-1 rekombinant laboratuvar suşlarından oluşan bir panelde, sadece rilpivirine karşı duyarlılık kaybıyla ilişkili olan tek dirençle ilişkili mutasyonlar K101P ve Y181V/I şeklindeydi. Tek başına K103N süstitüsyonu rilpivirine duyarlılığın azalmasına neden olmazken, K103N ve L100I kombinasyonu rilpivirine karşı dirençte 7 katlık bir azalmaya neden olmuştur. Yapılan başka bir çalışmada, Y188L süstitüsyonu, rilpivirine duyarlılığın klinik izolatlarda 9 kat ve bölge hedefli mutantlarda 6 kat artmasına neden olmuştur.

Faz 3 çalışmalarında (TMC278-C209 ve TMC278-C215 havuzlanmış veriler) FTC/TDF ile kombinasyon halinde rilpivirin hidroklorür alan hastalarda rilpivirine fenotipik direnç ortaya çıkan çoğu HIV-1 izolatında diğer NNRTI'lerin en az birine çapraz-direnç görülmüştür (28/31).

K65R ve de K70E süstitüsyonu sonucu, abakavir, didanosin, lamivudin, emtrisitabin ve tenofovire duyarlılık azalmış, ancak zidovudine duyarlılık korunmuştur.

Klinik data

ODEFSEY'nin klinik etkililiği, E/C/F/TAF FDC tablet olarak elvitegravir+kobisistat ile birlikte verilen emtrisitabin + tenofovir alafenamidi ile yürütülen çalışmalardan, ayrıca tek bileşenler olarak FTC/TDF veya FTC/RPV/TDF FDC tablet ile verilen rilpivirin ile yapılan çalışmalardan ve ODEFSEY ile yapılan çalışmalardan belirlenmiştir.

Emtrisitabin + tenofovir alafenamid içeren rejimler:

Daha önce tedavi görmemiş ve virolojik olarak baskılanmış HIV-1 ile enfekte yetişkin hastalar GS-US-292-0104 çalışması ve GS-US-292-0111 çalışmasında hastalar günde bir kez her ikisi de FDC tablet halinde verilen E/C/F/TAF (n=866) veya elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir disoprosil fumarat (E/C/F/TDF) (n=867) almıştır.

Ortalama yaş 36 (aralık 18-76) olup, %85'i erkek, %57'si Beyaz, %25'i Siyah ve %10'u Asyalıdır. Ortalama başlangıç plazma HIV-1 RNA'sı 4,5 log₁₀ kopya/mL'dir (aralık 1,3-7,0) ve hastaların %23'ünün başlangıçtaki viral yükü > 100.000 kopya/mL'dir. Ortalama başlangıç CD4+ hücre sayımı 427 hücre/mm³ (aralık 0-1,360) olup, hastaların %13'ünde CD4+ hücre sayımı < 200 hücre/mm³ olmuştur.

GS-US-292-0104 ve GS-US-292-0111 çalışmalarında 144. haftada E/C/F/TDF ile karşılaştırıldığında E/C/F/TAF < 50 kopya/mL HIV-1 RNA düzeyine ulaşmada istatistiksel anlamlılık göstermiştir. Yüzde farklılık %4,2 (%95 CI: 0,6% ila 7,8%)'dir. Havuzlanmış 48. ve 144. haftadaki tedavi sonuçları Tablo 3'te verilmektedir.

GS-US-292-0109 çalışmasında EFV/FTC/TDF'den, FTC/TDF artı atazanavir (kobisistat veya ritonavir takviyeli) veya E/C/F/TDF'den E/C/F/TAF FDC tablete geçişin etkililiği ve güvenliliği virolojik olarak baskılanmış (HIV-1 RNA < 50 kopya/mL) HIV-1 ile enfekte yetişkinlerde (n = 959 E/C/F/TAF'a geçenler, n = 477 Başlangıç Rejiminde Kalanlar [SBR]) randomize, açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 41 (aralık 21-77), %89'u erkek, %67'si Beyaz ve %19'u Siyahtır. Ortalama başlangıç CD4+ hücre sayımı 697 hücre/mm³ (aralık 79-1.951) olmuştur.

GS-US-292-0109 çalışmasında tenofovir disoprosil fumarat bazlı bir rejimden E/C/F/TAF'a geçiş başlangıç rejiminde kalmaya kıyasla HIV-1 RNA < 50 kopya/mL düzeyini korumakta üstün olmuştur. Havuzlanmış 48. haftadaki tedavi sonuçları Tablo 3'te verilmektedir.

Tablo 3: GS US 292 0104, GS US 292 0111 çalışmalarının 48. ve 144. haftadaki^a ve GS US 292 0109 çalışmasının 48. haftadaki^a virolojik sonuçları

	GS-US-292-0104 ve GS-US-292-0111 çalışmalarında daha önce tedavi görmemiş yetişkinler^b				GS-US-292-0109 çalışmasında virolojik olarak baskılanmış yetişkinler	
	48. Hafta		144. Hafta		48. Hafta	
	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)	Başlangıç rejimi (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 kopya/mL	%92	%90	%84	%80	%97	%93
Tedavi farkı	%2,0 (%95 CI: -%0,7 ila %4,7)		%4,2 (%95 CI: %0,6 ila %7,8)		%4,1 (%95 CI: %1,6 ila %6,7, p < 0,001 ^c)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopya/mL^d	%4	%4	%5	%4	%1	%1
48. veya 144. hafta penceresinde virolojik verisi olmayanlar	%4	%6	%11	%16	%2	%6
AO veya ölüm nedeniyle çalışma ilacını bırakanlar ^e	%1	%2	%1	%3	%1	%1
Diğer nedenlerle çalışma ilacını bırakanlar ve mevcut son HIV-1 RNA < 50 kopya/mL ^f	%2	%4	%9	%11	%1	%4
Pencere içinde ancak çalışma ilacı alınırken eksik veriler	%1	<%1	%1	%1	%0	<%1
HIV-1 RNA < 20 kopya/mL	%84	%84	%81	%76		
Tedavi farkı	%0,4 (%95 CI: -%3,0 ila %3,8)		%5,4 (%95 CI: -%1,5 ila %9,2)			
Önceki tedavi rejimine^d göre HIV-1 RNA < 50 kopya/mL olan hastaların oranı (%)						
EFV/FTC/TDF					%96	%90
FTC/TDF artı takviyeli atazanavir					%97	%92

