

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje emtricitabinum 200 mg, rilpivirini hydrochloridum v množství odpovídajícím rilpivirinum 25 mg a tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 25 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 180,3 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Šedá potahovaná tableta ve tvaru tobolky o rozměrech 15 mm x 7 mm, na jedné straně tablety vyraženo „GSI“ a na druhé straně tablety „255“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Odefsey je indikován k léčbě dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností minimálně 35 kg) infikovaných virem lidské imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) bez známých mutací spojených s rezistencí na třídu nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI), tenofovir nebo emtricitabin a s virovou náloží $\leq 100\,000$ HIV-1RNA kopií/ml (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Dávkování

Užívá se jedna tableta jednou denně s jídlem (viz bod 5.2).

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Odefsey a uplynulo méně než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má co nejdříve užít přípravek Odefsey s jídlem a vrátit se k normálnímu rozvrhu dávkování. Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Odefsey a uplynulo více než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale jednoduše se vrátit k obvyklému rozvrhu dávkování.

Jestliže pacient zvrací do 4 hodin po užití přípravku Odefsey, má užít další tabletu s jídlem. Jestliže pacient zvrací více než 4 hodiny po užití přípravku Odefsey, nemusí užít další dávku přípravku Odefsey až do další pravidelné naplánované dávky.

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku Odefsey (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U dospělých nebo dospívajících (ve věku minimálně 12 let a s tělesnou hmotností minimálně 35 kg) s odhadovanou clearance kreatininu (Cl_{Cr}) ≥ 30 ml/min není nutná úprava dávkování přípravku Odefsey. U pacientů, u kterých během léčby klesne odhadovaná Cl_{Cr} pod 30 ml/min, má být léčba přípravkem Odefsey ukončena (viz bod 5.2).

U dospělých v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná $Cl_{Cr} < 15$ ml/min) na dlouhodobé hemodialýze není nutná úprava dávkování přípravku Odefsey. Obecně se nemá přípravek Odefsey těmto pacientům podávat, avšak pokud se má za to, že potenciální přínosy převažují možné riziko (viz body 4.4 a 5.2), lze jej použít. Ve dnech hemodialyzační procedury se má přípravek Odefsey podat po ukončení hemodialýzy.

Přípravek Odefsey se nemá podávat pacientům s odhadovanou $Cl_{Cr} \geq 15$ ml/min a < 30 ml/min nebo < 15 ml/min bez dlouhodobé hemodialýzy, protože bezpečnost přípravku Odefsey u těchto populací nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje k doporučenému dávkování u dětí a dospívajících mladších 18 let v terminálním stadiu onemocnění ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A podle Child-Pugha) nebo středně těžkou (třída B podle Child-Pugha) poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování přípravku Odefsey. Přípravek Odefsey se má používat s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Přípravek Odefsey nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha) studován; z tohoto důvodu se používání přípravku Odefsey nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Odefsey u dětí ve věku do 12 let nebo s tělesnou hmotností < 35 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání

Přípravek Odefsey se má užívat perorálně, jednou denně, s jídlem (viz bod 5.2). Kvůli jeho hořké chuti se doporučuje, aby se potahované tablety nerozkousávaly, nedrtily ani nedělily.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Odefsey se nesmí podávat současně s léčivými přípravky, které mohou vést k významnému snížení plazmatické koncentrace rilpivirinu (z důvodu indukce enzymu cytochromu P450 [CYP]3A nebo zvýšení pH žaludku), což může vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku Odefsey (viz bod 4.5): K těmto přípravkům patří:

- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital a fenytoin
- rifabutin, rifampicin a rifapentin
- omeprazol, esomeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- dexamethason (perorální a parenterální dávky) kromě jednorázového podání
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Virologické selhání a vývoj rezistence

Nejsou k dispozici dostatečné údaje podporující použití u pacientů s předchozím selháním léčby NNRTI. Použití přípravku Odefsey se má řídit testováním rezistence a/nebo údaji o rezistenci v anamnéze (viz bod 5.1).

Ve sdružené analýze účinnosti z předchozích dvou klinických studií fáze 3 u dospělých (C209 [ECHO] a C215 [THRIVE]) po dobu 96 týdnů měli pacienti léčení emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem + rilpivirinem s počáteční virovou náloží > 100 000 HIV-1 RNA kopií/ml vyšší riziko virologického selhání (17,6 % u rilpivirinu *versus* 7,6 % u efavirenzu) v porovnání s pacienty s počáteční virovou náloží ≤ 100 000 HIV-1 RNA kopií/ml (5,9 % u rilpivirinu *versus* 2,4 % u efavirenzu). Míra virologického selhání u pacientů léčených emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem + rilpivirinem ve 48. a 96. týdnu byla 9,5 % a 11,5 %, v uvedeném pořadí, a 4,2 % a 5,1 % ve skupině užívající emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát + efavirenz. Rozdíl mezi mírou virologických selhání při analýze od týdne 48 do týdne 96 mezi skupinou užívající rilpivirin a skupinou užívající efavirenz nebyl statisticky významný. Pacienti s počáteční virovou náloží > 100 000 HIV-1 RNA kopií/ml, u kterých se objevilo virologické selhání, vykazovali vyšší výskyt vzniku rezistence na třídu NNRTI během léčby. Rezistence spojená s lamivudinem/emtricitabinem se vyvinula více u pacientů, u kterých došlo k virologickému selhání při léčbě rilpivirinem, než u pacientů, u kterých došlo k virologickému selhání při léčbě efavirenzem (viz bod 5.1).

Údaje týkající se dospívajících (ve věku více než 12 a méně než 18 let) získané ze studie C213 byly v souladu s těmito daty (další podrobnosti viz bod 5.1).

Pouze dospívající, kteří správně dodržují antiretrovirovou léčbu, mají být léčeni rilpivirinem, protože nedostatečné dodržování léčby může vést k rozvoji rezistence a ke ztrátě léčebných možností v budoucnosti.

Kardiiovaskulární systém

Při podávání supratherapeutických dávek (75 mg denně a 300 mg denně) byl rilpivirin spojován s prodloužením QTc intervalu na elektrokardiogramu (EKG) (viz body 4.5 a 4.9). Rilpivirin při doporučené dávce 25 mg jednou denně není spojen s klinicky významným účinkem na QTc. Přípravek Odefsey se má používat s opatrností při současném podávání s léčivými přípravky, u kterých je známo riziko vzniku arytmie *Torsade de Pointes*.

Pacienti souběžně infikovaní HIV a virem hepatitidy B nebo C

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, kteří užívají antiretrovirovou terapii, existuje zvýšené riziko vzniku závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků.

Bezpečnost a účinnost přípravku Odefsey u pacientů souběžně infikovaných HIV-1 a virem hepatitidy C (HCV) nebyly stanoveny.

Tenofovir-alfenamid působí proti viru hepatitidy B (HBV). Přerušení léčby přípravkem Odefsey může být u pacientů současně infikovaných HIV a HBV spojeno se závažnou akutní exacerbací hepatitidy. Pacienti souběžně infikovaní HIV a HBV, kteří přerušili léčbu přípravkem Odefsey, mají být pečlivě klinicky i laboratorně sledováni po dobu alespoň několika měsíců po ukončení léčby.

Onemocnění jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Odefsey u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyly stanoveny.

U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (*combination antiretroviral therapy, CART*) vyskytuje zvýšená četnost

abnormalit funkce jater a tyto pacienty je třeba sledovat obvyklým způsobem. Prokáže-li se u těchto pacientů zhoršení jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušení nebo vysazení léčby.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování hladin lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktacidemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Zřídka byly hlášeny i neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou takové neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analog nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení jak užívat antiretrovirovou terapii u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Syndrom imunitní reaktivity

Při zahájení léčby CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení léčby CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá a tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Oportunní infekce

U pacientů, kterým je podáván přípravek Odefsey, se mohou rozvinout oportunní infekce nebo mohou nastat jiné komplikace HIV infekce. Proto mají být pod pečlivým klinickým dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů trpících nemocemi souvisejícími s HIV.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají obtíže při pohybu.

Nefrotoxicita

Po uvedení na trh byly u přípravků obsahujících tenofovir-alafenamid hlášeny případy poruchy funkce ledvin, včetně akutního renálního selhání a proximální renální tubulopatie. Možné riziko nefrotoxicity vyplývající z chronické expozice nízkým hladinám tenofoviru v důsledku dávkování tenofovir-alafenamidu nelze vyloučit (viz bod 5.3).

Doporučuje se, aby byla u všech pacientů před léčbou nebo při zahájení léčby přípravkem Odefsey vyhodnocena funkce ledvin a aby byla u všech pacientů dle klinické potřeby sledována také v průběhu léčby. Pokud u pacienta dojde ke klinicky významnému zhoršení funkce ledvin nebo se vyskytnou příznaky proximální renální tubulopatie, je nutné zvážit přerušeni léčby přípravkem Odefsey.

Pacienti v terminálním stadiu onemocnění ledvin na dlouhodobé hemodialýze

Obecně se nemá přípravek Odefsey podávat dospělým v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná $Cl_{Cr} < 15$ ml/min) na dlouhodobé hemodialýze, lze jej však použít, pokud potenciální přínosy převažují možné riziko (viz bod 4.2). Ve studii emtricitabinu + tenofovir-alafenamidu v kombinaci s elvitegravirem + kobicistatem podávanými ve formě tablet s fixní kombinací (E/C/F/TAF) dospělým pacientům infikovaným HIV-1 v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná $Cl_{Cr} < 15$ ml/min) na dlouhodobé hemodialýze byla účinnost zachována po dobu 48 týdnů, ale expozice emtricitabinu byla významně vyšší než u pacientů s normální renální funkcí. Ačkoli nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy, důsledky zvýšené expozice emtricitabinu zůstávají neznámé (viz body 4.8 a 5.2).

Těhotenství

Nižší expozice rilpivirinu byly pozorovány v případě, že byl užíván rilpivirin v dávce 25 mg jednou denně během těhotenství. V klinických studiích fáze 3 (C209 a C215) byla nižší expozice rilpivirinu, podobná expozici pozorované během těhotenství, spojována se zvýšeným rizikem virologického selhání, proto je třeba pečlivě sledovat virovou nálož (viz body 4.6, 5.1 a 5.2). Případně je možné zvážit převedení pacientky na jiný antiretrovirový režim.

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Některé léčivé přípravky nemají být současně podávány s přípravkem Odefsey (viz body 4.3 a 4.5).

Přípravek Odefsey nemá být podáván současně s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky (viz bod 4.5).

Přípravek Odefsey nemá být podáván s jinými léčivými přípravky obsahujícími tenofovir-alafenamid, lamivudin, tenofovir-disoproxil nebo adefovir-dipivoxil (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Přípravek Odefsey obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Odefsey představuje komplexní léčebný režim indikovaný k léčbě infekce HIV-1 a nemá se současně podávat s jinými antiretrovirovými přípravky. Informace týkající se lékových interakcí s jinými antiretrovirovými přípravky nejsou z tohoto důvodu uvedeny. Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Emtricitabin

In vitro a klinické farmakokinetické studie lékových interakcí prokázaly nízký potenciál interakcí zprostředkovaných CYP při podávání emtricitabinu s dalšími léčivými přípravky. Současné podávání emtricitabinu s léčivými přípravky, které jsou vylučovány aktivní tubulární sekrecí, může zvýšit koncentrace emtricitabinu a/nebo současně podávaného léčivého přípravku. Léčivé přípravky, které snižují renální funkci, mohou zvyšovat koncentrace emtricitabinu.

Rilpivirin

Rilpivirin je primárně metabolizován CYP3A. Léčivé přípravky, které indukují nebo inhibují CYP3A4 mohou proto ovlivnit clearance rilpivirinu (viz bod 5.2). Rilpivirin inhibuje P-glykoprotein (P-gp) *in vitro* (50 % inhibiční koncentrace [IC₅₀] je 9,2 μM). V klinické studii rilpivirin významně neovlivnil farmakokinetiku digoxinu. Kromě toho v klinické studii lékových interakcí u tenofovir-afafenamidu, který je citlivější na inhibici intestinálního P-gp, neovlivnil rilpivirin při současném podávání expozice tenofovir-afafenamidu, což ukazuje, že rilpivirin není inhibitor P-gp *in vivo*.

Rilpivirin je *in vitro* inhibitor transportéru MATE-2K s IC₅₀ < 2,7 nM. Klinické důsledky tohoto zjištění nejsou v současné době známy.

Tenofovir-afafenamid

Tenofovir-afafenamid je transportován pomocí P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Léčivé přípravky, které ovlivňují aktivitu P-gp a BCRP, mohou vést ke změnám absorpce tenofovir-afafenamidu (viz tabulka 1). Očekává se, že léčivé přípravky, které indukují aktivitu P-gp (např., rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital), snižují absorpci tenofovir-afafenamidu, což může mít za následek snížené plazmatické koncentrace tenofovir-afafenamidu a může to vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku Odefsey a vývoji rezistence. Očekává se, že současné podávání přípravku Odefsey s jinými léčivými přípravky, které inhibují aktivitu P-gp a BCRP (např., ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, cyklosporin), zvyšuje absorpci a plazmatické koncentrace tenofovir-afafenamidu. Na základě údajů ze studie *in vitro* se nepředpokládá, že by současné podávání tenofovir-afafenamidu a inhibitorů xantinoxidázy (např. febuxostatu) zvyšovalo systémovou expozici tenofoviru *in vivo*.

Tenofovir-afafenamid není inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP2D6 *in vitro*. Tenofovir-afafenamid není inhibitorem nebo induktorem CYP3A *in vivo*. Tenofovir-afafenamid je substrátem organického aniontového transportního polypeptidu (OATP) 1B1 a OATP1B3 *in vitro*. Distribuce tenofovir-afafenamidu v těle může být ovlivněna aktivitou OATP1B1 a OATP1B3.

