

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg емтрицитабин (emtricitabine), рилпивирин хидрохлорид, еквивалентен на 25 mg рилпивирин (rilpivirine) и тенофовир алафенамид fumarat, еквивалентен на 25 mg тенофовир алафенамид (tenofovir alafenamide).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 180,3 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Сива, филмирана таблетка с форма на капсула с размери 15 mm x 7 mm, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна на таблетката и „255“ от другата страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Odefsey е показан за лечение на възрастни и юноши (на и над 12 години с телесно тегло поне 35 kg), инфектирани с човешкия имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1), без известни мутации, свързани с резистентност към класа ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ), тенофовир или емтрицитабин, и с вирусен товар $\leq 100\,000$ HIV-1 РНК копия/ml (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекциите.

Дозировка

Да се приема по една таблетка веднъж дневно с храна (вж. точка 5.2).

Ако пациентът пропусне една доза Odefsey в рамките на 12 часа от обичайното време за приемането ѝ, той трябва да приеме Odefsey с храна възможно най-скоро и да продължи по обичайната схема на прилагане. Ако пациентът пропусне една доза Odefsey с повече от 12 часа, той не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната схема на прилагане.

Ако пациентът повърне в рамките на 4 часа след приема на Odefsey, трябва да се приеме друга таблетка с храна. Ако пациент повърне след повече от 4 часа след приема на Odefsey, той не трябва да приема друга доза Odefsey до следващата редовно планирана доза.

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата на Odefsey при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата на Odefsey при възрастни или при юноши (на възраст най-малко 12 години и с тегло най-малко 35 kg) с изчислен креатининов клирънс (CrCl) ≥ 30 ml/min. Odefsey трябва да се прекрати при пациенти с изчислен CrCl, който спада под 30 ml/min по време на лечение (вж. точка 5.2).

Не се налага адаптиране на дозата на Odefsey при възрастни с терминален стадий на бъбречна болест (изчислен CrCl < 15 ml/min) на хронична хемодиализа; Odefsey трябва по принцип да се избягва, но може да се използва при тези пациенти, ако се счита, че потенциалните ползи превишават потенциалните рискове (вж. точки 4.4 и 5.2). В дните на хемодиализа Odefsey трябва да се прилага след завършване на хемодиализното лечение.

Odefsey трябва да се избягва при пациенти с изчислен CrCl ≥ 15 ml/min и < 30 ml/min или < 15 ml/min, които не са на хронична хемодиализа, тъй като безопасността на Odefsey не е установена при тези популации.

Липсват данни, за да бъдат дадени препоръки за дозировката при деца под 18 години с терминален стадий на бъбречна болест.

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата на Odefsey при пациенти с леко (ChildPugh клас A) или умерено (ChildPugh клас B) чернодробно увреждане. Odefsey трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Odefsey не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (ChildPugh клас C); затова Odefsey не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Odefsey при деца на възраст под 12 години или с тегло < 35 kg, все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Odefsey трябва да се приема перорално, веднъж дневно с храна (вж. точка 5.2). Препоръчва се филмираните таблетки да не се дъвчат, разтрошават или разделят поради горчивия вкус.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Odefsey не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, които могат до доведат до значителни спадове на плазмените концентрации на рилпивирин (поради индукция на ензима P450 [CYP]3A или повишаване на рН в стомаха), което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на Odefsey (вж. точка 4.5), включително:

- карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин
- рифабутин, рифампицин, рифапентин
- омепразол, езомепразол, дексланзопразол, ланзопразол, пантопразол, рабепразол
- дексаметазон (перорални и парентерални дози), освен като лечение с единична доза
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вирусологичен неуспех и развитие на резистентност

Няма достатъчно данни, за да се обоснове употребата при пациенти, с предходен неуспех с ННИОТ. Изследването за резистентност и/или анамнестичните данни за резистентност трябва да ръководят употребата на Odefsey (вж. точка 5.1).

В сборния анализ за ефикасност от двете фаза 3 клинични проучвания при възрастни (C209 [ECHO] и C215 [THRIVE]) за 96 седмици пациентите, лекувани с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат + рилпивирин с изходен вирусен товар $> 100\,000$ HIV-1 РНК копия/ml имат по-голям риск от вирусологичен неуспех (17,6% при рилпивирин *срещу* 7,6% при ефавиренц) в сравнение с пациентите с изходен вирусен товар $\leq 100\,000$ HIV-1 РНК копия/ml (5,9% при рилпивирин *срещу* 2,4% при ефавиренц). Нивото на вирусологичен неуспех при пациентите, лекувани с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат + рилпивирин на седмица 48 и седмица 96 е съответно 9,5% и 11,5% и 4,2% и 5,1% в рамената на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат + ефавиренц. Разликата в честотата на нов вирусологичен неуспех при анализа от седмица 48 до седмица 96 между рамената на рилпивирин и ефавиренц не е статистически значима. Пациенти с изходен вирусен товар $> 100\,000$ HIV-1 РНК копия/ml, които са имали вирусологичен неуспех, са показали по-висока честота на свързана с лечението резистентност към ННИОТ. Повече пациенти, които са имали вирусологичен неуспех с рилпивирин, отколкото такива, които са имали вирусологичен неуспех с ефавиренц, развиват резистентност, свързана с ламивудин/емтрицитабин (вж. точка 5.1).

Находките при юноши (12 до под 18-годишна възраст) в проучването C213 са като цяло в съответствие с тези данни (за подробности вж. точка 5.1).

Само юношите, за които се счита, че ще имат добро придържане към антиретровирусната терапия трябва да се лекуват с рилпивирин, тъй като недостатъчното придържане може да доведе до развитие на резистентност и загуба на бъдещи терапевтични възможности.

Сърдечносъдова система

В супратерапевтични дози (75 mg и 300 mg веднъж дневно) рилпивирин се свързва с удължаване на QTc интервала на електрокардиограмата (ЕКГ) (вж. точки 4.5 и 4.9). В препоръчителната доза от 25 mg веднъж дневно рилпивирин не е свързан с клинично значим ефект върху QTc. Odefsey трябва да се използва с повишено внимание при едновременно приложение с лекарствени продукти с известен риск за torsade de pointes.

Пациенти, коинфектирани с HIV и вируса на хепатит В или С

Пациентите с хронична инфекция с хепатит В или С, лекувани с антиретровирусна терапия, имат повишен риск за развитие на тежки и потенциално летални нежелани чернодробни реакции.

Безопасността и ефикасността на Odefsey при пациенти, коинфектирани с HIV-1 и вируса на хепатит С (HCV), не са установени.

Тенофовир алафенамид е активен срещу вируса на хепатит В (HBV). Прекратяването на лечението с Odefsey при пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, може да е свързано с тежко обостряне на хепатита. При пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, при които се прекратява лечението с Odefsey, трябва да се следят внимателно клиничните и лабораторни показатели в продължение на поне няколко месеца след спиране на лечението.

Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на Odefsey при пациенти с налични значими чернодробни нарушения не са установени.

При пациенти със съществуваща чернодробна дисфункция, вкл. активен хроничен хепатит, има повишена честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) и състоянието им трябва да се следи в съответствие със стандартната практика. Ако при такива пациенти има доказателство за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на лечението.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Нарушенията на липидната обмяна трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Митохондриална дисфункция след излагане *in utero*

Нуклеозидните(тидните) аналози могат да повлияят на функцията на митохондриите в различна степен, което е най-добре изразено за ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; те включват основно лечение със схеми, които съдържат зидовудин. Описаните основни нежелани реакции включват хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за някои неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали такива неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се вземат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеозидни(нуклеотидни) аналози и се представя с тежки клинични оплаквания с неизвестна етиология, особено с неврологични оплаквания. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и тя да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящите примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и, когато е необходимо, да се приложи лечение.

Има съобщения и за поява на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит) на фона на имунната реактивация; времето до началото им, обаче варира значително и тези събития могат да настъпят много месеци след започване на лечението.

Опортюнистични инфекции

При пациенти, приемащи Odefsey, може да продължат да се развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на инфекцията с HIV и затова пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със заболявания, свързани с HIV.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), има съобщения за случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да се посъветват да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Нефротоксичност

Получени са постмаркетингови съобщения за случаи на бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност и проксимална бъбречна тубулопатия, при употреба на съдържащи тенофовир алафенамид продукти. Не може да се изключи потенциален риск от нефротоксичност в резултат на хронична експозиция на ниски нива тенофовир поради приема на тенофовир алафенамид (вж. точка 5.3).

Препоръчва се бъбречната функция да се оценява при всички пациенти преди или при започване на лечение с Odefsey, както и да се проследява по време на лечението при всички пациенти съгласно клиничната практика. При пациенти, които показват клинично значимо намаление на бъбречната функция или данни за проксимална бъбречна тубулопатия, трябва да се обмисли прекратяване на Odefsey.

Пациенти с терминален стадий на бъбречна болест на хронична хемодиализа

По принцип Odefsey трябва да се избягва, но може да се използва при възрастни с терминален стадий на бъбречна болест (изчислен CrCl < 15 ml/min) на хронична хемодиализа, ако потенциалните ползи превишават потенциалните рискове (вж. точка 4.2). В проучване на емтрицитабин + тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир + кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози (E/C/F/TAF) при възрастни, инфектирани с HIV-1, терминален стадий на бъбречна болест (изчислен CrCl < 15 ml/min) на хронична хемодиализа ефикасността се поддържа в продължение на 48 седмици, но експозицията на емтрицитабин е значително по-висока, отколкото при пациентите с нормална бъбречна функция. Въпреки че няма идентифицирани нови проблеми, свързани с безопасността, значението на повишената експозиция на емтрицитабин остава неясно (вж. точки 4.8 и 5.2).

Бременност

Наблюдавани са по-ниски експозиции на рилпивирин при прием на рилпивирин 25 mg веднъж дневно по време на бременност. В проучванията фаза 3 (C209 и C215) по-ниските експозиции на рилпивирин, сходни с наблюдаваните по време на бременност, се свързват с повишен риск от вирусологичен неуспех, затова вирусният товар трябва да се проследява внимателно (вж. точки 4.6, 5.1 и 5.2). Може да се обмисли преминаване към друга антиретровирусна схема на лечение.

Едновременно приложение на други лекарствени продукти

Някои лекарствени продукти не трябва да се прилагат едновременно с Odefsey (вж. точки 4.3 и 4.5).

Odefsey не трябва да се прилага едновременно с други антиретровирусни лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Odefsey не трябва да се прилага едновременно с други антиретровирусни лекарствени продукти, които съдържат тенофовир алафенамид, ламивудин, тенофовир дизопроксил или адефовир дипивоксил (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Odefsey съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Odefsey е показан за употреба като пълна схема на лечение на инфекция с HIV-1 и не трябва да се прилага едновременно с други антиретровирусни лекарствени продукти. Следователно не е предоставена информация за лекарствените взаимодействия с други антиретровирусни лекарствени продукти. Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Емтрицитабин

In vitro и клинични фармакокинетични проучвания за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ са показали, че потенциалът за СУР-медиирани взаимодействия, включващи емтрицитабин, с други лекарствени продукти, е нисък. Едновременното приложение на емтрицитабин с лекарствени продукти, които се елиминират чрез активна тубулна секреция, може да повиши концентрациите на емтрицитабин и/или на прилагания едновременно с него лекарствен продукт. Лекарствени продукти, които понижават бъбречната функция, могат да повишат концентрациите на емтрицитабин.

Рилпивириин

Рилпивириин се метаболизира основно чрез СУР3А. Лекарствените продукти, които индуцират или инхибират СУР3А, могат по този начин да повлияят на клирънса на рилпивириин (вж. точка 5.2). Рилпивириин инхибира Р-гликпротеина (Р-gp) *in vitro* (50% инхибиторната концентрация [IC₅₀] е 9,2 μM). В клинично проучване рилпивириин не променя значимо фармакокинетиката на дигоксин. Освен това в клинично проучване за взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ с тенофовир алафенамид, който е по-чувствителен на интестинално инхибиране на Р-gp, рилпивириин не повлиява експозициите на тенофовир алафенамид, когато се прилага едновременно, което показва, че рилпивириин не е инхибитор на Р-gp *in vivo*.

Рилпивириин е *in vitro* инхибитор на транспортера МАТЕ-2К с IC₅₀ < 2,7 nM. Клиничните последици на тази находка са неизвестни към настоящия момент.

Тенофовир алафенамид

Тенофовир алафенамид се транспортира от Р-gp и протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP). Лекарствените продукти, които влияят върху активността на Р-gp и BCRP, могат да доведат до промени в абсорбцията на тенофовир алафенамид (вж. таблица 1). Лекарствените продукти, които индуцират действието на Р-gp (напр., рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенобарбитал), се очаква да понижат абсорбцията на тенофовир алафенамид, водейки до намалена плазмена концентрация на тенофовир алафенамид, което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на Odefsey и развиване на резистентност. Едновременното прилагане на Odefsey с други лекарствени

продукти, които инхибират действието на P-gp и BCRP (напр., кетоконазол, флуконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, циклоспорин) се очаква да повиши абсорбцията и плазмената концентрация на тенофовир алафенамид. Въз основа на данни от едно *in vitro* проучване, едновременното прилагане на тенофовир алафенамид и инхибитори на ксантин оксидазата (напр. фебуксостат) не би повишило системната експозиция на тенофовир *in vivo*.

