

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini, rilpiviriinvesinikkloriidi, mis vastab 25 mg rilpiviriinile, ja tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

Tedaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks tablett sisaldab 180,3 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Hall kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega 15 mm x 7 mm, tableti ühel küljel on pimetrükk „GSI” ja tableti teisel küljel „255”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Odefsey on näidustatud inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja noorukitel (vanuses 12 aastat ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 35 kg), kellel puuduvad mittenukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitorite klassi toimeainete, tenofoviiri või emtritsitabiini resistentsusega seotud teadaolevad mutatsioonid ja kelle viiruskoormus on $\leq 100\,000$ HIV-1 RNA koopiat/ml (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

Võtta üks tablett üks kord ööpäevas koos toiduga (vt lõik 5.2).

Juhul kui patsient jätab ühe Odefsey annuse vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab ta võimalikult ruttu võtma Odefsey'd koos toiduga ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga. Juhul kui Odefsey võtmise tavapärasest ajast on möödunud rohkem kui 12 tundi, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

Juhul kui patsient oksendab kuni 4 tundi pärast Odefsey võtmist, tuleb võtta veel üks tablett koos toiduga. Juhul kui patsient oksendab rohkem kui 4 tundi pärast Odefsey võtmist, ei ole Odefsey lisaannuse võtmine enne järgmise ettenähtud annuse võtmist vajalik.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole vaja Odefsey annust korrigeerida (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Täiskasvanutel ega noorukitel (vanuses vähemalt 12 aastat ja kehakaaluga vähemalt 35 kg), kelle hinnanguline kreatiniini kliirens (CrCl) on ≥ 30 ml/min, ei ole vaja Odefsey annust korrigeerida. Patsientidel, kelle hinnanguline kreatiniini kliirens langeb ravi ajal alla 30 ml/min, tuleb Odefsey kasutamine lõpetada (vt lõik 5.2).

Kroonilist hemodialüüsi saavatel täiskasvanutel, kellel on lõppstaadiumis neeruhaigus (hinnanguline CrCl < 15 ml/min), ei ole Odefsey annuse kohandamine vajalik. Odefsey kasutamist neil patsientidel tuleb siiski üldjuhul vältida, kuid seda võib ettevaatlikult kasutada, kui sellest saadav potentsiaalne kasu ületab potentsiaalseid riske (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hemodialüüsi päevadel tuleb Odefsey't manustada pärast hemodialüüsi lõpetamist.

Odefsey kasutamist tuleb vältida patsientidel, kelle hinnanguline CrCl on ≥ 15 ml/min ja < 30 ml/min, või < 15 ml/min nendel, kes ei saa kroonilist hemodialüüsi, kuna Odefsey ohutus nendel patsiendirühmadel ei ole kindlaks tehtud.

Puuduvad andmed annustamissoovituste tegemiseks lõppstaadiumis neeruhaigusega alla 18-aastaste laste puhul.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge (Child-Pugh' klass A) või mõõduka (Child-Pugh' klass B) maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja Odefsey annust korrigeerida. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb Odefsey kasutamisel olla ettevaatlik. Odefsey'd ei ole uuritud raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel, seetõttu ei soovitata Odefsey'd kasutada raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Odefsey ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 12 aastat või kehakaaluga < 35 kg ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Odefsey'd tuleb manustada suu kaudu üks tablett üks kord ööpäevas koos toiduga (vt lõik 5.2). Kibeda maitse tõttu on soovitatav õhukese polümeerikattega tabletti mitte närida, purustada ega poolitada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Odefsey'd ei tohi võtta koos ravimitega, mis võivad viia rilpiviriini plasmakontsentratsiooni märkimisväärse vähenemiseni (tsütokroom P450 alatüübi [CYP]3A ensüümi induktsiooni või mao pH suurenemise tõttu), mis võib kaasa tuua Odefsey ravitoime kadumise (vt lõik 4.5), sealhulgas:

- karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin;
- rifabutiin, rifampitsiin, rifapentiin;
- omeprasool, esomeprasool, dekslansoprasool, lansoprasool, pantoprasool, rabeprasool;
- deksametasoon (nii suukaudsel kui ka parenteraalsel manustamisel), välja arvatud ühekordse annusena;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Viroloogilise ravivastuse puudumine ja resistentsuse tekkimine

Kasutamise põhjendamiseks patsientidel, kellel eelnev ravi mittenukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI) ei andnud tulemusi, ei ole piisavalt andmeid. Odefsey kasutamisel tuleb juhinduda resistentsuse kontrollist ja/või varasematest resistentsuse andmetest (vt lõik 5.1).

Kahe 96 nädala jooksul täiskasvanutel läbi viidud III faasi kliinilise uuringu (C209 [ECHO] ja C215 [THRIVE]) efektiivsuse koondanalüüsist nähtus, et emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi + rilpiviriinravi saanud patsientidel, kelle viiruskoormus oli uuringu alguses > 100 000 HIV-1 RNA koopiat/ml, oli suurem viroloogilise ravivastuse puudumise oht (17,6% rilpiviriiniga *versus* 7,6% efavirensiga) võrreldes patsientidega, kelle viiruskoormus oli uuringu alguses ≤ 100 000 HIV-1 RNA koopiat/ml (5,9% rilpiviriiniga *versus* 2,4% efavirensiga). Viroloogilise ravivastuse puudumise määr 48. ja 96. nädalal oli patsientidel, kes said emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi + rilpiviriinravi, vastavalt 9,5% ja 11,5% ning emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi + efavirensiravi rühmas vastavalt 4,2% ja 5,1%. Viroloogilise ravivastuse puudumise määra suurenemise erinevus 48. nädala analüüsist kuni 96. nädala analüüsini ei olnud rilpiviriini ja efavirensi rühmade vahel statistiliselt märkimisväärne. Viroloogilise ravivastuseta patsientidel, kelle viiruskoormus oli uuringu alguses > 100 000 HIV-1 RNA koopiat/ml, esines sagedamini ravist tingitud resistentsust NNRTI-de klassi kuuluvate ainete suhtes. Võrrelduna efavirensile viroloogilise ravivastuseta patsientidega tekkis lamivudiini/emtritsitabiini resistentsus sagedamini neil patsientidel, kellel puudus viroloogiline ravivastus rilpiviriinile (vt lõik 5.1).

Noorukitega (12- kuni alla 18-aastased) läbi viidud uuringu C213 tulemused olid üldjoontes nende uuringute andmetega kooskõlas (täpsemalt vt lõik 5.1).

Ravi rilpiviriiniga peaks määrama ainult noorukitele, kelle puhul saab eeldada retroviirusvastase raviplaani korralikku järgimist, kuna suboptimaalne raviplaani järgimine võib viia resistentsuse tekke ja edasiste ravivõimaluste välistamiseni.

Kardiovaskulaarne toime

Supraterapeutilistes annustes (75 mg üks kord ööpäevas ja 300 mg üks kord ööpäevas) manustatuna on rilpiviriini seostatud elektrokardiogrammi (EKG) QTc-intervalli pikenemisega (vt lõigud 4.5 ja 4.9). Rilpiviriini manustamine soovitatavas annuses, 25 mg üks kord ööpäevas, ei oma kliiniliselt olulist toimet QTc-intervallile. Ettevaatlik tuleb olla Odefsey samaaegsel manustamisel koos ravimitega, millel on teadaolev *torsade de pointes*-tüüpi ventrikulaarse tahhükardia esilekutsumise oht.

Samaaegse B- või C-viirushepatiidiga nakatunud HIV patsiendid

Retroviirusvastast ravi saanud kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksakõrvaltoimete tekkeks.

Odefsey ohutus ja efektiivsus samaaegse HIV-1 või C-hepatiidi (HCV) nakkusega patsientidel ei ole tõestatud.

Tenofoviiralafenamiid on B-hepatiidi viiruse (HBV) vastase toimega. Odefsey'ga ravi katkestamine võib samaaegse HIV- ja HBV-nakkusega patsientidel olla seotud hepatiidi raske ägenemisega. Samaaegse HIV- ja HBV-nakkusega patsientidel tuleb Odefsey'ga ravi katkestamisel hoolikalt jälgida nii kliinilisi kui ka laboratoorseid näitajaid vähemalt mõned kuud pärast ravi katkestamist.

Maksahaigused

Odefsey ohutust ja efektiivsust maksafunktsiooni olulise kahjustusega patsientidel ei ole tõestatud.

Olemasoleva maksakahjustusega, kaasa arvatud aktiivse kroonilise hepatiidiga patsientidel esineb kombineeritud retroviirusvastase ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni kahjustusi ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel esineb maksahaiguse ägenemise nähte, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast kokkupuudet *in utero*

Nukleosiidi/nukleotiidi analoogid võivad erineval määral mõjutada mitokondrite funktsioneerimist, kuid kõige tugevamat mõju avaldavad stavudiin, didanosiin ja zidovudiin. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt on need seotud olnud zidovudiini sisaldavate raviskeemidega. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need muutused on enamasti mööduvad. Harva on kirjeldatud ka hilise tekkega närvisüsteemi häireid (hüpertoonia, krambihood, käitumishäired). Ei ole teada, kas sellised närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Seda teavet tuleb arvesse võtta tundmatu etioloogiaga raskete kliiniliste leidude, eriti neuroloogiliste leidude puhul lastel, kes on *in utero* kokku puutunud nukleosiidi/nukleotiidi analoogidega. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavate näidete hulka kuuluvad tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajaduse korral alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni tingimustes on teatatud ka autoimmuunsetest häiretest (nagu Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit), nende avaldumisaeg aga varieerub ning need sündmused võivad ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist.

Oportunistlikud infektsioonid

Odefsey'd saavatel patsientidel võivad jätkuvalt areneda oportunistlikud infektsioonid ja teised HIV-infektsiooniga seotud tüsistused ning seetõttu peavad nad jääma HIV-ga seotud haigusi põdevate patsientide ravimise alal kogenud arstide kliinilise järelevalve alla.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesevalu, -jäikus või liikumisraskused.

Nefrotoksilisus

Turuletulekujärgselt on tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimite kasutamisel teatud neerukahjustuse, sealhulgas ägeda neerupuudulikkuse ja neerude proksimaalse tubulopaatia juhtudest. Tenofoviiralafenamiidi manustamise tõttu ei saa välistada potentsiaalset nefrotoksilisuse riski, mis on tingitud tenofoviiri pikaajalistest madalatest kontsentratsioonidest (vt lõik 5.3).

Enne Odefsey'ga ravi alustamist või ravi alustades on soovitatav hinnata kõikidel patsientidel neerufunktsiooni ning ka ravi jooksul seda kõikidel patsientidel jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele. Patsientidel, kellel neerufunktsioon oluliselt väheneb või ilmnevad proksimaalse renaalse tubulopaatia sümptomid, tuleb kaaluda Odefsey'ga ravi katkestamist.

Kroonilist hemodialüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid

Lõppstaadiumis neeruhaigusega ja kroonilist hemodialüüsi saavatel patsientidel (hinnanguline CrCl < 15 ml/min) tuleb Odefsey kasutamist üldjuhul vältida, kuid seda võib ettevaatlikult kasutada, kui sellest saadav potentsiaalne kasu ületab potentsiaalseid riske (vt lõik 4.2). Uuringus, milles kasutati kroonilist hemodialüüsi saavate lõppstaadiumis neeruhaigusega (hinnanguline CrCl < 15 ml/min) HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi kombinatsioonis elvitegraviiri + kobitsistaadi fikseeritud annustega kombineeritud tabletina (E/C/F/TAF), püsis efektiivsus 48 nädala jooksul, kuid emtritsitabiini kontsentratsioon oli oluliselt kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Kuigi uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud, ei ole emtritsitabiini kontsentratsiooni tõusu tähendused teada (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Rasedus

Rilpiviriini võtmisel 25 mg üks kord ööpäevas raseduse ajal täheldati rilpiviriini kontsentratsioonide vähenemist. III faasi uuringutes (C209 ja C215) seostati rilpiviriini vähenenud kontsentratsiooni, nagu seda täheldati raseduse ajal, viroloogilise ravivastuse puudumise ohu suurenemisega, seetõttu tuleb viiruskoormust hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.6, 5.1 ja 5.2). Alternatiivina võib kaaluda üleminekut teisele retroviirusvastasele raviskeemile.

Koosmanustamine teiste ravimitega

Teatud ravimeid ei tohi Odefsey'ga koos manustada (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Odefsey'd ei tohi koosmanustada teiste retroviirusvastaste ravimitega (vt lõik 4.5).

Odefsey'd ei tohi koosmanustada teiste ravimitega, mis sisaldavad tenofoviiralafenamiidi, lamivudiini, tenofoviirdisoproksiili või adefoviirdipivoksiili (vt lõik 4.5).

Abiained

Odefsey sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Odefsey on näidustatud kui terviklik HIV-1-infektsiooni ravim ja seda ei tohi manustada koos teiste retroviirusvastaste ravimitega. Seetõttu teavet koostoimete kohta teiste retroviirusvastaste ravimitega ei esitata. Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Emtritsitabiin

In vitro ja kliinilistes farmakokineetilistes ravimite koostoimete uuringutes on ilmnunud, et CYP-vahendatud koostoimete tõenäosus emtritsitabiini ja teiste ravimite vahel on väike. Emtritsitabiini koosmanustamine ravimitega, mis erituvad aktiivse tubulaarse sekretsiooni teel, võib suurendada emtritsitabiini ja/või koosmanustatud ravimi kontsentratsiooni. Neerufunktsiooni aeglustavad ravimid võivad suurendada emtritsitabiini kontsentratsiooni.

Rilpiviriin

Rilpiviriin metaboliseerub peamiselt CYP3A vahendusel. Seetõttu võivad CYP3A-d indutseerivad või inhibeerivad ravimid mõjutada rilpiviriini kliirensit (vt lõik 5.2). Rilpiviriin inhibeerib P-glükoproteiini (P-gp) *in vitro* (50% inhibeeriv kontsentratsioon [IC₅₀] on 9,2 µM). Kliinilises uuringus ei mõjutanud rilpiviriin oluliselt digoksiini farmakokineetikat. Kliinilises koostoimete uuringus tenofoviiralafenamiidiga, mis on soole P-gp inhibitsioonile tundlikum, ei mõjutanud koosmanustamine rilpiviriiniga tenofoviiralafenamiidi ekspositsiooni, mis näitab samuti, et rilpiviriin ei ole *in vivo* P-gp inhibiitor.

Rilpiviriin on *in vitro* transporteri MATE-2K inhibiitor, mille IC₅₀ on < 2,7 nM. Selle leiu kliiniline tähendus on hetkel teadmata.