Kontraindikace současného užívání

Bylo pozorováno, že současné podávání přípravku Odefsey a léčivých přípravků, které indukují CYP3A, snižovalo plazmatické koncentrace rilpivirinu, což může vést ke ztrátě virologické odpovědi na přípravek Odefsey (viz bod 4.3) a možné rezistenci na rilpivirin a třídu NNRTI.

Bylo pozorováno, že současné podávání přípravku Odefsey s inhibitory protonové pumpy snižuje plazmatické koncentrace rilpivirinu (v důsledku zvýšení žaludečního pH), což může vést ke ztrátě virologické odpovědi na přípravek Odefsey (viz bod 4.3) a možné rezistenci na rilpivirin a třídu NNRTI.

Současné použití, při kterém je doporučena opatrnost

Inhibitory enzymu CYP

Bylo pozorováno, že současné podávání přípravku Odefsey s léčivými přípravky, které inhibují aktivitu enzymu CYP3A, zvyšuje plazmatické koncentrace rilpivirinu.

Léčivé přípravky prodlužující QT interval

Přípravek Odefsey má být používán s opatrností při současném podávání s léčivými přípravky se známým rizikem torsade de pointes (viz bod 4.4).

Další interakce

Tenofovir-alafenamid není inhibitorem humánní uridin-difosfát-glukuronosyltransferázy (UGT) 1A1 *in vitro*. Není známo, zda jsou emtricitabin nebo tenofovir-alafenamid inhibitory jiných UGT enzymů. Emtricitabin nezpůsobil inhibici glukuronidační reakce nespecifického substrátu UGT *in vitro*.

Interakce mezi složkami přípravku Odefsey a možnými současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 1 níže (nárůst je označen „↑“, snížení „↓“, beze změny „↔“).

Tabulka 1: Interakce mezi přípravkem Odefsey a jeho jednotlivými složkami a dalšími léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Odefsey
ANTIINFECTIVA		
Antimykotika		
Ketokonazol (400 mg jednou denně)/rilpivirin ¹	Ketokonazol: AUC: ↓ 24 % C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 49 % C _{min} : ↑ 76 % C _{max} : ↑ 30 % Inhibice CYP3A <i>Očekávané:</i> Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Inhibice P-gp Studie interakcí s tenofovir-alafenamidem nebyly provedeny. Současné podávání ketokonazolu může zvyšovat plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu (inhibice P-gp).	Současné podávání se nedoporučuje.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Odefsey. Současné podávání těchto antimykotik může zvyšovat plazmatické koncentrace rilpivirinu (inhibice CYP3A) a tenofovir-alafenamidu (inhibice P-gp).	Současné podávání se nedoporučuje.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Odefsey
Antimykobakteriální léčiva		
Rifampicin/rilpivirin	<p>Rifampicin: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>25-O-desacetyl-rifampicin: AUC: ↓ 9 % C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 80 % C_{min}: ↓ 89 % C_{max}: ↓ 69 % Indukce CYP3A</p> <p><i>Očekávané:</i> Tenofovir-alafenamid: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Indukce P-gp</p> <p>Studie interakcí s tenofovir-alafenamidem nebyly provedeny. Současné podávání může významně snižovat plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu (indukce P-gp).</p>	Současné podávání je kontraindikováno.
Rifapentin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Odefsey. Současné podávání může významně snižovat plazmatické koncentrace rilpivirinu (indukce CYP3A) a tenofovir-alafenamidu (indukce P-gp).	Současné podávání je kontraindikováno.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Odefsey
Rifabutin (300 mg jednou denně)/ rilpivirin ¹ Rifabutin (300 mg jednou denně)/ rilpivirin	<p>Rifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 42 % C_{min}: ↓ 48 % C_{max}: ↓ 31 % Indukce CYP3A</p> <p><i>Očekávané:</i> Tenofovir-alafenamid: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Indukce P-gp</p> <p>Studie interakcí s tenofovir-alafenamidem nebyly provedeny. Současné podávání může významně snižovat plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu (indukce P-gp).</p>	Současné podávání je kontraindikováno.
Makrolidová antibiotika		
Klarithromycin Erythromycin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Odefsey. Kombinace přípravku Odefsey s těmito makrolidovými antibiotiky může zvyšovat plazmatické koncentrace rilpivirinu (inhibice CYP3A) a tenofovir-alafenamidu (inhibice P-gp).	Současné podávání se nedoporučuje.
Antivirotika		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jednou denně)/ rilpivirin	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 2 % C_{min}: ↑ 2 % C_{max}: ↑ 1 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 5 % C_{max}: ↓ 4 %</p> <p>Metabolit sofosbuviru GS-331007: AUC: ↑ 8 % C_{min}: ↑ 10 % C_{max}: ↑ 8 %</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 5 % C_{min}: ↓ 7 % C_{max}: ↓ 3 %</p>	Není nutná žádná úprava dávkování.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jednou denně)/ tenofovir-alafenamid	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↑ 3 %	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Odefsey
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg jednou denně)/rilpivirin ²	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Metabolit sofosbuviru GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Není nutná žádná úprava dávkování.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg jednou denně) ³ /emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-alafenamid (200 mg/25 mg/25 mg jednou denně)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Metabolit sofosbuviru GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 52 % C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 32 %</p>	Není nutná žádná úprava dávkování.
Sofosbuvir (400 mg jednou denně)/rilpivirin (25 mg jednou denně)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21 %</p> <p>Metabolit sofosbuviru GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Není nutná žádná úprava dávkování.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Odefsey
	Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ANTIKONVULZIVA		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Odefsey. Současné podávání může významně snižovat plazmatické koncentrace rilpivirinu (indukce CYP3A) a tenofovir-alafenamidu (indukce P-gp).	Současné podávání je kontraindikováno.
GLUKOKORTIKOIDY		
Dexamethason (systémový, kromě jednorázového podání)	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Odefsey. Může dojít k významnému snížení plazmatických koncentrací rilpivirinu, které je závislé na dávce (indukce CYP3A).	Současné podávání je kontraindikováno.
INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
Omeprazol (20 mg jednou denně)/rilpivirin ¹	Omeprazol: AUC: ↓ 14 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 14 % Rilpivirin: AUC: ↓ 40 % C _{min} : ↓ 33 % C _{max} : ↓ 40 % Snížená absorpce, zvýšené žaludeční pH	Současné podávání je kontraindikováno.
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dexlansoprazol	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Odefsey. Může dojít k významnému snížení plazmatických koncentrací rilpivirinu (snížená absorpce, zvýšené žaludeční pH).	Současné podávání je kontraindikováno.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Odefsey. Současné podávání může významně snižovat plazmatické koncentrace rilpivirinu (indukce CYP3A) a tenofovir-alafenamidu (indukce P-gp).	Současné podávání je kontraindikováno.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Odefsey
ANTAGONISTÉ H₂-RECEPTORŮ		
Famotidin (40 mg jedna dávka užitá 12 hodin před rilpivirinem/ rilpivirin ¹)	Rilpivirin: AUC: ↓ 9 % C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Mají být používány pouze antagonisté H ₂ receptorů, které lze dávkovat jednou denně. Má být použit přísný režim dávkování při užívání s antagonisty H ₂ -receptorů minimálně 12 hodin před nebo minimálně 4 hodiny po užití přípravku Odefsey.
Famotidin (40 mg jedna dávka užitá 2 hodiny před rilpivirinem/ rilpivirin ¹)	Rilpivirin: AUC: ↓ 76 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85 % Snížená absorpce, zvýšené žaludeční pH	
Famotidin (40 mg jedna dávka užitá 4 hodiny po rilpivirinu/ rilpivirin ¹)	Rilpivirin: AUC: ↑ 13 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21 %	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Odefsey. Současné podávání může vést k významnému snížení plazmatických koncentrací rilpivirinu (snížená absorpce, zvýšené žaludeční pH).	
ANTACIDA		
Antacida (např. hydroxid hlinitý nebo hořečnatý, uhličitán vápenatý)	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Odefsey. Současné podávání může vést k významnému snížení plazmatických koncentrací rilpivirinu (snížená absorpce, zvýšené žaludeční pH).	Antacida mají být podávána buď nejméně 2 hodiny před nebo nejméně 4 hodiny po podání přípravku Odefsey.
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Ethinylestradiol (0,035 mg jednou denně)/rilpivirin	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 %	Není nutná žádná úprava dávkování.
Norethisteron (1 mg jednou denně)/rilpivirin	Norethisteron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
	Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *podle historických kontrol	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Odefsey
Norgestimát (0,180/0,215/0,250 mg jednou denně)/ethinylestradiol (0,025 mg jednou denně)/emtricitabin/tenofovir-alafenamid (200/25 mg jednou denně)	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Není nutná žádná úprava dávkování.
NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Methadon (60–100 mg jednou denně, individualizovaná dávka/ rilpivirin	R(-) methadon: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 % C _{max} : ↓ 14 % S(+) methadon: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 13 % Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *podle historických kontrol	Není nutná žádná úprava dávkování. Je doporučeno klinické monitorování, protože u některých pacientů může být nutná úprava udržovací léčby methadonem.
ANALGETIKA		
Paracetamol (500 mg jedna dávka)/rilpivirin ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26 % C _{max} : ↔	Není nutná žádná úprava dávkování.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin/rilpivirin	Digoxin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Není nutná žádná úprava dávkování.
ANTIKOAGULANCIA		
Dabigatran- etexilát	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Odefsey. Riziko zvýšení plazmatických koncentrací dabigatranu nelze vyloučit (inhibice intestinálního P-gp).	Současné podávání má být prováděno s opatrností.
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Odefsey. Současné podávání cyklosporinu může zvyšovat plazmatické koncentrace rilpivirinu (inhibice CYP3A) a tenofovir-alafenamidu (inhibice P-gp).	Současné podávání se nedoporučuje.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Odefsey
ANTIDIABETIKA		
Metformin (850 mg jedna dávka)/rilpivirin	Metformin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Není nutná žádná úprava dávkování.
INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY		
Atorvastatin (40 mg jednou denně)/rilpivirin ¹	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15 % C _{max} : ↑ 35 % Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9 %	Není nutná žádná úprava dávkování.
INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil (50 mg jedna dávka)/rilpivirin ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Není nutná žádná úprava dávkování.
Vardenafil Tadalafil	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Odefsey. U léčivých přípravků této třídy lze očekávat podobné interakce.	Není nutná žádná úprava dávkování.
HYPNOTIKA/SEDATIVA		
Midazolam (2,5 mg perorálně jednorázová dávka)/tenofovir- alafenamid	Midazolam: AUC: ↑ 12 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 2 %	Není nutná žádná úprava dávkování.
Midazolam (1 mg intravenózně, jednorázová dávka)/tenofovir- alafenamid	Midazolam: AUC: ↑ 8 % C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 1 %	

N/A = neuplatňuje se

- 1 Tato studie interakcí byla provedena s dávkou vyšší, než je doporučená dávka pro rilpivirin-hydrochlorid a hodnotila maximální účinek na současně podávaný léčivý přípravek. Doporučení pro dávkování platí pro doporučenou dávku rilpivirinu 25 mg jednou denně.
- 2 Studie prováděná s tabletou s fixní kombinací emtricitabinu/rilpivirinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu.
- 3 Studie prováděná s dodatečným voxilaprevirem 100 mg k dosažení expozic voxilapreviru, které se očekávají u pacientů infikovaných HCV.

Studie provedené s jinými léčivými přípravky

Na základě studií lékových interakcí provedených se složkami přípravku Odefsey nebyly zaznamenány ani se neočekávají žádné klinicky významné lékové interakce mezi složkami přípravku Odefsey a následujícími léčivými přípravky: buprenorfin, naloxon a norbuprenorfin.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Používání přípravku Odefsey musí být provázeno používáním účinné antikoncepce.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné dostatečné a dobře kontrolované studie přípravku Odefsey nebo jeho složek u těhotných žen.

Údaje o podávání tenofovir-afafenamidu těhotným ženám (méně než 300 ukončených těhotenství) jsou omezené. Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300 a 1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádnou malformační nebo fetální/neonatální toxicitu rilpivirinu (viz body 4.4, 5.1 a 5.2). Během těhotenství byly pozorovány nižší expozice rilpivirinu, proto je třeba pečlivě sledovat virovou nálož. Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1 000 exponovaných ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu ve spojení s emtricitabinem.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky jednotlivých složek přípravku Odefsey (viz bod 5.3).

Přípravek Odefsey se má používat během těhotenství pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Emtricitabin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Není známo, zda se rilpivirin nebo tenofovir-afafenamid vylučují do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování tenofoviru do mateřského mléka. Rilpivirin se vylučuje do mléka potkanů.

Informace o účincích složek přípravku Odefsey na novorozence/kojence jsou nedostatečné.

Kvůli potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí je nutné ženy poučit, aby nekojily v případě, že užívají přípravek Odefsey.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

O účinku přípravku Odefsey na fertilitu u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. Ve studiích na zvířatech nebyly zjištěny žádné účinky emtricitabinu, rilpivirin-hydrochloridu nebo tenofovir-afafenamidu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Odefsey má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být informováni, že během léčby složkami přípravku Odefsey byly pozorovány únava, závratě a ospalost (viz bod 4.8). To je třeba zvážit při hodnocení schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje u pacientů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích u dosud neléčených pacientů užívajících emtricitabin + tenofovir-afafenamid v kombinaci s elvitegravirem + kobicistatem byly nauzea (11 %), průjem (7 %) a bolest hlavy (6 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích u dosud neléčených pacientů užívajících rilpivirin-hydrochlorid v kombinaci s emtricitabinem + tenofovir-disoproxil-fumarátem byly nauzea (9 %), závratě (8 %), abnormální sny (8 %), bolest hlavy (6 %), průjem (5 %) a insomnie (5 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Hodnocení nežádoucích účinků vychází z bezpečnostních dat ze všech studií fáze 2 a 3, ve kterých pacienti dostávali emtricitabin + tenofovir-afafenamid spolu s elvitegravirem + kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací, sdružených dat od pacientů v kontrolovaných studiích TMC278-C209 a TMC278-C215, kteří dostávali rilpivirin 25 mg jednou denně v kombinaci s dalšími antiretrovirovými, a od pacientů, kteří dostávali přípravek Odefsey ve studiích GS-US-366-1216 a GS-US-366-1160 a ze zkušeností po uvedení na trh.