Тенофовир алафенамид не е инхибитор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6 *in vitro*. Тенофовир алафенамид не е инхибитор или индуктор на CYP3A *in vivo*. Тенофовир алафенамид е субстрат на полипептида, транспортиращ органични аниони (OATP) 1B1 и OATP1B3 *in vitro*. Разпределението на тенофовир алафенамид в организма може да бъде повлияно от действието на OATP1B1 и OATP1B3.

Противопоказана съпътстваща употреба

Наблюденията сочат, че едновременното приложение на Odefsey и други лекарствени продукти, които индуцират CYP3A, понижава плазмените концентрации на рилпивирин, което може потенциално да доведе до загуба на вирусологичен отговор към Odefsey (вж. точка 4.3) и възможна резистентност към рилпивирин и към класа лекарства ННИОТ.

Наблюденията сочат, че едновременното приложение на Odefsey с инхибитори на протонната помпа понижава плазмените концентрации на рилпивирин (поради повишение в рН на стомаха), което може потенциално да доведе до загуба на вирусологичен отговор към Odefsey (вж. точка 4.3) и възможна резистентност към рилпивирин и към класа лекарства ННИОТ.

Едновременна употреба с повишено внимание

Инхибитори на CYP ензимите

Наблюдавано е, че едновременното приложение на Odefsey с лекарствени продукти, които инхибират действието на CYP3A ензима, повишава плазмените концентрации на рилпивирин.

Лекарствени продукти, удължаващи QT интервала

Odefsey трябва да се използва с повишено внимание при едновременно приложение с лекарствен продукт с известен риск за torsade de pointes (вж. точка 4.4).

Други взаимодействия

Тенофовир алафенамид не е инхибитор на човешката уридин-дифосфат-глюкуронилтрансфераза (uridine diphosphate glucuronosyltransferase, UGT) 1A1 *in vitro*. Не е известно дали емтрицитабин или тенофовир алафенамид са инхибитори на други UGT ензими. Емтрицитабин не инхибира глюкуронирането на неспецифичен UGT субстрат *in vitro*.

Взаимодействията между Odefsey или отделните му съставки и едновременно прилаганите лекарствени продукти са изброени в Таблица 1 по-долу (повишението е отбелязано с „↑“, понижението – с „↓“, а липсата на промяна – с „↔“).

Таблица 1: Взаимодействията между Odefsey или отделните му съставки и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Odefsey
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА		
Противогъбични средства		
Кетоконазол (400 mg веднъж дневно)/Рилпивирин ¹	<p>Кетоконазол: AUC: ↓ 24% C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↑ 49% C_{min}: ↑ 76% C_{max}: ↑ 30% Инхибиране на CYP3A</p> <p><i>Очаквани:</i> Тенофовир алафенамид: AUC: ↑ C_{max}: ↑ Инхибиране на P-gp</p> <p>Не е изпитвано взаимодействието с тенофовир алафенамид. Едновременното приложение на кетоконазол се очаква да повиши плазмените концентрации на тенофовир алафенамид (инхибиране на P-gp).</p>	Не се препоръчва едновременното приложение.
Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Odefsey. Очаква се едновременното приложение на тези противогъбични средства да повиши плазмените концентрации на рилпивирин (инхибиране на CYP3A) и тенофовир алафенамид (инхибиране на P-gp).	Не се препоръчва едновременното приложение.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Odefsey
Антимикробактериални средства		
Рифампицин/Рилпивириин	<p>Рифампицин: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>25-дезацетил-рифампицин: AUC: ↓ 9% C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Рилпивириин: AUC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69% Индуциране на CYP3A</p> <p><i>Очаквани:</i> Тенофовир алафенамид: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Индуциране на P-gp</p> <p>Не е изпитвано взаимодействието с тенофовир алафенамид. Едновременното приложение е вероятно да предизвика значителни понижения в плазмените концентрации на тенофовир алафенамид (индуциране на P-gp).</p>	Едновременното приложение е противопоказано.
Рифапентин	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Odefsey. Едновременното приложение е вероятно да предизвика значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивириин (индуциране на CYP3A) и тенофовир алафенамид (индуциране на P-gp).	Едновременното приложение е противопоказано.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Odefsey
<p>Рифабутин (300 mg веднъж дневно)/Рилпивирин¹</p> <p>Рифабутин (300 mg веднъж дневно)/Рилпивирин</p>	<p>Рифабутин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-О-дезацетил-рифабутин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↓ 42% C_{min}: ↓ 48% C_{max}: ↓ 31% Индукция на CYP3A</p> <p><i>Очаквани:</i> Тенофовир алафенамид: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Индукция на P-gp</p> <p>Не е изпитвано взаимодействието с тенофовир алафенамид. Едновременното приложение е вероятно да предизвика значителни понижения в плазмените концентрации на тенофовир алафенамид (индуциране на P-gp).</p>	<p>Едновременното приложение е противопоказано.</p>
Макролидни антибиотици		
<p>Кларитромицин Ертиромицин</p>	<p>Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Odefsey. Комбинацията на Odefsey с тези макролидни антибиотици може да предизвика повишение в плазмените концентрации на рилпивирин (инхибиране на CYP3A) и на тенофовир алафенамид (инхибиране на P-gp).</p>	<p>Не се препоръчва едновременното приложение.</p>
Антивирусни средства		
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg веднъж дневно)/Рилпивирин</p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↑ 2% C_{min}: ↑ 2% C_{max}: ↑ 1%</p> <p>Софосбувир: AUC: ↑ 5% C_{max}: ↓ 4%</p> <p>Метаболит на софосбувир GS-331007: AUC: ↑ 8% C_{min}: ↑ 10% C_{max}: ↑ 8%</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↓ 5% C_{min}: ↓ 7% C_{max}: ↓ 3%</p>	<p>Не се налага адаптиране на дозата.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Odefsey
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg веднъж дневно)/Тенофовир алафенамид	Тенофовир алафенамид: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 3%	
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg веднъж дневно)/Рилпивирин ²	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Метаболит на софосбувир GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата.
Софосбувир/Велпатасвир/Воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg веднъж дневно) ³ /Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир алафенамид (200 mg/25 mg/25 mg веднъж дневно)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Метаболит на софосбувир GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Воксилапревир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир алафенамид: AUC: ↑ 52% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 32%	Не се налага адаптиране на дозата.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Odefsey
Софосбувир (400 mg веднъж дневно)/ Рилпивирин (25 mg веднъж дневно)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21% Метаболит на софосбувир GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин: Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Odefsey. Едновременното приложение може да предизвика значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивирин (индуциране на CYP3A) и тенофовир алафенамид (индуциране на P-gp).	Едновременното приложение е противопоказано.
ГЛЮКОКОРТИКОИДИ		
Дексаметазон (системно приложение, изключва еднократно приложение)	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Odefsey. Очакват се значими дозо-зависими понижения в плазмените концентрации на рилпивирин (индуциране на CYP3A).	Едновременното приложение е противопоказано.
ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
Омепразол (20 mg веднъж дневно)/Рилпивирин ¹	Омепразол: AUC: ↓ 14% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 14% Рилпивирин: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40% Понижена абсорбция, повишено pH на стомаха	Едновременното приложение е противопоказано.
Ланзопразол Рабепразол Пантопризол Езомепразол Дексланзопразол	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Odefsey. Очакват се значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивирин (понижена абсорбция, повишение на стомашното pH).	Едновременното приложение е противопоказано.
БИЛКОВИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>).	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Odefsey. Едновременното приложение може да предизвика значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивирин (индуциране на CYP3A) и тенофовир алафенамид (индуциране на P-gp).	Едновременното приложение е противопоказано.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Odefsey
<i>H₂-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ</i>		
Фамотидин (40 mg единична доза, взета 12 часа преди рилпивирин)/Рилпивирин ¹	Рилпивирин: AUC: ↓ 9% C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Трябва да се използват само H ₂ -рецепторни антагонисти, които могат да се прилагат веднъж дневно. Трябва да се използва стриктна схема на прилагане с прием на H ₂ -рецепторни антагонисти поне 12 часа преди или поне 4 часа след Odefsey.
Фамотидин (40 mg единична доза, взета 2 часа преди рилпивирин)/Рилпивирин ¹	Рилпивирин: AUC: ↓ 76% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85% Понижена абсорбция, повишено pH на стомаха	
Фамотидин (40 mg единична доза, взета 4 часа след рилпивирин)/Рилпивирин ¹	Рилпивирин: AUC: ↑ 13% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21%	
Циметидин Низатидин Ранитидин	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Odefsey. Едновременното приложение може да предизвика значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивирин (понижена абсорбция, повишение в стомашното pH).	
<i>АНТИАЦИДИ</i>		
Антиациди (например, алуминиев или магнезиев хидроксид, калциев карбонат)	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Odefsey. Едновременното приложение може да предизвика значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивирин (понижена абсорбция, повишение в стомашното pH).	Антиацидите трябва да се прилагат или поне 2 часа преди, или поне 4 часа след Odefsey.
<i>ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ</i>		
Етинилестрадиол (0,035 mg веднъж дневно)/Рилпивирин	Етинилестрадиол: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	Не се налага адаптиране на дозата.
Норетиндрон (1 mg веднъж дневно)/Рилпивирин	Норетиндрон: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *на базата на исторически контроли	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Odefsey
Норгестимат (0,180/0,215/0,250 mg веднъж дневно), етинилестрадиол (0,025 mg веднъж дневно), емтрицитабин/тенофовир алафенамид (200/25 mg веднъж дневно)	Норелгестромин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Норгестрел: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Етинилестрадиол: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата.
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метадон (60-100 mg веднъж дневно, индивидуализирана доза)/Рилпивирин	R(-) метадон: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% S(+) метадон: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 13% Рилпивирин: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *на базата на исторически контроли	Не се налагат адаптирания на дозата. Препоръчва се клинично проследяване, тъй като поддържащата терапия с метадон може да се наложи да бъде адаптирана при някои пациенти.
АНАЛГЕТИЦИ		
Парацетамол (500 mg единична доза)/ Рилпивирин ¹	Парацетамол: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата.
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дигоксин/Рилпивирин	Дигоксин: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата.
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Дабигатран етексилат	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Odefsey. Не може да се изключи риск от повишение в плазмените концентрации на дабигатран (инхибиране на чревния P-gp).	Едновременното приложение изисква повишено внимание.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C _{max} , C _{min}	Препоръки относно едновременното приложение с Odefsey
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Odefsey. Очаква се едновременното приложение на циклоспорин да повиши плазмените концентрации на рилпивирин (инхибиране на CYP3A) и тенофовир алафенамид (инхибиране на P-gp).	Не се препоръчва едновременното приложение.
АНТИДИАБЕТНИ СРЕДСТВА		
Метформин (850 mg единична доза)/ Рилпивирин	Метформин: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата.
ИНХИБИТОРИ НА HMG CO-A РЕДУКТАЗАТА		
Аторвастатин (40 mg веднъж на ден)/ Рилпивирин ¹	Аторвастатин: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Рилпивирин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	Не се налага адаптиране на дозата.
ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА ТИП 5 (PDE-5)		
Силденафил (50 mg единична доза)/ Рилпивирин ¹	Силденафил: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Не се налага адаптиране на дозата.
Варденафил Тадалафил	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Odefsey. Това са лекарствени продукти в рамките на класа, за които могат да се прогнозираят сходни взаимодействия.	Не се налага адаптиране на дозата.
СЕДАТИВНИ/СЪНОТВОРНИ СРЕДСТВА		
Мидазолам (2,5 mg единична доза, перорално)/ Тенофовир алафенамид Мидазолам (1 mg единична доза, интравенозно)/ Тенофовир алафенамид	Мидазолам: AUC: ↑ 12% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 2% Мидазолам: AUC: ↑ 8% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 1%	Не се налага адаптиране на дозата.

N/A = неприложимо

1 Това проучване за взаимодействие е проведено с доза, по-висока от препоръчителната доза за рилпивирин хидрохлорид, като се оценява максималният ефект върху прилагания едновременно лекарство продукт. Препоръките за дозировката се отнасят за препоръчителната доза рилпивирин 25 mg веднъж дневно.

- 2 Проучване, проведено с емтрицитабин/рилпивирин/тенофовир дизопроксил фумарат като таблетка с комбинация с фиксирани дози.
- 3 Проучване, проведено с допълнителен воксилапревир 100 mg до постигане на експозициите на воксилапревир, очаквани при инфектирани с HCV пациенти.

Проучвания, проведени с други лекарствени продукти

На базата на проучванията за взаимодействията от типа „лекарство-лекарство“, проведени със съставките на Odefsey, не се очакват клинично значими взаимодействия, когато Odefsey се комбинира със следните лекарствени продукти: бупренорфин, налоксон и норбупренорфин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Употребата на Odefsey трябва да се съпровожда от използване на ефективна контрацепция.

Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани клинични проучвания на Odefsey или съставките му при бременни жени.

Има ограничен обем данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на тенофовир алафенамид при бременни жени. Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност на рилпивирин (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2). Наблюдавани са пониски експозиции на рилпивирин по време на бременност, затова вирусният товар трябва да се проследява внимателно. Голям обем данни при бременни жени (повече от 1 000 случая на завършила бременност с експозиция) не показват малформативна, нито фетална/неонатална токсичност, свързана с емтрицитабин.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3) със съставките на Odefsey.

