

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadržava 200 mg emtricitabina, rilpivirinklorid što odgovara 25 mg rilpivirina i tenofoviralafenamidfumarat što odgovara 25 mg tenofoviralafenamida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 180,3 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Siva filmom obložena tableta u obliku kapsule veličine 15 mm x 7 mm, s utisnutom oznakom „GSI” na jednoj strani tablete i „255” na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odefsey je indiciran za liječenje odraslih osoba i adolescenata (u dobi od 12 godina i starijih, s tjelesnom težinom od najmanje 35 kg) zaraženih virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) bez poznatih mutacija povezanih s rezistencijom na skupinu inhibitora nenukleozidne reverzne transkriptaze (NNRTI), tenofovir ili emtricitabin i s virusnim opterećenjem $\leq 100\,000$ HIV-1 RNA kopija/ml (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om.

Doziranje

Jedna tableta uzima se jedanput na dan s hranom (vidi dio 5.2).

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Odefsey, a prošlo je manje od 12 sati od propuštene doze, bolesnik mora što prije uzeti lijek Odefsey s hranom i potom ga nastaviti uzimati prema uobičajenom rasporedu. Ako je od propuštene doze prošlo više od 12 sati, bolesnik ne treba uzeti propuštenu dozu nego jednostavno nastaviti uzimati doze prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik povratu unutar 4 sata od uzimanja lijeka Odefsey, mora uzeti drugu tabletu s hranom. Ako bolesnik povraća nakon što je prošlo 4 sata od uzimanja lijeka Odefsey, ne mora uzeti još jednu dozu lijeka Odefsey prije sljedeće doze prema redovitom rasporedu.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Odefsey u starih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Odefsey u odraslih ili adolescenata (u dobi od najmanje 12 godina i s tjelesnom težinom od najmanje 35 kg) s procijenjenim klirensom kreatinina (CrCl) ≥ 30 ml/min. Potrebno je prekinuti liječenje lijekom Odefsey u bolesnika u kojih procijenjeni CrCl tijekom liječenja opada na vrijednosti ispod 30 ml/min (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Odefsey u odraslih sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min) na kroničnoj hemodijalizi. Međutim, iako Odefsey općenito treba izbjegavati u ovih bolesnika, može ga se primijeniti s oprezom ako se smatra da su moguće koristi veće od mogućih rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Na dane hemodijalize, Odefsey treba primijeniti nakon završetka postupka hemodijalize.

Primjenu lijeka Odefsey potrebno je izbjegavati u bolesnika s procijenjenim CrCl ≥ 15 ml/min i < 30 ml/min, ili < 15 ml/min koji nisu na kroničnoj hemodijalizi, jer sigurnost primjene lijeka Descovy u ovih populacija nije ustanovljena.

Nema dostupnih podataka na temelju kojih bi se mogla preporučiti doza u djece mlađe od 18 godina sa završnim stadijem bolesti bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Odefsey u bolesnika s blagim (Child Pugh, stadij A) ili umjerenim (Child Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre. Odefsey se treba oprezno koristiti u pacijenata s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Odefsey nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stadij C) te se stoga primjena lijeka Odefsey ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Odefsey u djece mlađe od 12 godina ili težine < 35 kg nisu još ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Peroralna primjena.

Odefsey se mora uzimati peroralno, jedanput na dan, s hranom (vidjeti dio 5.2). Filmom obloženu tabletu ne preporučuje se žvakati, drobiti ili lomiti zbog gorkog okusa.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Odefsey se ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji mogu dovesti do značajnog smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi (zbog indukcije enzima citokroma P450 [CYP]3A ili povećanja želučane pH-vrijednosti), što može rezultirati gubitkom terapijskog učinka lijeka Odefsey (vidjeti dio 4.5), uključujući:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin
- rifabutin, rifampicin, rifapentin
- omeprazol, esomeprazol, dekslanzoprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- deksametazon (oralne i parenteralne doze), osim kao liječenje jednokratnom dozom
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Virološki neuspjeh i razvoj rezistencije

Nema dovoljno podataka da se opravda uporaba u pacijenata s prethodnim NNRTI neuspjehom. Liječenje lijekom Odefsey treba se voditi na temelju ispitivanja rezistencije i/ili podataka o rezistenciji iz povijesti bolesti (vidjeti dio 5.1).

U objedinjenoj analizi djelotvornosti iz dva klinička ispitivanja faze 3 u odraslih bolesnika (C209 [ECHO] i C215 [THRIVE]) tijekom 96 tjedana, bolesnici liječeni s emtricitabinom/tenofoviridizoproksilfumaratom + rilpivirinom s početnim virusnim opterećenjem > 100 000 HIV-1 RNA kopija/ml imali su veći rizik od virološkog neuspjeha (17,6% kod rilpivirina nasuprot 7,6% kod efavirenza) u usporedbi s bolesnicima s početnim virusnim opterećenjem ≤ 100 000 HIV-1 RNA kopija/ml (5,9% kod rilpivirina nasuprot 2,4% kod efavirenza). Stopa virološkog neuspjeha u bolesnika liječenih s emtricitabinom/tenofoviridizoproksil fumaratom + rilpivirinom u 48. i 96. tjednu iznosila je 9,5% odnosno 11,5%, te 4,2% i 5,1% u skupini koja prima emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat + efavirenz. Razlika u stopi novih viroloških neuspjeha iz analize perioda od 48. tjedna do 96. tjedna između skupina koje primaju rilpivirin i efavirenz nije bila statički značajna. Bolesnici s početnim virusnim opterećenjem > 100 000 HIV-1 RNA kopija/ml koji su iskusili virološki neuspjeh, imali su višu stopu novonastale rezistencije na NNRTI skupinu tijekom liječenja. Više bolesnika s virološkim neuspjehom u liječenju rilpivirinom nego onih s virološkim neuspjehom u liječenju efavirenzom, razvilo je rezistenciju povezanu s lamivudinom/emtricitabinom (vidjeti dio 5.1).

Nalazi u adolescenata (12 do manje od 18 godina starosti) u Ispitivanju C213 općenito su bili u skladu s ovim podacima (za detalje vidjeti dio 5.1).

Samo adolescenti za koje se smatra da će vjerojatno dobro prihvatiti antiretrovirusnu terapiju trebaju biti liječeni rilpivirinom jer prihvatanje koje nije optimalno može dovesti do razvoja rezistencije i gubitka opcija za buduće liječenje.

Kardiovaskularni sustav

Pri suprat terapijskim dozama (75 mg jedanput na dan i 300 mg jedanput na dan), rilpivirin je povezan s prolongacijom QTc intervala na elektrokardiogramu (EKG) (vidjeti dijelove 4.5 i 4.9). Rilpivirin pri preporučenoj dozi od 25 mg jedanput na dan nije povezan s klinički relevantnim učinkom na QTc. Odefsey se treba oprezno koristiti kada se primjenjuje istodobno s lijekovima koji nose poznati rizik od *torsade de pointes*.