Nežádoucí účinky v tabulce 2 jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a nejvyšší pozorované frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), nebo méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Tabulka 2: Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Časté:	Snížení počtu leukocytů ¹ , snížení hemoglobinu ¹ , snížení počtu trombocytů ¹
Méně časté:	anemie ²
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Méně časté:	Syndrom imunitní reaktivity ¹
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Velmi časté:	Zvýšení hladiny celkového cholesterolu (nalačno) ¹ , zvýšení hladiny LDL cholesterolu (nalačno) ¹
Časté:	snížená chuť k jídlu ¹ , zvýšení hladiny triacylglycerolů (nalačno) ¹
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Velmi časté:	insomnie ¹
Časté:	deprese ¹ , abnormální sny ^{1,3} , poruchy spánku ¹ , depresivní nálada ¹
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Velmi časté:	bolest hlavy ^{1,3} , závratě ^{1,3}
Časté:	somnolence ¹
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté:	nauzea ^{1,3} , zvýšení hladiny pankreatické amylázy ¹
Časté:	bolest břicha ^{1,3} , zvracení ^{1,3} , zvýšení hladiny lipázy ¹ , diskomfort v oblasti břichní ¹ , sucho v ústech ¹ , flatulence ³ , průjem ³
Méně časté:	dyspepsie ³
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Velmi časté:	Zvýšení hladin aminotransferáz (AST a/nebo ALT) ¹
Časté:	Zvýšení hladiny bilirubinu ¹
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Časté:	vyrážka ^{1,3}
Méně časté:	závažné kožní reakce se systémovými příznaky ⁴ , angioedém ^{5,6} , pruritus ³ , urtikarie ⁶
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	
Méně časté:	artralgie ³
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Časté:	únava ^{1,3}

1 Nežádoucí účinky identifikované z klinických studií s rilpivirem.

2 Tento nežádoucí účinek nebyl pozorován v klinických studiích fáze 3 s emtricitabinem + tenofovir-afafenamidem v kombinaci s elvitegravirem + kobicistatem nebo ve studiích fáze 3 s přípravkem Odefsey, ale byl identifikován v klinických studiích nebo v rámci sledování po uvedení na trh u emtricitabinu při jeho použití s jinými antiretrovirovými.

3 Nežádoucí účinky identifikované z klinických studií s přípravky obsahujícími emtricitabin + tenofovir-afafenamid.

4 Nežádoucí účinek identifikovaný v rámci sledování po uvedení na trh emtricitabinu/rilpivirinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu.

5 Nežádoucí účinek identifikovaný v rámci sledování přípravků obsahujících emtricitabin po uvedení na trh.

6 Nežádoucí účinek identifikovaný v rámci sledování přípravků obsahujících tenofovir-afafenamid po uvedení na trh.

Laboratorní abnormality

Změny sérového kreatininu v režimech zahrnujících rilpivirin

Sdružené údaje ze studií fáze 3 TMC278-C209 a TMC278-C215 u dosud neléčených pacientů také ukazují, že sérový kreatinin se zvýšil a odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) se snížila během 96 týdnů léčby rilpivirinem. K většině těchto zvýšení kreatininu a snížení eGFR došlo během prvních čtyř týdnů léčby. Během 96 týdnů léčby rilpivirinem byly pozorovány průměrné změny 0,1 mg/dl (rozmezí: -0,3 mg/dl až 0,6 mg/dl) pro kreatinin a -13,3 ml/min/1,73 m² (rozmezí: -63,7 ml/min/1,73 m² až 40,1 ml/min/1,73 m²) pro eGFR. U pacientů, kteří vstoupili do studií s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin, bylo pozorované zvýšení sérového kreatininu podobné jako u pacientů s normální funkcí ledvin. Tato zvýšení neodráží změnu skutečné rychlosti glomerulární filtrace (GFR).

Změny lipidových laboratorních testů

U obou léčebných skupin bylo ve studiích u dosud neléčených pacientů, kterým byla podávána kombinace emtricitabin + tenofovir-afafenamid (FTC + TAF) nebo emtricitabin + tenofovir-disoproxil-fumarát (FTC + TDF), v obou případech spolu s kombinací elvitegravir + kobicistat ve formě tablet s fixní kombinací, pozorováno v týdnu 144 zvýšení oproti výchozímu stavu při vyšetření lipidových parametrů nalačno, jako je celkový cholesterol, přímý LDL a HDL cholesterol, a triacylglyceroly. Medián zvýšení oproti výchozímu stavu byl vyšší v těchto parametrech u pacientů, kteří dostávali FTC + TAF v porovnání s pacienty, kteří dostávali FTC + TDF ($p < 0,001$ pro rozdíl mezi léčebnými skupinami pro celkový cholesterol, přímý LDL a HDL cholesterol a triacylglyceroly nalačno). Medián (Q1, Q3) změny oproti výchozímu stavu v poměru celkového cholesterolu k HDL cholesterolu v týdnu 144 byl 0,2 (-0,3; 0,7) ve skupině, která dostávala FTC + TAF a 0,1 (-0,4; 0,6) ve skupině, která dostávala FTC + TDF ($p = 0,006$ pro rozdíl mezi léčebnými skupinami).

Převedení z režimu léčby na bázi TDF na přípravek Odefsey může vést k mírným zvýšením lipidových parametrů. Ve studii prováděné s virologicky suprimovanými pacienty, kteří byli převedeni z léčby kombinací FTC/RPV/TDF na léčbu přípravkem Odefsey (studie GS-US-366-1216), bylo ve skupině s přípravkem Odefsey pozorováno zvýšení hodnot celkového cholesterolu (nalačno), přímého LDL cholesterolu (nalačno), HDL cholesterolu (nalačno) a triacylglycerolů (nalačno), v porovnání s výchozími hodnotami; u žádné skupiny nebyly v týdnu 96 pozorovány žádné klinicky významné změny v mediánu hodnot poměru celkového cholesterolu a HDL cholesterolu (nalačno) v porovnání s výchozími hodnotami. Ve studii s virologicky suprimovanými pacienty, kteří byli převedeni z léčby kombinací EFV/FTC/TDF na léčbu přípravkem Odefsey (studie GS-US-366-1160), bylo ve skupině s přípravkem Odefsey pozorováno snížení hodnot celkového cholesterolu (nalačno) a HDL cholesterolu (nalačno) v porovnání s výchozími hodnotami; u žádné skupiny nebyly v týdnu 96 pozorovány žádné klinicky významné změny v mediánu hodnot poměru celkového cholesterolu (nalačno) a HDL cholesterolu, LDL cholesterolu (nalačno) či triacylglycerolů v porovnání s výchozím stavem.

Kortizol

Ve sdružených studiích fáze 3 TMC278-C209 a TMC278-C215 u dosud neléčených pacientů v týdnu 96 byla celková průměrná změna oproti výchozímu bazálnímu kortizolu -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l ve skupině pacientů léčených rilpivirinem a -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l ve skupině pacientů léčených efavirenzem. Průměrná změna byla v týdnu 96 oproti výchozímu stavu v hladinách ACTH stimulovaného kortizolu nižší ve skupině pacientů léčených rilpivirinem ($+18,4 \pm 8,36$ nmol/l) než ve skupině pacientů léčených efavirenzem ($+54,1 \pm 7,24$ nmol/l). Průměrné hodnoty pro skupinu pacientů léčených rilpivirinem jak pro bazální, tak pro ACTH stimulovaný kortizol byly v týdnu 96 v normálním rozmezí. Tyto změny parametrů bezpečnosti pro nadledviny nebyly klinicky významné. U dospělých nebyly zjištěny žádné klinické známky nebo příznaky adrenální nebo gonadální dysfunkce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí se při zahájení léčby CART může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá a tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Závažné kožní reakce

Po uvedení přípravků obsahujících emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-disoproxil-fumarát na trh byly hlášeny závažné kožní reakce se systémovými, včetně vyrážky doprovázené horečkou, tvorby puchýřů, konjunktivitidy, angioedému, zvýšených hodnot jaterních test a/nebo eozinofilie.

Pediatrická populace

Bezpečnost emtricitabinu + tenofovir-alafofenamidu byla hodnocena po dobu 48 týdnů v otevřené klinické studii (GS-US-292-0106), ve které dosud neléčení pediatrickí pacienti ve věku od 12 do < 18 let infikovaní HIV-1 dostávali emtricitabin + tenofovir-alafofenamid v kombinaci s elvitegravirem + kobicistatem formou tablet s fixní kombinací. V této studii byl bezpečnostní profil u dospívajících pacientů podobný jako u dospělých (viz bod 5.1).

Bezpečnostní hodnocení rilpivirinu vychází z údajů z týdne 48 otevřené studie (TMC278-C213) s jednou skupinou 36 pediatrických pacientů ve věku 12 až < 18 let s tělesnou hmotností nejméně 32 kg. Žádný pacient neukončil léčbu rilpivirinem v důsledku nežádoucích účinků. Nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky v porovnání s těmi, které byly pozorovány u dospělých. Většina nežádoucích účinků byla stupně 1 nebo 2. Nežádoucí účinky (všechny stupně) s velmi častým výskytem byly bolest hlavy, deprese, somnolence a nauzea. Nebyly hlášeny žádné laboratorní abnormality stupně 3–4 pro AST/ALT nebo nežádoucí účinky stupně 3–4 pro zvýšení aminotransferáz (viz bod 5.1).

Další zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Bezpečnost emtricitabinu + tenofovir-alafofenamidu byla hodnocena po dobu 144 týdnů v otevřené klinické studii (GS-US-292-0112), v níž u 248 pacientů infikovaných HIV-1, kteří buď dosud nebyli léčeni (n = 6) nebo byli virologicky suprimovaní (n = 242), s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace podle Cockcroft-Gaultovy metody [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min), dostávali emtricitabin + tenofovir-alafofenamid v kombinaci s elvitegravirem + kobicistatem formou tablet s fixní kombinací. Bezpečnostní profil u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin byl podobný jako u pacientů s normální funkcí ledvin (viz bod 5.1).

Bezpečnost emtricitabinu + tenofovir-alafofenamidu byla hodnocena po dobu 48 týdnů v jednoramenné otevřené klinické studii (GS-US-292-1825), v níž 55 virologicky suprimovaných pacientů infikovaných HIV-1 v terminálním stadiu onemocnění ledvin (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze dostávalo emtricitabin + tenofovir-alafofenamid v kombinaci s elvitegravirem + kobicistatem formou tablet s fixní kombinací. Nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin na dlouhodobé hemodialýze, kteří dostávali emtricitabin + tenofovir-alafofenamid v kombinaci s elvitegravirem + kobicistatem formou tablet s fixní kombinací (viz bod 5.2).

Pacienti současně infikovaní HIV a HBV

Bezpečnost emtricitabinu + tenofovir-afafenamidu v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-afafenamid [E/C/F/TAF]) byla hodnocena u 72 pacientů se souběžnou infekcí HIV/HBV, kteří dostávali léčbu HIV v otevřené klinické studii (GS-US-292-1249) do týdne 48, kdy byli pacienti převedeni z jiného antiretrovirového režimu (který u 69 ze 72 pacientů zahrnoval TDF) na E/C/F/TAF. Na základě těchto omezených údajů byl bezpečnostní profil emtricitabinu + tenofovir-afafenamidu v kombinaci s elvitegravirem a kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací u pacientů souběžně infikovaných HIV/HBV podobný tomu u pacientů s monoinfekcí HIV-1.

U pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B nebo C léčených rilpivirinem byla incidence zvýšené hladiny jaterních enzymů vyšší než u pacientů léčených rilpivirinem bez současné infekce. Farmakokinetická expozice rilpivirinu u současně infikovaných pacientů byla srovnatelná s expozicí u pacientů bez současné infekce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity (viz bod 4.8) a v případě potřeby zahájena standardní podpůrná léčba, včetně sledování klinického stavu pacienta a monitorování základních životních funkcí a EKG (QT interval).

Na předávkování přípravkem Odefsey neexistuje žádný specifický protilék. Až 30 % dávky emtricitabinu lze odstranit hemodialýzou. Tenofovir je účinně odstraněn hemodialýzou s extrakčním koeficientem přibližně 54 %. Není známo, zda může být emtricitabin nebo tenofovir odstraněn peritoneální dialýzou. Protože rilpivirin se silně váže na plazmatické proteiny, je nepravděpodobné, že by dialýza významně odstranila tuto léčivou látku. Další léčba má probíhat dle klinické indikace nebo podle doporučení. Toxikologického informačního střediska.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci; antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace. ATC kód: J05AR19

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Emtricitabin je nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NRTI) a nukleosidový analog 2'-deoxycytidinu. Emtricitabin je fosforylován buněčnými enzymy na emtricitabin-trifosfát. Emtricitabin-trifosfát kompetitivně inhibuje HIV-1 reverzní transkriptázu (RT), což vede k ukončení řetězce kyseliny deoxyribonukleové (DNA). Emtricitabin působí proti viru HIV-1, HIV-2 a HBV.

Rilpivirin je diarylpyrimidinový NNRTI HIV-1. Aktivita rilpivirinu je zprostředkována nekompetitivní inhibicí HIV-1 RT. Rilpivirin neinhibuje humánní celulární DNA polymerázy α , β a mitochondriální DNA polymerázu γ .