Odefsey трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Емтрицитабин се екскретира в кърмата. Не е известно дали рилпивирин или тенофовир алафенамид се екскретират в кърмата. Проучванията при животни показват, че тенофовир се екскретира в млякото. Рилпивирин се екскретира в млякото при плъхове.

Няма достатъчна информация за ефектите на всички съставки на Odefsey при новородени/кърмачета.

Поради вероятността за нежелани реакции при кърмачета жените трябва да се инструктират да не кърмят, ако получават Odefsey.

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Odefsey върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на емтрицитабин, рилпивирин хидрохлорид или тенофовир алафенамид върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Odefsey повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да се предупредят, че има съобщения за умора, замаяност и сънливост по време на лечение със съставките на Odefsey (вж. точка 4.8). Това трябва да се има предвид при оценяване способността на пациента да шофира или работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при пациенти, които получават терапията за първи път и приемат емтрицитабин + тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир + кобицистат, са гадене (11%), диария (7%) и главоболие (6%). Най-често съобщаваните нежелани реакции при клинични проучвания при нелекувани досега пациенти, приемащи рилпивирин хидрохлорид в комбинация с емтрицитабин + тенофовир дизопроксил фумарат, са гадене (9%), замаяност (8%), абнормни сънища (8%), главоболие (6%), диария (5%) и безсъние (5%).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Оценката на нежеланите реакции се основава на данните за безопасност от всички проучвания фаза 2 и 3, при които пациентите получават емтрицитабин + тенофовир алафенамид, давани с елвитегравир + кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози, сборните данни от пациенти, които са получавали рилпивирин 25 mg веднъж дневно в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти в контролираните проучвания TMC278-C209 и TMC278-C215, пациенти, получавали Odefsey в проучвания GS-US-366-1216 и GS-US-366-1160, и постмаркетинговия опит.

Нежеланите реакции в Таблица 2 са изброени по системно-органен клас и най-високата наблюдавана честота. Честотата им се определя както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) или нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Таблица 2: Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Чести:	понижен брой на белите кръвни клетки ¹ , понижен хемоглобин ¹ , понижен брой на тромбоцитите ¹
Нечести:	анемия ²
<i>Нарушения на имунната система</i>	
Нечести:	синдром на имунна реактивация ¹
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Много чести:	повишен общ холестерол (на гладно) ¹ , повишен LDL-холестерол (на гладно) ¹
Чести:	понижен апетит ¹ , повишени триглицериди (на гладно) ¹
<i>Психични нарушения</i>	
Много чести:	безсъние ¹
Чести:	депресия ¹ , абнормни сънища ^{1,3} , нарушения на съня ¹ , понижено настроение ¹
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Много чести:	главоболие ^{1,3} , замаяване ^{1,3}
Чести:	сънливост ¹
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Много чести:	гадене ^{1,3} , повишена панкреасна амилаза ¹
Чести:	коремна болка ^{1,3} , повръщане ^{1,3} , повишена липаза ¹ , абдоминален дискомфорт ¹ , сухота в устата ¹ , флатуленция ³ , диария ³
Нечести:	диспепсия ³

Честота	Нежелана реакция
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Много често:	повишени трансминази (AST и/или ALT) ¹
Често:	повишен билирубин ¹
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Често:	обрив ^{1,3}
Нечесто:	тежки кожни реакции със системни симптоми ⁴ , ангиоедем ^{5, 6} , пруритус ³ , уртикария ⁶
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Нечесто:	артралгия ³
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Често:	умора ^{1,3}

1 Нежелани реакции, установени в клиничните проучвания на рилпивирин.

2 Тази нежелана реакция не е наблюдавана при клиничните проучвания фаза 3 на емтрицитабин + тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир + кобицистат или при проучвания фаза 3 с Odefsey, а е установена от клинични проучвания или постмаркетинговият опит с емтрицитабин, когато се използва с други антиретровирусни лекарства.

3 Нежелани реакции, установени в клиничните проучвания на продукти, съдържащи емтрицитабин + тенофовир алафенамид.

4 Нежелана реакция, установена при постмаркетинговото наблюдение на емтрицитабин/рилпивирин/тенофовир дизопроксил фумарат

5 Нежелана реакция, установена при постмаркетинговото наблюдение на продукти, съдържащи емтрицитабин.

6 Нежелана реакция, установена при постмаркетинговото наблюдение на продукти, съдържащи тенофовир алафенамид.

Лабораторни отклонения

Промени в серумния креатинин при схемите на лечение с рилпивирин

Сборните данни от проучванията фаза 3 TMC278-C209 и TMC278-C215 при пациенти, които не са лекувани досега, демонстрират също, че серумният креатинин се повишава, а оценената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) се понижава за 96 седмици на лечение с рилпивирин. По-голямата част от това повишение в креатинина и понижение в eGFR се наблюдава през първите четири седмици на лечение. За 96 седмици на лечение с рилпивирин са наблюдавани средни промени от 0,1 mg/dl (обхват: -0,3 mg/dl до 0,6 mg/dl) за креатинина и -13,3 ml/min/1,73 m² (обхват: -63,7 ml/min/1,73 m² до 40,1 ml/min/1,73 m²) за eGFR. При пациентите, постъпили в проучванията с леко до умерено бъбречно увреждане, наблюдаваното повишение на серумния креатинин е сходно на това, наблюдавано при пациенти с нормална бъбречна функция. Тези повишения не отразяват промяна в реалната скорост на гломерулна филтрация (GFR).

Промени в изследванията на липидния профил

В проучвания при пациенти, които не са лекувани досега, приемащи емтрицитабин + тенофовир алафенамид (FTC + TAF) или емтрицитабин + тенофовир дизопроксил фумарат (FTC + TDF), като и двата са прилагани с елвитегравир + кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози, са наблюдавани повишения в стойностите на липидните параметри на гладно - общ холестерол, директен холестерол в липопротеини с ниска плътност (LDL) и в липопротеини с висока плътност (HDL), както и триглицериди, към седмица 144, спрямо изходното ниво и в двете терапевтични групи. Медианата на повишението спрямо изходните стойности за тези параметри е по-голямо при пациентите, които получават FTC + TAF в сравнение с пациентите, които получават FTC + TDF, (p < 0.001 за разликата между групите на лечение за холестерола на гладно, директния LDL и HDL холестерол и триглицеридите). Медианата на промяната (Q1, Q3) спрямо изходните нива към седмица 144 в съотношението на общия холестерол към HDL-холестерола е 0,2 (-0,3, 0,7) при пациенти, които получават FTC + TAF, и 0,1 (-0,4, 0,6) при пациенти, които получават FTC + TDF (p = 0,006 за разликата между групите на лечение).

Преминаването от схема, базирана на TDF, към Odefsey може да доведе до леки повишения в липидните параметри. В проучване при вирусологично супресирани пациенти, които преминават от FTC/RPV/TDF към Odefsey (проучване GS-US-366-1216), е наблюдавано повишение спрямо изходните стойности на гладно на общия холестерол, директния LDL, HDL

холестерол, както и на триглицеридите, в рамото с Odefsey; не са наблюдавани клинично значими промени от изходните стойности при медианите на стойностите на гладно за съотношението на общия холестерол към HDL холестерола към седмица 96. В проучване с вирусологично супресирани пациенти, които преминават от EFV/FTC/TDF към Odefsey (проучване GS-US-366-1160), е регистрирано понижаване спрямо изходното ниво в стойностите на гладно за общия холестерол и HDL холестерола в рамото на Odefsey; не са наблюдавани клинично значими промени от изходните стойности в медианите на стойностите на гладно за съотношението на общия холестерол към HDL холестерол, директния LDL холестерол или триглицеридите в никое от рамената на проучването към седмица 96.

Кортизол

В сборните резултати от проучванията фаза 3 TMC278-C209 и TMC278-C215 при пациенти, които не са лекувани досега, към седмица 96, има обща средна промяна спрямо изходните нива на базален кортизол от -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l в рамото на рилпивирин и от -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l в рамото на ефавиренц. Към седмица 96 средната промяна спрямо изходното ниво на АСТН-стимулираните нива на кортизол е по-ниска в рамото на рилпивирин (+18,4 ± 8,36 nmol/l), отколкото в рамото на ефавиренц (+54,1 ± 7,24 nmol/l). Средните стойности в рамото на рилпивирин, както за базален, така и за АСТН-стимулиран кортизол на седмица 96 са в границите на нормата. Тези промени в параметрите за безопасност по отношение на надбъбречните жлези не са клинично значими. Няма клинични признаци или симптоми, които да предполагат надбъбречна или гонадна дисфункция при възрастни.

Описание на избрани нежелани реакции

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции. Има съобщения и за поява на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); времето до началото им, обаче, варира значително и тези събития могат да настъпят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоизвестни рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Тежки кожни реакции

По време на постмаркетинговия опит емтрицитабин/рилпивирин/тенофовир дизопроксил фумарат са наблюдавани тежки кожни реакции със системни симптоми, включително обриви, придружени от висока температура, мехури, конюнктивит, ангиоедем, повишени чернодробни функционални показатели и/или еозинофилия.

Педиатрична популация

Безопасността на емтрицитабин + тенофовир алафенамид е оценявана в продължение на 48 седмици в едно открито клинично проучване (GS-US-292-0106), в което 50 инфектирани с HIV-1, нелекувани педиатрични пациенти на възраст от 12 до < 18 години са получавали емтрицитабин и тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир + кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози. В това проучване, профилът на безопасност при пациентите в юношеска възраст е сходен на този при възрастните (точка 5.1).

Оценката за безопасност на рилпивирин се основава на данни от седмица 48 от открито проучване с едно рамо (TMC278-C213) при 36 педиатрични пациенти 12 до < 18 години, които

тежат поне 32 kg. Няма пациенти, които да са прекратили рилпивирин поради нежелани реакции. Не са идентифицирани нови нежелани реакции в сравнение с тези, наблюдавани при възрастни. Повечето нежелани реакции са степен 1 или 2. Нежеланите лекарствени реакции (всички степени), които са много чести са главоболие, депресия, сънливост и гадене. Не се съобщават лабораторни отклонения от степен 3-4 за АСАТ/АЛАТ или степен 3-4 нежелани лекарствени реакции за повишени трансаминази (вж. точка 5.1).

Други специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Безопасността на емтрицитабин + тенофовир алафенамид е оценявана в продължение на 144 седмици в едно открито клинично проучване (GS-US-292-0112), в което 248 пациенти, инфектирани с HIV-1, които не са били лекувани (n = 6) или са били с вирусна супресия (n = 242), с леко до умерено бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация по метода на Cockcroft-Gault [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min), са получавали емтрицитабин + тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир + кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози. Профилът на безопасност при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане е бил подобен на този при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 5.1).

Безопасността на емтрицитабин + тенофовир алафенамид е оценена до седмица 48 в еднораменно, открито клинично проучване (GS-US-292-1825) при което 55 пациенти с вирусна супресия, инфектирани с HIV-1, с терминален стадий на бъбречна болест (eGFR_{CG} < 15 ml/min) на хронична хемодиализа получават емтрицитабин + тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир + кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози. Няма идентифицирани нови проблеми, свързани с безопасността, при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест на хронична хемодиализа, получаващи емтрицитабин и тенофовир алафенамид, прилагани с елвитегравир + кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози (вж. точка 5.2).

Пациенти, коинфектирани с HIV и HBV

Безопасността на емтрицитабин + тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир и кобицистат, като таблетка с комбинация с фиксирани дози (елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид [E/C/F/TAF]) е оценена при 72 пациенти, коинфектирани с HIV/HBV, получаващи лечение за HIV в едно открито клинично проучване (GS-US-292-1249), до седмица 48, когато пациентите са преминали от друга антиретровирусна схема (включваща тенофовир дизопроксил фумарат [DTF] при 69 от 72 пациенти) към E/C/F/TAF. На базата на тези ограничени данни профилът на безопасност на емтрицитабин + тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир и кобицистат, като таблетка с комбинация с фиксирани дози при пациенти, коинфектирани с HIV/HBV, е подобен на този при пациенти с моноинфекция с HIV-1.

При пациентите, коинфектирани с вируса на хепатит В или С, които получават рилпивирин, честотата на повишение на чернодробните ензими е по-високо, отколкото при пациенти, които получават рилпивирин, които не са коинфектирани. Фармакокинетичната експозиция на рилпивирин при коинфектирани пациенти е сравнима с тази при пациенти без коинфекция.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране състоянието на пациентите трябва да се следи за признаци на интоксикация (вж. точка 4.8) и ако се налага да се проведе стандартно поддържащо лечение, включващо наблюдаване на клиничното състояние на пациента и следене на виталните параметри и ЕКГ (QT-интервал).