Bolesnici s istodobnom infekcijom HIV-om i virusom hepatitisa B ili C

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C liječeni antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava.

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Odefsey u bolesnika istodobno zaraženih virusom HIV-1 i virusom hepatitisa C (HCV) nisu ustanovljene.

Tenofoviralfenamid djeluje protiv virusa hepatitisa B (HBV). Prekid terapije lijekom Odefsey u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa. Bolesnike istodobno zaražene HIV-om i HBV-om koji prekinu liječenje lijekom Odefsey mora se pažljivo pratiti uz kliničku i laboratorijsku kontrolu tijekom najmanje nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja.

Bolest jetre

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Odefsey u bolesnika s podležećim značajnim bolestima jetre nisu ustanovljene.

Bolesnici s otprije postojećim poremećajem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije (CART, engl. *combination antiretroviral therapy*), pa ih treba nadzirati u skladu sa standardnom praksom. Ako u tih bolesnika nastupe znakovi pogoršanja bolesti jetre, mora se razmisliti o privremenom ili trajnom prekidu liječenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za porast tjelesne težine nema čvrstog dokaza povezanosti s bilo kojim posebnim liječenjem. Za praćenje lipida i glukoze u krvi preporučuju se utvrđene smjernice za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je klinički prikladno liječiti.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleoz(t)ida mogu utjecati na mitohondrijsku funkciju do različitog stupnja, što je najizrazitije kod stavudina, didanozina i zidovudina. Postoje izvješća o poremećenoj funkciji mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ona su se pretežno odnosila na liječenje s režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne prijavljene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su prijavljeni neurološki poremećaji koji nastupaju kasnije (hipertonija, konvulzije, abnormalno ponašanje). Trenutačno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Ovo treba uzeti u obzir kod svakog djeteta *in utero* izloženog analogima nukleoz(t)ida, kod kojih su jako poremećeni klinički nalazi zbog nepoznatog uzroka, što se posebno odnosi na neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutačno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprečavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja CART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, koja može uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije tipično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju CART-a. Relevantni primjeri obuhvaćaju citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije te upalu pluća uzrokovanu s *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje.

Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su prijavljeni u stanju imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja.

Oportunističke infekcije

U bolesnika koji primaju lijek Odefsey mogu se i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om, pa bi stoga morali ostati pod strogim kliničkim nadzorom liječnika koji imaju iskustva u liječenju bolesnika s bolestima povezanim s HIV-om.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), prijavljeni su slučajevi osteonekroze osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženosti CART-u. Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Nefrotoksičnost

Nakon stavljanja u promet lijekova koji sadrže tenofoviralafenamid prijavljeni su slučajevi oštećenja funkcije bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega i proksimalnu bubrežnu tubulopatiju. Mogući rizik od nefrotoksičnosti kao posljedice kronične izloženosti niskim razinama tenofovira zbog doziranja tenofoviralafenamida ne može se isključiti (vidjeti dio 5.3).

U svih se bolesnika preporučuje procjena bubrežne funkcije prije ili na početku terapije lijekom Odefsey te njezino praćenje tijekom terapije, prema kliničkoj potrebi. U bolesnika u kojih dođe do klinički značajnog smanjenja bubrežne funkcije ili se pojave znakovi proksimalne bubrežne tubulopatije potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Odefsey.

Bolesnici sa završnim stadijem bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi

Iako Odefsey općenito treba izbjegavati u odraslih sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min) na kroničnoj hemodijalizi, može ga se primijeniti s oprezom ako se smatra da su moguće koristi veće od mogućih rizika (vidjeti dio 4.2). U ispitivanju fiksne kombinacije emtricitabina i tenofoviralafenamida s elvitegravinom i kobicistatom u jednoj tableti (E/C/F/TAF) u odraslih zaraženih virusom HIV-1 sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min) na kroničnoj hemodijalizi, djelotvornost je bila održana tijekom 48 tjedana, ali izloženost emtricitabinu bila je značajno veća nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Iako nije bilo utvrđenih novih sigurnosnih pitanja, ostaje neizvjesno koje su posljedice povećane izloženosti emtricitabinu (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Trudnoća

Manje izloženosti rilpivirinu opažene su kada je rilpivirin 25 mg uziman jedanput na dan tijekom trudnoće. U ispitivanjima faze 3 (C209 i C215), manja izloženost rilpivirinu slična onoj opaženoj tijekom trudnoće, povezana je s povećanim rizikom od virološkog neuspjeha pa je stoga potrebno pažljivo pratiti virusno opterećenje (vidjeti dijelove 4.6, 5.1 i 5.2). Kao alternativa, može se razmotriti prijelaz na neki drugi antiretrovirusni režim.

Istodobna primjena drugih lijekova

Neki lijekovi ne smiju se primjenjivati istodobno s lijekom Odefsey (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Odefsey se ne smije primjenjivati istodobno s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.5).

Odefsey se ne smije primijeniti istodobno s drugim lijekovima koji sadrže tenofoviralafenamid, lamivudin, tenofovirdizoproksil ili adefovirdipivoksil (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Odefsey sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Odefsey je indiciran za upotrebu kao kompletni režim za liječenje infekcije virusom HIV-1 i ne smije se primjenjivati istodobno s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Stoga nisu navedene informacije o interakcijama lijeka s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Emtricitabin

In vitro i klinička farmakokinetička ispitivanja interakcija lijekova pokazala su da je mogućnost interakcija posredovanih CYP-sustavom za emtricitabin s drugim lijekovima mala. Istodobna primjena emtricitabina s lijekovima koji se eliminiraju aktivnom tubularnom sekrecijom može povećati koncentracije emtricitabina i/ili istodobno primijenjenog lijeka. Lijekovi koji smanjuju funkciju bubrega mogu povećati koncentracije emtricitabina.

Rilpivirin

Rilpivirin se prvenstveno metabolizira putem CYP3A. Lijekovi koji induciraju ili inhibiraju CYP3A mogu utjecati na klirens rilpivirina (vidjeti dio 5.2). Rilpivirin inhibira P-glikoprotein (P-gp) *in vitro* (50% inhibitorna koncentracija [IC₅₀] iznosi 9,2 μM). U kliničkom ispitivanju, rilpivirin nije značajno utjecao na farmakokinetiku digoksina. Osim toga, u kliničkom ispitivanju interakcije s tenofoviralfenamidom, koji je osjetljiviji na inhibiciju crijevnog P-gp, rilpivirin nije utjecao na izloženosti tenofoviralfenamidu kada je davan istodobno, što pokazuje da rilpivirin nije inhibitor P-gp *in vivo*.