Tenofoviiralafenamiid

Tenofoviiralafenamiidi transporterid on P-gp ja rinnavähi resistentne valk (BCRP). Ravimid, mis mõjutavad P-gp ja BCRP aktiivsust, võivad põhjustada muutusi tenofoviiralafenamiidi imendumises (vt tabel 1). Eeldatakse, et P-gp aktiivsust indutseerivad ravimid (nt, rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, fenobarbitaal) vähendavad tenofoviiralafenamiidi imendumist, mille tagajärjel väheneb tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioon, mis võib kaasa tuua Odefsey ravitoime kadumise ja resistentsuse väljakujunemise. Eeldatakse, et Odefsey koosmanustamine teiste ravimitega, mis inhibeerivad P-gp ja BCRP aktiivsust (nt, ketokonasool, flukonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, tsüklosporiin) suurendab tenofoviiralafenamiidi imendumist ja plasmakontsentratsiooni. *In vitro* uuringu andmete põhjal ei suurenda tenofoviiralafenamiidi ja ksantiinoksüdaasi inhibiitorite (nt febüksostaat) koosmanustamine *in vivo* tenofoviiri süsteemset plasmakontsentratsiooni.

Tenofoviiralafenamiid ei inhibeeriks ensüüme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6 *in vitro*. Tenofoviiralafenamiid ei ole *in vivo* CYP3A inhibiitor ega indutseerija. Tenofoviiralafenamiid on orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi (OATP) 1B1 ja OATP1B3 substraat *in vitro*. OATP1B1 ja OATP1B3 toime võib mõjutada tenofoviiralafenamiidi jaotumist organismis.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud

Odefsey ja CYP3A-d indutseerivate ravimite koosmanustamisel on täheldatud rilpiviriini plasmakontsentratsiooni vähenemist, mis võib põhjustada Odefsey ravitoime kadumist (vt lõik 4.3) ning võimalikku resistentsust rilpiviriinile ja NNRTI klassile.

Odefsey manustamisel koos prootonpumba inhibiitoritega on täheldatud rilpiviriini plasmakontsentratsiooni vähenemist (mao pH suurenemise tõttu), mis võib põhjustada Odefsey ravitoime kadumist (vt lõik 4.3) ning võimalikku rilpiviriini- ja NNRTI-resistentsust.

Ettevaatust nõudev samaaegne kasutamine

CYP ensüümide inhibiitorid

Odefsey manustamisel koos CYP3A ensüümi toimet inhibeerivate ravimitega on täheldatud rilpiviriini plasmakontsentratsiooni suurenemist.

QT-aege pikendavad ravimid

Ettevaatlik tuleb olla Odefsey manustamisel koos ravimitega, mis võivad teadaolevalt esile kutsuda *torsade de pointes*-tüüpi ventrikulaarset tahhükardiat (vt kõik 4.4).

Muud koostoimed

Tenofoviiralafenamiid ei inhibeeri inimese uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaasi (UGT) 1A1 *in vitro*. Ei ole teada, kas emtritsitabiin või tenofoviiralafenamiid inhibeerivad muid UGT ensüüme. Emtritsitabiin ei inhibeerinud määratlemata UGT-substraadi glükuronidatsioonireaktsiooni *in vitro*.

Allolevas tabelis 1 on toodud Odefsey või selle individuaalse(te) koostisosa(de) koostoimed samaaegselt manustatavate ravimitega (tõus on näidatud kui ↑, langus kui ↓, muutusteta kui ↔).

Tabel 1. Odefsey või selle individuaalse(te) koostisosa(de) koostoimed teiste ravimitega

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Odefsey'ga koosmanustamise kohta
<i>INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID</i>		
Seenevastased ained		
Ketokonasool (400 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin ¹	Ketokonasool AUC: ↓ 24% C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↑ 49% C _{min} : ↑ 76% C _{max} : ↑ 30% CYP3A inhibitsioon <u>Eeldatavalt:</u> Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ C _{max} : ↑ P-gp inhibitsioon Koostoimeid tenofoviiralafenamiidiga ei ole uuritud. Eeldatakse, et manustamine koos ketokonasooliga suurendab tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsiooni (P-gp inhibitsioon).	Koosmanustamine ei ole soovitatav.
Flukonasool Itrakonasool Posakonasool Vorikonasool	Koostoimeid ühegi Odefsey toimeainega ei ole uuritud. Eeldatakse, et manustamine koos nende seenevastaste ainetega suurendab nii rilpiviriini (CYP3A inhibitsioon) kui ka tenofoviiralafenamiidi (P-gp inhibitsioon) plasmakontsentratsiooni.	Koosmanustamine ei ole soovitatav.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Odefsey'ga koosmanustamise kohta
Mükobakterite vastased ained		
Rifampitsiin/rilpiviriin	<p>Rifampitsiin: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>25-desatsetüül-rifampitsiin: AUC: ↓ 9% C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Rilpiviriin: AUC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69% CYP3A indutseerimine</p> <p><u>Eeldatavalt:</u> Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↓ C_{max}: ↓ P-gp indutseerimine</p> <p>Koostoimeid tenofoviiralafenamiidiga ei ole uuritud. Koosmanustamine võib tõenäoliselt põhjustada tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsiooni märkimisväärset vähenemist (P-gp indutseerimine).</p>	Koosmanustamine on vastunäidustatud.
Rifapentiin	Koostoimeid ühegi Odefsey toimeainega ei ole uuritud. Koosmanustamine võib tõenäoliselt põhjustada rilpiviriini (CYP3A indutseerimine) ja tenofoviiralafenamiidi (P-gp indutseerimine) plasmakontsentratsiooni märkimisväärset vähenemist.	Koosmanustamine on vastunäidustatud.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Odefsey'ga koosmanustamise kohta
Rifabutiin (300 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin ¹	Rifabutiin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desatsetüül-rifabutiin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Koosmanustamine on vastunäidustatud.
Rifabutiin (300 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin	Rilpiviriin: AUC: ↓ 42% C _{min} : ↓ 48% C _{max} : ↓ 31% CYP3A indutseerimine <u>Eeldatavalt:</u> Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↓ C _{max} : ↓ P-gp indutseerimine Koostoimeid tenofoviiralafenamiidiga ei ole uuritud. Koosmanustamine võib tõenäoliselt põhjustada tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsiooni märkimisväärset vähenemist (P-gp indutseerimine).	
Makroliidantibiootikumid		
Klaritromütsiin Erütromütsiin	Koostoimeid ühegi Odefsey toimeainega ei ole uuritud. Odefsey kombineerimine nende makroliidantibiootikumidega võib põhjustada rilpiviriini (CYP3A inhibitsioon) ja tenofoviiralafenamiidi (P-gp inhibitsioon) plasmakontsentratsioonide suurenemist.	Koosmanustamine ei ole soovitatav.
Viirusevastased ained		
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin	Ledipasviir: AUC: ↑ 2% C _{min} : ↑ 2% C _{max} : ↑ 1% Sofosbuviir: AUC: ↑ 5% C _{max} : ↓ 4% Sofosbuviiri metaboliit GS-331007: AUC: ↑ 8% C _{min} : ↑ 10% C _{max} : ↑ 8% Rilpiviriin: AUC: ↓ 5% C _{min} : ↓ 7% C _{max} : ↓ 3%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Odefsey'ga koosmanustamise kohta
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg üks kord ööpäevas)/tenofoviiralafenamiid	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 3%	
Sofosbuviir/velpatasviir (400 mg/100 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin ²	Sofosbuviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuviiri metaboliit GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg üks kord ööpäevas) ³ /emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviiralafenamiid (200 mg/25 mg/25 mg üks kord ööpäevas)	Sofosbuviir: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Sofosbuviiri metaboliit GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Velpatasviir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voksilapreviir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtritsitabiin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 52% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 32%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Odefsey'ga koosmanustamise kohta
Sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin (25 mg üks kord ööpäevas)	Sofosbuviir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21% Sofosbuviiri metaboliit GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
KRAMBIVASTASED AINED		
Karbamasepiin Okskarbasetpiin Fenobarbitaal Fenütoiin	Koostoimeid ühegi Odefsey toimeainega ei ole uuritud. Koosmanustamine võib põhjustada rilpiviriini (CYP3A indutseerimine) ja tenofoviiralafenamiidi (P-gp indutseerimine) plasmakontsentratsiooni märkimisväärset vähenemist.	Koosmanustamine on vastunäidustatud.
GLÜKOKORTIKOIDID		
Deksametason (süsteemne, v.a ühekordse annuse kasutamisel)	Koostoimeid ühegi Odefsey toimeainega ei ole uuritud. Eeldatakse, et rilpiviriini plasmakontsentratsioon võib annusest olenevalt märkimisväärselt väheneda (CYP3A indutseerimine).	Koosmanustamine on vastunäidustatud.
PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
Omeprasool (20 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin ¹	Omeprasool: AUC: ↓ 14% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 14% Rilpiviriin: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40% Vähenenud imendumine, mao pH suurenemine.	Koosmanustamine on vastunäidustatud.
Lansoprasool Rabeprasool Pantoprasool Esomeprasool Dekslansoprasool	Koostoimeid ühegi Odefsey toimeainega ei ole uuritud. Eeldatakse rilpiviriini plasmakontsentratsiooni märkimisväärset vähenemist (vähenenud imendumine, mao pH suurenemine).	Koosmanustamine on vastunäidustatud.
TAIMSED PREPARAADID		
Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>).	Koostoimeid ühegi Odefsey toimeainega ei ole uuritud. Koosmanustamine võib põhjustada rilpiviriini (CYP3A indutseerimine) ja tenofoviiralafenamiidi (P-gp indutseerimine) plasmakontsentratsiooni märkimisväärset vähenemist.	Koosmanustamine on vastunäidustatud.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Odefsey'ga koosmanustamise kohta
H₂-RETSEPTORI ANTAGONISTID		
Famotidiin (40 mg üksikannus, võetuna 12 tundi enne rilpiviriini manustamist)/rilpiviriin ¹	Rilpiviriin: AUC: ↓ 9% C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Kasutada tohib ainult üks kord ööpäevas manustatavaid H ₂ -retseptori antagonistide. Kasutada tuleb ranget manustamisskeemi – H ₂ -retseptori antagonistide tuleb võtta vähemalt 12 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast Odefsey võtmist.
Famotidiin (40 mg üksikannus, võetuna 2 tundi enne rilpiviriini manustamist)/rilpiviriin ¹	Rilpiviriin: AUC: ↓ 76% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 85% Vähenenud imendumine, mao pH suurenemine.	
Famotidiin (40 mg üksikannus, võetuna 4 tundi pärast rilpiviriini manustamist)/rilpiviriin ¹	Rilpiviriin: AUC: ↑ 13% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 21%	
Tsimetidiin Nisatidiin Ranitidiin	Koostoimeid ühegi Odefsey toimeainega ei ole uuritud. Koosmanustamine võib põhjustada rilpiviriini plasmakontsentratsiooni märkimisväärset vähenemist (vähenenud imendumine, mao pH suurenemine).	
ANTATSIIDID		
Antatsiidid (nt, alumiinium- või magneesiumhüdroksiid, kaltsiumkarbonaat)	Koostoimeid ühegi Odefsey toimeainega ei ole uuritud. Koosmanustamine võib põhjustada rilpiviriini plasmakontsentratsiooni märkimisväärset vähenemist (vähenenud imendumine, mao pH suurenemine).	Antatsiide tuleb manustada ainult vähemalt 2 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast Odefsey võtmist.
SUUKAUSED RASESTUMISVASTASED VAHENDID		
Etüüülöstradiol (0,035 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin	Etüüülöstradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Noretindroon (1 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin	Noretindroon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *põhineb eelnevalt tehtud analüüsidel	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Odefsey'ga koosmanustamise kohta
Norgestimaat (0,180/0,215/0,250 mg üks kord ööpäevas)/etüüülöstradiol (0,025 mg üks kord ööpäevas)/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid (200/25 mg üks kord ööpäevas)	Norelgestromiin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestreel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etüüülöstradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID		
Metadoon (60-100 mg üks kord ööpäevas, isikule kohandatud annuses)/rilpiviriin	R(-) metadoon: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% S(+) metadoon: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 13% Rilpiviriin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *põhineb eelnevalt tehtud analüüsidel	Annuse kohandamine ei ole vajalik. Kliiniline jälgimine on siiski soovitatav, sest mõnel patsiendil tuleb metadooni säilitusraviannust kohandada.
VALUVAIGISTID		
Paratsetamool (500 mg üksikannus)/rilpiviriin ¹	Paratsetamool: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
ANTIARÜTMIKUMID		
Digoksiin/rilpiviriin	Digoksiin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
ANTIKOAGULANDID		
Dabigatraaneteksilaat	Koostoimeid ühegi Odefsey toimeainega ei ole uuritud. Dabigatraani plasmakontsentratsiooni suurenemise ohtu ei saa välistada (soolestiku P-gp inhibeerimine).	Koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Odefsey'ga koosmanustamise kohta
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin	Koostoimeid ühegi Odefsey toimeainega ei ole uuritud. Eeldatakse, et manustamine koos tsüklosporiiniga suurendab nii rilpiviriini (CYP3A inhibeerimine) kui ka tenofoviiralafenamiidi (P-gp inhibeerimine) plasmakontsentratsiooni.	Koosmanustamine ei ole soovitatav.
DIABEEDIRAVIMID		
Metformiin (850 mg üksikannus)/rilpiviriin	Metformiin: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID		
Atorvastatiin (40 mg üks kord ööpäevas)/rilpiviriin ¹	Atorvastatiin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rilpiviriin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
FOSFODIESTERAASI TÜÜP 5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Sildenafil (50 mg üksikannus)/rilpiviriin ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Vardenafiil Tadalafiil	Koostoimeid ühegi Odefsey toimeainega ei ole uuritud. Need ravimid kuuluvad klassi, mille kohta sarnased koostoimed on prognoositavad.	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
UINUTID/RAHUSTID		
Midasolaam (üksikannus 2,5 mg, suukaudselt)/tenofoviiralafenamiid	Midasolaam: AUC: ↑ 12% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 2%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Midasolaam (üksikannus 1 mg, intravenoosselt)/tenofoviiralafenamiid	Midasolaam: AUC: ↑ 8% C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 1%	

N/A = ei ole kohaldatav

- See koostoimete uuring on läbi viidud rilpiviriinvesinikkloriidi soovitatavast annusest suurema annusega, et hinnata maksimaalset toimet koosmanustatud ravimile. Annustamissoovitused kehtivad rilpiviriini soovitatavale annusele 25 mg üks kord ööpäevas.
- Emtritsitabiini/rilpiviriini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi fikseeritud annustes kombineeritud tabletiga läbi viidud uuring.
- Uuring, mis viidi läbi täiendava voksilapreviiriga 100 mg, et saavutada voksilapreviiri ekspositsioonid, mida eeldatakse HCV-infektsiooniga patsientidelt.