В случаи на предозиране на Odefsey няма специфичен антидот. До 30% от дозата на емтрицитабин може да се отстранят чрез хемодиализа. Тенофовир се отстранява ефективно чрез хемодиализа с коефициент на екстракция приблизително 54%. Не е известно дали емтрицитабин или тенофовир може да се отстранят чрез перитонеална диализа. Тъй като рилпивирин се свързва във висока степен с протеините, е малко вероятно диализата да доведе до значимо отстраняване на активното вещество. Допълнителното лечение трябва да е според клиничната необходимост или съгласно препоръките на националния токсикологичен център, ако има налични.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение; антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации, АТС код: J05AR19

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Емтрицитабин е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ) и аналог на 2'-дезокситидин. Емтрицитабин се фосфорилира от клетъчните ензими до емтрицитабин трифосфат. Емтрицитабин трифосфат инхибират конкурентно обратната транскриптаза (ОТ) на HIV-1, което води до терминиране на веригата на дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК). Емтрицитабин действа срещу HIV-1, HIV-2, и HBV.

Рилпивирин е диарилпиримидинов ННИОТ на HIV-1. Действието на рилпивирин се медира от неконкурентно инхибиране на HIV-1 обратната транскриптаза (ОТ). Рилпивирин не инхибира човешките клетъчни ДНК полимерази α , β и митохондриалната ДНК полимераза γ .

Тенофовир алафенамид е нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза (НТИОТ) и предлекарство на тенофовир (аналог на 2' дезоксиаденозин монофосфат). Поради повишената плазмена стабилност и интрацелуларното активиране чрез хидролиза от катепсин А, тенофовир алафенамид е по-ефективен от тенофовир дизпроксил фумарат за натоварване с тенофовир на моноклеарни клетки от периферна кръв (РВМС) (включително лимфоцити и други HIV таргетни клетки) и макрофаги. Интрацелуларният тенофовир впоследствие се фосфорилира до активния метаболит тенофовир дифосфат. Тенофовир дифосфат инхибира обратната транскриптаза на HIV вируса, което води до терминиране на ДНК веригата. Тенофовир действа срещу HIV-1, HIV-2, и HBV.

Антивирусно действие *in vitro*

Комбинациите на емтрицитабин, рилпивирин и тенофовир алафенамид не са антагонистични и демонстрират синергични ефекти един с друг в комбинирани анализи за антивирусно действие.

Антивирусното действие на емтрицитабин срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена в лимфобластоидни клетъчни линии, клетъчната линия MAGI CCR5 и РВМС. Стойностите на 50% ефективна концентрация (EC_{50}) на емтрицитабин са в интервала от 0,0013 до 0,64 μ M. Емтрицитабин показва антивирусно действие в клетъчна култура срещу HIV-1 субтипове А, В, С, D, Е, F и G (стойностите на EC_{50} варират от 0,007 до 0,075 μ M) и действие срещу HIV-2 (стойностите на EC_{50} варират от 0,007 до 1,5 μ M).

Рилпивирин демонстрира действие срещу лабораторни щамове от див тип HIV-1 в клетъчна линия остро инфектирани Т-клетки с медиана на стойността на EC₅₀ за HIV-1/ШВ 0,73 nM (0,27 ng/ml). Рилпивирин също демонстрира антивирусно действие срещу широк панел от група М HIV-1 (подтипове А, В, С, D, F, G, H) първични изолати със стойности на EC₅₀ вариращи от 0,07 до 1,01 nM (0,03 до 0,37 ng/ml), група О първични изолати със стойности на EC₅₀ вариращи от 2,88 до 8,45 nM (1,06 до 3,10 ng/ml), и демонстрира ограничена *in vitro* действие срещу HIV-2 с EC₅₀ стойности вариращи от 2,510 до 10,830 nM (920 до 3,970 ng/ml).

Антивирусното действие на тенофовир алафенамид срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 субтип В е оценена в лимфобластоидни клетъчни линии, РВМС, първични моноцити/макрофаги и CD4⁺ Т лимфоцити. Стойностите на EC₅₀ за тенофовир алафенамид са в интервала от 2,0 до 14,7 nM. Тенофовир алафенамид показва антивирусно действие в клетъчна култура срещу всички групи HIV-1 (М, N и О), включително субтипове А, В, С, D, E, F и G (стойностите на EC₅₀ варират от 0,10 до 12,0 nM) и показват щамово-специфично действие срещу HIV-2 (стойностите на EC₅₀ варират от 0,91 до 2,63 nM).

Резистентност

Като се вземат предвид всички налични *in vitro* данни и данни, генерирани при нелекувани пациенти, следните мутации, свързани с резистентност в ОТ на HIV-1, когато са налични като изходни, могат да повлияят действието на Odefsey: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L и комбинацията от L100I и K103N.

Не може да се изключи отрицателното въздействие на мутации, които са различни от изброените по-горе (например, мутации в K103N или L100I като единични мутации), тъй като това не е проучвано *in vivo* при достатъчен брой пациенти.

Както и при другите антиретровирусни лекарствени продукти, изследването за резистентност и/или анамнестичните данни за резистентност трябва да ръководят употребата на Odefsey (вж. точка 4.4).

In vitro

Намалената чувствителност към емтрицитабин е свързана с мутации M184V/I в ОТ на HIV-1.

Резистентни щамове на рилпивирин, са селектирани в клетъчна култура, като е започнато от див тип на HIV-1 с различен произход и различни подтипове, както и от резистентен на ННИОТ- HIV-1. Най-често наблюдаваните аминокиселинни замествания, които възникват, включват: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C и M230I.

Изолати на HIV-1, с намалена чувствителност към тенофовир алафенамид, експресират K65R мутация в ОТ на HIV-1; в допълнение преходно е наблюдавана K70E мутация в ОТ на HIV-1.

При възрастни пациенти, които не са лекувани

В сборния анализ на пациентите към седмица 144, които не са лекувани досега и са получили елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид (Е/С/Ф/ТАФ) фаза 3 проучванията GS-US-292-0104 и GS-US-292-0111, развитието на една или повече от една мутации, свързани с първична резистентност, се наблюдава в HIV-1 изолатите от 12 от 866 (1,4%) пациенти, лекувани с Е/С/Ф/ТАФ. Сред тези 12 HIV-1 изолата, възникващите мутации са били M184V/I (n = 11) и K65R (n = 2) в ОТ и T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) и N155H (n = 2) в интегразата.

В сборния анализ на пациентите към седмица 96, които са получавали емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (FTC/TDF) + рилпивирин хидрохлорид в клиничните проучвания фаза 3 TMC278-C209 и TMC278-C215, HIV-1 изолатите от 43 пациенти имат аминокиселинно заместване, свързано с резистентност към ННИОТ (n = 39) или НИОТ

(n = 41). Мутациите, свързани с резистентност към ННИОТ, които се развиват най-често са: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y и F227C. Наличието на изходни V90I и V189I не повлиява на отговора. Петдесет и два процента от HIV-1 изолатите с възникнала резистентност в рамките на рилпивирин, развиват съпътстващи ННИОТ и НИОТ мутации, най-често E138K и M184V. Тези мутации, свързани с резистентността към НИОТ, които са се развили в 3 или повече изолати на пациенти са: K65R, K70E, M184V/I и K219E.

През седмица 96 по-малко пациенти в рамките на рилпивирин с изходен вирусен товар $\leq 100\,000$ копия/ml имат нововъзникнали, свързани с резистентност замествания и/или фенотипна резистентност към рилпивирин (7/288) спрямо пациентите с изходен вирусен товар $> 100\,000$ копия/ml (30/262).

При пациенти с вирусна супресия

В клинично проучване при пациенти с вирусна супресия е открит един пациент с нововъзникнала резистентност (M184M/I), който се е прехвърлил от схема на лечение, съдържаща емтрицитабин + тенофовир дизопроксил фумарат на E/C/F/TAF в таблетка с комбинация с фиксирани дози (FDC) (GS-US-292-0109, n = 959).

През седмица 96 при пациентите, които са преминали към Odefsey от емтрицитабин/рилпивирин/тенофовир дизопроксил фумарат (FTC/RPV/TDF) или от ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (EFV/FTC/TDF) (проучвания GS-US-366-1216 и GS-US-366-1160; n = 754), не са открити възникнали в хода на лечението мутации, свързани с резистентност.

При пациенти, коинфектирани с HIV-1 и HBV

В клинично проучване при пациенти с HIV и вирусна супресия, коинфектирани с хроничен хепатит В, които са приемали E/C/F/TAF в продължение на 48 седмици (GS-US-292-1249, n = 72), 2 пациенти са подходящи за анализ на резистентността. При тези 2 пациенти не са идентифицирани аминокиселинни замествания в HIV-1 и HBV, свързани с резистентност към който и да е от компонентите на E/C/F/TAF.

Кръстосана резистентност

Вирусите, резистентни към емтрицитабин с M184V/I заместване, са имали кръстосана резистентност към ламивудин, но са запазили чувствителност към диданозин, ставудин, тенофовир и зидовудин.

В панел от 67 рекомбинантни лабораторни щамове с една свързана с резистентност мутация в местата на ОТ, свързани с резистентност към ННИОТ, единствените самостоятелни мутации, свързани с резистентност, свързани със загуба на чувствителност към рилпивирин са K101P и Y181V/I. Само заместване K103N не води до понижена чувствителност към рилпивирин, но комбинацията от K103N и L100I води до 7-кратно понижена чувствителност към рилпивирин. В друго проучване заместване Y188L води до понижена чувствителност към рилпивирин от 9 пъти за клинични изолати и 6 пъти за локус-специфични мутанти.

При пациентите, които получават рилпивирин хидрохлорид в комбинация с FTC/TDF в проучвания фаза 3 (TMC278-C209 и TMC278-C215 сборни данни) повечето изолати на HIV-1 с новопоявила се фенотипна резистентност към рилпивирин имат кръстосана резистентност към поне един друг ННИОТ (28/31).

Заместване K65R, а също и K70E, водят до намалена чувствителност към абакавир, диданозин, ламивудин, емтрицитабин и тенофовир, но запазват чувствителност към зидовудин.

Клинични данни

Клиничната ефикасност на Odefsey е установена при проучвания, извършени с емтрицитабин + тенофовир алафенамид, прилаган с елвитегравир + кобицистат като таблетка

Е/С/Ф/ТАФ FDC, от проучвания, проведени с рилпивирин, прилаган с FTC/TDF като отделни компоненти или като таблетка FTC/RPV/TDF FDC, както и от проучвания, проведени с Odefsey.

Схеми на лечение, съдържащи емтрицитабин + тенофовир алафенамид

Възрастни инфектирани с HIV-1 пациенти, които не са лекувани досега, и пациенти с вирусна супресия

В проучване GS-US-292-0104 и проучване GS-US-292-0111, пациентите получават или Е/С/Ф/ТАФ (n = 866) или елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (Е/С/Ф/ТДФ) (n = 867) веднъж дневно, като и двете се прилагат под формата на таблетки FDC.

Средната възраст е била 36 години (интервал 18-76), 85% са били от мъжки пол, 57% са били бели, 25% са били чернокожи и 10% са били азиатци. Средната изходна плазмена HIV-1 РНК е била 4,5 log₁₀ копия/ml (интервал 1,3-7,0) и 23% от пациентите са имали изходен вирусен товар > 100 000 копия/ml. Средният изходен брой на CD4+ клетки е бил 427 клетки/mm³ (интервал 0-1,360), а 13% са имали брой на CD4+ клетки < 200 клетки/mm³.

В проучванията GS-US-292-0104 и GS-US-292-0111, Е/С/Ф/ТАФ демонстрира статистическо превъзходство по отношение на постигане на HIV-1 РНК < 50 копия/ml, когато се сравнява с Е/С/Ф/ТДФ на седмица 144. Разликата в проценти е 4,2% (95% ДИ: 0,6% до 7,8%). Сборни резултати от лечението през седмици 48 и 144 са показани в Таблица 3.

В проучване GS-US-292-0109 е оценена ефикасността и безопасността на преминаването или от EFV/FTC/TDF, FTC/TDF плюс атазанавир (усилен или с кобицистат, или с ритонавир), или от Е/С/Ф/ТДФ към Е/С/Ф/ТАФ FDC таблетка в рандомизирано, открито проучване при вирусологично супресирани възрастни, инфектирани с HIV-1 (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) HIV-1 (n = 959 преминават на Е/С/Ф/ТАФ, n = 477 остават на изходната схема на лечение [SBR]). Пациентите са били на средна възраст 41 години (интервал 21-77), 89% са били от мъжки пол, 67% са били бели и 19% са били чернокожи. Средният изходен брой на CD4+ клетките е бил 697 клетки/mm³ (интервал 79-1 951).

В проучването GS-US-292-0109 превключването от схема на лечение, базирано на тенофовир дизопроксил фумарат, на Е/С/Ф/ТАФ, има превъзходство по отношение на поддържането на РНК < 50 копия/ml в сравнение с оставането на изходния режим. Сборни резултати от лечението през седмица 48 са показани в Таблица 3.