Rilpivirin je *in vitro* inhibitor transportera MATE-2K s vrijednošću IC₅₀ < 2,7 nM. Kliničke implikacije ovog nalaza trenutno su nepoznate.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid se transportira P-glikoproteinom (P-gp) i proteinom rezistencije karcinoma dojke (BCRP). Lijekovi koji utječu na aktivnost P-gp-a i BCRP-a mogu dovesti do promjena u apsorpciji tenofoviralfenamida (vidjeti tablicu 1). Očekuje se da će lijekovi koji induciraju aktivnost P-gp-a (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) smanjiti apsorpciju tenofoviralfenamida, što uzrokuje smanjenje koncentracije tenofoviralfenamida u plazmi, koje može dovesti do gubitka terapijskog učinka lijeka Odefsey i razvoja rezistencije. Očekuje se da će istodobna primjena lijeka Odefsey s drugim lijekovima koji inhibiraju aktivnost P-gp-a i BCRP-a (npr. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, ciklosporin) povećati apsorpciju i koncentraciju tenofoviralfenamida u plazmi. Na temelju podataka *in vitro* ispitivanja ne očekuje se da će istodobna primjena tenofoviralfenamida i inhibitora ksantin oksidaze (npr. febuksostata) povećati sistemsku izloženost tenofovirusu *in vivo*.

Tenofoviralfenamid nije inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6 *in vitro*. Tenofoviralfenamid nije inhibitor ili induktor CYP3A *in vivo*. Tenofoviralfenamid je supstrat transportnog polipeptida za organske anione (OATP) 1B1 i OATP1B3 *in vitro*. Na distribuciju tenofoviralfenamida u tijelu može utjecati aktivnost OATP1B1 i OATP1B3.

Istodobna primjena koja je kontraindicirana

Uočeno je da istodobna primjena Odefsey i lijekova koji induciraju CYP3A smanjuje koncentracije rilpivirina u plazmi što bi potencijalno moglo dovesti do gubitka virološkog odgovora na lijek Odefsey (vidjeti dio 4.3) i moguće rezistencije na rilpivirin i na skupinu NNRTI.

Uočeno je da istodobna primjena lijeka Odefsey i inhibitora protonske pumpe smanjuje koncentracije rilpivirina u plazmi (zbog porasta želučanih pH-vrijednosti) što bi potencijalno moglo dovesti do gubitka virološkog odgovora na lijek Odefsey (vidjeti dio 4.3) i moguće rezistencije na rilpivirin i na skupinu NNRTI.

Istodobna primjena pri kojoj se preporučuje oprez

Inhibitori CYP enzima

Uočeno je da istodobna primjena lijeka Odefsey s lijekovima koji inhibiraju aktivnost CYP3A enzima povećava koncentracije rilpivirina u plazmi.

Lijekovi koji produžavaju QT

Odefsey se treba oprezno koristiti kada se primjenjuje istodobno s lijekom koji nosi poznati rizik od *torsade de pointes* (vidjeti dio 4.4).

Druge interakcije

Tenofoviralafenamid nije inhibitor ljudske uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1 *in vitro*. Nije poznato jesu li emtricitabin ili tenofoviralafenamid inhibitori drugih UGT enzima. Emtricitabin nije inhibirao reakciju glukuronidacije nespecifičnog supstrata UGT-a *in vitro*.

Interakcije između lijeka Odefsey ili njegovih pojedinih komponenti i istodobno primijenjenih lijekova navedene su u tablici 1 (povećanje je označeno kao „↑”, smanjenje kao „↓”, bez promjene kao „↔“), prikazanoj u nastavku.

Tablica 1: Interakcije između lijeka Odefsey ili pojedinih komponenti lijeka Odefsey i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Odefsey
ANTIINFektivNI LIJEKOVI		
Antimikotici		
Ketokonazol (400 mg jedanput na dan)/rilpivirin ¹	Ketokonazol: AUC: ↓ 24% C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 49% C _{min} : ↑ 76% C _{max} : ↑ 30% Inhibicija CYP3A <i>Očekivano:</i> Tenofoviralafenamid: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Inhibicija P-gp Interakcija nije ispitana s tenofoviralafenamidom. Očekuje se da će istodobna primjena ketokonazola povisiti koncentracije tenofoviralafenamida (inhibicija P-gp) u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Odefsey. Očekuje se da će istodobna primjena ovih lijekova protiv gljivica povisiti koncentracije rilpivirina (inhibicija CYP3A) i tenofoviralafenamida (inhibicija P-gp) u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Odefsey
Antimikobakterijski lijekovi		
Rifampicin/rilpivirin	<p>Rifampicin AUC: ↔ C_{min}: N/P C_{max}: ↔</p> <p>25-desacetilrifampicin: AUC: ↓ 9% C_{min}: N/P C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69% Indukcija CYP3A</p> <p><i>Očekivano:</i> Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Indukcija P-gp</p> <p>Interakcija nije ispitana s tenofoviralfenamidom. Istodobna primjena će vjerojatno prouzročiti značajno smanjenje koncentracije tenofoviralfenamida u plazmi (indukcija P-gp).</p>	Istodobna primjena je kontraindicirana.
Rifapentin	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Odefsey. Istodobna primjena će vjerojatno prouzročiti značajno smanjenje koncentracije rilpivirina (indukcija CYP3A) i tenofoviralfenamida (indukcija P-gp) u plazmi.	Istodobna primjena je kontraindicirana.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Odefsey
<p>Rifabutin (300 mg jedanput na dan)/rilpivirin¹</p> <p>Rifabutin (300 mg jedanput na dan)/rilpivirin</p>	<p>Rifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-desacetyl rifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 42% C_{min}: ↓ 48% C_{max}: ↓ 31% Indukcija CYP3A</p> <p><i>Očekivano:</i> Tenofovirafenamid: AUC: ↓ C_{max}: ↓ Indukcija P-gp</p> <p>Interakcija nije ispitana s tenofovirafenamidom. Istodobna primjena će vjerojatno prouzročiti značajno smanjenje koncentracije tenofovirafenamida u plazmi (indukcija P-gp).</p>	<p>Istodobna primjena je kontraindicirana.</p>
Makrolidni antibiotici		
<p>Klaritromicin Eritromicin</p>	<p>Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Odefsey. Kombinacija lijeka Odefsey s ovim makrolidnim antibioticima može uzrokovati povećanje koncentracije rilpivirina (inhibicija CYP3A) i tenofovirafenamida (inhibicija P-gp) u plazmi.</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena.</p>
Antivirusni lijekovi		
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jedanput na dan)/rilpivirin</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 2% C_{max}: ↑ 2% C_{max}: ↑ 1%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 5% C_{max}: ↓ 4%</p> <p>Metabolit sofosbuvira GS-331007: AUC: ↑ 8% C_{min}: ↑ 10% C_{max}: ↑ 8%</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 5% C_{max}: ↓ 7% C_{max}: ↓ 3%</p>	<p>Nije potrebna prilagodba doze.</p>