Teiste ravimitega läbi viidud uuringud

Odefsey toimeainetega läbi viidud ravimite koostoime uuringute põhjal ei eeldata kliiniliselt olulisi koostoimeid Odefsey kombineerimisel järgmiste ravimitega: buprenorfiin, naloksoon ja norbuprenorfiin.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Odefsey'ga ravi ajal tuleb kasutada ka efektiivset kontratseptsiooni.

Rasedus

Piisavad ja hästikontrollitud uuringud Odefsey või selle koostisosade kohta rasedatel puuduvad.

Tenofoviiralafenamiidi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed) näitab, et rilpiviriin ei põhjusta väärenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule (vt lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2). Raseduse ajal täheldati rilpiviriini kontsentratsioonide vähenemist; seetõttu tuleb viiruskoormust hoolikalt jälgida. Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 ravimit saanud inimese andmed) näitab, et emtritsitabiin ei põhjusta väärenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsed ei näita Odefsey komponentide otsesest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Odefsey'd tuleb raseduse ajal kasutada vaid siis, kui potentsiaalne kasu õigustab potentsiaalset riski lootele.

Imetamine

Emtritsitabiin eritub rinnapiima. Ei ole teada, kas rilpiviriin või tenofoviiralafenamiid erituvad rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et tenofoviir eritub piima. Rilpiviriin eritub rottide piima.

Andmed Odefsey kõigi koostisosade toime kohta vastsündinutele/imikutele on puudulikud.

Võimalike kõrvaltoimete tõttu rinnaga toidetavatele imikutele tuleb naistel soovitada Odefsey saamise ajal last rinnaga mitte toita.

Vältimaks HIV-i ülekandumist lapsele soovitatakse, et HIV-iga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

Fertiilsus

Odefsey toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita emtritsitabiini, rilpiviriinvesinikkloriidi ega tenofoviiralafenamiidi kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Odefsey võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb teavitada sellest, et ravi ajal Odefsey toimeainetega on esinenud väsimust, pearinglust ja unisust (vt lõik 4.8). Seda tuleb arvestada patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime hindamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kliiniliste uuringute andmetel olid varem ravimata patsientidel, kes võtsid emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi kombineeritult elvitegraviiri + kobitsistaadiga, kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks iiveldus (11%), kõhulahtisus (7%) ja peavalu (6%). Kliiniliste uuringute andmetel olid varem ravimata patsientidel, kes võtsid rilpiviriinvesinikkloriidi kombineeritult emtritsitabiini + tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga, kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks iiveldus (9%), pearinglus (8%), ebaharilikud unenäod (8%), peavalu (6%), kõhulahtisus (5%) ja unetus (5%).

Kõrvaltoimete koondtabel

Kõrvaltoimete hindamisel võeti aluseks kogutud ohutusandmed kõigist II ja III faasi uuringutest, kus patsientidele manustati emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi, mida anti koos fikseeritud annustes elvitegraviiri + kobitsistaati sisaldava kombineeritud tabletiga; patsientide koondandmed kontrolliga uuringutest TMC278-C209 ja TMC278-C215, kus neile manustati rilpiviriini 25 mg üks kord ööpäevas kombineeritult teiste retroviirusvastaste ravimitega, ja patsientide kohta, kellele manustati Odefsey'd uuringutes GS-US-366-1216 ja GS-US-366-1160, ning turuletulekujärgne teave.

Tabelis 2 toodud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja kõrgeima esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) või aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Tabel 2. Kõrvaltoimete koondtabel

Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Sage:	leukotsüütide arvu vähenemine ¹ , hemoglobiinisalduse vähenemine ¹ , trombotsüütide arvu vähenemine ¹
Aeg-ajalt:	aneemia ²
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt:	immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom ¹
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga sage:	üldkolesterooli sisalduse suurenemine (paastutingimustes) ¹ , LDL-kolesterooli sisalduse suurenemine (paastutingimustes) ¹
Sage:	söögiisu vähenemine ¹ , triglütseriidide taseme tõus (paastutingimustes) ¹
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Väga sage:	unetus ¹
Sage:	depressioon ¹ , ebaharilikud unenäod ^{1,3} , unehäired ¹ , rusutud meeleolu ¹
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Väga sage:	peavalu ^{1,3} , pearinglus ^{1,3}
Sage:	unetus ¹
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage:	iiveldus ^{1,3} , pankrease amülaasi aktiivsuse suurenemine ¹
Sage:	kõhuvalu ^{1,3} , oksendamise ^{1,3} , lipaasi aktiivsuse suurenemine ¹ , ebamugavustunne kõhus ¹ , suukuivus ¹ , kõhupuhitus ³ , kõhulahtisus ³
Aeg-ajalt:	düspepsia ³
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Väga sage:	transaminaaside aktiivsuse suurenemine (AST ja/või ALT) ¹
Sage:	Bilirubiinisalduse suurenemine ¹
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage:	lööve ^{1,3}
Aeg-ajalt:	rasked nahareaktsioonid süsteemsete sümptomitega ⁴ , angioödeem ^{5,6} , kihelus ³ , urtikaaria ⁶
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt:	artralgia ³

Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage:	kurnatus ^{1,3}

- 1 Rilpiviriini kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed.
- 2 Seda kõrvaltoimet ei täheldatud III faasi uuringutes emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi võtmisel kombineeritult elvitegraviiri + kobitsistaadiga ega Odefsey III faasi uuringutes, kuid see esines kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsetes kogemustes emtritsitabiiniga, kasutatuna koos teiste retroviirusvastaste ravimitega.
- 3 Emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimite kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed.
- 4 Emtritsitabiini/rilpiviriini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi turuletulekujärgsel jälgimisel esinenud kõrvaltoime
- 5 See kõrvaltoime esines emtritsitabiini sisaldavate ravimite turuletulekujärgsel jälgimisel.
- 6 See kõrvaltoime esines tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimite turuletulekujärgsel jälgimisel.

Laboratoorsete näitajate kõrvalekalded

Muutused seerumi kreatiniinisalduses rilpiviriini sisaldavate raviskeemide korral

Varem ravimata patsientidega läbi viidud III faasi uuringute TMC278-C209 ja TMC278-C215 koondandmed näitasid 96-nädalase ravi jooksul rilpiviriiniga samuti seerumi kreatiniinisalduse suurenemist ja hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (eGFR) vähenemist. Kreatiniinisalduse suurenemine ja eGFR vähenemine ilmnesid valdavalt esimesel neljal ravinädalal. 96-nädalase ravi vältel rilpiviriiniga täheldati keskmist muutust 0,1 mg/dl (vahemik: -0,3 mg/dl kuni 0,6 mg/dl) kreatiniinisalduses ja -13,3 ml/min/1,73 m² (vahemik: -63,7 ml/min/1,73 m² kuni 40,1 ml/min/1,73 m²) glomerulaarfiltratsiooni kiiruses. Uuringusse kaasatud kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel suurenes seerumi kreatiniinisaldus sarnaselt normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Need muutused ei peegelda tegelikku glomerulaarfiltratsiooni kiiruse muutumist.

Muutused lipiidide laborinäitajates

Varem ravimata patsientidel läbi viidud uuringutes, kus neile manustati emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi (FTC + TAF) või emtritsitabiini + tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (FTC + TDF), mõlemat koos fikseeritud annustes elvitegraviiri + kobitsistaadi kombineeritud tabletiga, täheldati 144. nädalal mõlemas ravirühmas ravieelsete näitajatega võrreldes järgmiste paastutingimuste lipiidinäitajate tõusu: üldkolesterool, otsene madala tihedusega lipoproteiinide (*low density lipoprotein*, LDL) ja kõrge tihedusega lipoproteiinide (*high-density lipoprotein*, HDL) kolesterool ja triglütseriidid. Nende näitajate mediaanse väärtuse tõus võrreldes ravieelsete näitajatega oli suurem patsientidel, kellele manustati FTC + TAF-i võrrelduna patsientidega, kes said FTC + TDF-i ($p < 0,001$ erinevus ravirühmade vahel paastutingimuste üldkolesterooli, otsese LDL- ja HDL-kolesterooli ja triglütseriidide näitajates). Üldkolesterooli ja HDL-kolesterooli suhte mediaanse väärtuse (Q1; Q3) muutus 144. nädalal võrrelduna ravieelsete näitajatega oli patsientidel, kellele manustati FTC + TAF-i, 0,2 (-0,3; 0,7) ja patsientidel, kes said FTC + TDF-i, 0,1 (-0,4; 0,6); ($p = 0,006$ erinevus ravirühmade vahel).

Üleminek TDF-il põhinevatelt raviskeemidelt Odefsey kasutamisele võib kutsuda esile lipiidide parameetrite kerge tõusu. Uuringus virooloogilise supressiooniga patsientidega, kes viidi üle FTC/RPV/TDF-i kasutamisele Odefsey kasutamisele (uuring GS-US-366-1216), täheldati Odefsey ravirühmas üldkolesterooli, direktse LDL-kolesterooli, HDL-kolesterooli ja triglütseriidide sisalduste tõusu veres tühja kõhuga ravieelsete näitajatega võrreldes; ning üldkolesterooli ja HDL-kolesterooli mediaansete tühja kõhuga väärtuste suhtes kummaski ravirühmas 96. nädalal kliiniliselt olulisi muutusi ei täheldatud. Uuringus virooloogilise supressiooniga patsientidega, kes viidi üle EFV/FTC/TDF-I kasutamisele üle Odefsey kasutamisele (uuring GS-US-366-1160), täheldati Odefsey rühmas üldkolesterooli ja HDL-kolesterooli sisalduse tühja kõhuga väärtuste langust ravieelsete näitajatega võrreldes; üldkolesterooli ja HDL-kolesterooli suhtes, direktse LDL-kolesterooli või triglütseriidide sisalduses tühja kõhuga mediaansete väärtuste põhjal kummaski ravirühmas 96. nädalal kliiniliselt olulisi muutusi ei täheldatud.

Kortisool

Varem ravimata patsientidel läbi viidud III faasi koonduringutes TMC278-C209 ja TMC278-C215 ilmnes 96. nädalal ravieelsete näitajatega võrreldes üldine keskmine muutus kortisoolisisalduses, mis oli -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l rilpiviriini rühmas ja -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l efavirensi rühmas. 96. nädalal oli keskmine muutus ACTH-stimuleeritud kortisoolisisalduses võrreldes ravieelsete

näitajatega rilpiviriini rühmas väiksem ($+18,4 \pm 8,36$ nmol/l) kui efavirensi rühmas ($+54,1 \pm 7,24$ nmol/l). Rilpiviriini rühmas olid nii algse kui ka ACTH-stimuleeritud kortisooli keskmised muutused 96. nädalal normi piires. Need muutused neerupealiste hormoonide ohutusnäitajates ei olnud kliiniliselt olulised. Puudusid kliinilised sümptomid, mis võinuks viidata neerupealiste või sugunäärmete talitluse häiretele täiskasvanutel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On teatatud ka autoimmuunsetest häiretest (nagu Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit), nende avaldumisaeg aga varieerub ning need sündmused võivad ilmned a mitmeid kuid pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusvastast ravi. Kõrvaltoimete esinemissagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Rasked nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud emtritsitabiini/rilpiviriini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga seotud rasketest süsteemsete sümptomitega nahareaktsioonidest, sealhulgas lööbed, millega kaasnevad palavik, villid, konjunktiviit, angioödem, maksafunktsiooni analüüsides kõrgenenud näitajad ja/või eosinofilia.

Lapsed

Emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi ohutust hinnati 48 nädala jooksul avatud kliinilises uuringus (GS-US-292-0106), kus 50 HIV-1-infektsiooniga, varem ravimata last vanuses 12 kuni < 18 aastat said emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi kombinatsioonis fikseeritud annustes elvitegraviiri + kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Selle uuringu andmetel sarnanes noorukite ohutusprofiil täiskasvanute omaga (vt lõik 5.1).

Rilpiviriini ohutushinnang põhineb 48. nädala andmetel ühe ravirühmaga avatud uuringust (TMC278-C213) 36 lapsel vanuses 12 kuni < 18 aastat ja kehakaaluga vähemalt 32 kg. Ükski patsient ei katkestanud ravi rilpiviriiniga kõrvaltoimete tõttu. Ei leitud ühtki uut kõrvaltoimet, mida täiskasvanutel ei oleks esinenud. Enamik kõrvaltoimetest olid 1. või 2. raskusastmega. Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (kõigis raskusastmetes) olid peavalu, depressioon, unisus ja iiveldus. Ei teatatud ühestgi 3. kuni 4. raskusastme ASAT/ALAT laboratoorsete näitajate kõrvalekaldest ega transaminaaside tõusu 3. kuni 4. raskusastme kõrvaltoimest (vt lõik 5.1).

Teised erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Avatud kliinilises uuringus (GS-US-292-0112) hinnati 144 nädala jooksul emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi ohutust 248 HIV-1-infektsiooniga patsiendil, kes olid kas varem ravimata ($n = 6$) või viroloogilise supressiooniga ($n = 242$) ja kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus arvestatuna Cockcrofti-Gaulti meetodil [$eGFR_{CG}$]: 30...69 ml/min), kes said emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi kombinatsioonis fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientide ohutusprofiil sarnanes normaalse neerufunktsiooniga patsientide omaga (vt lõik 5.1).

Emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi ohutust hinnati 48 nädala jooksul üksiku grupi avatud kliinilises uuringus (GS-US-292-1825), milles 55 virooloogiliselt supresseeritud HIV-1'ga nakatunud patsienti, kellel oli lõppstaadiumis neeruhaigus (eGFR_{CG} < 15 ml/min) ja kes olid kroonilisel hemodialüüsil, said emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi kombinatsioonis fikseeritud annusega elvitegraviiri + kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi koos elvitegraviiri + kobitsistaadiga fikseeritud annustega kombineeritud tabletina saanud lõppstaadiumis neeruhaigusega ja kroonilist hemodialüüsi saavatel patsientidel uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 5.2).

Samaaegse HIV- ja HBV-infektsiooniga patsiendid

Avatud kliinilises uuringus (GS-US-292-1249) hinnati koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga manustatud emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi (elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid [E/C/F/TAF]) fikseeritud annustes kombineeritud tableti ohutust 72 HBV-ga nakatunud HIV patsiendil, kes said HIV-ravi, kuni 48. nädalani, mil patsiendid viidi teiselt retroviirusvastaselt ravilt (mis sisaldas 69-l patsiendil 72-st tenofoviirdisoproksiilfumaraati [TDF]) üle E/C/F/TAF-i kasutamisele. Nende piiratud andmete põhjal oli emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi kombinatsioon elvitegraviiri ja kobitsistaadiga fikseeritud annustes kombineeritud tabletina HBV-ga nakatunud HIV patsientidel ohutusprofiililt sarnane ainult HIV-1-infektsiooniga patsientide omaga.