Таблица 3: Вирусологични резултати от проучванията GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 на седмица 48 и седмица 144^a и GS-US-292-0109 на седмица 48^a

	Пациенти, които не са били лекувани досега, в проучванията GS-US-292-0104 и GS-US-292-0111 ^b				Вирусологично супресирани възрастни в проучването GS-US-292-0109	
	Седмица 48		Седмица 144		Седмица 48	
	Е/С/Ф/ТАФ (n = 866)	Е/С/Ф/ТДФ (n = 867)	Е/С/Ф/ТАФ (n = 866)	Е/С/Ф/ТДФ (n = 867)	Е/С/Ф/ТАФ (n = 959)	Изходна схема (n = 477)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml	92%	90%	84%	80%	97%	93%
Разлика в лечението	2,0% (95% ДИ: -0,7% до 4,7%)		4,2% (95% ДИ: 0,6% до 7,8%)		4,1% (95% ДИ: 1,6% до 6,7%, p < 0,001 ^b)	
HIV-1 РНК < 50 копия/ml^c	4%	4%	5%	4%	1%	1%

	Пациенти, които не са били лекувани досега, в проучванията GS-US-292-0104 и GS-US-292-0111 ^b				Вирусологично супресирани възрастни в проучването GS-US-292-0109	
	Седмица 48		Седмица 144		Седмица 48	
	Е/С/Ф/ТАФ (n = 866)	Е/С/Ф/ТДФ (n = 867)	Е/С/Ф/ТАФ (n = 866)	Е/С/Ф/ТДФ (n = 867)	Е/С/Ф/ТАФ (n = 959)	Изходна схема (n = 477)
Липса на вирусологични данни във времевия период през седмица 48 или 144	4%	6%	11%	16%	2%	6%
Прекратен прием на проучваното лекарство поради НС или смърт ^a	1%	2%	1%	3%	1%	1%
Прекратен прием на проучваното лекарство по други причини и последни измерени стойности на HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^c	2%	4%	9%	11%	1%	4%
Липсващи данни от времевия период, но продължаващ прием на проучваното лекарство	1%	< 1%	1%	1%	0%	<1%
HIV-1 РНК < 20 копия/ml	84%	84%	81%	76%		
Разлика в лечението	0,4% (95% ДИ: -3,0% до 3,8%)		5,4% (95% ДИ: 1,5% до 9,2%)			
Процент (%) пациенти с HIV-1 РНК < 50 копия/ml по предишна схема на лечение^г						
EFV/FTC/TDF					96%	90%
FTC/TDF плюс усилен атазанавир					97%	92%
Е/С/Ф/ТДФ					98%	97%

a Времевият период през седмица 48 е между ден 294 и ден 377 (включително); времевият период през седмица 144 е между ден 966 и ден 1049 (включително).

b И в двете проучвания пациентите са стратифицирани на база изходна HIV-1 РНК ($\leq 100\,000$ копия/ml, $> 100\,000$ копия/ml до $\leq 400\,000$ копия/ml, или $> 400\,000$ копия/ml), по брой на CD4+ клетки (< 50 клетки/ μ l, 50199 клетки/ μ l или ≥ 200 клетки/ μ l), и по регион (в САЩ или извън САЩ).

v Р-стойността за теста за по-голяма ефикасност, сравняващ процентите на вирусологичен успех, е била от СМН (Cochran-Mantel-Haenszel) теста, стратифициран по предишна схема на лечение (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF плюс потенциран атазанавир, или Е/С/Ф/ТДФ).

г Включва пациенти, които са имали ≥ 50 копия/ml във времевия период през седмица 48 или седмица 144; пациенти, които рано са прекратили участието си в проучването поради липса или загуба на ефикасност; пациенти, които са прекратили участието си поради причини, различни от нежелано събитие (НС), смърт или липса, или загуба на ефикасност, и са имали виремия ≥ 50 копия/ml при прекратяване на участието.

д Включва пациенти, които са прекратили участието си поради НС или смърт във всеки момент от ден 1 до времевия период, ако това е довело до липса на вирусологични данни по отношение на лечението в дефинирания времеви период.

e Включва пациенти, които са прекратили участието си по причини, различни от НС, смърт, липса или загуба на ефикасност, напр. оттеглено съгласие, отпаднали в хода на проследяването и др.

При проучванията GS-US-292-0104 и GS-US-292-0111 процентът на вирусологичен успех е подобен при всички пациентски подгрупи (по възраст, пол, раса, изходна HIV-1 РНК или изходен брой на CD4+ клетките).

Средното повишение в сравнение с изходно ниво на броя на CD4+ клетките през седмица 48 е било 230 клетки/mm³ при пациентите, лекувани с E/C/F/TAF, и 211 клетки/mm³ при тези, лекувани с E/C/F/TDF (p = 0.024), а през седмица 144 – 326 клетки/mm³ при лекуваните с E/C/F/TAF и 305 клетки/mm³ при лекуваните с E/C/F/TDF (p = 0,06).

Схеми на лечение, съдържащи рилпивириин

Възрастни пациенти, инфектирани с HIV-1, които не са лекувани досега

Ефикасността на рилпивириин се основава на анализите на данните за 96 седмици от две рандомизирани, двойнослепи, контролирани проучвания при пациенти, които не са лекувани досега (TMC278-C209 и подгрупата на емтрицитабин + тенофовир дизопростил фумарат от TMC278-C215).

В сборния анализ на TMC278-C209 и TMC278-C215 от 1 096 пациенти, които са получавали основна схема на лечение (ОСЛ) FTC/TDF демографските и изходните характеристики са балансирани между рамената на рилпивириин и ефавиренц. Медианата на възрастта е 36 години, 78% са мъже и 62% са бели, а 24% са чернокожи/афроамериканци. Медианата на плазмена HIV-1 РНК е 5,0 log₁₀ копия/ml и медианата на броя на CD4+ клетките е 255 клетки/mm³.

В таблица 4 са представени общият отговор и подгрупов анализ на вирусологичния отговор (< 50 HIV-1 РНК копия/ml) през седмица 48 и 96 и вирусологичния неуспех по изходен вирусен товар (сборни данни от двете клинични изпитвания фаза 3 TMC278-C209 и TMC278-C215 за пациенти, които получават ОСЛ FTC/TDF).

Таблица 4: Вирусологични резултати от рандомизираното лечение в проучванията TMC278-C209 и TMC278-C215 (сборни данни за пациенти, които получават рилпивириин хидрохлорид или ефавиренц в комбинация с FTC/TDF) на седмица 48 (първичен резултат) и на седмица 96.

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Седмица 48		Седмица 96	
Общ отговор (HIV-1 РНК < 50 копия/ml (TLOVR ^a)) ^b	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)
По изходен вирусен товар (копия/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)
Без отговор				
Вирусологичен неуспех (всички пациенти)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^в	5,1% (28/546) ^г
По изходен вирусен товар (копия/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)
Смърт	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Седмица 48		Седмица 96	
Прекратяване поради нежелана лекарствена реакция (НЛР)	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Прекратяване поради причина, която не е свързана с НЛР ^д	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

EFV = ефавиренц; RPV = рилпивирин

а ИТТ TLOVR = Време до загуба на вирусологичен отговор на базата на намерение за лечение

б Разликата в нивото на отговор през седмица 48 е 1% (95% доверителен интервал - 3% до 6%), като се използва нормално приближение.

в Има 17 нови вирусологични неуспеха между първичния анализ през седмица 48 и анализа през седмица 96 (6 пациенти с изходен вирусен товар $\leq 100\,000$ копия/ml и 11 пациента с изходен вирусен товар $> 100\,000$ копия/ml). Има също така повторни класификации в първичния анализ от седмица 48, като най-честа е повторната класификация от вирусологичен неуспех към прекратяване поради причини, които не са свързани с НЛР.

г Има 10 нови вирусологични неуспеха между първичния анализ през седмица 48 и анализа през седмица 96 (3 пациенти с изходен вирусен товар $\leq 100\,000$ копия/ml и 7 пациенти с изходен вирусен товар $> 100\,000$ копия/ml). Има също така повторни класификации в първичния анализ от седмица 48, като най-честа е повторната класификация от вирусологичен неуспех към прекратяване поради причини, които не са свързани с НЛР.

д например, загубени за проследяване, липса на придържане към лечението, оттеглено съгласие.

FTC/TDF + рилпивирин хидрохлорид има не по-малка ефикасност по отношение на постигане на HIV-1 РНК < 50 копия/ml в сравнение с FTC/TDF + ефавиренц.

Схема с Odefsey

Възрастни вирусологично супресирани пациенти, инфектирани с HIV-1

В проучване GS-US-366-1216 ефикасността и безопасността на преминаване от FTC/RPV/TDF към Odefsey са оценени в рандомизирано, двойносляпо проучване при вирусологично супресирани пациенти, инфектирани с HIV-1. Пациентите са на средна възраст 45 години (от 23 до 72), 90% са мъже, 75% са бели, 19% са чернокожи. Средното изходно ниво на броя на CD4+ клетките е 709 клетки/mm³ (диапазон: 104–2 527).

В проучване GS-US-366-1160 ефикасността и безопасността на преминаване от EFV/FTC/TDF към Odefsey са оценени в рандомизирано, двойносляпо проучване на вирусологично супресирани пациенти, инфектирани с HIV-1. Пациентите са на средна възраст 48 години (от 19 до 76), 87% са мъже, 67% са бели, 27% са чернокожи. Средното изходно ниво на броя на CD4+ клетките е 700 клетки/mm³ (диапазон: 104–1 862).

Резултатите от лечението от проучвания GS-US-366-1216 и GS-US-366-1160 са представени в таблица 5.

Таблица 5: Вирусологични резултати от проучвания GS-US-366-1216 и GS-US-366-1160 към седмици 48^а и 96^б

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Седмица 48		Седмица 96		Седмица 48		Седмица 96	
	ODE (n = 316)	FTC/RPV/ TDF (n = 313)^в	ODE (n = 316)	FTC/RPV/ TDF (n = 313)^в	ODE (n = 438)	EFV/FTC /TDF (n = 437)	ODE (n = 438)	EFV/FTC/ TDF (n = 437)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml	94%	94%	89%	88%	90%	92%	85%	85%
Разлика в лечението	-0,3% (95% ДИ: -4,2% до 3,7%)		0,7% (95% ДИ: -4,3% до 5,8%)		-2,0% (95% ДИ: -5,9% до 1,8%)		0% (95% ДИ: -4,8% до 4,8%)	
HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml^г	1%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Седмица 48		Седмица 96		Седмица 48		Седмица 96	
	ODE (n = 316)	FTC/RPV/ TDF (n = 313) ^в	ODE (n = 316)	FTC/RPV/ TDF (n = 313) ^в	ODE (n = 438)	EFV/FTC /TDF (n = 437)	ODE (n = 438)	EFV/FTC/ TDF (n = 437)
Липса на вирусологични данни във времевия прозорец на седмица 48 или 96	6%	6%	10%	11%	9%	7%	14%	14%
Прекратен прием на проучваното лекарство поради НС или смърт; последните измерени стойности на HIV-1 РНК са < 50 копия/ml	2%	1%	2%	3%	3%	1%	4%	3%
Прекратен прием на проучваното лекарство по други причини; последните измерени стойности на HIV-1 РНК са < 50 копия/ml ^д	4%	4%	8%	8%	5%	5%	10%	11%
Липсващи данни от времевия прозорец, но продължаващ прием на проучваното лекарство	< 1%	1%	1%	0	1%	1%	< 1%	0

ODE = Odefsey

- а Времевият прозорец на седмица 48 е между ден 295 и 378 (включително).
б Времевият прозорец на седмица 96 е между ден 631 и 714 (включително).
в Един пациент, който не е бил на FTC/RPV/TDF преди скрининга, е изключен от анализа.
г Включва пациенти с ≥ 50 копия/ml през времевия прозорец на седмица 48 или седмица 96; пациенти, прекъснали рано поради липса на ефикасност или намалена ефикасност; пациенти, прекъснали по причини, различни от липса на ефикасност или намалена ефикасност, които при прекъсването са имали вирусни стойности ≥ 50 копия/ml.
д Включва пациенти, прекъснали по причини, различни от нежелано събитие (НС), смърт или липса или намаляване на ефикасността, напр. оттеглено съгласие, загубени за проследяване и др.

На седмица 96 преминаването към Odefsey е не по-малко ефикасно по отношение на поддържане на HIV-1 РНК < 50 копия/ml в сравнение с пациентите, които са останали на FTC/RPV/TDF или на EFV/FTC/TDF в съответните проучвания.

При проучване GS-US-366-1216 средната промяна от изходните стойности в броя на CD4+ клетките на седмица 96 е 12 клетки/mm³ при пациенти, преминали към Odefsey, и 16 клетки/mm³ при тези, които са останали на FTC/RPV/TDF. В проучване GS-US-366-1160 средната промяна от изходните стойности на броя на CD4+ клетките на седмица 96 е 12 клетки/mm³ при пациенти, преминали към Odefsey, и 6 клетки/mm³ при тези, които са останали на EFV/FTC/TDF.

Инфектирани с HIV-1, възрастни пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане

В проучването GS-US-292-0112, ефикасността и безопасността на таблетката E/C/F/TAF FDC са оценени в открито клинично проучване с 242 HIV-1 инфектирани, вирусологично супресирани пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min).

Средната възраст е била 58 години (интервал 24-82), с 63 пациенти (26%), които са били ≥ 65 годишна възраст. Седемдесет и девет процента са мъже, 63% са бели, 18% са чернокожи и 14% са азиатци. Тридесет и пет процента от пациентите са на схема на лечение, която не съдържа тенофовир дизопроксил фумарат. На изходно ниво медианата на eGFR_{CG} е била 56 ml/min и 33% от пациентите са имали eGFR_{CG} от 30 до 49 ml/min. Средният изходен брой на CD4+ клетките е бил 664 клетки/mm³ (интервал 126-1 813).

През седмица 144, 83,1% (197/237 пациенти) са запазили HIV-1 РНК < 50 копия/ml след преминаване към таблетки E/C/F/TAF FDC.