E/C/F/TDF					%98	%97
-----------	--	--	--	--	-----	-----

- a 48. hafta penceresi 294. gün ile 377. gün (dahil olarak) arasında; 144. hafta penceresi 966. gün ile 1049. gün (dahil olarak) arasındadır.
- b Her iki çalışmada, hastalar başlangıç HIV-1 RNA'ya (≤ 100.000 kopya/mL, > 100.000 kopya/mL ile ≤ 400.000 kopya/mL veya > 400.000 kopya/mL), CD4+ hücre sayımına (< 50 hücre/mcgL, 50-199 hücre/mcgL, veya ≥ 200 hücre/mcgL) ve bölgeye (ABD veya ABD dışı) göre tabakalandırılmıştır.
- c Virolojik başarı yüzdelerinin karşılaştırıldığı süperiorite testi için p değeri, önceki tedavi rejimine (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF artı takviyeli atazanavir veya E/C/F/TDF) göre tabakalandırılmış CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) testinden elde edilmiştir.
- d 48. hafta veya 144. hafta penceresinde viral değeri ≥ 50 kopya/mL olan hastaları, etkililik eksikliği veya kaybı nedeniyle tedaviyi erken bırakan hastaları, advers olay (AO), ölüm veya etkililik eksikliği veya kaybı dışındaki nedenlerle tedaviyi bırakan hastaları ve tedaviyi bıraktığı sırada viral değeri ≥ 50 kopya/mL olan hastaları içerir.
- e Belirtilen pencerede tedaviye ilişkin virolojik veri alınmamasına yol açması durumunda, 1. Günden itibaren zaman penceresi süresince herhangi bir zaman noktasında AO veya ölüm nedeniyle tedaviyi bırakan hastaları içerir.
- f AO, ölüm veya etkinlik eksikliği veya kaybı dışındaki nedenlerle (örn. olurun geri çekilmesi, takip edilememesi vb.) tedaviyi bırakan hastaları içerir.

GS US 292 0104 ve GS US 292 0111 çalışmalarında virolojik başarı oranı, hasta alt gruplarında (yaş, cinsiyet, ırk, başlangıç HIV-1 RNA veya başlangıç CD4+ hücre sayısı) benzer olmuştur.

48. haftada başlangıca göre CD4+ hücre sayımında ortalama yükselme E/C/F/TAF ile tedavi edilen hastalarda 230 hücre/mm^3 ve E/C/F/TDF ile tedavi edilen hastalarda 211 hücre/mm^3 ($p = 0,024$) olmuştur ve 144. haftada E/C/F/TAF ile tedavi edilen hastalarda 326 hücre/mm^3 ve E/C/F/TDF ile tedavi edilen hastalarda 305 hücre/mm^3 ($p = 0,06$) olmuştur.

Rilpivirin içeren rejimler

Daha önce tedavi görmemiş HIV 1 ile enfekte yetişkin hastalar

Rilpivirinin etkililiği, randomize, çift kör, kontrollü iki çalışmadan (TMC278-C209 ve TMC278-C215'in emtricitabin+tenofovir disoproksil fumarat alt kümesi) elde edilen 96 haftalık verilerin analizini temel almaktadır.

Bir arka plan rejimi olarak FTC/TDF alan 1096 hastada yapılan TMC278-C209 ve TMC278-C215 çalışmalarının havuzlanmış analizinde, demografik özellikler ve başlangıç özellikleri rilpivirin ile efavirenz kolu arasında dengelidir. Ortalama yaş 36'dır, %78'i erkek, %62'si Beyaz ve %24'ü Siyah/Afrikanlı Amerikalıdır. Medyan plazma HIV 1 RNA $5,0 \log_{10}$ kopya/mL ve medyan CD4+ hücre sayısı 255 hücre/mm^3 olmuştur.

Hem 48. hem de 96. haftalardaki genel yanıt ve virolojik yanıtın (< 50 HIV-1 RNA kopya/mL) ve başlangıç viral yüke göre virolojik başarısızlığın bir alt grup analizi (FTC/TDF BR alan hastalardaki TMC278-C209 ve TMC278-C215 Faz 3 klinik çalışmalarından havuzlanmış veriler) Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4: TMC278-C209 ve TMC278-C215 çalışmalarındaki randomize tedavinin 48. hafta (birincil) ve 96. haftadaki virolojik sonuçları (FTC/TDF ile kombinasyon halinde rilpivirin hidroklorür veya efavirenz alan hastaların havuzlanmış verileri)

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	48. Hafta		96. Hafta	
Genel yanıt (HIV-1 RNA < 50 kopya/mL (TLOVR ^a)) ^b	%83,5 (459/550)	%82,4 (450/546)	%76,9 (423/550)	%77,3 (422/546)
Başlangıç viral yüküne göre (kopya/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)
Yanıt vermeyenler				
Virolojik başarısızlık (tüm hastalarda)	%9,5 (52/550)	%4,2 (23/546)	%11,5 (63/550) ^c	%5,1 (28/546) ^d
Başlangıç viral yüküne göre (kopya/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)
Ölüm	0	%0,2 (1/546)	0	%0,7 (4/546)
Advers olay (AO) nedeniyle bırakanlar	%2,2 (12/550)	%7,1 (39/546)	%3,6 (20/550)	%8,1 (44/546)
AO dışı nedenle bırakanlar^e	%4,9 (27/550)	%6,0 (33/546)	%8 (44/550)	%8,8 (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirin

a ITT TLOVR = Tedavisi amaçlanan Virolojik yanıt kaybına kadar geçen zaman.

b 48. haftadaki yanıt oranı farkı, normal yaklaştırma kullanıldığında %1'dir (%95 güven aralığı -%3 ile %6).

c 48. hafta birincil analiz ile 96. hafta arasında 17 yeni virolojik başarısızlık olmuştur (başlangıç viral yükü ≤ 100.000 kopya/mL olan 6 hasta ve başlangıç viral yükü > 100.000 kopya/mL olan 11 hasta). Ayrıca 48. hafta birincil analizinde tekrar sınıflandırmalar olmuş, en yaygın virolojik başarısızlık iken AO dışı nedenlerle bırakma şeklinde tekrar sınıflandırma olmuştur.

d 48. hafta birincil analiz ile 96. hafta arasında 10 yeni virolojik başarısızlık olmuştur (başlangıç viral yükü ≤ 100.000 kopya/mL olan 3 hasta ve başlangıç viral yükü > 100.000 kopya/mL olan 7 hasta). Ayrıca 48. hafta birincil analizinde tekrar sınıflandırmalar olmuş, en yaygın virolojik başarısızlık iken AO dışı nedenlerle bırakma şeklinde tekrar sınıflandırma olmuştur.

e örn, takipten çıkanlar, uyumsuzluk, oluru geri çekenler.