Tenofovir-afafenamid je nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy (NtRTI) a fosfonoamidátové prolečivo tenofoviru (analog 2'-deoxyadenosin-monofosfátu). V důsledku zvýšené plazmatické stability a intracelulární aktivace přes hydrolýzu katepsinem A je tenofovir-afafenamid účinnější než

tenofovir-disoproxil-fumarát při koncentrování tenofoviru v mononukleárních buňkách periferní krve (PBMC) (zahrnujících lymfocyty a další cílové buňky HIV) a makrofázích. Intracelulární tenofovir je následně fosforylován na farmakologicky aktivní metabolit tenofovir-difosfát. Tenofovir-difosfát inhibuje HIV RT, což vede k ukončení řetězce DNA. Tenofovir působí proti viru HIV-1, HIV-2 a HBV.

Antivirová aktivita *in vitro*

Kombinace emtricitabinu, rilpivirinu a tenofovir-afafenamidu nebyly antagonistické a vykazaly vzájemné synergické účinky v testech kombinované antivirové aktivity v buněčných kulturách.

Antivirová aktivita emtricitabinu vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, buněčné linii MAGI CCR5 a na PBMC. Hodnoty koncentrace vyvolávající 50 % účinek (EC_{50}) pro emtricitabin byly v rozmezí 0,0013 až 0,64 μ M. Emtricitabin vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči kmenům HIV-1 subtyp A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,007 až 0,075 μ M) a vůči HIV-2 vykazoval kmenově specifickou aktivitu (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,007 až 1,5 μ M).

Rilpivirin vykazoval aktivitu proti laboratorním kmenům divokého typu HIV-1 u akutně infikované T-buněčné linie s mediánem hodnot EC_{50} pro HIV-1/IIIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirin také prokázal antivirovou aktivitu proti širokému panelu primárních izolátů HIV-1 skupiny M (subtyp A, B, C, D, F, G, H) s hodnotami EC_{50} od 0,07 do 1,01 nM (0,03 až 0,37 ng/ml), primárních izolátů skupiny O s hodnotami EC_{50} od 2,88 do 8,45 nM (1,06 až 3,10 ng/ml) a prokázal omezenou *in vitro* aktivitu proti HIV-2 s hodnotami EC_{50} od 2 510 do 10 830 nM (920 až 3 970 ng/ml).

Antivirová aktivita tenofovir-afafenamidu vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 podtypu B byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, PBMC, primárních monocytch/makrofágových buňkách a na CD4+ T lymfocytech. Hodnoty EC_{50} pro tenofovir-afafenamid byly v rozmezí 2,0 až 14,7 nM. Tenofovir-afafenamid vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči všem kmenům skupiny HIV-1 (M, N a O), včetně podtypů A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,10 až 12,0 nM) a vůči HIV-2 vykazoval kmenově specifickou aktivitu (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,91 až 2,63 nM).

Rezistence

Vezmou-li se v úvahu všechny údaje *in vitro* a údaje získané u dosud neléčených pacientů, mohou následující mutace související s rezistencí u HIV-1 RT, pokud jsou přítomny při výchozím stavu, ovlivnit aktivitu přípravku Odefsey: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L a kombinace L100I a K103N.

Negativní účinek NNRTI mutací jiných než uvedených výše (např., mutací K103N nebo L100I, jako jednotlivých mutací) nelze vyloučit, protože nebyl hodnocen u dostatečného počtu pacientů *in vivo*.

Stejně jako u jiných antiretrovirových léčivých přípravků se má použití přípravku Odefsey řídit testováním rezistence a/nebo údaji o rezistenci v anamnéze (viz bod 4.4).

In vitro

Snížená citlivost na emtricitabin souvisí s mutacemi M184V/I u HIV-1 RT.

V buněčné kultuře byly vybrány kmeny rezistentní na rilpivirin počínaje od HIV-1 divokého typu různého původu a podtypů včetně HIV-1 rezistentních na NNRTI. Mezi nejčastěji pozorované substituce aminokyselin, které se vyskytly, patří: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C a M230I.

Izoláty HIV-1 se sníženou citlivostí na tenofovir-afafenamid exprimují mutaci K65R v HIV-1 RT; kromě toho byla přechodně pozorována mutace K70E v HIV-1 RT.

Dosud neléčení pacienti

Ve 144týdenní sdružené analýze pacientů dosud neléčených antiretrovirovými, kterým byl podáván elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-afafenamid (E/C/F/TAF) ve studiích fáze 3 GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 byl pozorován vývoj jedné nebo více primárních mutací souvisejících s rezistencí u HIV-1 izolátů od 12 z 866 (1,4 %) pacientů léčených pomocí E/C/F/TAF. U těchto 12 izolátů HIV-1 byly mutace, které se nově objevily, M184V/I (n = 11) a K65R/N (n = 2) v RT a T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) a N155H (n = 2) v integráze.

V 96týdenní sdružené analýze pacientů léčených emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem (FTC/TDF) + rilpivirin-hydrochloridem v klinických studiích fáze 3 TMC278-C209 a TMC278-C215, měly HIV-1 izoláty od 43 pacientů substituci aminokyselin související s rezistencí na NNRTI (n = 39) nebo NRTI (n = 41). Mutace související s rezistencí na NNRTI, které se vyvinuly nejčastěji, byly: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y a F227C. Přítomnost V90I a V189I při výchozím stavu neovlivnila odpověď. U padesáti dvou procent HIV-1 izolátů s vyskytující se rezistencí v ramenu rilpivirinu se vyvinuly současně mutace NNRTI a NRTI, nejčastěji E138K a M184V. Mutace související s rezistencí na NRTI, které se vyvinuly u 3 nebo více izolátů pacienta, byly: K65R, K70E, M184V/I a K219E.

Do týdne 96 mělo méně pacientů léčených rilpivirinem s výchozí virovou náloží $\leq 100\,000$ kopií/ml vyskytující se substituce související s rezistencí a/nebo fenotypovou rezistencí na rilpivirin (7/288) než pacienti s výchozí virovou náloží $> 100\,000$ kopií/ml (30/262).

Pacienti s virovou supresí

Byl identifikován jeden pacient s nově vzniklou rezistencí (M184M/I) v klinické studii virologicky suprimovaných pacientů, kteří byli převedeni z režimu obsahujícího emtricitabin + tenofovir-disoproxil-fumarát na E/C/F/TAF ve formě tablety s fixní kombinací (FDC) (GS-US-292-0109, n = 959).

U pacientů, kteří byli převedeni na přípravek Odefsey z kombinace emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-disoproxil-fumarát (FTC/RPV/TDF) nebo efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát (EFV/FTC/TDF) (studie GS-US-366-1216 a GS-US-366-1160; n = 754) nebyly do 96. týdne zjištěny žádné mutace související s rezistencí vzniklé při léčbě.

U pacientů současně infikovaných HIV a HBV

V klinické studii virologicky suprimovaných pacientů s HIV a současně s chronickou hepatitidou B, kteří užívali E/C/F/TAF po dobu 48 týdnů (GS-US-292-1249, n = 72), byli 2 pacienti způsobilí pro analýzu rezistence. U těchto 2 pacientů nebyla u HIV-1 ani u HBV zjištěna žádná substituce aminokyselin spojená s rezistencí na kteroukoli ze složek E/C/F/TAF.

Zkřížená rezistence

Viry rezistentní na emtricitabin se substitucí M184V/I byly zkříženě rezistentní na lamivudin, ale uchovaly si citlivost na didanosin, stavudin, tenofovir a zidovudin.

V rámci 67 HIV-1 rekombinantních laboratorních kmenů s jednou mutací na pozici RT spojenou s rezistencí na NNRTI, jedinými mutacemi spojenými s rezistencí se ztrátou citlivosti na rilpivirin byly: K101P a Y181V/I. Samotná substituce K103N nevedla ke snížené citlivosti na rilpivirin, ale kombinace K103N a L100I vedla k 7násobně snížené citlivosti na rilpivirin. V jiné studii vedla substituce Y188L k 9násobně snížené citlivosti na rilpivirin pro klinické izoláty a 6násobně pro „site-directed“ mutanty.

U pacientů léčených rilpivirin-hydrochloridem v kombinaci s FTC/TDF ve studiích fáze 3 (sdružená data ze studií TMC278-C209 a TMC278-C215) měla většina HIV-1 izolátů s vyskytující se fenotypovou rezistencí na rilpivirin zkříženou rezistencí na minimálně jeden další NNRTI (28/31).

Substituce K65R a také K70E vedou ke snížené citlivosti na abakavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin a tenofovir, ale ponechávají citlivost na zidovudin.

Klinické údaje

Klinická účinnost přípravku Odefsey byla stanovena na základě studií provedených s emtricitabinem + tenofovir-alfenamidem při podávání s elvitegravirem + kobicistatem jako E/C/F/TAF ve formě FDC tablety, ze studií provedených s rilpivirinem podávaným s FTC/TDF jako jednotlivými složkami nebo jako FTC/RPV/TDF ve formě FDC tablety a ze studií provedených s přípravkem Odefsey.

Režim s emtricitabinem + tenofovir-alfenamidem

Dosud neléčení a virologicky suprimovaní dospělí pacienti infikovaní HIV-1

Ve studii GS-US-292-0104 a studii GS-US-292-0111 dostávali pacienti buď E/C/F/TAF (n = 866) nebo elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát (E/C/F/TDF) (n = 867) jednou denně vždy jako FDC tablety.

Průměrný věk pacientů byl 36 let (rozmezí 18 - 76), 85 % byli muži, 57 % byli běloši, 25 % byli černoši a 10 % byli Asiaté. Průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-1 RNA byla 4,5 log₁₀ kopií/ml (rozmezí 1,3-7,0) a 23 % pacientů mělo výchozí virovou nálož > 100 000 kopií/ml. Průměrný výchozí počet CD4+ buněk byl 427 buněk/mm³ (rozmezí 0–1 360) a 13 % pacientů mělo počet CD4+ buněk < 200 buněk/mm³.

Ve studiích GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 prokázala kombinace E/C/F/TAF v týdnu 144 statistickou superioritu při dosahování koncentrace HIV-1 RNA < 50 kopií/ml v porovnání s E/C/F/TDF. Procentuální rozdíl byl 4,2 % (95% CI: 0,6 % až 7,8 %). Výsledky ze sdružené léčby v týdnu 48 a 144 jsou uvedeny v tabulce 3.

Ve studii GS-US-292-0109 byly hodnoceny účinnost a bezpečnost přechodu buď z EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus atazanaviru (potencovaného buď kobicistatem nebo ritonavirem) nebo E/C/F/TDF na tabletu s fixní kombinací E/C/F/TAF v randomizované, otevřené studii u virologicky suprimovaných (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) dospělých infikovaných HIV-1 (n = 959 převedeno na E/C/F/TAF, n = 477 zůstalo na základním režimu [SBR]). Průměrný věk pacientů byl 41 let (rozmezí 21 - 77), 89 % byli muži, 67 % byli běloši a 19 % byli černoši. Průměrný výchozí počet CD4+ buněk byl 697 buněk/mm³ (rozmezí 79–1 951).

Ve studii GS-US-292-0109 byl přechod z režimu zahrnujícího tenofovir-disoproxil-fumarát na E/C/F/TAF v porovnání s pokračováním výchozího režimu lepší v udržení HIV-1 RNA < 50 kopií/ml. Výsledky ze sdružené léčby v týdnu 48 jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Virologické výsledky studií GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 v týdnu 48 a týdnu 144^a a GS-US-292-0109 v týdnu 48^a

	Dosud neléčení dospělí ve studiích GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 ^b				Virologicky suprimovaní dospělí ve studii GS-US-292-0109	
	Týden 48		Týden 144		Týden 48	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 959)	Výchozí režim (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	92 %	90 %	84 %	80 %	97 %	93 %
Rozdíl mezi léčbami	2,0 % (95 % CI: -0,7 % až 4,7 %)		4,2 % (95 % CI: 0,6 % až 7,8 %)		4,1 % (95 % CI: 1,6 % až 6,7 %, p< 0,001 ^c)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml^d	4 %	4 %	5 %	4 %	1 %	1 %

	Dosud neléčení dospělí ve studiích GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 ^b				Virologicky suprimovaní dospělí ve studii GS-US-292-0109	
	Týden 48		Týden 144		Týden 48	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 959)	Výchozí režim (n = 477)
Žádná virologická data v období týdnu 48 nebo 144	4 %	6 %	11 %	16 %	2 %	6 %
Studijní léčba ukončena kvůli nežádoucí příhodě nebo úmrtí ^c	1 %	2 %	1 %	3 %	1 %	1 %
Studijní léčba ukončena z jiných důvodů a poslední dostupný počet HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^f	2 %	4 %	9 %	11 %	1 %	4 %
Údaje z tohoto období chybí, ale jedinec nadále na studijní léčbě	1 %	< 1 %	1 %	1 %	0 %	< 1 %
HIV-1 RNA < 20 kopií/ml	84 %	84 %	81 %	76 %		
Rozdíl mezi léčbami	0,4 % (95 % CI: -3,0 % až 3,8 %)		5,4 % (95 % CI: 1,5 % až 9,2 %)			
Podíl (%) pacientů s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle předchozího režimu léčby^d						
EFV/FTC/TDF					96 %	90 %
FTC/TDF plus potencionovaný atazanavir					97 %	92 %
E/C/F/TDF					98 %	97 %

a Období týdne 48 je doba od 294. do 377. dne (včetně); období týdne 144 je doba od 966. do 1 049. dne (včetně).

b V obou studiích byli pacienti stratifikováni podle výchozí hodnoty HIV-1 RNA ($\leq 100\,000$ kopií/ml, $> 100\,000$ kopií/ml až $\leq 400\,000$ kopií/ml nebo $> 400\,000$ kopií/ml), podle počtu CD4+ buněk (< 50 buněk/ μ l, 50-199 buněk/ μ l nebo ≥ 200 buněk/ μ l) a podle regionu (USA nebo mimo USA).

c P-hodnota pro test superiority porovnávající procenta virologické úspěšnosti byla z CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) testu stratifikovaná podle předchozího léčebného režimu (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus potencionovaný atazanavir nebo E/C/F/TDF).

d Zahrnuje pacienty, kteří měli ≥ 50 kopií/ml v týdnu 48 nebo v týdnu 144; pacienty, kteří předčasně přerušili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, pacienty, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti a v době přerušeni vykazovali virovou nálož ≥ 50 kopií/ml.

e Zahrnuje pacienty, kteří přerušili léčbu kvůli nežádoucím účinkům či úmrtí ve kterémkoli okamžiku od 1. dne přes celé období, pokud důsledkem byly chybějící virologické údaje o léčbě v průběhu určeného období.

f Zahrnuje pacienty, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodu odvolání souhlasu, při ztrátě možnosti sledování atd.