В проучване GS-US-292-1825 ефикасността и безопасността на E/C/F/TAF са оценени в еднораменно, открито клинично проучване, в което 55 възрастни, инфектирани с HIV-1, с терминален стадий на бъбречна болест (eGFR_{CG} < 15 ml/min) на хронична хемодиализа за поне 6 месеца пред преминаване към таблетка E/C/F/TAF FDC. Пациентите са били с вирусна супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) за поне 6 месеца преди преминаването.

Средната възраст е била 48 години (диапазон 23-64). Седемдесет и шест процента са били от мъжки пол, 82% са били чернокожи и 18% – от бялата раса. Петнадесет процента от пациентите са идентифицирани като испано-/латиноамериканци. Средният брой на CD4+ клетките на изходното ниво е 545 клетки/mm³ (диапазон 205-1 473). На седмица 48, 81,8% (45/55 пациенти) са поддържали HIV-1 РНК < 50 копия/ml след преминаване към E/C/F/TAF.

Няма клинично значими промени в лабораторни изследвания на липидите на гладно при пациентите, които са преминали от друго лечение.

Пациенти, коинфектирани с HIV и HBV

В откритото проучване GS-US-292-1249 са оценени ефикасността и безопасността на E/C/F/TAF при възрастни пациенти, коинфектирани с HIV-1 и хроничен хепатит В. Шестдесет и девет от 72 пациенти преди това са на антиретровирусна терапия, включваща TDF. В началото на лечението с E/C/F/TAF тези 72 пациенти са с вирусна супресия на HIV (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) в продължение на поне 6 месеца, със или без супресия на HBV ДНК, и са с компенсирана чернодробна функция. Средната възраст е 50 години (от 28 до 67), 92% от пациентите са мъже, 69% – от бялата раса, 18% – чернокожи, 10% – от азиатски произход. Средният брой на CD4+ клетки на изходното ниво е 636 клетки/mm³ (диапазон от 263 до 1 498). Осемдесет и шест процента от пациентите (62/72) са със супресия на HBV (HBV ДНК < 29 IU/ml), а 42% (30/72) са HBeAg позитивни на изходното ниво.

От пациентите, които са HBeAg позитивни на изходното ниво, 1/30 (3,3%) са постигнали сероконверсия към анти-HBe на седмица 48. От пациентите, които са HBsAg позитивни на изходното ниво, 3/70 (4,3%) са постигнали сероконверсия към анти-HBs на седмица 48.

На седмица 48, 92% от пациентите (66/72) са поддържали HIV-1 РНК < 50 копия/ml след преминаване на E/C/F/TAF. Средната промяна от изходното ниво в броя на CD4+ клетките на седмица 48 е -2 клетки/mm³. Деветдесет и два процента (66/72 пациенти) имат HBV ДНК < 29 IU/ml на седмица 48, като е използван анализ на принципа „липса = неуспех“. От 62 пациенти, които на изходното ниво са със супресия на HBV, при 59 е запазена супресията, а при 3 няма данни. От 10 пациенти, които не са със супресия на HBV на изходното ниво (HBV ДНК ≥ 29 IU/ml), при 7 е постигната супресия, при 2 стойностите са останали установими, а при 1 липсват данни. Нормализиране на ALT е постигнато при 40% (4/10) от участниците, при които на изходното ниво аланин аминотрансферазата (ALT) е по-висока от горната граница на нормата (ULN), .

Клиничните данни относно употребата на Е/С/Ф/ТАФ при нелекувани досега пациенти, коинфектирани с HIV/HBV, са ограничени.

Промени в показателите на костната минерална плътност

В проучванията с нелекувани до сега възрастни пациенти, Е/С/Ф/ТАФ е свързан с по-малко намаление на костната минерална плътност (КМП), измерена чрез анализ с двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) на бедрена кост (средно изменение -0,8% спрямо -3,4%, $p < 0,001$) и на лумбалния сегмент на гръбнака (средно изменение -0,9% спрямо -3,0%, $p < 0,001$), в сравнение с Е/С/Ф/ТДФ в продължение на 144 седмици лечение.

Сходно подобрене в КМП е наблюдавано през 48 седмица след преминаване към Е/С/Ф/ТАФ в сравнение със запазване на схема, съдържаща тенофовир дизопроксил fumarat.

В проучвания на Odefsey при възрастни вирусологично супресирани пациенти са регистрирани повишения на КМП 96 седмици след преминаване на Odefsey, в сравнение с минималните промени при оставане на FTC/RPV/TDF или EFV/FTC/TDF, при бедрената кост (средна промяна 1,6% за Odefsey спрямо -0,6% за FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,8% за Odefsey и -0,6% за EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$), при гръбначния стълб (средна промяна 2,0% за Odefsey спрямо -0,3% за FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,7% за Odefsey спрямо 0,1% за EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$).

Промени в показателите за бъбречната функция

В проучванията с нелекувани, възрастни пациенти, Е/С/Ф/ТАФ се свързва с по-слабо влияние върху показателите за безопасност по отношение на бъбреците (измерени след 144 седмици лечение чрез $eGFR_{CG}$ и отношение протеин в урината към креатинин [UPCR] и след 96 седмици лечение чрез отношение албумин в урината към креатинин [UACR]) в сравнение с Е/С/Ф/ТДФ. В продължение на 144 седмици лечение нито един участник не прекратява приема на Е/С/Ф/ТАФ поради възникнало по време на лечението бъбречно нежелано събитие в сравнение с 12 участници, които са прекратили приема на Е/С/Ф/ТДФ ($p < 0,001$). В проучвания с възрастни вирусологично супресирани пациенти към 96 седмица на лечението е имало минимални промени или понижения на албуминурия (UACR) при пациенти, приемащи Odefsey, в сравнение с повишенията спрямо изходните стойности при пациенти, които са останали на FTC/RPV/TDF или EFV/FTC/TDF. Вж. също точка 4.4.

Педиатрична популация

Схема на лечение, съдържаща емтрицитабин + тенофовир алафенамид

При проучването GS-US-292-0106 ефикасността, безопасността и фармакокинетиката на таблетките Е/С/Ф/ТАФ FDC са оценени в открито проучване при 50 пациенти, инфектирани с HIV-1 – нелекувани юноши. Пациентите са били на средна възраст 15 години (интервал 12 до 17), 56% са били от женски пол, 12% са били азиатци, и 88% са били чернокожи. На изходно ниво медианата на плазмена HIV-1 РНК е била 4,7 \log_{10} копия/ml, медианата на броя на CD4+ клетките е била 456 клетки/ mm^3 (интервал: 95 до 1 110), а медианата на CD4+% е била 23% (интервал: 7 до 45%). Като цяло 22% са имали изходна плазмена HIV-1 РНК $> 100\,000$ копия/ml.

През седмица 48, 92% (46/50) са постигнали HIV-1 РНК < 50 копия/ml, подобна на степените на отговор в проучвания при нелекувани възрастни, инфектирани с HIV-1. Не е забелязана възникваща резистентност към Е/С/Ф/ТАФ през седмица 48.

Схема на лечение, съдържаща рилпивирин

Фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на рилпивирин 25 mg веднъж дневно в комбинация с избран от изследователя BR, съдържащ два НИОТ, са оценени в проучването TMC278-C213, открито проучване фаза 2 с едно рамо при нелекувани педиатрични пациенти, инфектирани с HIV-1, на възраст 12 до < 18 и с тегло поне 32 kg. Медианата на продължителност на експозиция на пациентите е 63,5 седмици.

Тридесет и шестима пациенти имат медиана на възрастта 14,5 години и 55,6% от тях са от женски пол, 88,9% са чернокожи и 11,1 са азиатци. Медианата на изходна плазмена HIV-1 РНК е $4,8 \log_{10}$ копия/ml и медианата на броя на CD4+ клетките е 414 клетки/mm³. Делът на пациентите с HIV-1 РНК < 50 копия/ml през седмица 48 (TLOVR) е 72,2% (26/36). Комбинацията от НИОТ, които най-често се използват заедно с рилпивирин, е FTC/TDF (24 пациенти [66,7%]).

Делът на пациентите, които са отговорили е по-висок при пациенти с изходен вирусен товар $\leq 100\,000$ копия/ml (78,6%, 22/28) в сравнение с тези с изходен вирусен товар $> 100\,000$ копия/ml (50,0%, 4/8). Делът на вирусологичния неуспех е 22,2% (8/36).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Odefsey в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на инфекция с HIV-1 (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Бременност

Рилпивирин (една от съставките на Odefsey) в комбинация с основна схема на лечение е оценен в проучване TMC114HIV3015 при 19 бременни жени по време на 2-рия и 3-тия триместър, както и в послеродовия период. Фармакокинетичните данни показват, че общата експозиция (AUC) на рилпивирин като част от антиретровирусна схема на лечение е приблизително 30% по-ниска по време на бременност в сравнение с послеродовия период (6-12 седмици). Вирусологичният отговор като цяло се запазва в хода на проучването: от 12 пациентки, завършили проучването, 10 пациентки са с вирусна супресия в края на проучването; при другите 2 пациентки повишаване на вирусния товар се наблюдава само в послеродовия период, като при най-малко 1 пациентка това се дължи на подозирано субоптимално придържане към лечението. Не се наблюдава предаване от майката на детето при всички 10 кърмачета на майки, завършили проучването, и за които е наличен HIV статус. Рилпивирин се понася добре по време на бременност и в послеродовия период. Няма нови находки по отношение на безопасността в сравнение с известния профил на безопасност на рилпивирин при инфектирани с HIV-1 възрастни (вж. точки 4.4 и 5.2).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Odefsey: Нивата на експозиция на емтрицитабин и на тенофовир алафенамид показват биоеквивалентност при сравняване на една филмирана таблетка Odefsey 200/25/25 mg с таблетка с комбинация с фиксирани дози (150/150/200/10 mg) елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид след еднократно приложение при здрави пациенти (n = 82) след прием на храна. Нивата на експозиция на рилпивирин показват биоеквивалентност при сравняване на Odefsey 200/25/25 mg с една филмирана таблетка рилпивирин 25 mg (като хидрохлорид) след приложение на единична доза на здрави индивиди (n = 95) след прием на храна.

Емтрицитабин се абсорбира бързо и екстензивно след перорално приложение с пикови плазмени концентрации, получаващи се от 1 до 2 часа след прилагане на дозата. След многократно перорално приложение на емтрицитабин при 20 пациенти, инфектирани с HIV-1, средната площ под кривата плазмена концентрация - време (средна \pm стандартно отклонение) за 24-часов интервал на прилагане (AUC) е $10,0 \pm 3,1 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$. Средната най-ниска плазмена концентрация в стационарно състояние 24 часа след прилагане на дозата е била равна на или по-голяма от средната *in vitro* IC₉₀ стойност за анти-HIV-1 действие. Абсолютната бионаличност на емтрицитабин от 200 g твърди капсули е оценена на 93%. Системната експозиция на емтрицитабин не се повлиява, когато емтрицитабин се прилага с храна.

След перорално приложение, максималната плазмена концентрация на рилпивирин, като цяло се достига за 4 до 5 часа. Абсолютната бионаличност на рилпивирин не е известна. В

зависимост от приема на храна, приложението на Odefsey при здрави, възрастни заедно с храна води до повишение в експозицията на рилпивирин (AUC) с 13-72%.

Тенофовир алафенамид се абсорбира бързо след перорално приложение с пикови плазмени концентрации, получаващи се след 15-45 минути след прилагане на дозата. В зависимост от приема на храна, приложението на Odefsey при здрави, възрастни заедно с храна води до повишение в експозицията на тенофовир алафенамид (AUC) с 45-53%.

Препоръчва се Odefsey да се приема с храна.

Разпределение

In vitro свързването на емтрицитабин с човешки плазмени протеини е < 4% и е независимо от концентрацията в интервала 0,02-200 µg/ml.

In vitro свързването на рилпивирин с човешки плазмени протеини е приблизително 99,7%, основно с албумин.

In vitro свързването на тенофовир с човешки плазмени протеини е < 0,7% и е независимо от концентрацията в интервала 0,01-25 µg/ml. *Ex vivo* свързването на тенофовир алафенамид с човешки плазмени протеини в проби, взети по време на клинични проучвания, е приблизително 80%.

Биотрансформация

Биотрансформацията на емтрицитабин включва окисление на тиоловата група до получаване на 3'-сулфоксид диастереомери (приблизително 9% от дозата) и конюгиране с глюкуронова киселина до получаване на 2'-О-глюкуронид (приблизително 4% от дозата). Емтрицитабин не инхибира *in vitro* лекарствения метаболизъм, медиран от някой от основните човешки CYP изоформи, участващи в лекарствената биотрансформация. Също така емтрицитабин не инхибира уридин-5'-дифосфоглюкуронилтрансферазата (UGT) ензимът, който отговаря за глюкуронирането.

In vitro експерименти показват, че рилпивирин хидрохлорид претърпява предимно оксидативен метаболизъм, медиран от CYP3A системата.