Kaasuva B- või C-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsientidel, kes said rilpiviriini, esines maksaensüümide aktiivsuse suurenemist rohkem kui rilpiviriiniga ravi saavatel patsientidel, kellel kaasuv infektsioon puudus. Kaasuva infektsiooniga patsientide rilpiviriini farmakokineetiline kontsentratsioon oli võrreldav kaasuva infektsioonita patsientide omaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse suhtes (vt lõik 4.8) ja vajaduse korral rakendada üldtoetavat ravi, sh jälgida patsiendi kliinilist seisundit ja elutähtsaid näitajaid ning EKG-d (QT-intervalli).

Odefsey üleannustamise puhul puudub spetsiifiline antidoot. Hemodialüüsi teel on eemaldatav kuni 30% emtritsitabiini annusest. Tenofoviiri saab edukalt eemaldada hemodialüüsiga; väljutuskoeffitsient on ligikaudu 54%. Ei ole teada, kas emtritsitabiini või tenofoviiri saab eemaldada peritoneaaldialüüsi teel. Kuna rilpiviriin seondub ulatuslikult valkudega, ei ole märkimisväärse koguse toimeaine eemaldamine dialüüsi abil tõenäoliselt võimalik. Edasine ravi peab olema kliiniliselt näidustatud või vastavalt riikliku mürgistusteabe keskuse soovitudele, kui need on saadaval.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks; viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks. ATC-kood: J05AR19

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Emtritsitabiin on nukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitor (NRTI) ja 2'-deoksütsütidini analoog. Emtritsitabiin fosforüülitakse tsellulaarsete ensüümide poolt emtritsitabiinrifosfaadiks. Emtritsitabiinrifosfaat inhibeerib konkureerivalt HIV-1 pöördtranskriptaasi, mille tulemuseks on

desoksüribonukleiinhappe (DNA) ahela katkemine. Emtritsitabiinil on toime HIV-1-le, HIV-2-le ja HBV-le.

Rilpiviriin on HIV-1 diarüülpürimidiini NNRTI. Rilpiviriini toimet vahendab HIV-1 pöördtranskriptaasi mittekonkureeriv inhibeerimine. Rilpiviriin ei inhibeeri inimese rakkudes DNA polümeraase α , β ja mitokondriaalse DNA polümeraasi γ .

Tenofoviiralafenamiid on nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor (NtRTI) ja tenofoviiri eelravim (2'-deoksüadenosiinmonofosfaadi analoog). Plasma suurenenud stabiilsuse ja katepsiin A hüdrolyüsi vahendatud rakkudevahelise aktiveerumise tõttu on tenofoviiralafenamiid tenofoviiri kontsentreerimisel perifeerse vere mononukleaarsetesse rakkudesse (PBMC-d) (sh lümfotsüüdid ja muud HIV sihtrakud) ja makrofaagidesse tõhusam kui tenofoviirdisoproksiilfumaraat. Rakusisene tenofoviir fosforüülitakse seejärel aktiivseks metaboliidiks - tenofoviirdifosfaadiks. Tenofoviirdifosfaat inhibeeri HIV pöördtranskriptaasi, mille tulemuseks on DNA ahela katkemine. Tenofoviiril on toime HIV-1, HIV-2 ja HBV vastu.

Viirusevastane toime *in vitro*

Rakukultuuris tehtud kombineeritud viirusvastase toime analüüsid ei avaldanud emtritsitabiin, rilpiviriin ja tenofoviiralafenamiid vastastikku antagonistlikku toimet, vaid ilmnis hoopis nende sünergiline mõju.

Emtritsitabiini viirusvastast toimet HIV-1 laboratoorsetele ja kliinilistele isolaatidele hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinides, MAGI-CCR5 rakuliinis ja PBMC-des. Emtritsitabiini 50% efektiivse kontsentratsiooni (EC_{50}) väärtused olid vahemikus 0,0013-0,64 μM . Emtritsitabiin näitas rakukultuuris viirusvastast toimet HIV-1 alatüüpidele A, B, C, D, E, F ja G (EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,007-0,075 μM) ning toimet HIV-2-le (EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,007-1,5 μM).

Rilpiviriin toimis ägeda infektsiooniga T-rakuliinides metsikut tüüpi HIV-1 laboratoorsete tüvede vastu kontsentratsioonis, mille EC_{50} mediaanne väärtus oli HIV-1/IIIB puhul 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpiviriinil oli viirusvastane toime mitmetele HIV-1 rühma M (alatüübid A, B, C, D, F, G, H) primaarsetele isolaatidele EC_{50} väärtustega vahemikus 0,07-1,01 nM (0,03-0,37 ng/ml) ning rühma O primaarsetele isolaatidele EC_{50} väärtustega vahemikus 2,88-8,45 nM (1,06-3,10 ng/ml) ning rilpiviriin näitas ka *in vitro* piiratud toimet HIV-2-le EC_{50} väärtustega vahemikus 2510 kuni 10 830 nM (920-3970 ng/ml).

Tenofoviiralafenamiidi viirusvastast toimet HIV-1 B-alatüübi laboratoorsete ja kliiniliste isolaatide suhtes hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinides, PBMC-des, primaarsetes monotsüütides/makrofaagides ja CD4+T-lümfotsüütides. Tenofoviiralafenamiidi EC_{50} väärtused olid vahemikus 2,0-14,7 nM. Tenofoviiralafenamiid näitas rakukultuuris viirusvastast toimet kõigile HIV-1 rühmadele (M, N, O), sh alatüübid A, B, C, D, E, F ja G (EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,10-12,0 nM) ning toimet HIV-2-le (EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,91-2,63 nM).

Resistentsus

Arvestades kõiki olemasolevaid *in vitro* andmeid ja saadud andmeid varem ravimata patsientide kohta, võivad Odefsey toimet mõjutada järgmised ravieelsed resistentsusega seotud mutatsioonid HIV-1 pöördtranskriptaasis: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L ning L100I ja K103N kombinatsioon.

Lisaks ülalnimetatutele (st, mutatsioonid K103N või L100I üksikmutatsioonid), ei saa välistada teiste NNRTI mutatsioonide negatiivset mõju, sest seda ei uuritud *in vivo* piisaval arvul patsientidel.

Nagu teiste retroviirusvastaste ravimite puhul, tuleb Odefsey kasutamisel juhendada resistentsuse kontrollist ja/või varasematest resistentsuse andmetest (vt lõik 4.4).

In vitro

Vähenenud tundlikkust emtritsitabiinile seostatakse M184V/I mutatsioonidega HIV-1-pöördranskriptaasis.

Rakukultuuridest valiti rilpiviriini suhtes resistentsed tüved alates erineva päritolu ja alatüüpidega metsikut tüüpi HIV-1-st kuni NNRTI-resistentse HIV-1-ni. Kõige sagedamini täheldatud aminohapete asenduste hulka kuulusid: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C ja M230I.

Tenofoviiralafenamiidile vähenenud tundlikkusega HIV-1 isolaadid ekspresseerivad HIV-1-pöördranskriptaasis K65R mutatsiooni; lisaks sellele on HIV-1-pöördranskriptaasis ajutiselt täheldatud K70E mutatsiooni.

Varem ravimata täiskasvanud patsiendid

Retroviirusvastase raviga varem ravimata patsientidel, kes said elvitegraviiri/kobitsistaati/emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi (E/C/F/TAF), 144. nädalal läbi viidud III faasi uuringute GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 koondanalüüs näitas vähemalt ühte resistentsusega seotud HIV-1 isolaadi mutatsiooni 12 patsiendil 866-st (1,4%) E/C/F/TAF-ravi saanust. Nende 12 HIV-1 isolaadi mutatsioonide hulka kuulusid M184V/I (n = 11) ja K65R/N (n = 2) pöördranskriptaasis ning T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) ja N155H (n = 2) integraasis.

III faasi kliinilistes uuringutes TMC278-C209 ja TMC278-C215 emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati (FTC/TDF) + rilpiviriinvesinikkloriidi saanud patsientidel 96. nädalal tehtud koondanalüüsis esines 43 patsiendilt võetud HIV-1 isolaatides NNRTI (n = 39) või NRTI (n = 41) resistentsusega seotud aminohapete asendus. Kõige sagedasemad NNRTI-resistentsusega seotud mutatsioonid olid: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y ja F227C. V90I ja V189I mutatsioonide olemasolu uuringu alguses ei mõjutanud ravivastust. Rilpiviriini rühmas kujunesid viiskümmend kaks protsenti ravist tingitud resistentsusega HIV-1 isolaatidest samaaegselt välja NNRTI ja NRTI mutatsioonid, enamasti E138K ja M184V. 3 või enama patsiendi isolaadis tekkinud NRTI resistentsusega seotud mutatsioonid olid: K65R, K70E, M184V/I ja K219E.

Kuni 96. nädalani ilmnis rilpiviriini rühma patsientidel, kelle viiruskoormus oli uuringu alguses $\leq 100\ 000$ koopiat/ml, vähem tekkiva resistentsusega seonduvaid asenduse ja/või rilpiviriini fenotüübilise resistentsuse juhte (7/288) kui patsientidel, kelle viiruskoormus oli uuringu alguses $> 100\ 000$ koopiat/ml (30/262).

Viroloogilise supressiooniga patsiendid

Kliinilises uuringus (GS-US-292-0109, n = 959) viroloogilise supressiooniga patsientidest, kes läksid emtritsitabiini + tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldavalt raviskeemilt üle fikseeritud annustes E/C/F/TAF kombineeritud tabletile, tuvastati tekkiv resistentsus (M184M/I) ühel patsiendil.

Kuni 96. nädalani patsientidel, kes viidi üle ravile Odefsey'ga ravilt emtritsitabiini/rilpiviriini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga (FTC/RPV/TDF) või efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga (EFV/FTC/TDF) (uuringud GS-US-366-1216 ja GS-US-366-1160; n = 754), raviga tekkiva resistentsusega seotud mutatsioone ei leitud.

Samaaegse HIV- ja HBV-infektsiooniga patsiendid

Kliinilises uuringus HIV viroloogiliselt supresseeritud patsientidega, kellel oli samaaegne krooniline B-hepatiidi infektsioon ja kellele manustati E/C/F/TAF-i 48 nädala jooksul (GS-US-292-1249, n = 72), vastasid kaks patsienti resistentsusanalüüsi tingimustele. Neil kahel patsiendil ei leitud HIV-1 ega HBV puhul aminohapete asendusi seoses resistentsusega E/C/F/TAF-i ühegi komponendi suhtes.

Ristresistentsus

Emtritsitabiiniresistentsed M184V/I substitutsiooniga viirused on ristresistentsed lamivudiini suhtes, kuid säilib tundlikkus didanosini, stavudiini, tenofoviiri ja zidovudiini suhtes.

HIV-1 67 rekombinantse laboratoorse tüvega paneelis, millel oli NNRTI-resistentsusega seotud pöördtranskriptsiooni positsioonides üks resistentsusega seotud mutatsioon, olid ainsateks resistentsusega seotud üksikmutatsioonideks, mis olid seotud vastuvõtlikkuse kadumisega rilpiviriini suhtes, K101P ja Y181V/I. Ainuüksi K103N asendus ei põhjustanud vastuvõtlikkuse kadumist rilpiviriini suhtes, aga K103N ja L100I kombinatsioon põhjustas 7-kordselt vähenenud vastuvõtlikkust rilpiviriini suhtes. Teises uuringus põhjustas Y188L-i asendus kliiniliste isolaatide korral 9-kordselt ja koht-spetsiifiliste mutantide korral 6-kordselt vähenenud vastuvõtlikkust rilpiviriini suhtes.

Patsientidel, kes said III faasi uuringutes (TMC278-C209 ja TMC278-C215 koondandmed) rilpiviriinivesinikloriidi koos FTC/TDF-iga, esines enamikus ravist tingitud fenotüübilise rilpiviriiniresistentsusega HIV-1 isolaatides ristresistentsus vähemalt ühele teisele NNRTI-le (28/31).

K65R ja samuti K70E substituutsioonide tulemusel väheneb tundlikkus abakaviiri, didanosini, lamivudiini, emtritsitabiini ja tenofoviiri suhtes, kuid säilib tundlikkus zidovudiini suhtes.

Kliinilised andmed

Odefsey kliiniline efektiivsus tehti kindlaks uuringutes emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidiga, mida anti koos fikseeritud annustes elvitegraviiri + kobitsistaadi (E/C/F/TAF) kombineeritud tabletiga, uuringutes rilpiviriiniga, mida anti koos FTC/TDF-ga eraldi toimeainetena või fikseeritud annustes FTC/RPV/TDF kombineeritud tabletina, ja Odefsey uuringutes.

Emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi sisaldavad raviskeemid

Varem ravimata ja viroloogilise supressiooniga HIV-1-infektsiooniga täiskasvanud patsiendid

Uuringutes GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 said patsiendid üks kord ööpäevas E/C/F/TAF'i (n = 866) või elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati (E/C/F/TDF) (n = 867), mõlemat anti FDC-tabletina.

Keskmine vanus oli 36 aastat (vahemikus 18...76), 85% olid meessoost, 57% valgenahalised, 25% mustanahalised ja 10% asiaadid. Keskmine uuringueelne HIV-1 RNA-sisaldus plasmas oli 4,5 log₁₀ koopiat/ml (vahemik 1,3-7,0) ja 23% patsientidest oli uuringueelne viiruskoormus > 100 000 koopiat/ml. Keskmine uuringueelne CD4+ rakkude arv oli 427 rakku/mm³ (vahemik 0...1360) ja 13% oli CD4+ rakkude arv < 200 rakku/mm³.

Võrrelduna E/C/F/TDF-iga demonstreeris E/C/F/TAF uuringutes GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml saavutamisel statistilist paremust 144. nädalal. Erinevus oli 4,2% (95% usaldusvahemik: 0,6% kuni 7,8%). Ravitulemuste koondandmed 48. ja 144. nädalal on toodud tabelis 3.

Uuringu GS-US-292-0109 raames toimunud randomiseeritud avatud uuringus hinnati viroloogiliselt supresseeritud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) HIV-1-infektsiooniga täiskasvanutel (n = 959 üleminek E/C/F/TAF-ile, n = 477 jäid esialgse raviskeemi juurde) EFV/FTC/TDF, FTC/TDF-lt pluss atasanaviirilt (võimendatud kas kobitsistaadi või ritonaviiriga) või E/C/F/TDF-lt E/C/F/TAF FDC tabletile ülemineku efektiivsust ja ohutust. Patsientide keskmine vanus oli 41 aastat (vahemikus 21...77), 89% olid meessoost, 67% olid valgenahalised ja 19% olid mustanahalised. Keskmine uuringueelne CD4+ rakkude arv oli 697 rakku/mm³ (vahemikus 79...1951).

Uuringus GS-US-292-0109 oli üleminek TDF-põhiselt raviskeemilt E/C/F/TAF-ile HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml säilitamisel ülekaalukalt parem kui uuringueelse raviskeemi jätkamine. Ravitulemuste koondandmed 48. nädalal on toodud tabelis 3.