FTC/TDF + efavirenze kıyasla FTC/TDF + rilpivirin hidroklorür HIV 1 RNA < 50 kopya/mL elde etmek açısından noninferior olmuştur.

ODEFSEY rejimi

Virolojik olarak baskılanmış HIV 1 ile enfekte yetişkin hastalar

Çalışma GS-US-366-1216'da, FTC/RPV/TDF'den ODEFSEY'e geçiş yapılmasının etkililiği ve güvenliliği, virolojik olarak baskılanmış, HIV-1 enfeksiyonlu erişkinlerde yapılan randomize, çift kör bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalamasının 45 (aralık: 23-72), %90'ının erkek, %75'inin Beyaz ırka mensup ve %19'unun Siyah ırka mensup

oldukları saptanmıştır. Başlangıçtaki ortalama CD4+ hücre sayımı 709 hücre/mm³ (aralık: 104-2.527) olarak bulunmuştur.

Çalışma GS-US-366-1160'ta, EFV/FTC/TDF'den ODEFSEY'e geçiş yapılmasının etkililiği ve güvenliliği, virolojik olarak baskılanmış, HIV-1 enfeksiyonlu erişkinlerde yapılan randomize, çift kör bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalamasının 48 (aralık 19-76), %87'sinin erkek, %67'sinin Beyaz ırka mensup ve %27'sinin Siyah ırka mensup oldukları saptanmıştır. Başlangıçtaki ortalama CD4+ hücre sayımı 700 hücre/mm³ (aralık: 140-1.862) olarak bulunmuştur.

Çalışma GS-US-366-1216 ve GS-US-366-1160'ın tedavi sonuçları Tablo 5'te sunulmaktadır.

Tablo 5: Çalışma GS-US-366-1216 ve GS-US-366-1160'ın 48. ve 96. haftadaki virolojik sonuçları^{a,b}

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	48. Hafta		96. Hafta		48. Hafta		96. Hafta	
	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 kopya/mL^d	%94	%94	89%	88%	%90	%92	%85	%85
Tedavi farklılığı	-%0,3 (%95 CI: -%4,2 ila %3,7)		%0,7 (%95 CI: -% 4,3to %5,8)		-%2,0 (%95 CI: -%5,9 ila %1,8)		%0 (%95 CI: -%4,8 to %4,8)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopya/mL^d	%1	%0	%1	%1	%1	%1	%1	%1
48. ve 96. hafta penceresinde virolojik verileri olmayan	%6	%6	%10	%11	%9	%7	%14	%14
Advers olay ya da ölüm nedeniyle çalışmadan ayrılan ve mevcut olan en son HIV-1 RNA < 50 kopya /mL	%2	%1	%2	%3	%3	%1	%4	%3
Çalışma ilacını başka nedenlerle bırakan ve mevcut olan en son HIV-1 RNA < 50 kopya/mL ^e	%4	%4	%8	%8	%5	%5	%10	%11
Pencere sırasında eksik verileri olan ama çalışma ilacını kullanmakta olan	< %1	%1	%1	0	%1	%1	<%1	0

ODE: Odefsey

a 48. hafta penceresi Gün 295 ile 378 arasındadır (bu günler dahil).

b 96. hafta penceresi Gün 631 ile 714 arasındadır (bu günler dahil).

c Taramadan önce FTC/RPV/TDF almamakta olan bir hasta analizden çıkarılmıştır.

d 48. veya 96. hafta penceresinde ≥ 50 kopya/mL olan hastaları; etkisizlik ya da etkilikte kayıp nedeniyle erken ayrılan hastaları; etkisizlik ya da etkilikte kayıp haricinde başka nedenlerle ayrılan ve ayrıldıkları sırada viral değeri ≥ 50 kopya/mL olan hastaları içermiştir.

e Advers olay (AO), ölüm veya etkisizlik ya da etkilikte kayıp haricinde başka nedenlerle (örn. olurun geri çekilmesi, takipten çıkma, vb.) ayrılan hastaları içermiştir.

96. haftada, ODEFSEY'e geçiş yapılması, ilgili çalışmalarda FTC/RPV/TDF ya da EFV/FTC/TDF tedavisinde kalınmasına kıyasla, HIV-1 RNA < 50 kopya/mL düzeyinin korunması açısından eşit etkili (noninferior) bulunmuştur.

Çalışma GS-US-366-1216'da, 96. haftada CD4+ hücre düzeyinde başlangıca kıyasla ortalama değişim ODEFSEY'e geçiş yapan hastalarda 12 hücre/mm³, FTC/RPV/TDF'de kalanlarda ise 16cells/mm³ olarak bulunmuştur. Çalışma GS-US-366-1160'ta, 96. Haftada CD4+ hücre düzeyinde başlangıca kıyasla ortalama değişim ODEFSEY'e geçiş yapan hastalarda 12 hücre/mm³, EFV/FTC/TDF'de kalanlarda ise 6 hücre/mm³ olarak bulunmuştur.

Hafif ila orta düzeyde böbrek bozukluğu olan HIV 1 ile enfekte yetişkin hastalar

GS-US-292-0112 alışmasında, E/C/F/TAF FDC tabletin etkililik ve güvenliliği HIV 1 ile enfekte, virolojik olarak baskılanmış, hafif ila orta derece böbrek yetmezliği olan (eGFR_{CG}: 30-69 mL/dak) 242 hastada yapılan bir açık etiketli klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Ortalama yaş 58 olup (aralık 24-82), 63 hasta (%26) ≥ 65 yaşındadır. Hastaların %79'u erkek, %63' Beyaz, %18'i Siyah ve %14' Asyalıdır. Hastaların %35'i tenofovir disoproksil fumarat içermeyen bir tedavi rejimindedir. Başlangıçta medyan eGFR_{CG} 56 mL/dak olmuştur ve hastaların %33'ünde eGFR_{CG} 30 ila 49 mL/dak olmuştur. Ortalama başlangıç CD4+ hücre sayımı 664 hücre/mm³tr (aralık: 126-1813).