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Odefsey
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg jedanput na dan)/ tenofoviralfenamid	Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 3%	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg jedanput na dan)/rilpivirin ²	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvir metabolit GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg jedanput na dan) ³ / emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenami d (200 mg/25 mg/25 mg jedanput na dan)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Metabolit sofosbuvira GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voksilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 52% C _{min} : N/P C _{max} : ↑ 32%	Nije potrebna prilagodba doze.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C_{max}, C_{min}	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Odefsey
Sofosbuvir (400 mg jedanput na dan)/rilpivirin (25 mg jedanput na dan)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21% Metabolit sofosbuvira GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
ANTIKONVULZIVI		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Odefsey. Istodobna primjena može prouzročiti značajna smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi (indukcija CYP3A) i tenofoviralfenamida (indukcija P-gp).	Istodobna primjena je kontraindicirana.
GLUKOKORTIKOIDI		
Deksametazon (sistemska primjena, osim za primjenu jednokratne doze)	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Odefsey. Očekuju se značajna smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi ovisno o dozi (indukcija CYP3A).	Istodobna primjena je kontraindicirana.
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
Omeprazol (20 mg jedanput na dan)/rilpivirin ¹	Omeprazol: AUC: ↓ 14% C _{min} : N/P C _{max} : ↓ 14% Rilpivirin: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40% Smanjena apsorpcija, povećanje zelučanih pH-vrijednosti	Istodobna primjena je kontraindicirana.
Lanzoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dekslanzoprazol	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Odefsey. Očekuju se značajna smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi (smanjena apsorpcija, povećanje zelučanih pH-vrijednosti).	Istodobna primjena je kontraindicirana.
BILJNI LIJEKOVI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Odefsey. Istodobna primjena može prouzročiti značajna smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi (indukcija CYP3A) i tenofoviralfenamida (indukcija P-gp).	Istodobna primjena je kontraindicirana.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Odefsey
ANTAGONISTI H₂-RECEPTORA		
Famotidin (jedna doza od 40 mg uzeta 12 sati prije rilpivirina)/ rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 9% C _{min} : N/P C _{max} : ↔	Treba koristiti samo antagoniste H ₂ -receptora koji se mogu dozirati jedanput na dan. Strogi rasporedi doziranja s uzimanjem antagonista H ₂ -receptora najmanje 12 sati prije ili najmanje 4 sata nakon što bi se Odefsey trebao koristiti.
Famotidin (jedna doza od 40 mg uzeta 2 sata prije rilpivirina)/ rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 76% C _{min} : N/P C _{max} : ↓ 85% Smanjena apsorpcija, povećanje zelučanih pH-vrijednosti	
Famotidin (jedna doza od 40 mg uzeta 4 sata nakon rilpivirina)/ rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↑ 13% C _{min} : N/P C _{max} : ↑ 21%	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Odefsey. Istodobna primjena može prouzročiti značajna smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi (smanjena apsorpcija, povećanje zelučanih pH-vrijednosti).	
ANTACIDI		
Antacidi (npr. aluminijev ili magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat)	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Odefsey. Istodobna primjena može prouzročiti značajna smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi (smanjena apsorpcija, povećanje zelučanih pH-vrijednosti).	Antacidi bi se trebali primjenjivati ili najmanje 2 sata prije ili najmanje 4 sata nakon lijeka Odefsey.
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Etinilestradiol (0,035 mg jedanput na dan)/rilpivirin	Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17%	Nije potrebna prilagodba doze.
Noretindron (1 mg jedanput na dan)/rilpivirin	Noretindron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *utemeljeno na "povijesnim kontrolama"	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Odefsey
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg jedanput na dan)/etinilestradiol (0,025 mg jedanput na dan)/ emtricitabin/tenofovirafenamid (200/25 mg jedanput na dan)	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
OPIOIDNI ANALGETICI		
Metadon (60-100 mg jedanput na dan, individualizirana doza)/ rilpivirin	R(-) metadon: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% S(+) metadon: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 13% Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *utemeljeno na "povijesnim kontrolama"	Nisu potrebne prilagodbe doze. Preporučuje se klinički nadzor jer će terapija održavanja metadona možda trebati biti prilagođena kod nekih bolesnika.
ANALGETICI		
Paracetamol (jedna doza od 500 mg)/rilpivirin ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : N/P C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
ANTIARITMICI		
Digoksin/rilpivirin	Digoksin: AUC: ↔ C _{min} : N/P C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
ANTIKOAGULANSI		
Dabigatraneteksilat	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Odefsey. Ne može se isključiti rizik od povećanja koncentracija dabigatrana u plazmi (inhibicija crijevnog P-gp).	Istodobna primjena se treba oprezno koristiti.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene za AUC, C _{max} , C _{min}	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Odefsey
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Odefsey. Očekuje se da će istodobna primjena ciklosporina povisiti koncentracije rilpivirina (inhibicija CYP3A) i tenofoviralfenamida (inhibicija P-gp) u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena.
ANTIDIJABETICI		
Metformin (jedna doza od 850 mg)/rilpivirin	Metformin: AUC: ↔ C _{min} : N/P C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE		
Atorvastatin (40 mg jedanput na dan)/rilpivirin ¹	Atorvastatin AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	Nije potrebna prilagodba doze.
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil (jedna doza od 50 mg)/rilpivirin ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : N/P C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Vardenafil Tadalafil	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Odefsey. To su lijekovi iz skupine u kojoj se mogu predvidjeti slične interakcije.	Nije potrebna prilagodba doze.
HIPNOTICI/SEDATIVI		
Midazolam (2,5 mg peroralno, jednokratna doza)/ tenofoviralfenamid	Midazolam: AUC: ↑ 12% C _{min} : N/P C _{max} : ↑ 2%	Nije potrebna prilagodba doze.
Midazolam (1 mg intravenski, jednokratna doza)/ tenofoviralfenamid	Midazolam: AUC: ↑ 8% C _{min} : N/P C _{max} : ↓ 1%	

N/P = nije primjenjivo

1 Ovo ispitivanje interakcije provedeno je s dozom većom od preporučene doze za rilpivirinklorid i utvrđen je maksimalni učinak na istodobno primijenjeni lijek. Preporuka za doziranje vrijedi za preporučenu dozu rilpivirina od 25 mg jedanput na dan.

- 2 Ispitivanje je provedeno s emtricitabinom/rilpivirinom/tenofoviridizoproksilfumaratom u obliku tablete s fiksnom kombinacijom doza.
- 3 Ispitivanje provedeno s dodatnom dozom voksilaprevira od 100 mg kako bi se postigle izloženosti voksilapreviru očekivane u bolesnika zaraženih HCV-om.

Ispitivanja provedena s drugim lijekovima

Na temelju ispitivanja interakcije između lijekova provedenih s komponentama lijeka Odefsey, ne očekuju se klinički značajne interakcije kada se Odefsey kombinira sa sljedećim lijekovima: buprenorfin, nalokson i norbuprenorfin.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Uz primjenu lijeka Odefsey mora se koristiti učinkovita kontracepcija.

Trudnoća

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja lijeka Odefsey ili njegovih komponenti u trudnica.