Tabel 3. Uuringute GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 viroloogilised tulemused 48. nädalal ja 144. nädalal^a ja uuringu GS-US-292-0109 viroloogilised tulemused 48. nädalal^a

	Varem ravimata täiskasvanud uuringutes GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 ^b				Viroloogilise supressiooniga täiskasvanud uuringus GS-US-292-0109	
	48. nädal		144. nädal		48. nädal	
	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)	Ravieelne raviskeem (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	92%	90%	84%	80%	97%	93%
Ravirühmade erinevus	2,0% (95% usaldusvahemik: -0,7% kuni 4,7%)		4,2% (95% usaldusvahemik: 0,6% kuni 7,8%)		4,1% (95% usaldusvahemik: 1,6% kuni 6,7%; p < 0,001 ^c)	
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml^d	4%	4%	5%	4%	1%	1%
48. või 144. nädalal viroloogilised andmed puuduvad	4%	6%	11%	16%	2%	6%
Uuringuravimi võtmine katkestatud kõrvaltoimete tõttu või surma tõttu ^e	1%	2%	1%	3%	1%	1%
Uuringuravimi võtmine katkestatud muudel põhjustel ja viimane saadaolev HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^f	2%	4%	9%	11%	1%	4%
Andmete kogumise hetkel andmed puuduvad, kuid uuringuravimi kasutamine jätkub	1%	< 1%	1%	1%	0%	< 1%
HIV-1 RNA < 20 koopiat/ml	84%	84%	81%	76%		
Ravirühmade erinevus	0,4% (95% usaldusvahemik: -3,0% kuni 3,8%)		5,4% (95% usaldusvahemik: 1,5% kuni 9,2%)			
Patsientide osakaal (%), kelle HIV-1 RNA oli eelneva raviskeemi tulemusel < 50 koopiat/ml^d						
EFV/FTC/TDF					96%	90%
FTC/TDF pluss võimendatud atasanaviir					97%	92%
E/C/F/TDF					98%	97%

a 48. nädala andmete kogumise aeg jäi vahemikku 294. kuni 377. päev (kaasaarvatud), 144. nädala andmete kogumise aeg jäi vahemikku 966. kuni 1049. päev (kaasaarvatud).

b Mõlemas uuringus klassifitseeriti patsiendid ravieelse HIV-1 RNA ($\leq 100\,000$ koopiat/ml, $> 100\,000$ koopiat/ml kuni $\leq 400\,000$ koopiat/ml või $> 400\,000$ koopiat/ml), CD4+ rakkude arvu (< 50 rakku/ μ l, 50-199 rakku/ μ l või ≥ 200 rakku/ μ l) ja piirkonna (Ameerika Ühendriikides või väljaspool) alusel.

c P-väärtus paremusanalüüsis, kus võrreldi viroloogilise õnnestumise protsente, pärines eelneva raviskeemi alusel klassifitseeritud CMH (Cochran-Mantel-Haenszeli) analüüsist (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF pluss võimendatud atasanaviir või E/C/F/TDF).

d Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kellel oli 48. nädalal või 144. nädalal ≥ 50 koopiat/ml; patsiendid, kelle varajane katkestamine oli tingitud tõhususe puudumisest või kadumisest; patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine ja kelle viraalne väärtus katkestamise ajal oli ≥ 50 koopiat/ml.

e Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kes katkestasid osalemise kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel, alates 1. päevast kogu andmete kogumise ajal, kui spetsifitseeritud andmete kogumise ajal ei tuvastatud ravi viroloogilisi andmeid.

f Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine, vaid nt nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrollile mitteilmumine jne.

Uuringutes GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 oli viroloogilise ravivastuse määr patsientide alagruppide (vanuse, soo, rassi, ravieelse HIV-1 RNA või ravieelse CD4+ rakkude arvu) lõikes sarnane.

48. nädalal oli E/C/F/TAF-ravi saanud patsientidel keskmine tõus CD4+ rakkude arvus võrreldes ravieelsete näitajatega 230 rakku/mm³ ja E/C/F/TDF-ravi saanud patsientidel 211 rakku/mm³ (p = 0,024) ning 144. nädalal 326 rakku/mm³ E/C/F/TAF-ravi saanud patsientidel ja 305 rakku/mm³ E/C/F/TDF-ravi saanud patsientidel (p = 0,06).

Rilpiviriini sisaldavad raviskeemid

Varem ravimata HIV-1-infektsiooniga täiskasvanud patsiendid

Rilpiviriini efektiivsusnäitajad põhinevad 96 nädala andmete analüüsil, mis koguti kahe randomiseeritud topeltpimedas kontrolliga uuringu raames varem ravimata patsientidega (TMC278-C209 ja TMC278-C215 emtritsitabiini + tenofoviirdisoproksiilfumaraadi alamrühm).

FTC/TDF taustravi saanud 1096 patsiendiga läbi viidud uuringute TMC278-C209 ja TMC278-C215 koondanalüüsis tasakaalustati demograafilised ja algandmed rilpiviriini ning efavirensi (EFV) saavate rühmade vahel. Vanuse mediaanne väärtus oli 36, 78% olid mehed ning 62% valged ja 24% mustanahalised/afroameeriklased. HIV-1 RNA plasmasisalduse mediaanne väärtus oli 5,0 log₁₀ koopiat/ml ja CD4+ rakkude arvu mediaanne väärtus oli 255 rakku/mm³.

Tabelis 4 on esitatud üldine ravivastus ja alamrühma analüüs viroloogilise ravivastuse (< 50 HIV-1 RNA koopiat/ml) kohta nii 48. nädalal kui ka 96. nädalal ja viroloogilise vastuse puudumise kohta algse viiruskoormuse alusel (kahe III faasi kliinilise uuringu, TMC278-C209 ja TMC278-C215, koondandmed patsientide kohta, kes said FTC/TDF taustravi).

Tabel 4. Randomiseeritud raviuuringute TMC278-C209 ja TMC278-C215 viroloogilised tulemused 48. (esialgne) ja 96. nädalal (koondandmed rilpiviriinvesinikklooriidi või efavirensi kombinatsioonis FTC/TDF-ga võtnud patsientide kohta)

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	48. nädal		96. nädal	
Üldine ravivastus (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml (TLOVR^a))^b	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)
Ravieelse viiruskoormuse järgi (koopiat/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)
Puuduv vastus				
Viroloogilise ravivastuse puudumine (kõik patsiendid)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^c	5,1% (28/546) ^d
Ravieelse viiruskoormuse järgi (koopiat/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)
Surm	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Katkestamine kõrvaltoime tõttu	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Katkestamine kõrvaltoimega mitteseotud põhjusel ^e	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

EFV = efavirens; RPV = rilpiviriin

a ITT TLOVR = kavatsus ravida, viroloogilise vastuse kadumise piiraeg.

b Vastusemäära erinevus 48. nädalal on 1% (95% usaldusvahemik -3%-6%), kasutades tavalist ümardamist.

- c 48. nädala esmasanalüüsi ja 96. nädala vahel esines 17 uut viroloogilise ravivastuse puudumise juhtu (6 patsienti algse viiruskoormusega $\leq 100\,000$ koopiat/ml ja 11 patsienti algse viiruskoormusega $< 100\,000$ koopiat/ml). 48. nädala esmasanalüüsis toimus ka ümberklassifitseerimisi, millest kõige tavalisem oli ümberklassifitseerimine viroloogilise ravivastuse puudumise rühmast kõrvaltoimega mitteseotud põhjusel ravi katkestanute rühma.
- d 48. nädala esmasanalüüsi ja 96. nädala vahel esines 10 uut viroloogilise ravivastuse puudumise juhtu (3 patsienti algse viiruskoormusega $\leq 100\,000$ koopiat/ml ja 7 patsienti algse viiruskoormusega $< 100\,000$ koopiat/ml). 48. nädala esmasanalüüsis toimus ka ümberklassifitseerimisi, millest kõige tavalisem oli ümberklassifitseerimine viroloogilise ravivastuse puudumise rühmast kõrvaltoimega mitteseotud põhjusel ravi katkestanute rühma.
- e nt, järelkontrollile mitteilmumine, raviskeemi mittejärgimine, nõusoleku tagasivõtmine.

FTC/TDF + rilpiviriinvesinikkloriid ei jäänud näitaja HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml saavutamisel alla võrdlemiseks kasutatud FTC/TDF + efavirenstile.

Odefsey raviskeem

Viroloogilise supressiooniga HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsiendid

Uuringus GS-US-366-1216 hinnati FTC/RPV/TDF-i kasutamisel Odefsey kasutamisele ülemineku efektiivsust ja ohutust randomiseeritud, topeltblindas uuringus viroloogilise supressiooniga HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel. Patsientide keskmine vanus oli 45 aastat (vahemikus 23...72), 90% olid mehed, 75% olid valgenahalised ja 19% mustanahalised. Keskmine ravieelne CD4+ rakkude arv oli 709 rakku/mm³ (vahemik 104...2527).

Uuringus GS-US-366-1160 hinnati EFV/FTC/TDF-i kasutamisel Odefsey kasutamisele ülemineku efektiivsust ja ohutust randomiseeritud, topeltblindas uuringus viroloogilise supressiooniga HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel. Patsientide keskmine vanus oli 48 aastat (vahemikus 19...76), 87% olid mehed, 67% olid valgenahalised ja 27% mustanahalised. Keskmine ravieelne CD4+ rakkude arv oli 700 rakku/mm³ (vahemikus 140...1862).

Ravi tulemused uuringutes GS-US-366-1216 ja GS-US-366-1160 on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Uuringute GS-US-366-1216 ja GS-US-366-1160 viroloogilised tulemused 48^a. ja 96^b. nädalal

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	48. nädal		96. nädal		48. nädal		96. nädal	
	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 koopiat/ml	94%	94%	89%	88%	90%	92%	85%	85%
Ravi erinevus	-0,3% (95% usaldusvahemik: 4,2% kuni 3,7%)		0,7% (95% usaldusvahemik: -4,3% kuni 5,8%)		-2,0% (95% usaldusvahemik: -5,9% kuni 1,8%)		0% (95% usaldusvahemik: -4,8% kuni 4,8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml^d	1%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Viroloogilisi andmeid 48. või 96. nädala aknas ei olnud	6%	6%	10%	11%	9%	7%	14%	14%
Uuringuravimi võtmise katkestamine kõrvaltoime või surma tõttu ja viimane kättesaadav HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	2%	1%	2%	3%	3%	1%	4%	3%

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	48. nädal		96. nädal		48. nädal		96. nädal	
	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)
Uuringuravimi võtmise katkestamine muudel põhjustel ja viimane kättesaadav HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^e	4%	4%	8%	8%	5%	5%	10%	11%
Andmed aknas puudusid, kuid kasutab uuringuravimit	< 1%	1%	1%	0	1%	1%	< 1%	0

ODE = Odefsey

a 48. nädala aken oli 295. kuni 378. päev (kaasa arvatud).

b 96. nädala aken oli 631. kuni 714. päev (kaasa arvatud).

c Üks patsient, kes enne skriinimist FTC/RPV/TDF-i ei kasutanud, jäeti analüüsist välja.

d Sisaldab patsiente, kellel oli 48. või 96. nädala aknas ≥ 50 koopiat/ml; patsiente, kes katkestasid efektiivsuse puudumise või kadumise tõttu; patsiente, kes katkestasid muudel põhjustel peale efektiivsuse puudumise või kadumise ja kelle viiruste väärts oli katkestamise ajal ≥ 50 koopiat/ml.

e Sisaldab patsiente, kes katkestasid muudel põhjustel peale kõrvaltoime, surma või efektiivsuse puudumise või kadumise; nt võtsid nõusoleku tagasi, kadusid järelkontrollilt vms.

96. nädalal ei olnud Odefsey kasutamisele üleminek halvem HIV-1 RNA < 50 koopia/ml säilitamisel võrreldes patsientidega, kes jätkasid vastavates uuringutes FTC/RPV/TDF-i või EFV/FTC/TDF-i kasutamist.

Uuringus GS-US-366-1216 oli Odefsey kasutamisele üleviidud patsientidel CD4+ rakkude arvu keskmine muutus 96. nädalaks ravieelsega võrreldes 12 rakku/mm³ ja FTC/RPV/TDF-i kasutamisega jätkanud patsientide 16 rakku/mm³. Uuringus GS-US-366-1160 oli CD4+ rakkude arvu keskmine muutus 96. nädalaks ravieelsega võrreldes Odefsey kasutamisele üleviidud patsientidel 12 rakku/mm³ ja EFV/FTC/TDF-i kasutamisega jätkanud patsientidel 6 rakku/mm³.

Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega HIV-1-infektsiooniga täiskasvanud patsiendid
Avatud kliinilises uuringus GS-US-292-0112 hinnati fikseeritud annustes E/C/F/TAF kombineeritud tableti efektiivsust ja ohutust 242 HIV-1-infektsiooniga, viroloogilise supressiooniga patsiendil, kel esines kerge kuni mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus (eGFR_{CG}: 30...69 ml/min).

Keskmine vanus oli 58 aastat (vahemikus 24...82), kusjuures 63 patsienti (26%) olid ≥ 65 -aastased. Seitsekümmend üheksa protsenti olid meessoost, 63% valgenahalised, 18% mustanahalised ja 14% asiaadid. Kolmkümmend viis protsenti patsientidest järgisid tenofoviirdisoproksiilfumaraati mittesisaldavat raviskeemi. Uuringu alguses oli eGFR_{CG} mediaanne väärtus 56 ml/min ja 33% patsientidest oli eGFR_{CG} vahemikus 30 kuni 49 ml/min. Keskmine uuringueelne CD4+ rakkude arv oli 664 rakku/mm³ (vahemikus 126...1813).

144. nädalal püsis 83,1% patsientidest (197/237) pärast üleminekut fikseeritud annustes E/C/F/TAF kombineeritud tabletile HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml.

Uuringus GS-US-292-1825 hinnati E/C/F/TAF efektiivsust ja ohutust üksiku grupi avatud kliinilises uuringus, milles osales 55 HIV-1'ga nakatunud täiskasvanut, kellel oli lõppstaadiumis neeruhaigus (eGFR_{CG} < 15 ml/min) ja kes said kroonilist hemodialüüsi vähemalt 6 kuud, enne kui toimus üleminek E/C/F/TAF FDC tabletile. Patsiente supresseeriti viroloogiliselt (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) vähemalt 6 kuud enne üleminekut.

Keskmine vanus oli 48 aastat (vahemik 23...64). Seitsekümmend kuus protsenti olid mehed, 82% olid mustanahalised ja 18% heledanahalised. Viisteist protsenti patsientidest identifitseeriti hispaanlaste/latiinodena. Keskmine algne CD4 + rakkude arv oli 545 rakku/mm³ (vahemik 205...1473). 48. nädalal säilis 81,8%-l (45/55 patsienti) HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml pärast üleminekut E/C/F/TAF'le. Patsientidel, kellel toimus üleminek, ei esinenud kliiniliselt olulisi muutusi tühja kõhu lipiidide laboratoorses testides.