144. haftada, hastaların %83,1'i (197/237) E/C/F/TAF FDC tablete geçtikten sonra HIV-1 RNA < 50 kopya/mL düzeyini korumuştur.

GS US 292 1825 alışmasında, E/C/F/TAF'ın etkililik ve güvenliliği tek kollu, açık etiketli bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, öncesinde en az 6 ay son evre böbrek hastalığı olan (eGFR_{CG} < 15 mL/dak) ve kronik hemodiyalize giren HIV 1 ile enfekte 55 yetişkin E/C/F/TAF FDC'ye geçmiştir. Hastalar, geçişten önce en az 6 ay süreyle virolojik olarak baskılanmıştır (HIV 1 RNA < 50 kopya/mL).

Ortalama yaş 48'dir (aralık: 23-64). Hastaların %76'sı erkek, %82'si Siyah ve %18'i Beyaz ırktandır. Hastaların %15'i İşpanyol kökenli/Latin Amerika kökenli olarak tanımlanmıştır. Ortalama başlangıç CD4+ hücre sayımı 545 hücre/mm³ (aralık 205-1.473) olmuştur. 48. Haftada, hastaların %81,8'i (45/55) E/C/F/TAF tablete geçtikten sonra HIV-1 RNA < 50 kopya/mL düzeyini korumuştur. Geçiş yapan hastalarda açlık lipid laboratuvar testlerinde klinik olarak anlamlı değişiklikler olmamıştır.

HIV ve HBV ile koenfekte hastalar

Açık uçlu GS-US-292-1249 alışmasında E/C/F/TAF'ın güvenliliği ve etkililiği kronik hepatit B ve HIV-1 koenfekte yetişkin hastalarda değerlendirilmiştir. 72 hastanın 69'u daha önce TDF içeren antiretroviral tedavi almıştır. E/C/F/TAF ile tedaviye başlandığında 72 hasta, HBV DNA'sı baskılanmış veya baskılanmamış ve kompanse karaciğer fonksiyonu olan en az 6 ay HIV-baskılanmış (HIV-1 RNA < 50 kopya/mL) hastalardır. Hastaların ortalama yaşı 50 (aralık 28-67), %92'si erkek, %69'u beyaz, %18'i siyah ve %10'u sarı ırktır. Ortalama başlangıç CD4+ hücre sayımı 636 hücre/mm³ (aralık 263-1498). Hastaların 86'sı (62/72) HBV baskılanmış (HBV DNA < 29 IU/mL) ve %42'si (30/72) başlangıçta HBeAg pozitifdir.

Başlangıçta HBeAg pozitif olan hastaların 1/30'i (%3,3) 48. haftada anti-HBe'ye serokonversiyona ulaşmıştır. Başlangıçta HBsAg pozitif olan hastaların, 3/70' (%4,3) 48. haftada anti-HBs'ye serokonversiyona ulaşmıştır.

48. haftada hastaların %92'si (66/72) E/C/F/TAF'a geçtikten sonra HIV-1 RNA < 50 kopya/mL elde etmiştir. 48. haftada CD4+ hücre sayımında başlangıçtan ortalama değişim -2 hücre/mm³ 'tür. 48. haftada eksik=başarısız analizini kullanan %92 (66/72), HBV DNA < 29 IU/mL 'dir. Başlangıçta HBV baskılanmış olan 62 hastanın 59'u baskılanmış olarak kalmış, 3'ünün verisi eksiktir. Başlangıçta HBV baskılanmış olmayan 10 hastanın (HBV DNA $\geq$ 29 IU/mL) 7'si baskılanmış hale gelmiş, 2'si tespit edilebilir olarak kalmış ve 1'inin verileri eksiktir. Alanin aminotransferaz (ALT) normalizasyonu, başlangıçta ALT değeri normalin üst limitinden yüksek olan gönüllülerin %40'ında (4/10) elde edilmiştir.

Daha önce tedavi almamış HIV/HBV koenfekte hastalarda E/C/F/TAF'ın kullanılmasında sınırlı klinik veri bulunmaktadır.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümlerindeki değişiklikler:

Daha önce tedavi almamış hastalarda yapılan çalışmalarda, 144 haftalık tedaviden sonra kalçanın ve lumbanın dual enerji X ray (DXA) analizi ile ölçülen kemik mineral yoğunluğunda (BMD) E/C/F/TDF'ye kıyasla E/C/F/TAF daha küçük azalmalarla ilişkilendirilmiştir (kalça; ortalama değişiklik: -%0,8 'e karşı -%3,4, $p < 0,001$) ve lomber omurga; ortalama değişiklik: -%0,9'a karşı -%3,0, $p < 0,001$).

E/C/F/TAF'a geçtikten 48 hafta sonra, tenofovir disoproksil fumarat içeren rejime devam etmeye kıyasla BMD'de küçük iyileşmeler kaydedilmiştir.

Virolojik olarak baskılanmış yetişkin hastalarda yapılan ODEFSEY çalışmalarında FTC/RPV/TDF veya EFV/FTC/TDF'ye devam edildiğindeki minimal değişikliklere kıyasla, ODEFSEY'e geçiş yaptıktan 96 hafta sonra BMD'de artışlar kaydedilmiştir: kalçada (ortalama değişiklik ODEFSEY ile %1,6 ve FTC/RPV/TDF ile %0,6, $p < 0,001$; ODEFSEY ile %1,8 ve EFV/FTC/TDF ile %0,6, $p < 0,001$) ve omurgada (ortalama değişiklik ODEFSEY ile %2,0 ve FTC/RPV/TDF ile %0,3, $p < 0,001$; ODEFSEY ile %1,7 ve EFV/FTC/TDF ile %0,1; $p < 0,001$).