Ve studiích GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 byla četnost virologické úspěšnosti podobná napříč podskupinami pacientů (věk, pohlaví, rasa, výchozí HIV-1 RNA nebo výchozí počet CD4+ buněk).

Průměrné zvýšení počtu CD4+ buněk od výchozího stavu bylo 230 buněk/mm³ u pacientů léčených kombinací E/C/F/TAF a 211 buněk/mm³ u pacientů léčených kombinací E/C/F/TDF ($p = 0,024$) v týdnu 48 a 326 buněk/mm³ u pacientů léčených kombinací E/C/F/TAF a 305 buněk/mm³ u pacientů léčených kombinací E/C/F/TDF ($p = 0,06$) v týdnu 144.

Režimy obsahující rilpivirin

Dosud neléčení dospělí pacienti infikovaní HIV-1

Účinnost rilpivirinu vychází z údajů z týdne 96 ze dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, kontrolovaných studií u dosud neléčených pacientů (TMC278-C209 a podskupiny studie TMC278-C215 léčené pomocí emtricitabinu + tenofovir-disoproxil-fumarátu).

Ve sdružené analýze studií TMC278-C209 a TMC278-C215 u 1 096 pacientů, kteří dostávali základní režim (BR) FTC/TDF, byly demografické parametry a výchozí charakteristiky vyvážené mezi skupinami pacientů léčených rilpivirinem a efavirenzem (EFV). Medián věku byl 36 let, 78 % byli muži a 62 % byli běloši a 24 % byli černoši/afroameričané. Medián hodnot plazmatické HIV-1 RNA byla 5,0 log₁₀ kopií/ml a medián počtu CD4+ buněk byl 255 buněk/mm³.

Celková odpověď a virologická odpověď u analýzy podskupiny (< 50 HIV-1 RNA kopií/ml) v týdnu 48 a 96 a virologické selhání podle výchozí virové nálože (sdružená data ze dvou klinických studií fáze 3, TMC278-C209 a TMC278-C215, u pacientů léčených pomocí FTC/TDF BR) je uvedena v tabulce 4.

Tabulka 4: Virologické výsledky randomizované léčby studií TMC278-C209 a TMC278-C215 (sdružená data pro pacienty léčené rilpivirin-hydrochloridem nebo efavirenzem pomocí FTC/TDF) v týdnu 48 (primární) a týdnu 96

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Týden 48		Týden 96	
Celková odpověď (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (TLOVR ^a)) ^b	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
Podle výchozí virové nálože (kopie/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)
Žádná odpověď				
Virologické selhání (všichni pacienti)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^c	5,1 % (28/546) ^d
Podle výchozí virové nálože (kopie/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)
Úmrtí	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Ukončilo v důsledku nežádoucí příhody (AE)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Ukončilo z jiného důvodu než AE ^e	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirin

a ITT TLOVR = doba do ztráty virologické odpovědi u ITT populace.

b Rozdíl četnosti odpovědi v týdnu 48 je 1 % (95 % interval spolehlivosti -3 % až 6 %) pomocí normální aproximace.

c Mezi primární analýzou v týdnu 48 a týdnu 96 se vyskytlo 17 nových virologických selhání (6 pacientů s výchozí virovou náloží ≤ 100 000 kopií/ml a 11 pacientů s výchozí virovou náloží > 100 000 kopií/ml). V primární analýze v týdnu 48 došlo také k reklasifikacím s nejčastější reklasifikací v důsledku virologického selhání až ukončení pro důvody jiné než je nežádoucí příhoda.

d Došlo k 10 novým virologickým selháním mezi primární analýzou v týdnu 48 a v týdnu 96 (3 pacienti s výchozí virovou náloží ≤ 100 000 kopií/ml a 7 pacientů s výchozí virovou náloží > 100 000 kopií/ml). V primární analýze v týdnu 48 došlo také k reklasifikacím s nejčastější reklasifikací v důsledku virologického selhání až ukončení pro důvody jiné než je nežádoucí příhoda.

e např., ztráta pro následné sledování, nedostatečná compliance, zrušení souhlasu.

Kombinace FTC/TDF + rilpivirin-hydrochlorid nebyla horší v dosažení HIV-1 RNA < 50 kopií/ml v porovnání s kombinací FTC/TDF + efavirenz.

Režim s přípravkem Odefsey

Virologicky suprimovaní dospělí pacienti infikovaní virem HIV-1

Ve studii GS-US-366-1216 byly hodnoceny účinnost a bezpečnost převedení z léčby kombinací FTC/RPV/TDF na léčbu přípravkem Odefsey v randomizované, dvojitě zaslepené studii u virologicky suprimovaných dospělých pacientů infikovaných virem HIV-1. Průměrný věk pacientů byl 45 let (v rozmezí 23–72 let), z nichž 90 % byli muži, 75 % bylo bílé rasy a 19 % černošské rasy. Průměrný výchozí počet buněk CD4+ činil 709 buněk/mm³ (rozmezí: 104–2 527).

Ve studii GS-US-366-1160 byly hodnoceny účinnost a bezpečnost převedení z léčby kombinací EFV/FTC/TDF na léčbu přípravkem Odefsey v randomizované, dvojitě zaslepené studii u virologicky suprimovaných dospělých pacientů infikovaných virem HIV-1. Průměrný věk pacientů byl 48 let (v rozmezí 19–76 let), z nichž 87 % byli muži, 67 % bylo bílé rasy a 27 % černošské rasy. Průměrný výchozí počet buněk CD4+ činil 700 buněk/mm³ (rozmezí 140–1 862).

Výsledky léčby ve studiích GS-US-366-1216 a GS-US-366-1160 jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Virologické výsledky studií GS-US-366-1216 a GS-US-366-1160 v týdnech 48^a a 96^b

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Týden 48		Týden 96		Týden 48		Týden 96	
	ODE (n = 316)	FTC/RPV/ TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 316)	FTC/RPV/ TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 438)	EFV/FTC/ TDF (n = 437)	ODE (n = 438)	EFV/FTC/ TDF (n = 437)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	94 %	94 %	89 %	88 %	90 %	92 %	85 %	85 %
Rozdíl léčby	-0,3 % (95% CI: -4,2 % až 3,7 %)		0,7 % (95% CI: -4,3 % až 5,8 %)		-2,0 % (95% CI: -5,9 % až 1,8 %)		0 % (95% CI: -4,8 % až 4,8 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml^d	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Bez virologických údajů v časovém intervalu do týdne 48 nebo 96	6 %	6 %	10 %	11 %	9 %	7 %	14 %	14 %
Užívání hodnoceného přípravku ukončeno v důsledku nežádoucího účinku či úmrtí a poslední dostupná hodnota HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	2 %	1 %	2 %	3 %	3 %	1 %	4 %	3 %
Užívání hodnoceného přípravku ukončeno z jiných důvodů a poslední dostupná hodnota HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^e	4 %	4 %	8 %	8 %	5 %	5 %	10 %	11 %

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	Týden 48		Týden 96		Týden 48		Týden 96	
	ODE (n = 316)	FTC/RPV/ TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 316)	FTC/RPV/ TDF (n = 313) ^c	ODE (n = 438)	EFV/FTC/ TDF (n = 437)	ODE (n = 438)	EFV/FTC/ TDF (n = 437)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	94 %	94 %	89 %	88 %	90 %	92 %	85 %	85 %
Rozdíl léčby	-0,3 % (95% CI: -4,2 % až 3,7 %)		0,7 % (95% CI: -4,3 % až 5,8 %)		-2,0 % (95% CI: -5,9 % až 1,8 %)		0 % (95% CI: -4,8 % až 4,8 %)	
Chybějící údaje během daného časového intervalu, avšak nadále užívající hodnocený přípravek	< 1 %	1 %	1 %	0	1 %	1 %	< 1 %	0

ODE = Odefsey

- a Časový interval do týdne 48 byl od dne 295 do dne 378 (včetně).
- b Časový interval do týdne 96 byl od dne 631 do dne 714 (včetně).
- c Z analýzy byl vyloučen jeden pacient, který před screeningem nebyl léčen FTC/RPV/TDF.
- d Zahnuje pacienty, kteří měli hodnotu ≥ 50 kopií/ml v časovém intervalu do týdne 48 nebo do týdne 96; pacienty, kteří předčasně ukončili léčbu v důsledku nedostatečné účinnosti; pacienty, kteří ukončili léčbu z jiných důvodů než nedostatečné účinnosti, a v době ukončení léčby měli virovou nálož ≥ 50 kopií/ml.
- e Zahnuje pacienty, kteří předčasně ukončili léčbu z jiných důvodů než nežádoucího účinku (NÚ), úmrtí či nedostatečné účinnosti či ztráty účinnosti; např. zrušení souhlasu s účastí, nemožnost následného sledování atd.

V týdnu 96 bylo převedení na léčbu přípravkem Odefsey non-inferiorní, pokud jde o udržení hladiny HIV-1 RNA < 50 kopií/ml, v porovnání s pacienty, kteří byli nadále léčeni přípravky FTC/RPV/TDF nebo EFV/FTC/TDF v příslušných studiích.

Ve studii GS-US-366-1216 byla v týdnu 96 průměrná změna počtu buněk CD4+ 12 buněk/mm³ u pacientů, kteří přešli na léčbu přípravkem Odefsey, v porovnání s výchozí hodnotou a 16 buněk/mm³ u pacientů, kteří byli nadále léčeni přípravkem FTC/RPV/TDF. Ve studii GS-US-366-1160 byla v týdnu 96 průměrná změna počtu buněk CD4+ 12 buněk/mm³ u pacientů, kteří přešli na léčbu přípravkem Odefsey, v porovnání s výchozí hodnotou a 6 buněk/mm³ u pacientů, kteří byli nadále léčeni přípravkem EFV/FTC/TDF.

Dospělí pacienti infikovaní HIV-1 s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin

Ve studii GS-US-292-0112 byly účinnost a bezpečnost E/C/F/TAF FDC tablety hodnoceny v otevřené klinické studii u 242 virologicky suprimovaných pacientů infikovaných HIV-1 s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR_{CG}: 30–69 ml/min).

Průměrný věk byl 58 let (rozmezí: 24–82), s 63 pacienty (26 %), kteří byli ve věku ≥ 65 let. Sedmdesát devět procent byli muži, 63 % byli běloši, 18 % byli černoši a 14 % byli Asiaté. Třicet pět procent pacientů bylo na léčebném režimu, který nezahrnoval tenofovir-disoproxil-fumarát. Na počátku studie byl medián eGFR_{CG} 56 ml/min a 33 % pacientů mělo eGFR_{CG} 30 až 49 ml/min. Průměrný výchozí počet CD4+ buněk byl 664 buněk/mm³ (rozmezí 126-1 813).

V týdnu 144 si 83,1 % (197/237 pacientů) udrželo HIV-1 RNA < 50 kopií/ml po převedení na léčbu E/C/F/TAF ve formě tablet s fixní kombinací.

Ve studii GS-US-292-1825 byly hodnoceny účinnost a bezpečnost E/C/F/TAF v jednoramenné otevřené klinické studii, do níž bylo zařazeno 55 dospělých pacientů infikovaných HIV-1 v terminálním stadiu onemocnění ledvin (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze po dobu minimálně 6 měsíců před převedením na léčbu E/C/F/TAF ve formě tablet s fixní kombinací. Pacienti byli virologicky suprimovaní (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) po dobu minimálně 6 měsíců před změnou léčby.

Průměrný věk byl 48 let (rozmezí 23-64). Sedmdesát šest procent byli muži, 82 % byli černoši a 18 % byli běloši. Patnáct procent pacientů bylo identifikováno jako Hispánci/Latinoameričané. Průměrný výchozí počet CD4+ buněk byl 545 buněk/mm³ (rozmezí 205-1 473). Ve 48. týdnu mělo 81,8 % (45/55 pacientů) nadále hladinu HIV-1 RNA < 50 kopií/ml po převedení na E/C/F/TAF. U pacientů, kteří změnili léčbu, nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v laboratorních vyšetřeních lipidových parametrů nalačno.

Pacienti současně infikovaní HIV a HBV

V otevřené klinické studii GS-US-292-1249 byly hodnoceny účinnost a bezpečnost E/C/F/TAF u dospělých pacientů současně infikovaných HIV-1 a virem chronické hepatitidy B. Ze 72 pacientů bylo 69 před tím léčeno antivirotiky obsahujícími TDF. Na začátku léčby E/C/F/TAF byl u 72 pacientů suprimován HIV (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) nejméně po dobu 6 měsíců, a to se supresí DNA HBV či bez ní, a tito pacienti měli kompenzované jaterní funkce. Průměrný věk byl 50 let (rozmezí 28-67), 92 % pacientů byli muži, 69 % pacientů byli běloši, 18 % byli černoši a 10 % byli Asiaté. Průměrný počet buněk CD4+ na vstupu byl 636 buněk/mm³ (rozmezí 263-1 498). U 86 % pacientů (62 ze 72) byl suprimován HBV (DNA HBV < 29 IU/ml) a 42 % pacientů (30 ze 72) bylo na vstupu HBeAg pozitivních.