Samaaegse HIV- ja HBV-infektsiooniga patsiendid

Avatud uuringus GS-US-292-1249 hinnati E/C/F/TAF-i efektiivsust ja ohutust täiskasvanud patsientidel, kellel oli samaaegne HIV-1 ja kroonilise B-hepatiidi infektsioon. 69 patsienti 72-st sai eelnevalt TDF-i sisaldavat retroviirusvastast ravi. Ravi alustamisel E/C/F/TAF-iga oli 72-l patsiendil olnud HIV supresseeritud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) vähemalt 6 kuu jooksul koos HBV DNA supressiooniga või ilma ja kompenseeritud maksafunktsioon. Keskmine vanus oli 50 aastat (vahemikus 28...67), 92% patsientidest olid meessoost, 69% valgenahalised, 18% mustanahalised ja 10% asiaadid. Keskmine uuringueelne CD4+ rakkude arv oli 636 rakku/mm³ (vahemikus 263...1498). 86%-l patsientidest (62/72) oli HBV supresseeritud (HBV DNA < 29 RÜ/ml) ja 42% (30/72) olid uuringueelselt HBeAg-positiivsed.

Uuringueelselt HBeAg-positiivsetest patsientidest saavutas 1/30-st (3,3%) 48. nädalaks serokonversiooni anti-HBe-le. Uuringueelselt HBsAg-positiivsetest patsientidest saavutasid 3/70-st (4,3%) 48. nädalaks serokonversiooni anti-HBs-ile.

48. nädalal püsis 92%-l patsientidest (66/72) HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml pärast üleminekut ravile E/C/F/TAF-iga. CD4+ rakkude arvu keskmine muutus ravielsega võrreldes 48. nädalaks oli -2 rakku/mm³. 92%-l patsientidest (66/72 patsienti) oli HBV DNA < 29 RÜ/ml, kasutades 48. nädalal analüüsi põhimõttel puudumine = ebaõnnestumine. 62-st patsiendist, kellel oli olnud HBV uuringueelselt supresseeritud, püsis 59-l supressioon ja kolme patsiendi andmed puudusid. 10-st patsiendist, kellel ei olnud uuringueelselt olnud HBV supresseeritud (HBV DNA ≥ 29 RÜ/ml), tekkis 7-l supressioon, kahel jäi haigus tuvastatuks ja ühe andmed puudusid. Alaniini aminotransferaasi (ALAT) normaliseerumine saavutati 40%-l (4/10) uuringus osalejatest, kellel ALAT oli ravieelselt normi ülempiirist kõrgem.

Kliinilised andmed E/C/F/TAF-i kasutamise kohta samaaegse HIV/HBV-infektsiooniga patsientidel, keda ei ole varem ravitud, on piiratud.

Muutused luu mineraalse tiheduse näitajates

Uuringutes varem ravimata täiskasvanud patsientidega seostati E/C/F/TAF-i luu mineraalse tiheduse (LMT), mõõdetud puusast (keskmine muutus: -0,8% versus -3,4%, p < 0,001) ja lülisamba lumbaalosast (keskmine muutus: -0,9% versus -3,0%, p < 0,001), kahe footoniga röntgenabsorptsiomeetriaga (DXA-analüüs) väiksema vähenemisega pärast 144-nädalast ravi, võrreldes E/C/F/TDF-iga.

Võrrelduna tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldava raviskeemiga, täheldati 48 nädalat pärast E/C/F/TAF-ile üleminekut väikest paranemist LMT näitajates.

Odefsey uuringutes viroloogilise supressiooniga täiskasvanud patsientidega täheldati 96. nädala möödumisel üleminekust Odefsey kasutamisele luu mineraalse tiheduse suurenemist võrreldes minimaalsete muutustega ravi jätkamisel FTC/RPV/TDF-i või EFV/FTC/TDF-iga puusapiirkonnas (Odefsey puhul keskmine muutus 1,6% versus -0,6% FTC/RPV/TDF-i puhul, p < 0,001; Odefsey puhul 1,8% versus -0,6% EFV/FTC/TDF-i puhul, p < 0,001) ja lülisamba piirkonnas (keskmine muutus Odefsey puhul 2,0% versus -0,3% FTC/RPV/TDF-i puhul, p < 0,001; Odefsey puhul 1,7% versus 0,1% EFV/FTC/TDF-i puhul, p < 0,001).

Muutused neerufunktsiooni näitajates

Uuringutes varem ravimata patsientidega seostati E/C/F/TAF-i väiksema toimega neerufunktsiooni ohutusnäitajatele (pärast 144 ravinädalat mõõdetud eGFR_{CG} ja uriini valgusisalduse ja ning kreatiniini suhe [urine protein to creatinine ratio, UPCR] ja pärast 96 ravinädalat mõõdetud uriini

albumiinisalduse ja kreatiini suhe [*urine albumin to creatinine ratio*, UACR]) võrreldes E/C/F/TDF-iga. 144 ravinädala jooksul ei katkestanud ükski uuringus osaleja E/C/F/TAF-ravi ravist tingitud neerufunktsiooni kõrvalnähu tõttu võrreldes 12 uuringus osalejaga, kes katkestasid E/C/F/TDF-ravi ($p < 0,001$). Uuringutes virooloogilise supressiooniga täiskasvanud patsientidega oli minimaalsete muutustega või vähenes albuminuuria (UACR) 96. ravinädalaks Odefsey'ga ravitavatel patsientidel võrreldes suurenemisega patsientidel, kes kasutasid FTC/RPV/TDF-i või EFV/FTC/TDF-i. Vt ka lõik 4.4.

Lapsed

Emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi sisaldav raviskeem

Avatud uuringus GS-US-292-0106 hinnati fikseeritud annustes E/C/F/TAF kombineeritud tableti efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat 50 HIV-1-infektsiooniga varem ravimata noorukil. Patsientide keskmine vanus oli 15 aastat (vahemikus 12...17), 56% olid naissoost, 12% asiaadid ja 88% mustanahalised. Uuringueelne HIV-1 RNA plasmasisalduse mediaan oli 4,7 log₁₀ koopiat/ml, CD4+ rakkude arvu mediaanne väärtus oli 456 rakku/mm³ (vahemikus 95...1110) ja CD4+% mediaanne väärtus oli 23% (vahemikus 7...45%). Kokku 22% patsientidest oli uuringueelne HIV-1 RNA plasmast > 100 000 koopiat/ml.

48. nädalaks saavutas 92% (46/50) HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml, sarnaselt varem ravimata HIV-1-infektsiooniga täiskasvanud patsientidel läbiviidud uuringutes saadud ravivastustega. 48 nädala jooksul virooloogilise resistentsuse tekkimist E/C/F/TAF-ile ei tuvastatud.

Rilpiviriini sisaldav raviskeem

Ühe uuringurühmaga avatud II faasi uuringus TMC278-C213, kus uuriti retroviirusvastast varem ravimata HIV-1-infektsiooniga lapsi vanuses 12 kuni < 18 ja kaaluga vähemalt 32 kg, hinnati 25 mg üks kord ööpäevas manustatava rilpiviriini farmakokineetikat, ohutust, talutavust ja efektiivsust kombinatsioonis uurija valitud kahte NRTI-d sisaldava taustraviga. Ravi kestuse mediaanne väärtus oli 63,5 nädalat.

Kolmekümne kuue patsiendi vanuste mediaanne väärtus oli 14,5 aastat ning 55,6% olid naissoost, 88,9% mustanahalised ja 11,1% asiaadid. HIV-1 RNA plasmasisalduse mediaanväärtus uuringu alguses oli 4,8 log₁₀ koopiat/ml ja CD4+ rakkude arvu mediaanne väärtus uuringu alguses oli 414 rakku/mm³. Patsientide osakaal, kelle HIV-1 RNA oli 48. nädalal (TLOVR) < 50 koopiat/ml, oli 72,2% (26/36). Kõige sagedamini koos rilpiviriiniga kasutatud NRTI-de kombinatsioon oli FTC/TDF (24 patsienti [66,7%]).

Vastusega patsientide osakaal oli kõrgem nende hulgas, kelle viiruskoormus oli uuringu alguses ≤ 100 000 koopiat/ml (78,6%, 22/28) võrrelduna nendega, kelle viiruskoormus oli uuringu alguses > 100 000 koopiat/ml (50,0%, 4/8). Virooloogilise ravivastuse puudumise osakaal oli 22,2% (8/36).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Odefsey'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alamrühma kohta inimese HIV-1-infektsiooni ravi korral (teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Rasedus

Rilpiviriini (Odefsey ühe komponendi) kasutamist kombinatsioonis taustraviskeemiga hinnati uuringus TMC114HIV3015 19 rasedal raseduse 2. ja 3. trimestril ja pärast sünnitust. Farmakokineetiliste andmete kohaselt vähenes retroviirusvastasesse raviskeemi kuuluva rilpiviriini kogukontsentratsioon (AUC) raseduse ajal ligikaudu 30% võrreldes sünnitusjärgse ajaga (6...12 nädalat). Virooloogiline ravivastus püsis üldjuhul kogu uuringu vältel: uuringu lõpuni osalenud 12 patsiendist 10-l saavutati uuringu lõpuks supressioon; ülejäänud 2 patsiendil täheldati viiruskoormuse suurenemist ainult pärast sünnitust, vähemalt 1 patsiendil suboptimaalse ravijärgimuse kahtluse tõttu. Uuringu lõpuni osalenud emade puhul, kelle HIV-staatus oli teada, ühelgi 10 imikust emalt lapsele edasikandumist ei täheldatud. Rilpiviriini taluti raseduse ajal ja pärast sünnitust hästi.

Võrreldes rilpiviriini teadaoleva ohutusprofiiliga HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel uusi ohutuslaseid leide ei esinenud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tervetele katsealustele (n = 82) pärast sööki ühe Odefsey 200/25/25 mg õhukese polümeerikattega tableti manustamise järgsed emtritsitabiin ja tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioonid olid bioekvivalentsed fikseeritud annustes elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi (150/150/200/10 mg) kombineeritud tableti ühekordse manustamise järgsetega. Tervetele katsealustele (n = 95) pärast sööki Odefsey 200/25/25 mg manustamise järgsed rilpiviriini plasmakontsentratsioonid olid bioekvivalentsed 25 mg rilpiviriini (vesinikkloriidina) õhukese polümeerikattega tableti ühekordse manustamise järgsetega.

Pärast suukaudset manustamist imendub emtritsitabiin kiiresti ja ulatuslikult, maksimaalseid plasmakontsentratsioone täheldati 1 kuni 2 tundi pärast manustamist. Pärast emtritsitabiini mitme annuse suukaudset manustamist 20 HIV-1-infektsiooniga patsiendile oli (keskmine ± standardhälve) kontsentratsiooni(aja) kõvera alune pindala (AUC) 24-tunnise manustamisintervalli jooksul $10,0 \pm 3,1 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$. 24 tundi pärast manustamist võrdus keskmine minimaalne tasakaalukontsentratsioon vereplasmas HIV-1-vastase aktiivsuse keskmise IC₉₀ väärtusega *in vitro* või oli sellest suurem. Kõvakapslis 200 mg emtritsitabiini absoluutne biosaadavus oli hinnanguliselt 93%. Emtritsitabiini manustamine koos toiduga ei mõjutanud emtritsitabiini süsteemset ekspositsiooni.

Suukaudsel manustamisel saavutab rilpiviriin maksimaalse plasmakontsentratsiooni tavaliselt 4 kuni 5 tunni jooksul. Rilpiviriini absoluutne biosaadavus ei ole teada. Võrreldes tühja kõhuga manustamisele, suurenes tervetele katsealustele pärast sööki Odefsey manustamisel rilpiviriini plasmakontsentratsioon (AUC) 13...72% võrra.

Pärast suukaudset manustamist imendub tenofoviir kiiresti, maksimaalseid plasmakontsentratsioone täheldati 15...45 minutit pärast manustamist. Võrreldes tühja kõhuga manustamisele, suurenes tervetele katsealustele pärast sööki Odefsey manustamisel tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioon (AUC) 45...53% võrra.

Odefsey'd soovitatakse võtta koos toiduga.

Jaotumine

In vitro oli emtritsitabiini seondumine inimese plasmavalkudega < 4% ja ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 0,02...200 µg/ml.

In vitro oli rilpiviriini seondumine inimese plasmavalkudega, eelkõige albumiiniga, ligikaudu 99,7%.

In vitro on tenofoviiri seondumine inimese plasmavalkudega < 0,7% ja ei sõltu kontsentratsioonist vahemikus 0,01...25 µg/ml. Kliiniliste uuringute käigus kogutud proovides oli tenofoviiralafenamiidi *ex vivo* seondumine inimese plasmavalkudega ligikaudu 80%.

Biotransformatsioon

Emtritsitabiini biotransformatsioon hõlmab tiolrühma oksüdatsiooni, mille käigus moodustuvad 3'-sulfoksiid-diastereomeerid (ligikaudu 9% annusest), ja konjugatsiooni glükuroonhappega, mille käigus moodustub 2'-O-glükuronid (ligikaudu 4% annusest). Emtritsitabiin ei inhibeerinud *in vitro* ravimite metabolismi, mida vahendab mõni ravimite biotransformatsiooniga seotud CYP tähtsamatest isoensüümidest. Samuti ei inhibeerinud emtritsitabiin glükuronisatsiooni eest vastutavat ensüümi uridiin-5'-difosfoglükuronosüültransferaasi (UGT).

In vitro katsed näitavad, et rilpiviriinvesinikkloriid allub eelkõige CYP3A süsteemi vahendatud oksüdatiivsele metabolismile.

Inimestel on tenofoviiralafenamiidi peamine eritumistee metabolism; selle vahendusel eritub > 80% suukaudsest annusest. *In vitro* uuringutes on selgunud, et tenofoviiralafenamiid metaboliseerub PBMC-des (sh lümfotsüüdid ja muud HIV sihtrakud) ja makrofaagides katepsiin A vahendusel ning hepatotsüütides karboksüülesterasaas-1 vahendusel tenofoviiriks (peamine metaboliit). *In vivo* hüdrolyüsitakse tenofoviiralafenamiid rakusiseselt tenofoviiriks (peamine metaboliit), mis fosforüülitakse seejärel aktiivseks metaboliidiks – tenofoviirdifosfaadiks. Inimestel läbi viidud kliinilistes uuringutes oli pärast 10 mg tenofoviiralafenamiidi suukaudset manustamist koos emtritsitabiini, kobitsistaadi ja elvitegraviiriga tenofoviirdifosfaadi kontsentratsioon PBMC-des > 4 korda kõrgem ja tenofoviiri plasmakontsentratsioon > 90% madalam kui 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina) suukaudsel manustamisel koos emtritsitabiini, kobitsistaadi ja elvitegraviiriga.