Podaci o primjeni tenofoviralfenamida u trudnica su ograničeni (manje od 300 trudnoća). Ograničeni podaci u trudnica (između 300-1000 trudnoća) ukazuju da rilpivirin ne uzrokuje malformacije ili da nema fetoneonatalni toksični učinak (vidjeti dijelove 4.4, 5.1 i 5.2). Tijekom trudnoće su opažene manje izloženosti rilpivirinu; stoga je potrebno pažljivo pratiti virusno opterećenje. Opsežni podaci u trudnica (više od 1000 izloženih trudnoća) ne ukazuju na malformacije ili fetoneonatalni toksični učinak povezan s emtricitabinom.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak komponenta lijeka Odefsey u odnosu na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Odefsey se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za fetus.

Dojenje

Emtricitabin se izlučuje u majčino mlijeko. Nije poznato izlučuju li se rilpivirin ili tenofoviralfenamid u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se tenofovir izlučuje u mlijeko životinja. Rilpivirin se izlučuje u mlijeko u štakora.

Nema dovoljno podataka o učincima svih komponenti lijeka Odefsey na novorođenčad/dojenčad.

Zbog mogućih nuspojava u dojenčadi, žene je potrebno upozoriti da ne smiju dojiti ako uzimaju lijek Odefsey.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku lijeka Odefsey na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak emtricitabina, rilpivirinklorida ili tenofoviralfenamida na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Odefsey malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba obavijestiti da su tijekom liječenja komponentama lijeka Odefsey prijavljeni umor, omaglica i

somnolencija (vidjeti dio 4.8). To bi trebalo imati u vidu prilikom utvrđivanja bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i primali su emtricitabin + tenofoviralfenamid u kombinaciji s elvitegravinom + kobicistatom bile su mučnina (11%), proljev (7%) i glavobolja (6%). Najčešće prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i primali su rilpivirinklorid u kombinaciji s emtricitabinom + tenofoviridizoproksilfumaratom bile su mučnina (9%), omaglica (8%), abnormalni snovi (8%), glavobolja (6%), proljev (5%) i nesаница (5%).

Tablični prikaz nuspojava

Procjena nuspojava temelji se na podacima o sigurnosti iz svih ispitivanja faze 2 i 3 u kojima su bolesnici primali emtricitabin + tenofoviralfenamid davanim s elvitegravinom + kobicistatom u obliku tablete s fiksnom kombinacijom doza, objedinjenim podacima bolesnika koji su u kontroliranim ispitivanjima TMC278-C209 i TMC278-C215 primali 25 mg rilpivirina jedanput na dan u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima, bolesnika koji su primali Odefsey u ispitivanjima GS-US-366-1216 i GS-US-366-1160 i iz razdoblja nakon stavljanja u promet.

Nuspojave u tablici 2 navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i najveće uočene učestalosti. Učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) ili manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava

Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
Često:	smanjeni broj bijelih krvnih stanica ¹ , snižen hemoglobin ¹ , smanjeni broj trombocita ¹
Manje često:	anemija ²
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
Manje često:	sindrom imunološke reaktivacije ¹
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
Vrlo često:	povišen ukupni kolesterol (natašte) ¹ , povišen LDL-kolesterol (natašte) ¹
Često:	smanjeni tek ¹ , povišeni trigliceridi (natašte) ¹
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
Vrlo često:	nesanica ¹
Često:	depresija ¹ , abnormalni snovi ^{1,3} , poremećaji spavanja ¹ , depresivno raspoloženje ¹
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Vrlo često:	glavobolja ^{1,3} , omaglica ^{1,3}
Često:	somnolencija ¹
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Vrlo često:	mučnina ^{1,3} , povišena pankreasna amilaza ¹
Često:	bol u abdomenu ^{1,3} , povraćanje ^{1,3} , povišena lipaza ¹ , nelagoda u abdomenu ¹ , suha usta ¹ , flatulencija ³ , proljev ³
Manje često:	dispepsija ³
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
Vrlo često:	povišene transaminaze (AST i/ili ALT) ¹
Često:	povišen bilirubin ¹
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Često:	osip ^{1,3}
Manje često:	teške reakcije na koži sa sistemskim simptomima ⁴ , angioedemom ^{5,6} , svrbežom ³ , urtikarijom ⁶
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
Manje često:	artralgija ³

Učestalost	Nuspojava
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Često:	umor ^{1,3}

- 1 Nuspojave prepoznate u kliničkim ispitivanjima rilpivirina.
- 2 Ova nuspojava nije uočena u fazi 3 ispitivanja emtricitabina + tenofoviralfenamida u kombinaciji sa elvitegravinom + kobicistatom ili u fazi 3 ispitivanja s lijekom Odefsey, ali je prepoznata u kliničkim ispitivanjima ili iskustvima nakon stavljanja u promet za emtricitabin kad se koristi s drugim antiretrovirusnim lijekovima.
- 3 Nuspojave prepoznate u kliničkim ispitivanjima lijekova koji sadrže emtricitabin + tenofoviralfenamid.
- 4 Nuspojava prepoznata tijekom praćenja lijeka emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridizoproksilfumarat nakon stavljanja u promet.
- 5 Nuspojava prepoznata tijekom praćenja lijekova koji sadrže emtricitabin nakon njihova stavljanja u promet.
- 6 Nuspojava prepoznata tijekom praćenja lijekova koji sadrže tenofoviralfenamid nakon njihova stavljanja u promet.

Laboratorijske abnormalnosti

Promjene serumskog kreatinina za režime koji sadrže rilpivirin

Objedinjeni podaci iz Ispitivanja TMC278-C209 i TMC278-C215 faze 3 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, također demonstriraju povećanje serumskog kreatinina i smanjenje procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) tijekom 96 tjedana liječenja rilpivirinom. Do ovog povećanja kreatinina i smanjenja eGFR većinom je došlo unutar prva četiri tjedna liječenja. Tijekom 96. tjedana liječenja rilpivirinom, uočene su srednje vrijednosti promjene od 0,1 mg/dl (raspon: -0,3 mg/dl do 0,6 mg/dl) za kreatinin i -13,3 ml/min/1,73 m² (raspon: -63,7 ml/min/1,73 m² do 40,1 ml/min/1,73 m²) za eGFR. U bolesnika koji su ušli u ispitivanja s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, uočeno povećanje serumskog kreatinina bilo je slično onome viđenog u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Povećanja ne reflektiraju promjenu stvarne brzine glomerularne filtracije (GFR).