Z pacientů, kteří byli na vstupu HBeAg pozitivní, bylo v týdnu 48 dosaženo sérokonverze na anti-HBe u 1 z 30 (3,3 %). Z pacientů, kteří byli na vstupu HBsAg pozitivní, bylo v týdnu 48 dosaženo sérokonverze na anti-HBs u 3 ze 70 (4,3 %).

V týdnu 48 byl u 92 % pacientů (66 ze 72) zachován počet kopií HIV-1 RNA < 50 kopií/ml po převedení na E/C/F/TAF. Průměrná změna počtu buněk CD4+ oproti výchozímu stavu v týdnu 48 byla -2 buňky/mm³. Dvaadvadesát procent pacientů (66 ze 72 pacientů) mělo v týdnu 48 HBV DNA < 29 IU/ml, což bylo zjištěno analýzou typu „missing = failure“ (chybějící údaje = selhání). Z 62 pacientů, u nichž byl na vstupu HBV suprimován, jich 59 zůstalo suprimovaných a u 3 pacientů chyběly údaje. Z 10 pacientů, u nichž nebyl na vstupu HBV suprimován (DNA HBV ≥ 29 IU/ml), u 7 došlo k supresi, u 2 zůstal virus detekovatelný a u 1 pacienta chyběly údaje. Normalizace alaninaminotransferázy (ALT) bylo dosaženo u 40 % (4 z 10) subjektů, jejichž výchozí hodnoty ALT byly vyšší než horní limit normálu (ULN).

Existují omezené klinické údaje o použití E/C/F/TAF u pacientů současně infikovaných HIV/HBV, kteří dosud nepodstoupili léčbu.

Změny v parametrech kostní minerální denzity

Ve studiích u dosud neléčených pacientů vykazovala během 144týdenní léčby kombinace E/C/F/TAF menší snížení kostní minerální denzity (BMD) proximálního konce femuru v porovnání s léčbou kombinací E/C/F/TDF (průměrná změna -0,8 % oproti -3,4 %, p < 0,001), měřeno metodou rentgenové absorbometrie s duální energií (DXA), a lumbální páteře (průměrná změna -0,9 % oproti -3,0 %, p < 0,001).

Malé zlepšení BMD bylo zaznamenáno po převedení na kombinaci E/C/F/TAF v porovnání s pokračujícím režimem zahrnujícího tenofovir-disoproxil-fumarát.

Ve studiích s přípravkem Odefsey u virologicky suprimovaných dospělých pacientů, bylo v týdnu 96 po převedení na léčbu přípravkem Odefsey zjištěno zvýšení BMD oproti minimálním změnám u pokračující léčby kombinací FTC/RPV/TDF nebo EFV/FTC/TDF, hodnoty měřené v celkovém proximálním femuru (průměrná změna 1,6 % u přípravku Odefsey oproti -0,6 % u kombinace FTC/RPV/TDF, p < 0,001; 1,8 % u přípravku Odefsey oproti -0,6 % u EFV/FTC/TDF, p < 0,001) a v páteři (průměrná změna 2,0 % u přípravku Odefsey oproti -0,3 % u FTC/RPV/TDF, p < 0,001; 1,7 % u přípravku Odefsey oproti 0,1 % u kombinace EFV/FTC/TDF, p < 0,001).

Změny v parametrech renální funkce

Ve studiích u dosud neléčených pacientů vykazovala kombinace E/C/F/TAF nižší účinek na parametry renální bezpečnosti (hodnoty eGFR_{CG}, poměr bílkoviny a kreatininu v moči [UPCR] po 144 týdnech léčby a poměr albuminu a kreatininu v moči [UACR] po 96 týdnech léčby) v porovnání

s kombinací E/C/F/TDF. Až do konce 144. týdne žádný z pacientů neukončil léčbu kombinací E/C/F/TAF z důvodu renálního nežádoucího účinku vzniklého v průběhu léčby, zatímco léčbu kombinací E/C/F/TDF ukončilo 12 pacientů ($p < 0,001$). Ve studiích u virologicky suprimovaných dospělých pacientů došlo během 96 týdnů léčby k minimálním změnám nebo k poklesu albuminurie (UACR) u pacientů užívajících přípravek Odefsey ve srovnání se zvýšením hodnot oproti výchozím hodnotám u pacientů, kteří byli nadále léčeni kombinací FTC/RPV/TDF nebo EFV/FTC/TDF. Viz také bod 4.4.

Pediatrická populace

Režim s emtricitabinem + tenofovir-alfenamidem

Ve studii GS-US-292-0106 byly hodnoceny účinnost, bezpečnost a farmakokinetika FDC tablety E/C/F/TAF v otevřené studii u 50 dosud neléčených dospívajících infikovaných HIV-1. Pacienti měli průměrný věk 15 let (rozmezí: 12–17), 56 % byly ženy, 12 % Asiaté a 88 % černoši. Ve výchozím stavu byl medián hladiny plazmatické HIV-1 RNA 4,7 \log_{10} kopií/ml, medián počtu CD4+ buněk byl 456 buněk/ mm^3 (rozmezí: 95–1 110) a medián CD4+% byl 23 % (rozmezí: 7–45 %). Celkem 22 % mělo výchozí plazmatickou hladinu HIV-1 RNA $> 100\,000$ kopií/ml.

Ve 48 týdnech 92 % (46/50) dosáhlo hladiny HIV-1 RNA < 50 kopií/ml, což byla míra odpovědi podobná jako ve studiích s dosud neléčenými dospělými infikovanými HIV-1. Do týdne 48 nebyla zjištěna nově vzniklá rezistence na E/C/F/TAF.

Režimy obsahující rilpivirin

Byla hodnocena farmakokinetika, bezpečnost, tolerance a účinnost rilpivirinu 25 mg podávaného jednou denně v kombinaci s BR obsahujícím dva NRTI na základě výběru zkoušejícího ve studii TMC278-C213, což byla otevřená studie fáze 2 s jednou skupinou dosud neléčených pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 12 až < 18 let a s tělesnou hmotností minimálně 32 kg. Medián doby expozice pacientů byl 63,5 týdnů.

Třicet šest pacientů mělo průměrný věk 14,5 let, 55,6 % byly ženy, 88,9 % černoši a 11,1 % Asiaté. Medián výchozí plazmatické HIV-1 RNA byl 4,8 \log_{10} kopií/ml a medián počátečního počtu CD4+ buněk byl 414 buněk/ mm^3 . Podíl pacientů s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml v týdnu 48 (TLOVR) byl 72,2 % (26/36). Kombinace nejčastěji používaného NRTI spolu s rilpivirinem byla FTC/TDF (24 pacientů [66,7 %]).

Podíl pozitivní odpovědi na léčbu byl vyšší u pacientů s výchozí virovou náloží $\leq 100\,000$ kopií/ml (78,6 %; 22/28) v porovnání s pacienty s výchozí virovou náloží $> 100\,000$ kopií/ml (50,0 %, 4/8). Podíl virologických selhání byl 22,2 % (8/36).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Odefsey u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě infekce lidským HIV-1 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Těhotenství

Rilpivirin (jedna ze složek přípravku Odefsey) byl v kombinaci se základním léčebným režimem hodnocen ve studii TMC114HIV3015 u 19 těhotných žen během 2. a 3. trimestru a po porodu. Farmakokinetické údaje prokazují, že celková expozice (AUC) rilpivirinu jakožto součásti antiretrovirového režimu byla přibližně o 30 % nižší během těhotenství v porovnání s obdobím po porodu (6–12 týdnů). Virologická odpověď byla během studie všeobecně zachována: z 12 pacientek, které dokončily studii, u 10 pacientek byla na konci studie pozorována suprese; u dalších 2 pacientek bylo pozorováno zvýšení virové nálože pouze v období po porodu, u nejméně 1 pacientky kvůli podezření na suboptimální dodržování pokynů. U žádného z 10 novorozenců narozených matkám, které dokončily studii a byly infikovány virem HIV, nedošlo k přenosu viru z matky na dítě. Rilpivirin byl dobře snášen během těhotenství a v období po porodu. V porovnání se známým bezpečnostním profilem rilpivirinu u dospělých infikovaných virem HIV-1 se neobjevily žádné nové nálezy týkající se bezpečnosti (viz body 4.4 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Odefsey: Expozice emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu byly bioekvivalentní při porovnání jedné potahované tablety přípravku Odefsey 200/25/25 mg ve formě tablety s fixní kombinací obsahující elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamid (150/150/200/10 mg) po podání jedné dávky zdravým jedincům (n=82) nalačno. Rilpivirin byl bioekvivalentní při porovnání přípravku Odefsey 200/25/25 mg s jednou potahovanou tabletou rilpivirinu 25 mg (ve formě hydrochloridu) po podání jedné dávky zdravým jedincům (n = 95) nalačno.

Po perorálním podání je emtricitabin rychle a rozsáhle absorbován, přičemž maximální plazmatické koncentrace jsou dosahovány za 1 až 2 hodiny po podání dávky. Po podání více perorálních dávek emtricitabinu 20 subjektům infikovaným HIV-1, (průměr ± SD) plocha pod křivkou plazmatické koncentrace-čas během 24hodinového dávkovacího intervalu (AUC) byla $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Průměrná minimální plazmatická koncentrace v ustáleném stavu za 24 hodin po podání dávky byla rovna nebo vyšší než průměrná *in vitro* hodnota IC_{90} pro aktivitu anti-HIV-1. Absolutní biologická dostupnost emtricitabinu z tvrdých tobolek 200 mg byla odhadnuta na 93 %. Pokud byl emtricitabin podáván spolu s jídlem, systémová expozice emtricitabinu nebyla ovlivněna.

Po perorálním podání byly maximální plazmatické koncentrace rilpivirinu obecně dosaženy během 4–5 hodin. Absolutní biologická dostupnost rilpivirinu není známa. V porovnání s podmínkami nalačno vedlo podání přípravku Odefsey zdravým dospělým jedincům s jídlem ke zvýšení expozice rilpivirinu (AUC) o 13–72 %.

Po perorálním podání je tenofovir-alafenamid rychle absorbován, přičemž maximální plazmatické koncentrace jsou dosahovány za 15–45 minut po podání dávky. V porovnání s podmínkami nalačno vedlo podání přípravku Odefsey zdravým dospělým jedincům s jídlem ke zvýšení expozice tenofovir-alafenamidu (AUC) o 45–53 %.

Doporučuje se, aby byl přípravek Odefsey užíván s jídlem.

Distribuce

Vazba emtricitabinu na proteiny lidské plazmy *in vitro* byla < 4 % a probíhala nezávisle na koncentraci v rozmezí 0,02-200 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

In vitro vazba rilpivirinu na proteiny lidské plazmy, hlavně na albumin, je přibližně 99,7 %.

V rozmezí koncentrace tenofoviru 0,01–25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ je vazba tenofoviru na proteiny lidské plazmy *in vitro* < 0,7 %. U vzorků získaných během klinických studií byla *ex vivo* vazba tenofovir-alafenamidu na proteiny lidské plazmy přibližně 80 %.

Biotransformace

Biotransformace emtricitabinu zahrnuje oxidaci poloviny thiolu, přičemž vzniká 3'-sulfoxid diastereoisomer (přibližně 9 % dávky), a konjugaci s kyselinou glukuronovou, přičemž vzniká 2'-O-glukuronid (přibližně 4 % dávky). Emtricitabin neinhiboval *in vitro* metabolismus léku zprostředkovaný jakoukoli hlavní isoformou humánního enzymatického systému CYP v biotransformaci léku. Emtricitabin také neinhiboval uridin-5'-difosfoglukuronyl transferázu (UGT), enzym zodpovědný za glukuronidaci.

In vitro experimenty ukazují, že rilpivirin-hydrochlorid podstupuje primárně oxidativní metabolismus zprostředkovaný CYP3A systémem.

Metabolismus je hlavní cestou eliminace tenofovir-afafenamidu u lidí a podléhá mu > 80 % perorální dávky. *In vitro* studie prokázaly, že tenofovir-afafenamid je metabolizován na tenofovir (hlavní metabolit) katepsinem A v PBMC (zahrnujících lymfocyty a dalších cílové buňky HIV) a makrofázích; a karboxylesterázou-1 v hepatocytech. *In vivo* je tenofovir-afafenamid hydrolyzován v buňkách na tenofovir (hlavní metabolit), který je fosforylován na aktivní metabolit tenofovir-difosfát. V klinických studiích u lidí vedla perorální dávka 10 mg tenofovir-afafenamidu (podávaného spolu s emtricitabinem, kobicistatem a elvitegravirem) k > 4násobně vyšším koncentracím tenofovir-difosfátu v PBMC a o > 90 % nižším koncentracím tenofoviru v plazmě v porovnání s perorální dávkou 245 mg tenofovir-disoproxil (ve formě fumarátu) (podávaného spolu s emtricitabinem, kobicistatem a elvitegravirem).

In vitro není tenofovir-afafenamid metabolizován enzymy CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP2D6. Tenofovir-afafenamid je minimálně metabolizován enzymem CYP3A4. Po současném podání se středně silným induktorem CYP3A efavirenzem nebyla testovaná expozice tenofovir-afafenamidu významně ovlivněna. Po podání tenofovir-afafenamidu vykazala plazmatická [¹⁴C]-radioaktivita profil závislý na čase s tenofovir-afafenamidem jako hojně zastoupenou sloučeninou v úvodních několika hodinách a kyselinou močovou ve zbývajícím časovém období.

Eliminace

Emtricitabin je primárně vylučován ledvinami, přičemž celá dávka se objeví částečně v moči (přibližně 86 %) a částečně ve stolici (přibližně 14 %). Třináct procent dávky emtricitabinu se objevilo v moči jako tři metabolity. Průměrná systémová clearance emtricitabinu byla 307 ml/min. Po perorálním podání je poločas eliminace emtricitabinu přibližně 10 hodin.