In vitro ei metaboliseeru tenofoviiralafenamiid CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6 vahendusel. Tenofoviiralafenamiid metaboliseerub minimaalselt CYP3A4 vahendusel. Koosmanustamine mõõduka tugevusega CYP3A proovindutseerija efavirensiga ei mõjutanud oluliselt tenofoviiralafenamiidi kontsentratsiooni. Pärast tenofoviiralafenamiidi manustamist ilmnes vereplasma [¹⁴C]-radioaktiivsuse ajast sõltuv profiil tenofoviiralafenamiidi kui kõige arvukama liigiga esimese mõne tunni jooksul ja kusihaapega kogu ülejäänud ajal.

Eritumine

Emtritsitabiin eritub peamiselt neerude kaudu, kusjuures ligikaudu 86% annusest eritub uriini ja ligikaudu 14% roojaga. Kolmteist protsenti emtritsitabiini annusest esines uriinis kolme metaboliidina. Emtritsitabiini süsteemne kliirens oli keskmiselt 307 ml/min. Pärast suukaudset manustamist on emtritsitabiini eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 10 tundi.

Rilpiviriini eliminatsiooni lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 45 tundi. Pärast [¹⁴C]-rilpiviriini ühekordse suukaudse annuse manustamist võib väljaheites ja uriinist leida vastavalt ligikaudu 85% ja 6,1% radioaktiivsust. Väljaheites leidis muutumatul kujul rilpiviriini keskmiselt 25% manustatud annusest. Uriinis tuvastati muutumatult kujul rilpiviriini ainult väga väikeses koguses (< 1% annusest).

Tenofoviiralafenamiidi eritub neerude kaudu ainult väga väikeses koguses: < 1% annusest väljutatakse uriiniga. Tenofoviiralafenamiid eritub peamiselt pärast metaboliseerumist tenofoviiriks. Tenofoviir eritub renaalselt nii glomerulaarfiltratsiooni kui ka aktiivse tubulaarse sekretsiooni vahendusel.

Farmakokineetika erirühmades

Vanus, sugu ja etniline kuuluvus

Emtritsitabiini, rilpiviriini ega tenofoviiralafenamiidi farmakokineetikas ei ole täheldatud vanusest, soost ega etnilisest kuuluvusest tingitud kliiniliselt olulisi erinevusi.

Lapsed

Rilpiviriini farmakokineetika retroviirusvastase raviga varem ravimata HIV-1-infektsiooniga lastel vanuses 12 kuni < 18, kellele manustati rilpiviriini 25 mg üks kord ööpäevas, oli võrreldav näitajatega varem ravimata HIV-1-infektsiooniga täiskasvanutel, kellele manustati rilpiviriini 25 mg üks kord ööpäevas. Uuring C213 näitas, et sarnaselt täiskasvanutel täheldatule ei avaldanud kehakaal (33 kuni 93 kg) rilpiviriini farmakokineetikale mingit mõju. Rilpiviriini farmakokineetikat < 12-aastastel lastel alles uuritakse.

Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi, manustatuna koos elvitegraviiri + kobitsistaadiga, kontsentratsioonid 24 noorukil vanuses 12 kuni < 18 aastat sarnanesid varem ravimata täiskasvanute kontsentratsioonidega (tabel 6).

Tabel 6. Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi farmakokineetika retroviirusvastast ravi varem mittesaanud noorukitel ja täiskasvanutel

	Noorukid			Täiskasvanud		
	Emtritsitabiin + tenofoviiralafenamiid			Emtritsitabiin + tenofoviiralafenamiid		
	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 = emtritsitabiin; TAF = tenofoviiralafenamiid; TFV = tenofoviir; N/A = ei ole kohaldatav

Andmed on väljendatud keskmistena (%CV).

a n = 24 noorukit (GS-US-292-0106); n = 19 täiskasvanut (GS-US-292-0102).

b n = 23 noorukit (GS-US-292-0106, rühma farmakokineetiline analüüs).

c n = 539 (TAF) või 841 (TFV) täiskasvanut (GS-US-292-0111 ja GS-US-292-0104, rühma farmakokineetiline analüüs).

Neerufunktsiooni kahjustus

Tervete patsientide ja raske neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline CrCl \geq 15 ml/min ja $<$ 30 ml/min) patsientide võrdlusel tenofoviiralafenamiidi 1. faasi uuringus ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi ei tenofoviiralafenamiidi ega tenofoviiri farmakokineetikas. Eraldi ainult emtritsitabiini 1. faasi uuringus oli raske neerukahjustusega (hinnanguline CrCl $<$ 30 ml/min) (33,7 μ g•h/ml) patsientidel keskmine süsteemne emtritsitabiini eksoositsioon suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (11,8 μ g•h/ml). Emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi ohutust raske neerukahjustusega patsientidel (hinnanguline CrCl \geq 15 ml/min ja $<$ 30 ml/min) ei ole tõestatud.

Emtritsitabiini ja tenofoviiri eksoositsioonid 12 lõppstaadiumis neeruhaigusega ja kroonilisel hemodialüüsil patsientidel (hinnanguline CrCl $<$ 15 ml/min), kes said emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi fikseeritud annusega elvitegraviiri + kobitsistaadi kombineeritud tabletiga (E/C/F/TAF) uuringus GS-US-292-1825, olid oluliselt kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Kroonilist hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi tenofoviiralafenamiidi farmakokineetikas võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega.

Emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi koos elvitegraviiri + kobitsistaadiga fikseeritud annustega kombineeritud tabletina saanud lõppstaadiumis neeruhaigusega ja kroonilist hemodialüüsi saavatel patsientidel uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 4.8).

Emtritsitabiini või tenofoviiralafenamiidi kasutamise kohta lõppstaadiumis neeruhaigusega (hinnanguline CrCl $<$ 15 ml/min) patsientidel, kes ei saa kroonilist hemodialüüsi, ei ole farmakokineetilisi andmeid. Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutust nende patsientide puhul ei ole tõestatud.

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole rilpiviriini farmakokineetikat uuritud. Rilpiviriin eritub neerude kaudu ebaolulises koguses. Raske neerukahjustusega või lõppfaasis neeruhaigusega patsientidel võib ravimi plasmakontsentratsioon neerufunktsiooni häirest tuleneva muutunud imendumise, jaotumise ja/või metabolismi tõttu suurened. Kuna rilpiviriin on ulatuslikult seondunud plasmavalkudega, ei ole selle oluline eritumine hemo- või peritoneaaldialüüsi käigus tõenäoline (vt lõik 4.9).

Maksafunktsiooni kahjustus

Emtritsitabiini farmakokineetikat erineva raskusastme maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel ei ole uuritud, kuid kuna emtritsitabiini maksaensüümide poolt oluliselt ei metaboliseerita, on maksafunktsiooni kahjustuse mõju eeldatavalt piiratud.

Rilpiviriinvesinikkloriidi metaboliseeritakse ja eritatakse peamiselt maksa kaudu. Uuringus, kus võrreldi 8 kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A) patsienti 8 sobitatud kontrolliga ning 8 mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klass B) patsienti 8 sobitatud kontrolliga, oli rilpiviriini korduvannustamise korral kerge maksakahjustusega patsientidel plasmakontsentratsioon 47% kõrgem ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel 5% kõrgem. Samas ei saa välistada, et farmakoloogiliselt aktiivse seondumata rilpiviriini plasmakontsentratsioon on mõõduka maksakahjustusega patsientidel

märkimisväärselt suurenenud. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientidel ei ole rilpiviriini uuritud (vt lõik 4.2).

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei täheldatud tenofoviiralafenamiidi ega selle metaboliidi tenofoviiri farmakokineetikas kliiniliselt olulisi muutusi. Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri kontsentratsioonid vereplasmas kokku väiksemad kui normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatel. Valkudega seonduvuse suhtes korrigeerituna on seonduvata (vaba) tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioonid raske maksakahjustuse ja normaalse maksafunktsiooni korral sarnased.

Samaaegne B- või C-hepatiidi viirusinfektsioon

Kaasuva B- või C-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsientidel ei ole emtritsitabiini, rilpiviriini ega tenofoviiralafenamiidi farmakokineetikat põhjalikult uuritud.

Rasedus ja sünnitusjärgne periood

Pärast rilpiviriini võtmist 25 mg üks kord ööpäevas retroviirusvastase raviskeemi raames oli rilpiviriini kogukontsentratsioon raseduse ajal väiksem (sarnaselt nii 2. kui 3. trimestril) kui pärast sünnitust. Rilpiviriini seonduvata vaba (s.t aktiivse) fraktsiooni kontsentratsiooni vähenemine raseduse ajal võrreldes sünnitusjärgse ajaga oli vähem märgatav kui rilpiviriini kogukontsentratsiooni vähenemine.

Rilpiviriini 25 mg üks kord ööpäevas raseduse 2. trimestril kasutanud naistel olid keskmised individuaalsed kogu rilpiviriini väärtused C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} vastavalt 21%, 29% ja 35% madalamad kui pärast sünnitust; raseduse 3. trimestril olid C_{max} , AUC_{24h} ja C_{min} väärtused vastavalt 20%, 31% ja 42% madalamad kui pärast sünnitust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Emtritsitabiini farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rilpiviriinvesinikkloriidi farmakoloogilise ohutuse, ravimi dispositsiooni, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Närilistel täheldati maksaensüümi indutseerimisega seostuvat maksatoksilisust. Koertel täheldati kolestaasisarnaseid sümptomeid.

Hiirte ja rottidega läbi viidud kartsinogeensuse uuringutes rilpiviriiniga ilmnes nendele liikidele spetsiifiline tumorigeenne potentsiaal, kuid seda ei peeta inimeste jaoks oluliseks.

Tenofoviiralafenamiidi mittekliinilistes uuringutes rottide ja koertega selgus, et toksilisuse peamised sihtorganid olid luud ja neerud. Luutoksilisust täheldati luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemisena rottidel ja koertel tenofoviiri kontsentratsioonide juures, mis on vähemalt neli korda suuremad kui eeldatavad Odefsey manustamisjärgsed kontsentratsioonid. Koertel ilmnes silmas minimaalne histiotsüütide infiltratsioon tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri kontsentratsioonide juures, mis on vastavalt ligikaudu 4 ja 17 korda suuremad kui eeldatavad Odefsey manustamisjärgsed kontsentratsioonid.

Konventsionaalsetes genotoksilisuse uuringutes ei täheldatud tenofoviiralafenamiidi mutageensust ega klastogeensust.

Kuna rottidel ja hiirtel on tenofoviiri kontsentratsioon pärast tenofoviiralafenamiidi kasutamist madalam kui tenofoviirdisoproksiilfumaraadi kasutamisel, viidi kartsinogeensuse uuringud ja peri-postnataalse toksilisuse uuring läbi ainult tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga. Kartsinogeensuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsioonitoksilisuse uuringud rottide ja küülikutega ei näidanud mingit mõju paaritumisele, viljakusele, tiinusele või loote parameetritele. Siiski vähendas maternaalset toksilisust

põhjustavates annustes tenofoviirdisoproksiilfumaraat peri-postnataalse toksilisuse uuringus järglaste elulemusindeksit ja kaalu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Naatriumkroskarmelloos
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos
Polüsorbaat 20
Povidoon

Õhuke polümeerikate

Makrogool
Polüvinüülalkohol
Talk
Titaandioksiid (E171)
Raudoksiid, must (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on varustatud polüpropüleenist lastekindla keermekorgiga, suletud alumiiniumfooliumist kattega ja sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pudel sisaldab desikanti (silikageel) ja polüesterspiraali.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga ja välispakendid, mis sisaldavad 90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21 juuni 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. jaanuar 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI JA PAKENDI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviiralafenamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini, rilpiviriinvesinikkloriidi, mis vastab 25 mg rilpiviriinile, ja tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi (monohüdraadina), lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. **Hoida pudel tihedalt suletuna.**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1112/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1112/002 90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Odefsey [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. [Ainult välispakendil]

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}
[Ainult välispakendil]

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid emtritsitabiin/rilpiviriin/tenofoviiralafenamiid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Odefsey ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Odefsey võtmist
3. Kuidas Odefsey'd võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Odefsey'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Odefsey ja milleks seda kasutatakse

Odefsey on viirusevastane ravim, mida kasutatakse **inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV)** infektsiooni raviks. See on üks tablett, mis sisaldab kolme toimeaine kombinatsiooni: **emtritsitabiin**, **rilpiviriin** ja **tenofoviiralafenamiid**. Iga nimetatud toimeaine sekkub HIV-1 viiruse paljunemiseks esmavajaliku ensüümi, mida nimetatakse pöördtranskriptaasiks, töösse.

Odefsey vähendab HIV-i kogust teie organismis. See parandab teie immuunsüsteemi ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

Odefsey'd kasutatakse täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12 aastat ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 35 kg.

2. Mida on vaja teada enne Odefsey võtmist

Odefsey'd ei tohi võtta

- **Kui olete emtritsitabiini, rilpiviriini või tenofoviiralafenamiidi** või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- **Kui te võtate hetkel mis tahes järgmist ravimit:**
 - **karbamasepiin, okskarbapetiin, fenobarbitaal ja fenütoiin** (kasutatakse epilepsia raviks ja krampihooegade ennetamiseks);
 - **rifabutiin, rifampitsiin ja rifapentiin** (kasutatakse mõne bakteriaalse infektsiooni, sh tuberkuloosi, raviks);
 - **omeprasool, dekslansoprasool, lansoprasool, rabeprasool, pantoprasool ja esomeprasool** (kasutatakse maohaavandite, kõrvetiste ja happe tagasivoolu ennetamiseks ja raviks);
 - **deksametasoon** (kortikosteroid, mida kasutatakse põletiku raviks ja immuunsüsteemi mahasurumiseks) suukaudsel kasutamisel või süstena (v.a ühekordse annusena);
 - **naistepuna** (*Hypericum perforatum* sisaldavad tooted – taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse puhul).

→ Kui mis tahes ülaltoodust puudutab teid, **ärge võtke Odefsey'd ja teatage sellest otsekohe oma arstile.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Te peate Odefsey võtmise ajal jääma arsti järelevalve alla. See ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks. Odefsey kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida infektsioonid või teised HIV-infektsiooniga seotud haigused.

Enne Odefsey võtmist pidage nõu oma arstiga:

- **Kui teil on maksahaigus või on olnud maksahaigus, kaasa arvatud hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse retroviirusvastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks. Kui teil esineb B-hepatiit, valib teie arst teile parima raviskeemi.
- **Kui teil esineb infektsioosne B-hepatiit,** võivad maksaprobleemid ägeneda pärast Odefsey võtmise lõpetamist. Oluline on mitte lõpetada Odefsey võtmist arstiga nõu pidamata, vt lõik 3 "Ärge lõpetage Odefsey võtmist".
- Kui võtate mis tahes ravimeid, mis võivad põhjustada eluohtlikku ebaregulaarset südamegevust (*torsades de pointes*).
- **Kui teil on olnud neeruhaigus või kui uuringud on näidanud probleeme neerudega.** Teie arst võib määrata ravi alustamisel ja ravi ajal Odefsey'ga vereanalüüse, et jälgida teie neerude tööd.