Promjene u laboratorijskim nalazima lipida

U ispitivanjima u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni se uz primjenu emtricitabina + tenofoviralfenamida (FTC + TAF) ili emtricitabina + tenofoviridizoproksilfumarata (FTC + TDF), pri čemu su oba lijeka davana s elvitegravinom + kobicistatom u obliku tablete s fiksnom kombinacijom, u obje liječene skupine uočio porast u odnosu na početne vrijednosti lipida natašte, i to za ukupni kolesterol, lipoproteine niske gustoće (LDL) i lipoproteine visoke gustoće (HDL) te trigliceride, u 144. tjednu. Medijan povećanja ovih parametara od početnih vrijednosti bio je veći u bolesnika koji su primali FTC + TAF u usporedbi s bolesnicima koji su primali FTC + TDF ($p < 0,001$ za razliku između liječenih skupina u vrijednostima ukupnog kolesterola, LDL i HDL kolesterola te triglicerida natašte). Medijan (Q1, Q3) promjene omjera ukupnog kolesterola i HDL kolesterola od početne vrijednosti u 144. tjednu bio je 0,2 (-0,3; 0,7) u bolesnika koji su primali FTC + TAF i 0,1 (-0,4; 0,6) u bolesnika koji su primali FTC + TDF ($p = 0,006$ za razliku između liječenih skupina).

Prebacivanje s režima koji se zasniva na TDF-u na Odefsey režim može dovesti do neznatnog povećanja parametara lipida. U ispitivanju s virološki suprimiranim bolesnicima koji su prebačeni s FTC/RPV/TDF na Odefsey (Ispitivanje GS-US-366-1216), u skupini koja je primala Odefsey opažena su povećanja u odnosu na početnu vrijednost u vrijednostima ukupnog kolesterola, direktnog LDL kolesterola, HDL kolesterola i triglicerida natašte; nikakve klinički relevantne promjene u odnosu na početne vrijednosti nisu opažene za medijan vrijednosti omjera ukupnog kolesterola i HDL kolesterola natašte ni u jednoj liječenoj skupini u 96. tjednu. U ispitivanju s virološki suprimiranim bolesnicima koji su prebačeni s EFV/FTC/TDF na Odefsey (Ispitivanje GS-US-366-1160), u skupini koja je primala Odefsey opažena su smanjenja u odnosu na početnu vrijednost u vrijednostima ukupnog kolesterola i HDL kolesterola natašte; nikakve klinički relevantne promjene u odnosu na početne vrijednosti nisu opažene za medijan vrijednosti omjera ukupnog kolesterola i HDL kolesterola, direktnog LDL kolesterola ili triglicerida natašte ni u jednoj liječenoj skupini u 96. tjednu.

Kortizol

U objedinjenim ispitivanjima TMC278-C209 i TMC278-C215 faze 3 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, u 96. tjednu, pojavila se ukupna srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti za bazalni kortizol, i to od -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l u skupini liječenoj rilpivirinom i od -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l u skupini liječenoj efavirenzom. U 96. tjednu, srednja promjena od početne vrijednosti razina ACTH-om stimuliranog kortizola bila je manja u skupini liječenoj rilpivirinom

(+18,4 ± 8,36 nmol/l) nego skupini liječenoj efavirenzom (+54,1 ± 7,24 nmol/l). Srednje vrijednosti u skupini liječenoj rilpivirinom i za bazalni i za ACTH-om stimulirani kortizol u 96. tjednu bile su unutar normalnog raspona. Te promjene parametara sigurnosti nadbubrežne žlijezde nisu klinički relevantne. Nije bilo kliničkih znakova ili simptoma koji bi ukazivali na poremećaje nadbubrežne ili spolne žlijezde u odraslih.

Opis odabranih nuspojava

Metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka CART-a može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su prijavljeni; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Teške reakcije na koži

Teške reakcije na koži sa sistemskim simptomima prijavljene su tijekom iskustava nakon stavljanja emtricitabina/rilpivirina/tenofoviridizoproksilfumarata u promet uključujući osipe praćene groznicom, plikovima, konjunktivitisom, angioedemom, povišenim vrijednostima rezultata testova funkcije jetre i/ili eozinofilijom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost emtricitabina + tenofoviralafenamida procijenjena je tijekom 48 tjedana otvorenog kliničkog Ispitivanja (GS-US-292-0106) u kojem je 50 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni, primalo emtricitabin + tenofoviralafenamid u kombinaciji s elvitegravinom i kobicistatom u obliku tablete s fiksnom kombinacijom. Sigurnosni profil u adolescentnih bolesnika u ovom ispitivanju bio je sličan onome u odraslih (vidjeti dio 5.1).

Sigurnosno ocjenjivanje rilpivirina utemeljeno je na podacima 48. tjedna iz otvorenog ispitivanja s jednom skupinom (TMC278-C213) u 36 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina s tjelesnom težinom od najmanje 32 kg. Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje rilpivirinom zbog nuspojava. Nisu prepoznate nove nuspojave u usporedbi s onima koje su viđene u odraslih. Većina nuspojava bila je stupnja 1 ili 2. Nuspojave (svih stupnjeva) vrlo česte učestalosti su bile glavobolja, depresija, somnolencija i mučnina. Nisu prijavljene laboratorijske abnormalnosti stupnja 3-4 za AST/ALT niti nuspojave porasta transaminaza stupnja 3-4 (vidjeti dio 5.1).

Druge posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Sigurnost emtricitabina + tenofoviralafenamida procijenjena je tijekom 144 tjedna otvorenog kliničkog Ispitivanja (GS-US-292-0112) u kojem je 248 bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni (n = 6) ili im je virus bio suprimiran (n = 242) s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije Cockcroft-Gaultovom metodom [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min) dobivali su emtricitabin + tenofoviralafenamid u kombinaciji s elvitegravinom + kobicistatom u obliku tablete s fiksnom kombinacijom. Sigurnosni profil u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega bio je sličan onome u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.1).

Sigurnost emtricitabina + tenofoviralfenamida procijenjena je tijekom 48 tjedana otvorenog kliničkog ispitivanja (GS-US-292-1825) u kojem je jedna skupina od 55 bolesnika zaraženih virusom HIV-1 u kojih je virus bio suprimiran, sa završnim stadijem bolesti bubrega (eGFR_{CG} < 15 ml/min) i na kroničnoj hemodijalizi, primala emtricitabin + tenofoviralfenamid u kombinaciji s elvitegravvirom + kobicistatom u obliku tablete s fiksnom kombinacijom. Nije bilo utvrđenih novih sigurnosnih pitanja u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi koji su primali fiksnu kombinaciju emtricitabina i tenofoviralfenamida s elvitegravvirom i kobicistatom u jednoj tableti (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s istodobnom infekcijom HIV-om i HBV-om

Sigurnost emtricitabina + tenofoviralfenamida u kombinaciji s elvitegravvirom i kobicistatom u obliku tablete s fiksnom kombinacijom (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid [E/C/F/TAF]) procijenjena je u 72 bolesnika koji su bili zaraženi HIV-om/HBV-om te koji su u tom trenutku liječili HIV infekciju u otvorenom kliničkom Ispitivanju (GS-US-292-1249) tijekom 48. tjedna, u kojem su bolesnici bili prebačeni s drugog antiretrovirusnog režima (koji je uključivao TDF u 69 od 72 bolesnika) na E/C/F/TAF. Na temelju ovih ograničenih podataka, sigurnosni profil emtricitabina + tenofoviralfenamida u kombinaciji s elvitegravvirom i kobicistatom u obliku tablete s fiksnom kombinacijom u bolesnika koji su istodobno bili zaraženi HIV-om/HBV-om bio je sličan onome u bolesnika zaraženih samo virusom HIV-1.