Terminální poločas eliminace rilpivirinu je přibližně 45 hodin. Po perorálním podání [¹⁴C]-rilpivirinu se 85 % dávky vyloučilo stolicí a 6,1 % dávky se vyloučilo močí. Ve stolici se objevilo v průměru 25 % podané dávky jako nezměněný rilpivirin. Pouze stopová množství nezměněného rilpivirinu (< 1 % dávky) bylo detekováno v moči.

Renální exkrece intaktního tenofovir-afafenamidu je vedlejší cesta metabolismu s < 1 % dávky eliminované v moči. Tenofovir-afafenamid je eliminován hlavně po metabolismu na tenofovir. Tenofovir je eliminován ledvinami glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Věk, pohlaví a etnika

U emtricitabinu, rilpivirinu nebo tenofovir-afafenamidu nebyl zjištěn žádný klinicky významný farmakokinetický rozdíl z důvodu věku, pohlaví nebo etnického původu.

Pediatriká populace

Farmakokinetika rilpivirinu u pediatrických pacientů ve věku 12 až < 18 let infikovaných HIV-1 dosud neléčených antiretrovirotiky a léčených rilpivirinem 25 mg jednou denně byla srovnatelná s farmakokinetikou u dosud neléčených dospělých infikovaných HIV-1 a léčených rilpivirinem 25 mg jednou denně. U pediatrických pacientů ve studii C213 (33 až 93 kg) nedošlo stejně jako u dospělých k žádnému účinku na tělesnou hmotnost. Farmakokinetika rilpivirinu u pediatrických pacientů < 12 let věku je stále hodnocena.

Expozice emtricitabinu a tenofovir-afafenamidu podávaného spolu s elvitegravirem + kobicistatem dosažená u 24 pediatrických pacientů ve věku 12 až < 18 let byly podobné expozicím dosaženým u dosud neléčených dospělých (tabulka 6).

Tabulka 6: Farmakokinetika emtricitabinu a tenofovir-afafenamidu u dospívajících a dospělých dosud neléčených antiretrovirotiky

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

FTC = emtricitabin; TAF = tenofovir-afafenamid; TFV = tenofovir, N/A = neuplatňuje se

Data jsou uvedena jako průměr (%CV).

a n = 24 dospívajících (GS-US-292-0106); n = 19 dospělých (GS-US-292-0102).

b n = 23 dospívajících (GS-US-292-0106, populační farmakokinetická analýza).

c n = 539 (TAF) nebo 841 (TFV) dospělých (GS-US-292-0111 a GS-US-292-0104, populační farmakokinetická analýza).

Porucha funkce ledvin

Nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tenofovir-afafenamidu nebo tenofoviru mezi zdravými jedinci a pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl \geq 15 ml/min a < 30 ml/min) ve studii fáze 1 s tenofovir-afafenamidem. V separátní studii fáze 1 s emtricitabinem samotným byla průměrná systémová expozice emtricitabinu vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) než u pacientů s normální funkcí ledvin (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Bezpečnost emtricitabinu + tenofovir-afafenamidu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl \geq 15 ml/min a < 30 ml/min) nebyla stanovena.

Expozice emtricitabinu a tenofoviru u 12 pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze, kteří ve studii GS-US-292-1825 dostávali emtricitabin + tenofovir-afafenamid v kombinaci s elvitegravirem + kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací (E/C/F/TAF), byla významně vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. Nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tenofovir-afafenamidu u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin na dlouhodobé hemodialýze v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin na dlouhodobé hemodialýze, kteří dostávali emtricitabin + tenofovir-afafenamid podávaný s elvitegravirem + kobicistatem ve formě tablet s fixní kombinací (viz bod 4.8).

Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje o emtricitabinu nebo tenofovir-afafenamid u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) bez dlouhodobé hemodialýzy. Bezpečnost emtricitabinu a tenofovir-afafenamidu u těchto pacientů nebyla stanovena.

Farmakokinetika rilpivirinu nebyla hodnocena u pacientů s poruchou funkce ledvin. Renální eliminace rilpivirinu je zanedbatelná. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů v terminálním stadiu renálního selhání mohou být plazmatické koncentrace zvýšeny v důsledku změny absorpce léku, distribuce a/nebo metabolismu sekundárně v důsledku renální dysfunkce. Jelikož se rilpivirin vysoce váže na plazmatické proteiny, je nepravděpodobné, že by je bylo možné ve významné míře odstranit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou (viz bod 4.9)

Porucha funkce jater

Farmakokinetika emtricitabinu nebyla studována u pacientů s různým stupněm jaterní insuficience, nicméně emtricitabin není významně metabolizován jaterními enzymy, takže vliv poruchy funkce jater je omezený.

Rilpivirin-hydrochlorid se primárně metabolizuje a eliminuje v játrech. Ve studii porovnávající 8 pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Child-Pugha) s 8 odpovídajícími kontrolami a 8 pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Child-Pugha) s 8 odpovídajícími kontrolami byla vícedávková expozice rilpivirinu o 47 % vyšší u pacientů s lehkou poruchou funkce jater a o 5 % vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Není však možné vyloučit, že expozice farmakologicky aktivnímu, nevázanému rilpivirinu se významně zvýší u středně těžké poruchy funkce. Rilpivirin nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Child-Pugha) (viz bod 4.2).

Nebyly pozorovány klinicky významné změny ve farmakokinetice tenofovir-afafenamidu nebo jeho metabolitu tenofoviru u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater jsou celkové plazmatické koncentrace tenofovir-afafenamidu a tenofoviru nižší než koncentrace pozorované u subjektů s normální funkcí jater. Zváží-li se vazba na bílkoviny, jsou plazmatické koncentrace nevázaného (volného) tenofovir-afafenamidu u těžké poruchy funkce jater podobné jako u normální funkce jater.

Pacienti se souběžnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo C

Farmakokinetika emtricitabinu, rilpivirinu a tenofovir-afafenamidu u pacientů se souběžnou infekcí HBV a/nebo HCV nebyla dostatečně vyhodnocena.

Těhotenství a období po porodu

Po užití rilpivirinu v dávce 25 mg jednou denně jako součásti antiretrovirového režimu byla celková expozice rilpivirinu nižší během těhotenství (podobné hodnoty ve 2. a 3. trimestru) v porovnání s hodnotami v období po porodu. Snížení expozice nevázané volné frakce rilpivirinu (tj. aktivní) během těhotenství v porovnání s obdobím po porodu bylo méně výrazné než u celkové expozice rilpivirinu.

U žen užívajících rilpivirin v dávce 25 mg jednou denně během 2. trimestru těhotenství byly průměrné intraindividuální hodnoty pro celkové hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} rilpivirinu o 21 %, 29 %, resp. o 35 % nižší v porovnání s hodnotami v období po porodu; během 3. trimestru těhotenství byly hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} o 20 %, 31 %, resp. o 42 % nižší v porovnání s hodnotami v období po porodu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje o emtricitabinu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Neklinické údaje o rilpivirin-hydrochloridu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. U potkanů byla pozorována jaterní toxicita související s indukci jaterních enzymů. U psů nebyly účinky podobné cholestáze zaznamenány.

Studie karcinogenity s rilpivirinem u myši a potkanů odhalily karcinogenní potenciál specifický pro tyto druhy, ale nejsou považovány za významné pro člověka.

Neklinické studie s tenofovir-afafenamidem u potkanů a psů odhalily, že kosti a ledviny jsou primárními cílovými orgány toxicity. Při expozicích tenofoviru minimálně čtyřikrát vyšších, než jaké jsou očekávány po podání přípravku Odefsey byla pozorována kostní toxicita projevující se jako snížená kostní minerální denzita u potkanů a psů. Minimální infiltrace histiocytů byla přítomna v oku psů, kterým byl podáván tenofovir-afafenamid a tenofovir v dávkách přibližně 4 a 17krát vyšších, v uvedeném pořadí, než jsou dávky očekávané po podání přípravku Odefsey.

Tenofovir-afafenamid nevykazoval mutagenní ani klastogenní účinky v konvenčních testech genotoxicity.

Protože expozice tenofoviru u potkanů a myši po podání tenofovir-afafenamidu je oproti tenofovir-disoproxil-fumarátu nižší, byly studie karcinogenity a perinatální a postnatální studie u potkanů provedeny pouze s tenofovir-disoproxil-fumarátem. V konvenčních studiích kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity nebylo zjištěno žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie reprodukční toxicity u potkanů a králíků neprokázaly žádné účinky na páření, fertilitu, březost nebo fetální parametry. Ve studii perinatální a postnatální toxicity však tenofovir-disoproxil-fumarát snížil index životaschopnosti a tělesnou hmotnost mláďat při maternálně toxických dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelosy
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát
Mikrokrytalická celulósa
Polysorbát 20
Povidon

Potahová vrstva tablety

Makrogol
Polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polyethylenová (HDPE) lahvička se šroubovacím polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, uzavřená indukčně aktivovanou hliníkovou fólií, obsahující 30 potahovaných tablet. Každá lahvička obsahuje vysoušedlo silikagel a polyesterovou vatu

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 lahvičku obsahující 30 potahovaných tablet a krabička obsahující 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. června 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 14. ledna 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg potahované tablety
emtricitabinum/rilpivirinum/tenofovirum alafenamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje emtricitabinum 200 mg, rilpivirini hydrochloridum v množství odpovídajícím rilpivirinum 25 mg a tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy, další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.**

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1112/001 30 potahovaných tablet
EU/1/16/1112/002 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Odefsey [Pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. [Pouze na vnějším obalu]

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}
[Pouze na vnějším obalu]

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg potahované tablety emtricitabinum/rilpivirinum/tenofovirum alafenamidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Odefsey a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Odefsey užívat
3. Jak se přípravek Odefsey užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Odefsey uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Odefsey a k čemu se používá

Přípravek Odefsey je antivirotikum užívané k léčbě infekce vyvolané **virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV)**. Jedna tableta obsahuje kombinaci tří léčivých látek: **emtricitabin, rilpivirin a tenofovir-alafenamid**. Každá z těchto léčivých látek působí tak, že ovlivňuje enzym označený jako „reverzní transkriptáza“, který je nezbytný k tomu, aby se virus HIV-1 mohl rozmnožovat.

Přípravek Odefsey snižuje množství viru HIV ve Vašem těle. Tím se zlepší Váš imunitní systém a sníží riziko vzniku onemocnění souvisejících s infekcí virem HIV.

Přípravek Odefsey se používá u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností minimálně 35 kg.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Odefsey užívat

Neužívejte přípravek Odefsey

- **jestliže jste alergický(á) na emtricitabin, rilpivirin, tenofovir-alafenamid** nebo na kteroukoli složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže v současné době užíváte některé z následujících léků:**
 - **karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital a fenytoin** (užívané k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů)
 - **rifabutin, rifampicin a rifapentin** (užívané k léčbě některých bakteriálních infekcí, jako je tuberkulóza)
 - **omeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol a esomeprazol** (používané k prevenci a k léčbě žaludečních vředů, pálení žáhy a refluxní choroby jícnu)
 - **dexamethason** (kortikosteroid užívaný k léčbě zánětu a potlačení imunitního systému), užívaný perorálně nebo ve formě injekcí (s výjimkou jednorázové dávky)
 - **přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)** (rostlinný přípravek užívaný na depresi a stavy úzkosti)

→ Platí-li pro Vás kterýkoli z výše uvedených bodů, **neužívejte přípravek Odefsey a ihned informujte svého lékaře.**

Upozornění a opatření

Během léčby přípravkem Odefsey musíte zůstat pod dohledem svého lékaře.

Tento přípravek neléčí infekci HIV. I při užívání přípravku Odefsey se mohou dále vyvíjet infekce nebo jiná onemocnění související s infekcí HIV.

Před užitím přípravku Odefsey se porad'te se svým lékařem:

- **Jestliže máte problémy s játry nebo prodělal(a)-li jste v minulosti jaterní onemocnění, včetně hepatitidy (zánětu jater).** U pacientů s jaterním onemocněním včetně chronické hepatitidy B nebo C, kteří jsou léčeni antiretrovirotiky, je vyšší riziko výskytu závažných a potenciálně smrtelných jaterních komplikací. Jestliže trpíte infekcí virem hepatitidy B, Váš lékař pečlivě zváží nejlepší léčebný režim pro Vás.
- **Jestliže trpíte infekcí virem hepatitidy B,** mohou se jaterní problémy zhoršit poté, co přestanete přípravek Odefsey užívat. Je důležité nepřestat užívat přípravek Odefsey, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem: viz bod 3, *Nepřestávejte užívat přípravek Odefsey.*
- Pokud užíváte jakékoli léky, které mohou způsobit nepravidelný srdeční tep a tím ohrozit Váš život (arytmie typu *torsades de pointes*).
- **Jestliže trpíte onemocněním ledvin nebo jestliže vyšetření ukazuje na problémy s ledvinami.** Při zahájení a během léčby přípravkem Odefsey Vám může lékař provádět krevní testy, aby sledoval funkci Vašich ledvin.

Při užívání přípravku Odefsey

Jakmile začnete užívat přípravek Odefsey, sledujte:

- **známky zánětu nebo infekce**
- **bolest kloubů, ztuhlost nebo problémy s kostmi**

→ **Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, sdělte to ihned svému lékaři.** Pro více informací si přečtete bod 4 *Možné nežádoucí účinky.*

Při dlouhodobém užívání přípravku Odefsey se mohou objevit problémy s ledvinami (viz *Upozornění a opatření*).

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nesmíte dávat dětem ve věku 11 let nebo mladším nebo s tělesnou hmotností menší než 35 kg. Použití přípravku Odefsey u dětí ve věku 11 let nebo mladších nebylo dosud zkoumáno.