Böbrek fonksiyonu ölçümlerindeki değişiklikler

Daha önce tedavi almamış hastalarda yapılan çalışmalarda, 96 haftalık tedaviden sonra E/C/F/TAF böbrek güvenliği parametrelerinde (144 haftalık tedavi sonrası eGFR_{CG} ile ölçülen, idrar proteinin kreatinine oranı [UPCR] ve 96 hafta sonra idrar albüminin kreatinine oranı [UACR]) E/C/F/TDF'ye kıyasla daha düşük etkiyle ilişkilendirilmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4). 144 haftalık tedavi boyunca, hiçbir gönüllü tedaviyle gelişen renal advers olay nedeniyle E/C/F/TAF'yi bırakmamış, buna karşılık 12 gönüllü E/C/F/TDF'yi bırakmıştır ($p < 0,001$). Virolojik olarak baskılanmış erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda, ODEFSEY alan hastalarda 96 haftalık tedavi boyunca albuminuride (UACR) başlangıca kıyasla minimal değişimler ya da azalmalar olmuş, FTC/RPV/TDF'de ya da EFV/FTC/TDF'de kalan hastalarda ise başlangıca kıyasla artışlar olmuştur. Ayrıca bkz. Bölüm 4.4.

Pediyatrik popülasyon

Emtricitabin+tenofovir alafenamid rejimi:

GS US 292 0106 çalışmasında, E/C/F/TAF FDC tabletin etkililik, güvenlik ve farmakokinetiği HIV-1 ile enfekte, daha önce tedavi görmemiş 50 adolesan ile yapılan açık etiketli çalışmada değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 15'tir (aralık 12-17), %56'sı kadın, %12'si Asyalı ve %88'i Siyah ırktır. Başlangıçta medyan plazma HIV 1 RNA 4,7 log₁₀ kopya/mL, medyan CD4+ hücre sayımı 456 hücre/mm³ (aralık 95 - 1110) ve medyan CD4+ %23 olmuştur (aralık 7-45). Genelde, hastaların %22'sinde başlangıç plazma HIV-1 RNA düzeyi > 100.000 kopya/mL olmuştur.

48. haftada, %92'si (46/50) HIV-1 RNA < 50 kopya/mL düzeyine ulaşmıştır; bu, daha önce tedavi görmemiş HIV-1 ile enfekte yetişkinlerle yapılan çalışmalardaki yanıt oranlarına benzerdir. 48. haftaya kadar E/C/F/TAF'a karşı ortaya çıkan bir direnç saptanmamıştır.

Rilpivirin içeren rejim:

Araştırmacının seçtiği iki NRTI içeren bir arka plan rejimiyle kombinasyon halinde günde bir kez 25 mg rilpivirinin farmakokinetiği, güvenliliği, tolere edilebilirliği ve etkililiği, daha önce tedavi görmemiş HIV-1 ile enfekte, yaşları 12 ila < 18 ve vücut ağırlığı en az 32 kg olan pediatrik hastalarla yapılan tek kollu, açık etiketli bir Faz 2 çalışma olan TMC278-C213 çalışmasında değerlendirilmiştir. Hastalar için medyan maruziyet süresi 63,5 hafta olmuştur.

Bu otuz altı hastanın medyan yaşı 14.5 olup, %55,6'sı kadın, %88,9'u Siyah ve %11,1'i Asyalıdır. Medyan başlangıç plazma HIV-1 RNA 4.8₁₀ kopya/mL ve medyan başlangıç CD4+ hücre sayımı 414 hücre/mm³ olmuştur. 48. haftada HIV 1 RNA düzeyi < 50 kopya/mL olan hastaların oranı (TLOVR) %72,2'dir (26/36). Rilpivirinle birlikte en sık kullanılan NRTI kombinasyonu, FTC/TDF (24 gönüllü [%66,7]) olmuştur.

Yanıt verenlerin oranı, başlangıç viral yükü > 100.000 kopya/mL olan gönüllülere (%50,0, 4/8) kıyasla başlangıç viral yükü ≤ 100.000 kopya/mL olan gönüllülerde (%78,6, 22/28) daha yüksek olmuştur. Virolojik başarısızlık oranı %22,2 (8/36) olmuştur.

Avrupa İlaç Ajansı, insan HIV-1 enfeksiyonunun tedavisinde bir veya daha fazla pediatrik popülasyon alt kümesinde ODEFSEY çalışmalarının sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediatrik kullanıma ilişkin bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

Gebelik

TMC114HIV3015 Çalışmasında 19 gebe kadında 2. ve 3. trimester sırasında ve doğum sonrasında bir arkaplan rejimiyle kombinasyon halinde rilpivirin (ODEFSEY'in bileşenlerinden biri) değerlendirilmiştir. Farmakokinetik veriler, antiretroviral rejimin bir parçası olarak rilpivirine toplam maruziyetin (EAA) doğum sonrasına (6-12 hafta) kıyasla gebelik sırasında yaklaşık %30 düşük olduğunu göstermiştir. Çalışma boyunca virolojik yanıt genel olarak korunmuştur: çalışmayı tamamlayan 12 hasta içinde 10 hasta çalışmanın sonunda virolojik olarak baskılanmıştır; diğer 2 hastada sadece doğum sonrası viral yükte bir artış gözlenmiş, en az 1 hastada bu durum tedaviye optimum düzeyin altında uyulmasına bağlanmıştır. Çalışmayı tamamlayan ve HIV durumu bilinen annelerden doğan 10 bebeğin hiçbirinde anneden çocuğa bulaşma olmamıştır. Rilpivirin gebelikte ve doğum sonrasında iyi tolere edilmiştir. HIV 1 ile enfekte yetişkinlerde rilpivirinin bilinen güvenlik profiline göre yeni güvenlik bulguları olmamıştır (bkz. Bölümler 4.2, 4.4 ve 5.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

ODEFSEY: Tokluk koşullarında sağlıklı gönüllülere (n = 82) tek doz uygulamasının ardından ODEFSEY 200/25/25 mg film kaplı tablet ile elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir alafenamid (150/150/200/10 mg) sabit doz kombinasyonu tableti karşılaştırıldığında emtrisitabin ve tenofovir alafenamid maruziyetleri biyoeşdeğer olmuştur. Tokluk koşullarında sağlıklı gönüllülere (n = 95) tek doz uygulamasının ardından ODEFSEY 200/25/25 mg ile rilpivirin (hidroklorür olarak) 25 mg film kaplı tablet karşılaştırıldığında rilpivirin maruziyetleri biyoeşdeğer olmuştur.