Kui te võtate Odefsey'd

Kui te hakkate Odefsey'd võtma, olge tähelepanelik:

- **mis tahes põletiku- või nakkusemärkide;**
- **liigesevalu, -jäikuse või luuprobleemide suhtes.**

→ **Kui te märkate mõnda neist sümptomitest, teatage sellest otsekohe oma arstile.** Lisateavet vt lõik 4 "Võimalikud kõrvaltoimed".

Odefsey pikaajalisel kasutamisel võib teil esineda probleeme neerudega (vt „*Hoiatused ja ettevaatusabinõud*“).

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele, kes on 11-aastased või nooremad või kaaluvad vähem kui 35 kg. Odefsey kasutamist 11-aastastel ja noorematel või alla 35 kg kaaluvatel lastel ei ole veel uuritud.

Muud ravimid ja Odefsey

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Odefsey võib tekitada koostoimeid teiste ravimitega. See võib mõjutada Odefsey või teiste ravimite sisaldust teie veres. See võib peatada teie ravimite asjakohase toimimise või muuta mis tahes kõrvaltoimeid tugevamaks. Mõnel juhul võib arstil tekkida vajadus kohandada teie ravimi annust või kontrollida ravimi sisaldust veres.

Ravimid, mida ei tohi kunagi koos Odefsey'ga võtta:

- **karbamasepiin, okskarbamepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin** (kasutatakse epilepsia raviks ja krampihoogude ennetamiseks);

- **rifabutiin, rifampitsiin ja rifapentiin** (kasutatakse mõne bakteriaalse infektsiooni, sh tuberkuloosi, raviks);
- **omeprasool, dekslansoprasool, lansoprasool, rabeprasool, pantoprasool ja esomeprasool** (kasutatakse maohaavandite, kõrvetiste ja happe tagasivoolu ennetamiseks ja raviks);
- **deksametasoon** (kortikosteroid, mida kasutatakse põletiku raviks ja immuunsüsteemi mahasurumiseks) suukaudsel kasutamisel või süstena (v.a ühekordse annusena);
- **naistepuna** (*Hypericum perforatum*) sisaldavad tooted - taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse puhul).

→ Kui te võtate ükskõik millist neist ravimitest, **ärge võtke Odefsey'd ja teatage sellest otsekohe oma arstile.**

Muud tüüpi ravimid

Pidage nõu oma arstiga, kui te võtate järgmisi ravimeid.

- **Mis tahes HIV-vastased ravimid**
- **Mis tahes ravimeid, mis sisaldavad:**
 - tenofoviiralafenamiidi;
 - tenofoviirdisoproksiili;
 - lamivudiini;
 - adefoviirdipivoksiili.
- **Antibiootikumid bakteriaalsete infektsioonide raviks, mis sisaldavad:**
 - klaritromütsiini;
 - erütromütsiini.

Need ravimid võivad suurendada rilpiviriini ja tenofoviiralafenamiidi (Odefsey koostisosad) sisaldust teie veres. Arst määrab teile teise ravimi.
- **Seenevastased ravimeid seeninfektsioonide raviks:**
 - ketokonasool;
 - flukonasool;
 - itrakonasool;
 - posakonasool;
 - vorikonasool.

Need ravimid võivad suurendada rilpiviriini ja tenofoviiralafenamiidi (Odefsey koostisosade) sisaldust teie veres. Arst määrab teile teise ravimi.
- **Maohaavandite, kõrvetiste ja happe tagasivoolu ravimid, nagu:**
 - **antatsiidid** (alumiinium/magneesiumhüdroksiid või kaltsiumkarbonaat);
 - **H₂-antagonistid** (famotidiin, tsimetidiin, nizatidiin või ranitidiin).

Need ravimid võivad vähendada rilpiviriini (Odefsey ühe koostisosa) sisaldust teie veres. Kui te võtate ühte järgnevatest ravimitest, määrab arst teile kas teise ravimi või soovitab, kuidas ja millal te peate seda ravimit võtma.

 - **Kui te võtate antatsiidi**, võtke seda vähemalt 2 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast Odefsey manustamist.
 - **Kui te võtate H₂-antagonisti**, võtke seda vähemalt 12 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast Odefsey manustamist. H₂-antagoniste võib Odefsey ravi ajal võtta ainult üks kord ööpäevas. H₂-antagoniste ei tohi võtta kaks korda ööpäevas. Arutage oma arstiga alternatiivse ravi võimalust (vt *Kuidas Odefsey'd võtta*).
- **Tsüklosporiin**, mis on organismi immuunsüsteemi nõrgestamiseks kasutatav ravim: See ravim võib suurendada rilpiviriini ja tenofoviiralafenamiidi (Odefsey koostisosade) sisaldust teie veres. Arst määrab teile teise ravimi.

- **Metadoon**, opiaadisõltuvuse raviks kasutatav ravim, sest arstil võib tekkida vajadus muuta teie metadooniannust.
- **Dabigatraaneteksilaat**, südamehaiguste raviks kasutatav ravim, sest arstil võib tekkida vajadus jälgida selle ravimi sisaldust teie veres.

→ **Teatage oma arstile, kui te võtate ükskõik millist neist ravimitest.** Ärge lõpetage ravi ilma arstiga nõu pidamata.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- **Kasutage** Odefsey võtmise ajal tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui te olete rase, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te olete raseduse ajal kasutanud Odefsey'd, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks soovitada regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle ema võttis raseduse ajal nukleosiidi pöördtranskriptaasi inhibiitoreid (NRTI-d), kaalus kaitse HIV eest üles kõrvaltoimete riski.

Ärge imetage last Odefsey ravi ajal, sest mõned selles ravimis sisalduvad toimeained erituvad inimese rinnapiima.

HIV-positiivsetel naistel ei soovitata last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu oma arstiga.**

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui te tunnete ennast pärast ravimi võtmist väsinuna, unisena või teil esineb peeringlus.

Odefsey sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

→ Kui mis tahes ülaltoodust puudutab teid, **pidage enne Odefsey võtmist nõu oma arstiga.**

3. Kuidas Odefsey'd võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on:

Täiskasvanud: üks tablett ööpäevas koos toiduga.

12-aastased ja vanemad noorukid, kes kaaluvad vähemalt 35 kg: üks tablett ööpäevas koos toiduga.

Odefsey'd on tähtis võtta koos toiduga, et toimeainet jõuaks kehasse õige kogus. Toitainerikas jook üksinda toitu ei asenda.

Kibeda maitse tõttu on soovitatav tabletti mitte närida, purustada ega poolitada.

Kui te võtate antatsiidi, nagu alumiinium-/magneesiumhüdroksiidi, või kaltsiumkarbonaati, võtke seda vähemalt 2 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast Odefsey manustamist.

Kui te võtate H₂-antagonisti, nagu famotidiini, tsimetidiini, nizatidiini või ranitidiini, võtke seda vähemalt 12 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast Odefsey manustamist. H₂-antagoniste võib Odefsey ravi ajal võtta ainult üks kord ööpäevas. H₂-antagoniste ei tohi võtta kaks korda ööpäevas. Arutage oma arstiga alternatiivse ravi võimalust.

Kui saate dialüüsi, võtke Odefsey ööpäevane annus pärast dialüüsi lõppu.

Kui te võtate Odefsey'd rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Odefsey'd kogemata rohkem, kui on soovitatud annus, võib suureneda ravimiga kaasnedu võivate kõrvaltoimete tekkerisk (vt lõik 4 "Võimalikud kõrvaltoimed").

Pidage kohe nõu oma arstiga või pöörduge nõustamiseks lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Kandke pudelit tablettidega alati kaasas või võtke see kaasa, siis on teil lihtsam selgitada, mida te võtsite.

Kui te unustate Odefsey'd võtta

On tähtis, et te ei jätaks ühtegi Odefsey annust võtmata.

Kui teil jääb annus vahele:

- **Kui te märkate seda kuni 12 tunni jooksul** Odefsey tavapärase võtmise ajast, peate võtma ühe tabletti niipea kui võimalik. Võtke tablett alati koos toiduga. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- **Kui te märkate seda pärast 12 või enama tunni möödumist** Odefsey tavapärase võtmise ajast, ärge võtke vahelejäänud annust. Oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal koos toiduga.

Kui oksendate vähem kui 4 tunni jooksul pärast Odefsey võtmist, võtke veel üks tablett koos toiduga. **Kui te oksendate rohkem kui 4 tunni jooksul pärast Odefsey võtmist**, ei ole vaja enne tavapärasest aega uut tabletti võtta.

Ärge lõpetage Odefsey võtmist

Ärge lõpetage Odefsey võtmist ilma oma arstiga nõu pidamata. Odefsey võtmise lõpetamine võib tõsiselt kahjustada teie ravivastust tulevasele ravile. Kui Odefsey võtmine on mis tahes põhjusel lõpetatud, pidage nõu oma arstiga enne, kui hakkate uuesti Odefsey'd võtma.

Kui teie Odefsey varud hakkavad lõppema, muretsege lisa arsti või apteekri käest. See on väga oluline, sest viiruse levik võib kiirenedu isegi siis, kui ravimi võtmine peatub lühikeseks ajaks. Haiguse edasine ravimine võib muutuda raskemaks.

Kui teil on nii HIV-infektsioon kui ka B-hepatiit, on eriti oluline mitte lõpetada Odefsey ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata. Te võite vajada vereanalüüse mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Mõnel kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsiendil pole ravi lõpetamine soovitatav, kuna see võib põhjustada hepatiidi ägenemist, mis võib olla eluohtlik.

→ **Teatage oma arstile otsekohe** uutest või ebatavalistest sümptomitest, mida märkate pärast ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te seostate B-hepatiidi infektsiooniga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud kõrvaltoimed, millest teavitage kohe oma arsti

- **Mis tahes põletiku- või infektsioonimärgid.** Mõnedel kauglearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) ja oportunistlike infektsioonide (nõrga immuunsüsteemiga inimestel esinevad infektsioonid) anamneesiga patsientidel võivad eelmistest infektsioonidest pärinevad põletikumärgid ja -sümptomid ilmneda lühikest aega pärast HIV ravi alustamist. Arvatakse, et need sümptomid tulenevad organismi immuunvastuse paranemisest, mis võimaldab organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid eksisteerida nähtavate sümptomiteta.
- Pärast HIV-infektsiooni ravimite tarvitamise alustamist võivad tekkida **autoimmuunhaigused**, kui immuunsüsteem ründab keha terveid kudesid. Autoimmuunhaigused võivad ilmneda mitmeid kuid pärast ravi alustamist. Olge tähelepanelik mis tahes infektsioonisümptomite või muude sümptomite osas, nagu:
 - lihasnõrkus;
 - nõrkus, mis algab kätest ja jalgadest ning liigub kehatüve suunas;
 - südamepekslemine, värinad või hüperaktiivsus.

→ Kui te märkate neid või mis tahes teisi põletiku- või infektsioonisümptomeid, teatage sellest otsekohe oma arstile.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- magamisraskused (*insomnia*);
- peavalu;
- pearinglus;
- iiveldus.

Analüüsid võivad näidata:

- vere kolesterooli- ja/või pankrease amülaasisisalduse (seedeensüüm) suurenemist;
- vere maksaensüümide sisalduse suurenemist.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- söögiisu vähenemine;
- depressioon;
- ebaharilikud unenäod;
- unehäired;
- rusutud meeleolu;
- unisus;
- väsimus;
- kõhuvalu või ebamugavustunne kõhus;
- oksendamine;
- kõhupuhitus;
- suukuivus;
- soolegaasid (*puhitus*);
- kõhulahtisus;
- lööve.

Analiüsid võivad näidata:

- vähenenud vere valgeliblede arvu (vere valgeliblede arvu vähenemine võib muuta teid infektsioonidele vastuvõtlikumaks);
- trombotsüütide (vere hüübimisega seotud vererakud) väikest arvu;
- vere hemoglobiinitaseme langust;
- suurenenud rasvhapete (*triglütseriidide*), bilirubiini ja lipaaside sisaldust veres.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- mis tahes põletiku- või infektsioonimärgid;
- vähenenud vere punaliblede arv (*aneemia*);
- rasked nahareaktsioonid, sh lööve, millega kaasneb palavik, tursed ja maksaprobleemid;
- seedehäired, mis avalduvad söömisele järgneva ebamugavustundena;
- näo, huulte, keele või kõri paistetus (*angioödeem*);
- sügelus (*pruritus*);
- nõgestõbi (*urtikaaria*);
- liigesevalu (*artralgia*).

→ **Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, pidage nõu oma arstiga.**

Muud kõrvaltoimed, mis võivad tekkida HIV ravi ajal

Järgmiste kõrvaltoimete sagedus on teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

- **Luuprobleemid.** Mõnel kombineeritud retroviirusvastast ravimit, nt Odefsey'd saaval patsiendil võib välja kujuneda luuhaigus nimega *osteonekroos* (luukoe surm, mille põhjuseks on luu verevarustuse puudulikkus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla seda tüüpi ravimi pikaajaline võtmine, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, väga nõrk immuunsüsteem ja ülekaal. Osteonekroosi tunnused on:
 - liigesejäikus;
 - liigeste tuikamine ja valu (eriti puusa-, põlve- ja õlapiirkonnas);
 - liikumisraskused.

→ **Kui te märkate mõnda neist sümptomitest, teatage sellest oma arstile.**

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Odefsey'd säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja pudelil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Odefsey sisaldab

Toimeained on emtritsitabiin, rilpiviriin ja tenofoviiralafenamiid. Üks Odefsey tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini, rilpiviriinvesinikkloriidi, mis vastab 25 mg rilpiviriinile, ja tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

Teised koostisosad

Tableti sisu:

Naatriumkroskarmelloos, laktoos (monohüdraadina), magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos, polüsorbaat 20, povidoon.

Õhuke polümeerikate:

Makrogool; polüvinüülalkohol; talk; titaandioksiid (E171); raudoksiid, must (E172).

Kuidas Odefsey välja näeb ja pakendi sisu

Odefsey on hall kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „GSI” ja tableti teisel küljel „255”. Odefsey’ d tarnitakse pudelites, igas pudelis 30 tabletti, ja pakendites, kus on 3 pudelit, igaühes 30 tabletti. Iga pudel sisaldab silikageeli desikanti, mis tuleb tablettide kaitsmiseks pudelisse jätta. Desikant (silikageel) on eraldi kotikeses või karbis, mida ei tohi alla neelata.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud .

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>