Další léčivé přípravky a přípravek Odefsey

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Odefsey a jiné léčivé přípravky na sebe mohou vzájemně působit. Následkem toho může být ovlivněna hladina přípravku Odefsey nebo jiných přípravků ve Vaší krvi. To může způsobit, že léčivé přípravky přestanou správně působit nebo že se zhorší některé nežádoucí účinky. V některých případech může Váš lékař změnit dávkování přípravků a bude kontrolovat jejich hladiny v krvi.

Léky, které nesmí být nikdy užívány společně s přípravkem Odefsey:

- **karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital a fenytoin** (užívané k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů)
- **rifabutin, rifampicin a rifapentin** (užívané k léčbě některých bakteriálních infekcí, jako je tuberkulóza)
- **omeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol a esomeprazol** (užívané k prevenci a k léčbě žaludečních vředů, pálení žáhy a refluxní choroby jícnu)
- **dexamethason** (kortikosteroid užívaný k léčbě zánětu a potlačení imunitního systému), užívaný perorálně nebo ve formě injekcí (s výjimkou jednorázové dávky)
- **přípravky obsahující třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*), (rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese a stavů úzkosti)

→ Pokud užíváte některé z těchto léků, **neužívejte přípravek Odefsey a ihned informujte svého lékaře.**

Další typy léčivých přípravků:

Informujte svého lékaře, jestliže užíváte:

- **Jakékoli léky používané k léčbě HIV**
- **Jakékoli léky obsahující:**
 - tenofovir-alafenamid
 - tenofovir-disoproxil
 - lamivudin
 - adefovir-dipivoxil
- **Antibiotika, užívaná k léčbě bakteriálních infekcí, která obsahují:**
 - klarithromycin
 - erythromycin

Tyto léky mohou zvyšovat množství rilpivirinu a tenofovir-alafenamidu (složky přípravku Odefsey) ve Vaší krvi. Váš lékař Vám může předepsat jiný lék.
- **Antimykotika používaná k léčbě plísňových infekcí:**
 - ketokonazol
 - flukonazol
 - itrakonazol
 - posakonazol
 - vorikonazol

Tyto léky mohou zvyšovat množství rilpivirinu a tenofovir-alafenamidu (složky přípravku Odefsey) v krvi. Váš lékař Vám může předepsat jiný lék.
- **Léky k léčbě žaludečních vředů, pálení žáhy a refluxní choroby jícnu (návrat žaludečních šťáv), jako jsou:**
 - **antacida** (hydroxid hlinitý/hořečnatý nebo uhličitan vápenatý)
 - **antagonisté H₂-receptorů** (famotidin, cimetidin, nizatidin nebo ranitidin)

Tyto léky mohou snižovat množství rilpivirinu (složka přípravku Odefsey) v krvi. Pokud užíváte některý z těchto léků, Váš lékař Vám buď předepíše jiný lék nebo Vám doporučí jak a kdy budete tento lék užívat:

- **Jestliže užíváte antacidum**, užívejte ho alespoň 2 hodiny před nebo alespoň 4 hodiny po užití přípravku Odefsey.
- **Jestliže užíváte antagonistu H₂-receptorů**, užívejte ho alespoň 12 hodin před nebo alespoň 4 hodiny po užití přípravku Odefsey. Jestliže užíváte přípravek Odefsey, smíte užívat antagonistu H₂-receptorů pouze jednou denně. Antagonisté H₂-receptorů se nesmí užívat dvakrát denně. Poradte se se svým lékařem o alternativních režimech léčby (viz bod *Jak užívat přípravek Odefsey*).
- **Cyklosporin**, lék používaný pro snížení síly imunitního systému těla: Tento lék může zvyšovat množství rilpivirinu a tenofovir-afafenamidu (složky přípravku Odefsey) ve vaší krvi. Váš lékař Vám může dát jiný lék.
- **Methadon**, lék užívaný k léčbě závislosti na opiátech, protože může být nutné, aby Váš lékař upravil Vaši dávku methadonu.
- **Dabigatran-etexilát**, lék užívaný k léčbě srdečních onemocnění, protože Váš lékař může chtít monitorovat hladiny tohoto léku v krvi.

→ **Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z těchto léků.** Neukončujte léčbu bez konzultace se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.
- V průběhu léčby přípravkem Odefsey **používejte účinnou antikoncepci.**

Pokud jste těhotná, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Odefsey, může Váš lékař požadovat v zájmu sledování vývoje Vaše pravidelné krevní vyšetření a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI), převažuje přínos ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

Nekojte během léčby přípravkem Odefsey. Důvodem je, že některé léčivé látky obsažené v tomto léčivu přechází do lidského mateřského mléka.

U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **poradte se co nejdříve se svým lékařem.**

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neřídte nebo neobsluhujte stroje, pokud se cítíte unavený(á) nebo pocítíte-li po užití svého léku závratě.

Přípravek Odefsey obsahuje monohydrát laktosy a sodík

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

→ Platí-li pro Vás kterýkoli z výše uvedených bodů, **porad'te se se svým lékařem, než začnete užívat přípravek Odefsey.**

3. Jak se přípravek Odefsey užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je:

Dospělí: jedna tableta denně s jídlem

Dospívající ve věku 12 let a starší s tělesnou hmotností minimálně 35 kg: jedna tableta denně s jídlem

Je důležité užívat přípravek Odefsey s jídlem, aby bylo dosaženo správných hladin léčivé látky v těle. Nutriční nápoj samotný nenahradí jídlo.

Kvůli jejich hořké chuti se doporučuje tablety nerozkousávat, nedrtit ani nedělit.

Jestliže užíváte antacidum, jako například hydroxid hlinitý/hořečnatý nebo uhličitán vápenatý, užívejte ho alespoň 2 hodiny před nebo alespoň 4 hodiny po užití přípravku Odefsey.

Jestliže užíváte antagonistu H₂-receptorů, jako je famotidin, cimetidin, nizatidin nebo ranitidin, užívejte ho alespoň 12 hodin před nebo alespoň 4 hodiny po užití přípravku Odefsey. Jestliže používáte přípravek Odefsey smí se antagonisté H₂-receptorů užívat pouze jednou denně. Antagonisté H₂-receptorů se nesmí užívat dvakrát denně. Porad'te se se svým lékařem o alternativních režimech léčby.

Jestliže podstupujete dialýzu, užíjte svou denní dávku přípravku Odefsey po dokončení dialýzy.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Odefsey, než jste měl(a)

Pokud náhodně požijete větší než doporučenou dávku přípravku Odefsey, může se zvýšit riziko možných nežádoucích účinků tohoto léku (viz bod 4 *Možné nežádoucí účinky*).

Vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost a požádejte o radu. Vezměte s sebou lahvičku s tabletami, abyste mohl(a) ukázat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Odefsey

Je důležité, abyste nevynechal(a) žádnou dávku přípravku Odefsey.

Jestliže jste vynechal(a) dávku:

- **Pokud si vzpomenete do 12 hodin** od doby, kdy přípravek Odefsey obvykle užíváte, vezměte si tabletu co nejdříve. Tabletou užijte vždy s jídlem. Další dávku užijte v obvyklou dobu.
- **Pokud si vzpomenete za 12 hodin nebo více od doby**, kdy přípravek Odefsey obvykle užíváte, pak vynechanou dávku neberte. Vyčkejte a užijte následující dávku v obvyklou dobu s jídlem.

Zvracíte-li za méně než 4 hodiny po užití přípravku Odefsey, užijte další tabletu s jídlem.

Zvracíte-li za více než 4 hodiny po užití přípravku Odefsey, není potřeba užívat další tabletu až do doby, kdy máte užít svou další pravidelnou dávku.

Nepřestávejte užívat přípravek Odefsey

Nepřestávejte užívat přípravek Odefsey, aniž byste informoval(a) svého lékaře. Ukončení užívání přípravku Odefsey může nepříznivě ovlivnit odpověď na budoucí léčbu. Jestliže léčbu přípravkem Odefsey z nějakého důvodu ukončíte, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete znovu užívat tablety přípravku Odefsey.

Jestliže Vám zásoba přípravku Odefsey začne docházet, obstarejte si včas další přípravek od svého lékaře nebo lékárníka. Je to velmi důležité, neboť množství viru se může při přerušení užívání přípravku, a to i na krátkou dobu, významně zvýšit. Může pak být obtížnější onemocnění léčit.

Trpíte-li jak HIV infekcí, tak hepatitidou B, je velmi důležité neukončovat léčbu přípravkem Odefsey, aniž byste to nejdříve konzultoval(a) se svým lékařem. V období několika měsíců po ukončení léčby mohou být nezbytné krevní testy. U některých pacientů s pokročilým jaterním onemocněním nebo cirhózou jater se ukončení léčby nedoporučuje, protože to může vést ke zhoršení hepatitidy, které může ohrožovat život.

→ **Informujte ihned svého lékaře** o nových nebo neobvyklých příznacích, které zaznamenáte po ukončení léčby, zvláště o příznacích, které byste spojoval(a) s infekcí hepatitidy B.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Možné závažné nežádoucí účinky: ihned informujte svého lékaře

- **Jakékoliv známky zánětu nebo infekce.** U některých pacientů s infekcí HIV v pokročilém stádiu (AIDS) a kteří prodělali oportunní infekce (infekce objevující se u lidí se slabým imunitním systémem) se mohou známky a příznaky zánětu z dřívějších infekcí objevit brzy po zahájení léčby HIV. Předpokládá se, že tyto příznaky jsou zapříčiněny zlepšením imunitní odpovědi těla, což umožňuje tělu bojovat s infekcí, která mohla být přítomna i bez zřetelných příznaků.
- **Autoimunitní onemocnění,** stavy, při nichž imunitní systém napadá zdravé tkáně, se mohou také objevit poté, co začnete užívat léky k léčbě infekce HIV. Autoimunitní onemocnění se mohou objevit měsíce po zahájení léčby. Sledujte jakékoli příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako je:
 - svalová slabost,
 - slabost začínající v rukách a nohách a směřující nahoru do trupu,
 - pocit bušení srdce, třes nebo zvýšená aktivita.

→ **Jestliže zaznamenáte známky a příznaky zánětu nebo infekce, ihned informujete svého lékaře.**

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- poruchy spánku (nespavost)
- bolest hlavy
- závratě
- pocit na zvracení (*nausea*)

Testy mohou také ukázat:

- zvýšené hladiny cholesterolu a/nebo pankreatické amylázy (trávicí enzym) v krvi
- zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi

Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- snížená chuť k jídlu
- deprese
- neobvyklé sny
- poruchy spánku
- depresivní nálada
- spavost (somnolence)
- únava
- bolesti břicha nebo nepříjemný pocit v břiše
- zvracení
- pocit nafouknutí
- sucho v ústech
- nadýmání (*flatulence-plynatost*)
- průjem
- vyrážka

Testy mohou také ukázat:

- nízký počet bílých krvinek (snížený počet bílých krvinek může zvyšovat náchylnost k infekci)
- nízký počet krevních destiček (typ krevních buněk podílejících se na srážení krve)
- snížení hodnoty hemoglobinu v krvi
- zvýšené hladiny mastných kyselin (*triacylglycerolů*), bilirubinu nebo lipázy v krvi

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- známky nebo příznaky zánětu nebo infekce
- nízký počet červených krvinek (*anemie*)
- závažné kožní reakce, včetně vyrážky doprovázené horečkou, otokem a jaterními problémy
- problémy s trávením vedoucí k nepříjemným pocitům po jídle
- otoky obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla (*angioedém*)
- svědění (*pruritus*)
- kopřivka
- bolest kloubů (*artralgie*)

→ Jestliže se kterýkoli z nežádoucích účinků zhorší, informujte svého lékaře.

Další účinky, které se mohou během léčby HIV vyskytnout

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

- **Problémy s kostmi.** U některých pacientů užívajících kombinované antiretrovirové léky, jako je přípravek Odefsey se může vyvinout onemocnění kostí nazývané *osteonekróza* (odumírání kostní tkáně následkem ztráty krevního zásobení kosti). Dlouhodobé užívání léků tohoto typu, užívání kortikosteroidů, pití alkoholu, velmi slabý imunitní systém a nadváha jsou některými z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Známkami osteonekrózy jsou:
 - Ztuhlost kloubů
 - Bolesti kloubů (zejména v kyčelním, kolenním, ramenním)
 - Potíže při pohybu

→ Jestliže se u Vás vyskytne kterýkoliv z těchto příznaků, informujte svého lékaře.

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete také nahlásit přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Odefsey uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za {EXP}. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Odefsey obsahuje

Léčivými látkami jsou emtricitabinum, rilpivirinum a tenofovirum alafenamidum. Jedna potahovaná tableta přípravku Odefsey obsahuje emtricitabinum 200 mg, rilpivirini hydrochloridum v množství odpovídajícím rilpivirinum 25 mg a tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 25 mg.

Dalšími složkami jsou

Jádro tablety:

Sodná sůl kroskarmelosy, monohydrát laktosy, magnesium-stearát, mikrokrytalická celulóza, polysorbát 20, povidon.

Potahová vrstva tablety:

Makrogol, polyvinylalkohol, mastek, oxid titaničitý (E171), černý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Odefsey vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Odefsey je šedá, potahovaná tableta ve tvaru tobolky s vyraženým „GSI“ jedné straně a číslem „255“ na druhé straně. Přípravek Odefsey je dodáván v lahvičkách obsahujících 30 tablet a v balení obsahujícím 3 lahvičky, z nichž každá obsahuje 30 tablet. Každá lahvička obsahuje silikagelové vysoušedlo, které musí být uchováváno v lahvičce, protože pomáhá chránit tablety. Silikagelové vysoušedlo je obsaženo v samostatném sáčku nebo nádobce a není určeno k vnitřnímu užití.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.