Emtrisitabin, oral uygulamadan sonra hızla ve büyük ölçüde absorbe olur, pik plazma konsantrasyonları dozdan 1 ila 2 saat sonra meydana gelir. Emtrisitabinin HIV 1 ile enfekte 20

gönüllüye çoklu oral doz uygulamasının ardından, 24 saatlik bir dozlama aralığında (ortalama $\pm$ S) plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) değeri $10,0 \pm 3,1 \text{ h} \cdot \text{mcg/mL}$ olmuştur. Doz sonrası 24. saatte ortalama kararlı durum plazma en düşük konsantrasyonu, anti-HIV 1 aktivitesi için ortalama *in vitro* IC90 değerine eşit veya bu değerden daha büyük olmuştur. 200 mg sert kapsüllerde emtrisitabinin mutlak biyoyararlanımının %93 olduğu tahmin edilmiştir. Emtrisitabin gıdayla birlikte uygulandığında, emtrisitabin sistemik maruziyeti etkilenmemiştir.

Oral uygulamanın ardından, rilpivirinin maksimum plazma konsantrasyonuna genellikle 4 ila 5 saat içerisinde ulaşılır. Rilpivirinin mutlak biyoyararlanımı bilinmemektedir. Açlık koşullarına göre, ODEFSEY'nin sağlıklı yetişkin gönüllülere gıdayla birlikte uygulanması, rilpivirin maruziyetini (EAA) %13-72 oranında artırmıştır.

Emtrisitabin, oral uygulamadan sonra hızla ve büyük ölçüde absorbe olur, pik plazma konsantrasyonları dozdan 15 ila 45 dakika sonra meydana gelir. Açlık koşullarına göre, ODEFSEY'nin sağlıklı yetişkin gönüllülere gıdayla birlikte uygulanması, tenofovir alafenamid maruziyetini (EAA) %45-53 oranında artırmıştır.

ODEFSEY'nin gıdayla birlikte alınması önerilmektedir.

Dağılım

Emtrisitabinin insan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanma düzeyi $< \%4$ ve 0,02 ila 200 mcg/mL aralığında konsantrasyondan bağımsız olmuştur.

Rilpivirinin insan plazma proteinlerine, ağırlıklı olarak albümine *in vitro* bağlanma düzeyi yaklaşık %99,7'dir.

Tenofovirin insan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanma düzeyi $< \%0,7$ ve 0,01 ila 25 mcg/mL aralığında konsantrasyondan bağımsız olmuştur. Klinik çalışmalar sırasında alınan örneklerden, tenofovir alafenamidin insan plazma proteinlerine eks vivo bağlanma düzeyinin yaklaşık %80 olduğu görülmüştür.

Biyotransformasyon

Emtrisitabinin biyotransformasyonu, tiyol parçacığının 3'-sülfoksit diastereomer (dozun yaklaşık %9'u) oluşturacak şekilde oksidasyonunu ve 2'-O-glukuronid (dozun yaklaşık %4'ü) oluşturacak şekilde glukuronik asitle konjugasyonunu kapsamaktadır. Emtrisitabin, ilaç biyotransformasyonunda yer alan ana insan CYP izoformlarının herhangi birisinin aracılık ettiği *in vitro* ilaç metabolizmasını inhibe etmemiştir. Ayrıca, emtrisitabin glukuronidasyondan sorumlu enzim olan üridin-5'-difosfoglukuronil transferazı (UGT) inhibe etmemiştir.

In vitro deneyler, rilpivirin hidroklorürün ağırlıklı olarak CYP3A sisteminin aracılık ettiği oksidatif metabolizmadan geçtiğini göstermektedir.

Metabolizma tenofovir alafenamid için insanlarda majör eliminasyon yolağıdır ve oral dozun $> \%80$ 'den sorumludur. *In vitro* çalışmalarda tenofovir alafenamidin PBMC'lerde (lenfositler ve diğer HIV hedef hücreleri dahil) ve makrofajlarda katepsin A tarafından tenofovire (majör metabolit) metabolize edildiği ve hepatositlerde de karboksilesteraz-1 tarafından metabolize edildiği gösterilmiştir. Tenofovir alafenamid *in vivo* hücrelerin içinde hidrolize olarak tenofoviri (majör metabolit) oluşturur, tenofovir de aktif metabolit olan tenofovir difosfata fosforile olur. İnsanlardaki klinik çalışmalarda emtrisitabin, kobisistat ve elvitegravir ile uygulanan 10 mg'lık oral tenofovir alafenamid dozu ile emtrisitabin, kobisistat ve elvitegravir ile uygulanan 245 mg'lık oral tenofovir disoprosil (fumarat olarak) dozuna kıyasla

PBMC'lerde > 4 kat yüksek tenofovir difosfat konsantrasyonu ve plazmada > %90 düşük tenofovir konsantrasyonu elde edilmiştir.

Tenofovir alafenamid *in vitro* CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2D6 tarafından metabolize edilmez. Tenofovir alafenamid CYP3A4 tarafından minimum düzeyde metabolize edilir. Orta güçte bir CYP3A indükleyici probu olan efavirenz ile birlikte uygulandığında tenofovir alafenamid maruziyeti anlamlı ölçüde etkilenmemiştir. Tenofovir alafenamid uygulamasının ardından plazma [¹⁴C]-radyoaktivitesi zamana bağlı bir profil sergilemiş, ilk birkaç saatte en bol bulunan tür tenofovir alafenamid, kalan zamanda ise ürik asittir.

Eliminasyon

Emtrisitabin esasen böbrekler tarafından atılır; dozun tam geri kazanımı idrar (yaklaşık %86) ve dışkı (yaklaşık %14) yoluyla gerçekleşir. Emtrisitabin dozunun yüzde on üçü, idrarda üç metabolit olarak geri kazanılmıştır. Emtrisitabinin sistemik klerensi yaklaşık 307 mL/dak.'dır. Oral uygulamadan sonra, emtrisitabinin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 10 saattir.

Rilpivirinin terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 45 saattir. [¹⁴C]-rilpivirinin oral yoldan tek doz uygulanmasının ardından, radyoaktivitenin sırasıyla %85'i ve %6,1'i dışkıda ve idrarda geri kazanılabilmektedir. Dışkıda değişmemiş rilpivirin, uygulanan dozun yaklaşık %25'ini oluşturmuştur. İdrarda sadece eser miktarlarda (dozun < %1'i) değişmemiş rilpivirin saptanmıştır.