Метаболизмът е основен път за елиминиране на тенофовир алафенамид при хора, отговорен за > 80% от пероралната доза. *In vitro* проучвания са показали, че тенофовир алафенамид се метаболизира до тенофовир (основен метаболит) чрез катепсин А в РВМС (включително лимфоцити и други таргетни за HIV клетки) и макрофаги; и от карбоксилестераза-1 в хепатоцитите. *In vivo* тенофовир алафенамид се хидролизира в клетките, за да образува тенофовир (основен метаболит), който се фосфорилира до активния метаболит тенофовир дифосфат. В клинични проучвания при хора перорална доза от 10 mg тенофовир алафенамид, даван с емтрицитабин, елвитегравир и кобицистат, е довела до концентрации на тенофовир дифосфат > 4 пъти по-високи в РВМС и > 90% по-ниски концентрации на тенофовир в плазмата, в сравнение с перорална доза от 245 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат), даван с емтрицитабин, кобицистат и елвитегравир.

In vitro тенофовир алафенамид не се метаболизира чрез CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6. Тенофовир алафенамид се метаболизира в минимална степен от CYP3A4. При едновременно прилагане със сонда – умерения индуктор на CYP3A, ефавиренц, експозицията на тенофовир алафенамид не се повлиява значително. След приложение на тенофовир алафенамид, плазмената [¹⁴C]-радиоактивност е показала време-зависим профил с най-голямо присъствие на тенофовир алафенамид в първите няколко часа, и на пикочна киселина в оставащия период.

Елиминиране

Емтрицитабин се екскретира основно чрез бъбреците, като цялата приложена доза се възстановява в урината (приблизително 86%) и фекалиите (приблизително 14%). Тринадесет процента от общата доза емтрицитабин се възстановява в урината като три метаболита. Системният клирънс на емтрицитабин е средно 307 ml/min. След перорално приложение елиминационният полуживот на емтрицитабин е приблизително 10 часа.

Терминалният елиминационен полуживот на рилпивирин е приблизително 45 часа. След еднократно перорално приложение на [¹⁴C]-рилпивирин средно 85% и 6,1% от радиоактивността се откриват съответно във фекалиите и в урината. Във фекалиите непромененият рилпивирин отговаря за средно 25% от приложената доза. В урината са открити само следи от непроменен рилпивирин (< 1% от дозата).

Бъбречната екскреция на интактен тенофовир алафенамид е второстепенен път, като < 1% от дозата се елиминира в урината. Тенофовир алафенамид се елиминира основно след метаболизъм до тенофовир. Тенофовир се елиминира чрез бъбреците посредством гломерулна филтрация и активна тубулна секреция.

Фармакокинетика при специални популации

Възраст, пол и етническа принадлежност

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката, свързани с възрастта, пола или етническата принадлежност, за емтрицитабин, рилпивирин или тенофовир алафенамид.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на рилпивирин при нелекувани с антиретровирусна терапия HIV-1 инфектирани педиатрични пациенти на 12 до < 18 години, които са приемали рилпивирин 25 mg веднъж дневно, е сравнима с тази на нелекувани HIV-1 инфектирани възрастни, които са получавали рилпивирин 25 mg веднъж дневно. Няма влияние на телесното тегло върху фармакокинетиката на рилпивирин при педиатрични пациенти в проучване C213 (33 до 93 kg), сходно на това, което е наблюдавано при възрастни. Фармакокинетиката на рилпивирин при педиатрични пациенти < 12 години се проучва.

Експозициите на емтрицитабин и тенофовир алафенамид, давани с елвитегравир + кобицистат, постигнати при 24 педиатрични пациенти на възраст от 12 до < 18 години са сходни на експозициите, постигнати при нелекувани до сега възрастни (Таблица 6).

Таблица 6: Фармакокинетика на емтрицитабин и тенофовир алафенамид при нелекувани с антиретровирусна терапия юноши и възрастни

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

FTC = емтрицитабин; TAF = тенофовир алафенамид; TFV = тенофовир, N/A = не е приложимо

Данните са представени като средни стойности (%CV).

a n = 24 юноши (GS-US-292-0106); n = 19 възрастни (GS-US-292-0102).

b n = 23 юноши (GS-US-292-0106, популация ФК анализ).

b n = 539 (TAF) или 841 (TFV) възрастни (GS-US-292-0111 и GS-US-292-0104, популация ФК анализ).

Бъбречно увреждане

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на тенофовир алафенамид или тенофовир между здрави участници и пациенти с тежко бъбречно увреждане

(изчислен $\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$ и $< 30 \text{ ml/min}$) в проучване фаза 1 на тенофовир алафенамид. В отделно проучване фаза 1 на емтрицитабин самостоятелно средната системна експозиция на емтрицитабин е била по-висока при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислен $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Безопасността на емтрицитабин + тенофовир алафенамид не е установена при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислен $\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$ и $< 30 \text{ ml/min}$).

Експозициите на емтрицитабин и тенофовир при 12 пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (изчислен $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) на хронична хемодиализа, получаващи емтрицитабин + тенофовир алафенамид в комбинация с елвитегравир + кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози (E/C/F/TAF) в проучване GS-US-292-1825, са значително по-високи, отколкото при пациентите с нормална бъбречна функция. Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на тенофовир алафенамид при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест на хронична хемодиализа при сравнение с тези с нормална бъбречна функция. Няма идентифицирани нови проблеми, свързани с безопасността, при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест на хронична хемодиализа, получаващи емтрицитабин и тенофовир алафенамид, прилагани с елвитегравир + кобицистат като таблетка с комбинация с фиксирани дози (вж. точка 4.8).

Няма фармакокинетични данни за емтрицитабин или тенофовир алафенамид при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (изчислен $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$), които не са на хронична хемодиализа. Безопасността на емтрицитабин и тенофовир алафенамид не са установени при тези пациенти.

Фармакокинетиката на рилпивирин не е изучена при пациенти с бъбречна недостатъчност. Бъбречното елиминиране на рилпивирин е пренебрежимо. При пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна болест, плазмените концентрации могат да бъдат повишени поради промяна в абсорбцията на лекарството, разпределението и/или метаболизма, вторично на бъбречната дисфункция. Тъй като рилпивирин се свързва във висока степен с плазмените протеини е малко вероятно те да могат значимо да се отстранят чрез хемодиализа или перитонеална диализа (вж. точка 4.9).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на емтрицитабин не е проучена при пациенти с различни степени на чернодробна недостатъчност; емтрицитабин, обаче, не се метаболизира в значителна степен от чернодробните ензими, така че влиянието на чернодробното увреждане би трябвало да е ограничено.

Рилпивирин хидрохлорид основно се метаболизира и елиминира чрез черния дроб. В проучване, което сравнява 8 пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A) с 8 съответстващи контроли и 8 пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B) с 8 съответстващи контроли, експозицията при многократно приложение на рилпивирин е 47% по-висока при пациенти с леко чернодробно увреждане и 5% по-висока при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Не може да се изключи обаче, че експозицията на фармакологично активен, несвързан рилпивирин е значително повишена при умерено увреждане. Рилпивирин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) (вж. точка 4.2).

Не са наблюдавани клинично значими промени във фармакокинетиката на тенофовир алафенамид или неговия метаболит тенофовир при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане общите плазмени концентрации на тенофовир алафенамид и тенофовир са по-ниски от наблюдаваните при участници с нормална чернодробна функция. Когато се коригират за свързване с протеините, плазмената концентрация на несвързания (свободен) тенофовир алафенамид при пациенти с тежко чернодробно увреждане и при участници с нормална чернодробна функция е подобна.

Коинфекция с вируса на хепатит В и/или хепатит С

Фармакокинетиката на емтрицитабин, рилпивирин и тенофовир алафенамид не е напълно оценена при пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В и/или С.

Бременност и послеродов период

След прием на рилпивирин 25 mg веднъж дневно като част от антиретровирусна схема на лечение общата експозиция на рилпивирин е по-ниска по време на бременност (сходна за 2-рия и 3-тия триместър) в сравнение с послеродовия период. Понижаването на експозицията на несвързаната свободна фракция на рилпивирин (т.е. активната) по време на бременност в сравнение с послеродовия период е по-малко изразено, отколкото за общата експозиция на рилпивирин.

При жените, получаващи рилпивирин 25 mg веднъж дневно по време на 2-рия триместър на бременността, средните интраиндивидуални стойности на C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} за общия рилпивирин са съответно 21%, 29% и 35% по-ниски в сравнение със следродилния период; през 3-тия триместър на бременността стойностите на C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} са съответно 20%, 31% и 42% по-ниски в сравнение с послеродовия период.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за емтрицитабин не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Неклиничните данни за рилпивирин хидрохлорид не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за разпределение, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. При гризачи е наблюдавана чернодробна токсичност, свързана с индукция на чернодробните ензими. При кучета са наблюдавани ефекти, подобни на холестаза.

Проучванията за канцерогенност с рилпивирин при мишки и плъхове демонстрират туморогенен потенциал, който е специфичен за тези видове, но се счита, че няма значение за хората.

Неклиничните проучвания на тенофовир алафенамид при плъхове и кучета показват, че костите и бъбреците са основните таргетни органи за токсичност. Токсичността за костите е наблюдавана като понижена костна минерална плътност при плъхове и кучета при експозиции на тенофовир поне четири пъти по-големи от тези, очаквани след приложението на Odefsey. Минимална инфилтрация с хистоцити е била налична в окото при кучета при експозиции на тенофовир алафенамид и тенофовир приблизително съответно 4 и 17 пъти по-високи, спрямо онези, очаквани след приложение на Odefsey.

Тенофовир алафенамид не е мутагенен или кластогенен при конвенционални тестове за генотоксичност.

Проучвания за карциногенност и едно перинатално проучване при плъхове са проведени само с тенофовир дизопроксил фумарат, тъй като има по-ниска експозиция на тенофовир при плъхове и мишки след приложение на тенофовир алафенамид в сравнение с тенофовир дизопроксил фумарат. Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на фетуса. Тенофовир дизопроксил фумарат, обаче, намалява индекса на жизнеспособност и телесното тегло на малките при проучване за перинатална токсичност при токсични дози за майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий
Лактоза (като монохидрат)
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза
Полисорбат 20
Повидон

Филмово покритие

Макрогол
Поли(винилов алкохол)
Талк
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, черен (E172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца капачка от полипропилен с непрекъсната резба, с покритие от индукционно запечатано алуминиево фолио, съдържаща 30 филмирани таблетки. Всяка бутилка съдържа сушител силикагел и полиестерна спирала.

Предлагат се следните видове опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка по 30 филмирани таблетки и картонена опаковка, съдържаща 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 юни 2016 г.
Дата на последно подновяване: 14 Януари 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg филмирани таблетки
емтрицитабин/рилпивириин/тенофовир алафенамид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg емтрицитабин, рилпивиринов хидрохлорид, еквивалентен на 25 mg рилпивириин и тенофовир алафенамид фумарат, еквивалентен на 25 mg тенофовир алафенамид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза (като монохидрат), вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. **Съхранявайте бутилката плътно затворена.**

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1112/001 30 филмирани таблетки
EU/1/16/1112/002 90 (3 бутилки от 30) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Odefsey [Само на външната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор [Само на външната опаковка]

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}
[Само на външната опаковка]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg филмирани таблетки емтрицитабин/рилпивириин/тенофовир алафенамид (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Odefsey и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Odefsey
3. Как да приемате Odefsey
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Odefsey
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Odefsey и за какво се използва

Odefsey е антивирусно лекарство, което се използва за лечение на инфекция с **човешки имунодефицитен вирус (ХИВ)**. То представлява единична таблетка, която съдържа комбинация от три активни вещества: **емтрицитабин, рилпивириин и тенофовир алафенамид**. Всяко от тези активни вещества действа, като въздейства върху ензим, наречен „обратна транскриптаза“, който е от ключово значение за размножаването на ХИВ-1 вируса.

Odefsey намалява количеството на ХИВ в организма Ви. Това ще подобри имунната Ви система и ще намали риска от развитие на болести, свързани с ХИВ инфекцията.

Odefsey се използва при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, с тегло най-малко 35 kg.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Odefsey

Не приемайте Odefsey

- Ако сте алергични към **емтрицитабин, рилпивириин, тенофовир алафенамид** или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако вземате някое от следните лекарства:
 - **карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал и фенитоин** (използвани за лечение на епилепсия и предотвратяване на припадъци)
 - **рифабутин, рифампицин и рифапентин** (използвани за лечение на някои бактериални инфекции като туберкулоза)
 - **омепразол, дексланзопразол, ланзопразол, рабепразол, пантопразол и езомепразол** (използван за предотвратяване и лечение на стомашни язви, киселини и рефлукс)

- **дексаметазон** (кортикостероидно лекарство, използвано за лечение на възпаление и потискане на имунната система), когато се приема през устата или се инжектира (освен като лечение с единична доза)
- **продукти, които съдържат жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*) (билково лекарство, използвано за депресия и тревожност).

→ Ако това се отнася до вас, **не приемайте Odefsey и кажете незабавно на Вашия лекар.**

Предупреждения и предпазни мерки

Докато приемате Odefsey, трябва да останете под грижите на Вашия лекар.

Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Докато приемате Odefsey при Вас все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с ХИВ.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Odefsey:

- **Ако имате проблеми с черния дроб или в миналото сте имали чернодробно заболяване, включително хепатит.** Рискът от тежки и потенциално смъртоносни чернодробни усложнения е повишен при пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусни лекарства. Ако имате инфекция с хепатит В, Вашият лекар внимателно ще прецени коя е най-добрата схема на лечение за Вас.
- **Ако имате инфекция с хепатит В,** чернодробните проблеми може да се влошат, след като спрете да приемате Odefsey. Важно е да не прекратявате приема на Odefsey без да сте разговаряли с Вашия лекар: вижте точка 3, *Не прекратявайте приема на Odefsey.*
- Ако вземате лекарства, които може да причинят животозастрашаващ неравномерен сърдечен ритъм (*torsade de pointes*).
- **Ако сте имали бъбречно заболяване или изследванията са показали проблеми с бъбреците.** Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за проследяване на функционирането на бъбреците Ви при започване и по време на лечение с Odefsey.

Докато приемате Odefsey

Щом започнете да приемате Odefsey, следете за:

- **Признаци на възпаление или инфекция**
- **Болка в ставите, скованост или проблеми с костите**

→ Ако забележите някой от тези симптоми, **незабавно уведомете Вашия лекар.** За повече информация вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции.*

Има вероятност да имате бъбречни проблеми, ако приемате Odefsey продължително време (вижте *Предупреждения и предпазни мерки*).

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст от 11 години или по-малко или с тегло под 35 kg. Употребата на Odefsey при деца на възраст 11 години или по-малко или с тегло под 35 kg не е проучена.

Други лекарства и Odefsey

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Odefsey може да взаимодейства с други лекарства. В резултат на това количеството на Odefsey или на другите лекарства в кръвта Ви може да бъде променено. Това може да попречи на нормалното действие на лекарствата Ви или може да влоши нежеланите лекарствени реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да изследва кръвта Ви.

Лекарства, които никога не трябва да се приемат с Odefsey:

- **карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал и фенитоин** (използвани за лечение на епилепсия и предотвратяване на припадъци)
- **рифабутин, рифампицин и рифапентин** (използвани за лечение на някои бактериални инфекции като туберкулоза)
- **омепразол, дексланзопразол, ланзопразол, рабепразол, пантопразол и езомепразол** (използван за предотвратяване и лечение на стомашни язви, киселини и рефлукс)
- **дексаметазон** (кортикостероидно лекарство, използван за лечение на възпаление и потискане на имунната система), когато се приема през устата или се инжектира (освен като лечение с единична доза)
- **продукти, които съдържат жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)** (билково лекарство, използвано за депресия и тревожност)

→ Ако приемате някое от тези лекарства, **не приемайте Odefsey и кажете незабавно на Вашия лекар.**

Други видове лекарства:

Говорете с Вашия лекар, ако приемате:

- **Каквито и да е лекарства за ХИВ**
- **Всякакви лекарства, съдържащи:**
 - тенофовир алафенамид
 - тенофовир дизопроксил
 - ламивудин
 - адефовир дипивоксил
- **Антибиотици, използвани за лечение на бактериални инфекции, съдържащи:**
 - кларитромицин
 - еритромицин

Тези лекарства могат да повишат количеството рилпивирин и тенофовир алафенамид (съставки на Odefsey) в кръвта Ви. Вашият лекар ще Ви даде различно лекарство.

- **Противогъбични лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции:**
 - кетоконазол
 - флуконазол
 - итраконазол
 - позаконазол
 - вориконазол

Тези лекарства може да повишат количеството рилпивирин и тенофовир алафенамид (съставки на Odefsey) в кръвта Ви. Вашият лекар ще Ви даде различно лекарство.

- **Лекарства за стомашни язви, киселини или рефлукс** като:
 - **антиациди** (алуминиев/магнезиев хидроксид или калциев карбонат)
 - **H₂-антагонисти** (фамотидин, циметидин, низатидин или ранитидин)
 Тези лекарства могат да понижат количеството на рилпивирин (съставка на Odefsey) в кръвта Ви. Ако приемате някое от тези лекарства Вашият лекар или ще Ви даде различно лекарство или ще Ви препоръча как и кога да вземете това лекарство:
 - **Ако приемате антицид**, вземайте го поне 2 часа преди или поне 4 часа след Odefsey.
 - **Ако приемате H₂ антагонист**, вземайте го поне 12 часа преди или поне 4 часа след Odefsey. H₂-антагонистите могат да се вземат само веднъж дневно, ако приемате Odefsey. H₂-антагонистите не трябва да се вземат по схема на прилагане два пъти дневно. Говорете с Вашия лекар за алтернативна схема на прилагане (вижте *Как да приемате Odefsey*).
 - **Циклоспорин**, лекарство, използвано за отслабване на имунната система: Това лекарство може да повиши количеството рилпивирин и тенофовир алафенамид (съставки на Odefsey) в кръвта Ви. Вашият лекар ще ви даде различно лекарство.
 - **Метадон**, лекарство, използвано за лечение на опиатна зависимост, тъй като може да се наложи Вашия лекар да промени Вашата доза метадон.
 - **Дабигатран етексилат**, лекарство, използвано за лечение на сърдечни заболявания, тъй като може да се наложи Вашия лекар да проследява нивата на това лекарство в кръвта Ви.
- **Кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства.** Не спирайте лечението, без да сте се свързали с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- **Използвайте ефективна контрацепция** докато приемате Odefsey.

Ако сте бременна, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Ако сте приемали Odefsey по време на бременността, Вашият лекар може да поиска редовни клинични изследвания и други диагностични изследвания, за да наблюдава развитието на Вашето дете. При деца, чиято майка приема нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ) по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ превишава риска от нежелани лекарствени реакции.

Недейте да кърмите по време на лечение с Odefsey. Това се налага, защото някои от активните вещества на това лекарство се отделят в кърмата.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не работете с машини, ако се чувствате уморени, сънливи или замаяни след като сте взели лекарството си.

Odefsey съдържа лактоза и натрий

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

→ Ако нещо от изброеното се отнася за Вас, **обсъдете го с Вашия лекар, преди да приемете Odefsey.**

3. Как да приемате Odefsey

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е:

Възрастни: една таблетка всеки ден с храна

Юноши на възраст на и над 12 години с тегло най-малко 35 kg: една таблетка всеки ден с храна

Важно е да приемате Odefsey с храна, за да се постигнат правилните нива на активното вещество в организма Ви. Използването само на хранителна напитка не замества храната.

Препоръчва се да не дъвчете, разтрошавате или разделяте таблетката поради горчивия вкус.

Ако приемате антиацид, например алуминиев/магнезиев хидроксид или калциев карбонат, вземайте го поне 2 часа преди или поне 4 часа след Odefsey.

Ако приемате H₂ антагонист, например фамотидин, циметидин, низатидин или ранитидин, вземайте го поне 12 часа преди или поне 4 часа след Odefsey. H₂-антагонистите могат да се вземат само веднъж дневно, ако приемате Odefsey. H₂-антагонистите не трябва да се вземат два пъти дневно. Говорете с Вашия лекар за алтернативна схема.

Ако сте на диализа, приемайте Вашата дневна доза Odefsey след завършване на диализата.

Ако сте приели повече от необходимата доза Odefsey

Ако случайно вземете повече от препоръчаната доза Odefsey може да бъдете изложени на повишен риск от получаване на възможни нежелани реакции на това лекарство (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*).

Свържете се незабавно с Вашия лекар или с най-близкия център за спешна помощ, за съвет. Запазете или вземете с Вас бутилката с таблетките, за да опишете по-лесно какво лекарство сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Odefsey

Важно е да не пропускате доза Odefsey.

Ако сте пропуснали доза:

- **Ако го забележите в рамките на 12 часа** от обичайното време за приемане на Odefsey, трябва да вземете таблетката възможно най-скоро. Винаги приемайте таблетката с храна. След това приемете следващата доза както обичайно.
- **Ако го забележите след 12 часа или по-късно** от обичайното време за приемане на Odefsey, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза с храна в обичайното време.

Ако повърнете след по-малко от 4 часа след като приемете Odefsey, вземете друга таблетка с храна. **Ако повърнете след повече от 4 часа след приема на Odefsey**, не трябва да приемате друга таблетка до следващата редовно планирана таблетка.

Не спирайте приема на Odefsey

Не спирайте приема на Odefsey без да сте се посъветвали с Вашия лекар. Спирането на Odefsey може сериозно да повлияе на отговора Ви към бъдещо лечение. Ако по някаква причина приемът на Odefsey е спрял, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да започнете отново да приемате таблетки Odefsey.

Когато запасът Ви от Odefsey започне да намалява вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като количеството на вируса може да започне да се повишава, ако лекарството бъде спряно дори и за кратко време. След това заболяването може да стане по-трудно за лечение.

Ако имате инфекция както с ХИВ така и с хепатит В, е особено важно да не спирате лечението с Odefsey преди първо да се посъветвате с Вашия лекар. Възможно е след спиране на лечението да се наложат кръвни изследвания в продължение на няколко месеца. При някои пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза спиране на лечението не се препоръчва, тъй като може да доведе до влошаване на хепатита, което може да е животозастрашаващо.

→ **Кажете на Вашия лекар незабавно**, ако след спиране на лечението забележите нови или необичайни симптоми, особено симптоми, които свързвате с хепатит В инфекция.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни нежелани лекарствени реакции: кажете на лекар незабавно

- **Всякакви признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистични инфекции (инфекции, които се развиват при хора със слаба имунна система) може да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции скоро след започване на лечението за ХИВ. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, което му позволява да се бори с инфекции, които може да са съществували без очевидни симптоми.

- **Автоимунни нарушения**, когато имунната система атакува здрави тъкани на тялото, след като започнете приема на лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните нарушения могат да възникнат много месеци след началото на лечението. Следете за някакви симптоми на инфекция или други симптоми като:
 - мускулна слабост
 - слабост, която започва от ръцете и стъпалата и преминава нагоре към тялото.
 - сърцебиене, треперене на ръцете или хиперактивност

→ Ако забележите тези или други симптоми на възпаление или инфекция, кажете на Вашия лекар незабавно.

Много чести нежелани реакции

(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- безсъние (*инсомния*)
- главоболие
- замайване
- гадене

Изследванията могат да покажат също:

- повишени нива на холестерол и/или панкреасна амилаза (храносмилателен ензим) в кръвта
- повишени нива на чернодробни ензими в кръвта

Чести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- понижен апетит
- депресия
- неестествени сънища
- нарушения в съня
- потиснато настроение
- сънливост
- умора
- коремна болка или дискомфорт
- повръщане
- усещане за раздуване на корема
- сухота в устата
- отделяне на газове (*флатуленция*)
- диария
- обрив

Изследванията могат да покажат също:

- понижен брой на белите кръвни клетки (пониженият брой на белите кръвни клетки може да ви направи по-податлив към инфекция)
- понижен брой тромбоцити (тип кръвни клетки, които участват в съсирването на кръвта)
- понижение на хемоглобина в кръвта
- повишени мастни киселини (*триглицериди*), билирубин или липаза в кръвта

Нечести нежелани лекарствени реакции

(може да засегнат до 1 на 100 души)

- симптоми или признаци на възпаление или инфекция
- нисък брой на червените кръвни клетки (*анемия*)
- тежки кожни реакции, включително обрив, придружен с висока температура, подуване и чернодробни проблеми
- проблеми с храносмилането, водещи до дискомфорт след хранене

- оток на лицето, устните, езика или гърлото (*ангиоедем*)
- сърбеж (*пруритус*)
- копривна треска (*уртикария*)
- болки в ставите (*артралгия*)

→ Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, кажете на Вашия лекар.

Други лекарствени реакции, които могат да се наблюдават по време на лечението за ХИВ

Честотата на следните нежелани реакции е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата).

- **Проблеми с костите.** Някои пациенти, приемащи комбинирани антиретровирусни лекарства като Odefsey, може да развият костно заболяване, наречено *остеонекроза* (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителният прием на този вид лекарства, приемът на кортикостероиди, пиенето на алкохол, много слабата имунна система и наднорменото тегло може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекроза са:
 - скованост в ставите
 - болки и (особено в тазобедрената става, колената и раменете)
 - затруднени движения

→ Ако забележите някой от тези симптоми, уведомете Вашия лекар.

По време на лечението за ХИВ може да има увеличение на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това е отчасти свързано с подобряването на здравето и на начина на живот, а що се отнася до липидите в кръвта, понякога се свързва със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Odefsey

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

What Odefsey contains

Активни вещества: емтрицитабин, рилпивирин и тенофовир алафенамид. Всяка таблетка Odefsey съдържа 200 mg емтрицитабин, рилпивирин като хидрохлорид, еквивалентен на 25 mg рилпивирин и тенофовир алафенамид като фумарат, еквивалентен на 25 mg тенофовир алафенамид.

Други съставки:

Ядро на таблетката:

кроскармелоза натрий, лактоза (като монохидрат), магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, полисорбат 20, повидон

Филмово покритие:

макрогол, поливинилов алкохол, талк, титанов диоксид (E171), черен железен оксид (E172)

Как изглежда Odefsey и какво съдържа опаковката

Odefsey е сива, филмирана таблетка с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение от едната страна „GSI“ и „255“ от другата страна. Odefsey се предлага в бутилки по 30 таблетки и в опаковки по 3 бутилки, всяка от които съдържа по 30 таблетки. Всяка бутилка съдържа сушител силикагел, който трябва да остане в бутилката, за да предпазва таблетките. Сушителният силикагел е поставен в отделно саше или контейнерче и не трябва да се поглъща.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>