U bolesnika istodobno zaraženih virusom hepatitisa B ili C koji primaju rilpivirin, incidencija porasta koncentracije enzima jetre bila je veća nego u bolesnika koji primaju rilpivirin i koji nisu bili istodobno zaraženi. Farmakokinetička izloženost rilpivirinu u bolesnika istodobno zaraženih bila je usporediva s izloženošću u bolesnika bez istodobne infekcije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja bolesnik mora biti pod nadzorom zbog moguće pojave znakova toksičnosti (vidjeti dio 4.8) i mora se prema potrebi primijeniti standardno potpuno liječenje, uključujući praćenje kliničkog statusa bolesnika i nadzor vitalnih znakova i EKG-a (QT interval).

Ne postoji specifičan protulijek za predoziranje lijekom Odefsey. Do 30% doze emtricitabina se može ukloniti hemodijalizom. Tenofovir se učinkovito uklanja hemodijalizom s koeficijentom ekstrakcije od približno 54%. Nije poznato mogu li se emtricitabin ili tenofovir ukloniti peritonejskom dijalizom. Pošto je rilpivirin izrazito veže za proteine, dijaliza vjerojatno neće rezultirati značajnim uklanjanjem djelatne tvari. Daljnje zbrinjavanje treba provoditi sukladno kliničkoj indikaciji ili preporukama nacionalnog centra za kontrolu otrovanja, ako on postoji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijek za sistemsku primjenu; antivirusni lijekovi za liječenje HIV infekcija, kombinacije, ATK oznaka: J05AR19

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinak

Emtricitabin je nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTI) i analog 2'-deoksicitidina. Stanični enzimi fosforiliraju emtricitabin u emtricitabin trifosfat. Emtricitabin trifosfat kompetitivno inhibira HIV-1 reverznu transkriptazu (RT), što rezultira prekidom lanca deoksiribonukleinske kiseline (DNA). Emtricitabin je aktivan protiv virusa HIV-1, HIV-2 i HBV.

Rilpivirin je diarilpirimidin NNRTI virusa HIV-1. Aktivnost rilpivirina postignuta je nekompetitivnom inhibicijom HIV-1 RT. Rilpivirin ne inhibira polimeraze α , β humane stanične DNA i polimerazu γ mitohondrijske DNA.

Tenofoviralafenamid je nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (NtRTI) i prolijek tenofovira (analog 2'-deoksiadenozin monofosfata). Zbog povećane stabilnosti u plazmi i intracelularne aktivacije hidrolizom pomoću katepsina A, tenofoviralafenamid je djelotvorniji od tenofovirdizoproksilfumarata u koncentriranju tenofovira u mononuklearnim stanicama periferne krvi (PBMC) (uključujući limfocite i druge ciljane stanice virusa HIV-a) i makrofage. Unutar stanice se tenofovir naknadno fosforilira u aktivan metabolit tenofovirdifosfat. Tenofovir difosfat inhibira HIV reverznu transkriptazu (RT), što rezultira u prekidu lanca DNA. Tenofovir je aktivan protiv virusa HIV-1, HIV-2 i HBV.

Antivirusno djelovanje *in vitro*

Kombinacije emtricitabina, rilpivirina i tenofoviralafenamida nisu bile antagonistične i pokazale su međusobno sinergijske učinke u testovima antivirusne aktivnosti u kombinaciji staničnih kultura.

Antivirusna aktivnost emtricitabina protiv laboratorijskih i kliničkih izolata virusa HIV-1 procijenjena je na limfoblastoidnim staničnim linijama, staničnoj liniji MAGI CCR5 i PBMC. Vrijednosti 50% učinkovite koncentracije (EC_{50}) za emtricitabin bile su u rasponu od 0,0013 do 0,64 μ M. Emtricitabin je pokazao antivirusnu aktivnost u staničnoj kulturi na podtipove virusa HIV-1 A, B, C, D, E, F i G (vrijednosti EC_{50} bile su u rasponu od 0,007 do 0,075 μ M) i aktivnost protiv HIV-2 (vrijednosti EC_{50} bile su u rasponu od 0,007 do 1,5 μ M).

Rilpivirin pokazao je aktivnost protiv laboratorijskih sojeva divljega tipa virusa HIV-1 u akutno zaraženoj T-staničnoj liniji s medijanom vrijednosti EC_{50} za HIV-1/IIIB od 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirin je također demonstrirao antivirusnu aktivnost protiv širokog spektra primarnih izolata HIV-1 skupine M (podtip A, B, C, D, F, G, H) s vrijednostima EC_{50} od 0,07 do 1,01 nM (0,03 do 0,37 ng/ml), primarnih izolata skupine O s vrijednostima EC_{50} od 2,88 do 8,45 nM (1,06 do 3,10 ng/ml) i pokazao ograničenu *in vitro* aktivnost protiv virusa HIV-2 s vrijednostima EC_{50} od 2510 do 10 830 nM (920 do 3970 ng/ml).

Antivirusna aktivnost tenofoviralafenamida na laboratorijske i kliničke izolate virusa HIV-1 podtipa B procijenjena je na limfoblastoidnim staničnim linijama, PBMC-ovima, primarnim monocitnim/makrofagnim stanicama i CD4+ T-limfocitima. Vrijednosti EC_{50} za tenofoviralafenamid bile su u rasponu od 2,0 do 14,7 nM. Tenofoviralafenamid je pokazao antivirusnu aktivnost u staničnoj kulturi protiv svih skupina virusa HIV-1 (M, N i O), uključujući podtipove A, B, C, D, E, F i G (vrijednosti EC_{50} bile su u rasponu od 0,10 do 12,0 nM) i aktivnost na sojeve HIV-2 (vrijednosti EC_{50} bile su u rasponu od 0,91 do 2,63 nM).

Rezistencija

Uzimajući u obzir sve dostupne *in vitro* podatke i podatke generirane u bolesnika koji nisu bili prethodno liječeni, sljedeće mutacije u HIV-1 RT koje su povezane s rezistencijom, kada postoje na početku, mogu utjecati na aktivnost lijeka Odefsey: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L i kombinacija L100I i K103N.

Negativan utjecaj NNRTI mutacija koje nisu navedene gore (npr. mutacija K103N ili L100I kao pojedinačna mutacija) ne može se isključiti, jer to nije ispitano *in vivo* u dovoljnom broju pacijenata.

Kao kod drugih antiretrovirusnih lijekova, liječenje lijekom Odefsey treba se voditi na temelju ispitivanja rezistencije i/ili podataka o rezistenciji u povjesti bolesti (vidjeti dio 4.4).