Bozulmamış tenofovir alafenamidin renal atılımı minör bir yoldur, dozun < %1'i idrarda elimine olur. Tenofovir alafenamid fumarat tenofovire metabolize olduktan sonra elimine olur. Tenofovir hem glomerüler filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyon yoluyla böbrekler tarafından elimine edilir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum

Emtrisitabin

Emtrisitabinin çoklu doz farmakokinetiği 25 mg - 200 mg doz aralığına göre doz orantısaldır.

Tenofovir Alafenamid

Tenofovir alafenamid fumarat maruziyeti 8 mg - 125 mg doz aralığına göre doz orantısaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, cinsiyet ve etnik köken:

Emtrisitabin, rilpivirin veya tenofovir alafenamid için yaş, cinsiyet veya etnik kökene bağlı klinik olarak anlamlı farmakokinetik bir farklılık belirlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Günde bir kez 25 mg rilpivirin alan, daha önce antiretroviral tedavi almamış 12 ila < 18 yaş arası HIV-1 ile enfekte pediyatrik hastalarda rilpivirin farmakokinetiği, günde bir kez 25 mg rilpivirin alan daha önce tedavi görmemiş HIV-1 ile enfekte yetişkinlerdekiyle benzer olmuştur. C213 çalışmasında, yetişkinlerde gözlenene benzer şekilde, pediyatrik hastalarda vücut ağırlığının (33-93 g) rilpivirin farmakokinetiği üzerinde etkisi olmamıştır. Rilpivirin farmakokinetiği < 12 yaşındaki hastalarda araştırılmaktadır.

12 ila < 18 yaş arası 24 pediyatrik hastada ulaşılan elvitegravir+kobisistatla birlikte verilen emtrisitabin ve tenofovir alafenamid maruziyetleri, daha önce tedavi görmemiş hastalarda ulaşılanlardakiyle benzer olmuştur (Tablo 6).

Tablo 6: Daha önce antiretroviral almamış adolesanlar ve yetişkinlerde emtrisitabin ile tenofovir alafenamidin farmakokinetiği

	Adolesan			Yetişkinler		
	Emtrisitabin+tenofovir alafenamid			Emtrisitabin+tenofovir alafenamid		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
EAA _{tau} (ng•sa/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 _{maks} (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/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

FTC = emtrisitabin; TAF = tenofovir alafenamid fumarat; TFV = tenofovir; N/A = uygulanamaz

Veriler ortalama (%CV) olarak sunulmaktadır.

a n = 24 adolesan (GS-US-292-0106); n = 19 yetişkin (GS-US-292-0102)

b n = 23 adolesan (GS-US-292-0106, popülasyon PK analizi)

c n = 539 (TAF) veya 841 (TFV) yetişkin (GS-US-292-0111 ve GS-US-292-0104, popülasyon PK analizi)

Böbrek bozukluğu:

Tenofovir alafenamid ile yapılan bir Faz 1 çalışmasında, sağlıklı gönüllüler ile şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalar arasında (tahmini CrCl ≥ 15 ve < 30 mL/dak) tenofovir alafenamid veya tenofovir farmakokinetiği açısından klinik açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Tek başına emtrisitabinin ayrı bir Faz 1 çalışmasında, şiddetli böbrek yetmezliği (CrCl < 30 mL/dak) (33.7 mcg•sa/mL) olan hastalarda ortalama sistemik emtrisitabin maruziyeti, böbrek fonksiyonu normal (11.8 mcg•sa/mL) olan gönüllülerden yüksek olmuştur. Emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin güvenliliği şiddetli böbrek bozukluğu (tahmini CrCl ≥ 15 mL/dak ve < 30 mL/dak) olan hastalarda belirlenmemiştir.

GS US 292 1825 Çalışmasında elvitegravir ve kobisistat ile kombinasyon halinde sabit dozlu kombinasyon tablet (E/C/F/TAF) olarak emtrisitabin ve tenofovir alafenamid alan son evre böbrek hastalığı olan (tahmini CrCl < 15 mL/dak) ve kronik hemodiyalize giren 12 hastada emtrisitabin ve tenofovirin maruziyetleri, böbrek fonksiyonu normal olan hastalara göre önemli derecede yüksek olmuştur. Son evre böbrek hastalığı olan ve kronik hemodiyalize giren hastalarda tenofovir alafenamid farmakokinetiğinde, böbrek fonksiyonu normal olan hastalara göre klinik olarak anlamlı farklar olmamıştır. Son evre böbrek hastalığı olan ve kronik hemodiyalize giren, elvitegravir ve kobisistat ile kombinasyon halinde sabit dozlu kombinasyon tableti olarak emtrisitabin ve tenofovir alafenamid alan hastalarda yeni hiçbir güvenlik sorunu saptanmamıştır (bkz. bölüm 4.8).

Son evre böbrek hastalığı (tahmini CrCl < 15 mL/dak) olan fakat kronik hemodiyalize girmeyen hastalarda emtrisitabin veya tenofovir alafenamidle ilgili farmakokinetik veriler yoktur. Emtrisitabin ve tenofovir alafenamidin güvenliliği bu hastalarda belirlenmemiştir.

Rilpivirinin farmakokinetiği, böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Rilpivirinin renal atılımı göz ardı edilebilir. Şiddetli böbrek bozukluğu veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda ilaç absorpsiyonu, dağılımı ve/veya metabolizmasının ikincil böbrek disfonksiyonundan böbrek disfonksiyonuna değişiklik göstermesi nedeniyle plazma konsantrasyonları artabilir. Rilpivirin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, rilpivirinin hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile anlamlı ölçüde uzaklaştırılması mümkün değildir (bkz. Bölüm 4.9).

Karaciğer bozukluğu

Emtrisitabinin farmakokinetiği, çeşitli derecelerde karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır; ancak, emtrisitabin karaciğer enzimleriyle anlamlı ölçüde metabolize olmaz, dolayısıyla karaciğer bozukluğunun etkisi sınırlı olmalıdır.

Rilpivirin hidroklorür esasen karaciğer tarafından metabolize ve elimine edilir. Eşleştirilen 8 kontrole kıyasla hafif şiddette karaciğer bozukluğu (Child-Pugh Sınıf A) olan 8 hasta ile eşleştirilen 8 kontrole kıyasla orta şiddette karaciğer bozukluğu (Child-Pugh Sınıf B) olan 8 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada, rilpivirinin çoklu doz maruziyeti, hafif şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda %47 daha yüksek ve orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda %5 daha yüksek olmuştur. Bununla birlikte, orta şiddetli bozuklukta farmakolojik olarak aktif, bağlanmamış, rilpivirin maruziyetinin anlamlı ölçüde arttığı dışlanamaz. Rilpivirin, şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Hafif-orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda tenofovir alafenamid veya onun metaboliti tenofovirin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda tenofovir alafenamid ve tenofovirin toplam plazma konsantrasyonları, normal karaciğer fonksiyonu olan gönüllülerde görüldenden daha düşüktür. Protein bağlama için düzeltildiğinde, tenofovir alafenamidin bağlanmamış (serbest) plazma konsantrasyonu, şiddetli karaciğer bozukluğu ve normal karaciğer fonksiyonunda benzerdir.

Hepatit B ve/veya hepatit C virüsü koenfeksiyonu

Hepatit B ve/veya C virüsü ile koenfekte hastalarda emtrisitabin, rilpivirin ve tenofovir alafenamidin farmakokinetiği tam olarak değerlendirilmemiştir.

Gebelik ve doğum sonrası

Bir antiretroviral rejimin parçası olarak günde bir kez 25 mg rilpivirin aldıktan sonra, doğum sonrasına kıyasla gebelikte (2. ve 3. trimesterde benzer oranda) toplam rilpivirin maruziyeti düşük olmuştur. Doğum sonrasına kıyasla gebelikte rilpivirinin bağlanmamış serbest fraksiyonuna (aktif) maruziyet, toplam rilpivirin maruziyetine göre daha az belirgindir.

Gebeliğin 2. trimesterinde günde bir kez 25 mg rilpivirin alan kadınlarda toplam rilpivirin C_{maks} , EAA_{24sa} ve C_{min} değerleri için ortalama birey içi değerler doğum sonrasına kıyasla sırasıyla %21, %29 ve %35 düşük olmuştur; gebeliğin 3. trimesterinde C_{maks} , EAA_{24sa} ve C_{min} değerleri doğum sonrasına kıyasla sırasıyla %20, %31 ve %42 düşük olmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel, üreme ve gelişim toksisitesi üzerine geleneksel çalışmalara dayalı klinik dışı emtrisitabin verileri insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Güvenlilik farmakolojisi, ilaç kullanımı, genotoksosite, karsinojenik potansiyel, üreme ve gelişim toksisitesi üzerine çalışmalara dayalı klinik dışı rilpivirin hidroklorür verileri insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Kemirgenlerde, karaciğer enzim indüksiyonu ile ilişkili karaciğer toksisitesi gözlenmemiştir. Köpeklerde kolestaz benzeri etkiler kaydedilmiştir.

Fareler ve sıçanlarda rilpivirin ile yapılan karsinojenisite çalışmaları, bu türlere özgü tümörijenik potansiyeli açığa çıkarmıştır; ancak bu durum, insanlar için önemsiz olarak kabul edilmektedir.

Sıçanlar ve köpeklerle yapılan klinik olmayan tenofovir alafenamid çalışmaları, toksisitenin birincil hedef organları olarak kemik ve böbrekleri işaret etmemiştir. Kemik toksisitesi sıçanlarda ve köpeklerde ODEFSEY uygulamasından sonra beklenenden en az dört kat yüksek tenofovir maruziyetlerinde düşük kemik mineral yoğunluğu şeklinde gözlenmiştir. Köpeklerin gözlerinde, ODEFSEY uygulamasından sonra beklenenden sırasıyla yaklaşık 4 kat ve 17 kat yüksek tenofovir alafenamid ve tenofovir maruziyetlerinde minimal histiosit infiltrasyonu vardır.

Tenofovir alafenamid, yaygın olarak kullanılan genotoksisite testlerinde mutajenik veya klastojenik bulunmamıştır.

Fareler ve sıçanlarda tenofovir alafenamid uygulamasının ardından, tenofovir disoproksil fumarat uygulamasına kıyasla daha az bir tenofovir maruziyeti olduğundan, karsinojenisite çalışmaları ve bir fare doğum sonrası çalışması yalnızca tenofovir disoproksil fumarat kullanılarak yapılmıştır. Karsinojenik potansiyel ve üreme ve gelişim toksisitesi üzerine geleneksel çalışmalarda insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkmamıştır. Sıçanlar ve tavşanlarda üreme toksisitesi çalışmaları çiftleşme, fertilite, gebelik veya fetal parametrelerde hiçbir etki ortaya koymamıştır. Bununla birlikte, bir perinatal-postnatal toksisite çalışmasında maternal toksik dozlarda tenofovir disoproksil fumarat yavruların viyabilite indeksini ve vücut ağırlığını azaltmıştır.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Kroskarmelloz sodyum

Laktoz (monohidrat olarak) (sığır sütünden elde edilen laktoz)

Magnezyum stearat

Mikrokristalin selüloz

Polisorbat 20

Povidon

Film kaplama:

Makrogol

Polivinil alkol

Talk

Titanyum dioksit (E171)

Siyah demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel önlemler

30°C'nin altında oda sıcaklığında ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayın. Şişeyi sıkıca kapalı olarak saklayın.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Endüksiyonla aktive edilmiş alüminyum folyo astarı (liner) olan, polipropilenden yapılmış, sürekli yivli, çocuk emniyetli kapağı bulunan, yüksek yoğunluklu polietilenden (HDPE) yapılmış ve 30 adet film kaplı tablet içeren şişe. Her şişede bir silika jel desikan ve polyester sarmal bulunur.

Şu ambalaj boyutları bulunmaktadır: 1 şişe 30 film kaplı tablet içeren kutular ve 90 adet (30'luk 3 şişe) film kaplı tablet içeren kutular.

Tüm ambalaj boyutları piyasaya sürülmemiş olabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürün veya atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine göre imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.
İçerenköy Mah. Umut Sk. Quick Tower Sitesi No: 10-12 İç Kapı No: 21
Ataşehir/İstanbul
Tel: 0216 559 03 00
Faks: 0216 504 87 39

8. RUHSAT NUMARASI

2017/931

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.12.2017

Ruhsat yenileme tarihi: 06.04.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