In vitro

Smanjena osjetljivost na emtricitabin povezana je s M184V/I mutacijama u HIV-1 RT.

Sojevi rezistentni na rilpivirin odabrani su u staničnoj kulturi počevši od HIV1 virusa divljeg tipa različitog podrijetla i podtipova kao i HIV1 virusi rezistentni na NNRTI. Najčešće uočene novonastale supstitucije aminokiseline uključivale su: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C i M230I.

Izolati virusa HIV-1 sa smanjenom osjetljivošću na tenofoviralfenamid izražavali su mutaciju K65R u HIV-1 RT; dodatno je kratkotrajno uočena i mutacija K70E u HIV-1 RT.

U odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

U objedinjenoj analizi u 144. tjednu bolesnika koji prethodno nisu bili antiretrovirusno liječeni i primali su elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid (E/C/F/TAF) u ispitivanjima GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 faze 3, uočen je razvoj jedne ili više primarnih mutacija povezanih s rezistencijom u HIV-1 izolatima u 12 od 866 (1,4%) bolesnika liječenih s E/C/F/TAF. Među tih 12 HIV-1 izolata, mutacije koje su se pojavile bile su M184V/I (n = 11) i K65R/N (n = 2) u RT i T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1), i N155H (n = 2) u integrasi.

U objedinjenoj analizi u 96. tjednu za bolesnike koji su primali emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat (FTC/TDF) + rilpivirinklorid u kliničkim ispitivanjima TMC278-C209 i TMC278-C215 faze 3, HIV-1 izolati 43 bolesnika imali su supstituciju aminokiselina povezanu s NNRTI (n = 39) ili NRTI (n = 41) rezistencijom. Mutacije povezane s NNRTI rezistencijom, koje su se najčešće razvijale, bile su: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y i F227C. Prisustnost V90I i V189I na početku nije utjecala na odgovor. Pedeset dva postotka HIV-1 izolata s novonastalom rezistencijom u skupini liječenoj rilpivirinom razvilo je istodobne NNRTI i NRTI mutacije, najčešće E138K i M184V. Mutacije povezane s NRTI rezistencijom, koje su se razvile u 3 ili više izolata bolesnika, bile su: K65R, K70E, M184V/I i K219E.

Tijekom 96. tjedna je manje bolesnika u skupini koja uzima rilpivirin s početnim virusnim opterećenjem $\leq 100\,000$ kopija/ml imalo novonastale supstitucije povezane s rezistencijom i/ili fenotipsku rezistenciju na rilpivirin (7/288) nego bolesnici s početnim virusnim opterećenjem $> 100\,000$ kopija/ml (30/262).

U bolesnika kod kojih je virus suprimiran

U kliničkom ispitivanju u bolesnika kod kojih je virus suprimiran te koji su prebačeni s režima koji sadrži emtricitabin + tenofoviridizoproksilfumarat na E/C/F/TAF u tableti s fiksnom kombinacijom (FDC) (GS-US-292-0109, n = 959) prijavljen je jedan bolesnik s novonastalom rezistencijom (M184M/I).

Do 96. tjedna, u bolesnika koji su s emtricitabina/rilpivirina/tenofoviridizoproksilfumarata (FTC/RPV/TDF) ili efavirenza/emtricitabina/tenofoviridizoproksilfumarata (EFV/FTC/TDF) prebačeni na Odefsey (Ispitivanja GS-US-366-1216 i GS-US-366-1160; n = 754), nisu ustanovljene nikakve mutacije povezane s rezistencijom nastale tijekom liječenja.

U bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HBV-om

U kliničkom ispitivanju bolesnika s HIV virološkom supresijom koji su istodobno zaraženi kroničnim hepatitisom B, koji su primali E/C/F/TAF tijekom 48 tjedana (GS-US-292-1249, n = 72), 2 bolesnika bila su kvalificirana za analizu rezistencije. U ta 2 bolesnika, supstitucije aminokiselina povezane s rezistencijom na bilo koji sastojak E/C/F/TAF-a nisu utvrđene u HIV-1 ili HBV.

Križna rezistencija

Virusi rezistentni na emtricitabin sa supstitucijom M184V/I bili su križno rezistentni na lamivudin, ali su zadržali osjetljivost na didanozin, stavudin, tenofovir i zidovudin.

U panelu sa 67 HIV-1 rekombinantnih laboratorijskih sojeva s jednom mutacijom na RT pozicijama povezanom s rezistencijom na NNRTI, jedine pojedinačne mutacije povezane s rezistencijom vezanom uz gubitak osjetljivosti na rilpivirin bile su K101P i Y181V/I. Sama supstitucija K103N nije rezultirala smanjenom osjetljivošću na rilpivirin, ali je kombinacija K103N i L100I rezultirala smanjenom osjetljivošću na rilpivirin za 7 puta. U drugom ispitivanju, supstitucija Y188L rezultirala je smanjenom osjetljivošću na rilpivirin, i to za 9 puta kod kliničkih izolata i za 6 puta kod ciljane mutageneze.

U bolesnika koji primaju rilpivirinklorid u kombinaciji s FTC/TDF u ispitivanjima faze 3 (objedinjeni podaci TMC278-C209 i TMC278-C215), najveći broj HIV-1 izolata s novonastalom fenotipskom rezistencijom na rilpivirin imalo je križnu rezistenciju na najmanje jedan drugi NNRTI (28/31).

Supstitucija K65R, a također i K70E, imale su za posljedicu smanjenu osjetljivost na abakavir, didanozin, lamivudin, emtricitabin i tenofovir, ali zadržanu osjetljivost na zidovudin.

Klinički podaci

Klinička djelotvornost lijeka Odefsey ustanovljena je na temelju ispitivanja provedenih s emtricitabinom i tenofoviralafenamidom kada se daju s elvitegravirom i kobicistatom kao E/C/F/TAF tableta s fiksnom kombinacijom na temelju ispitivanja provedenih s rilpivirinom kada se daje s FTC/TDF kao individualne komponente ili kao FTC/RPV/TDF tableta s fiksnom kombinacijom te ispitivanja provedenih s lijekom Odefsey.

Režimi koji sadrže emtricitabin + tenofoviralafenamid

Odrasli bolesnici zaraženi virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni i kod kojih je virus bio suprimiran

U Ispitivanju GS-US-292-0104 i Ispitivanju GS-US-292-0111, bolesnici su primali ili E/C/F/TAF (n = 866) ili elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdizoproksilfumarat (E/C/F/TDF) (n = 867) jedanput na dan, s tim da su obje terapije davane u obliku tableta s fiksnom kombinacijom.

Srednja vrijednost dobi bila je 36 godina (raspon 18-76), 85% ih je bilo muškaraca, 57% su bili bijelci, 25% crnci i 10% azijati. Srednja početna vrijednost HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,5 log₁₀ kopija/ml (raspon 1,3-7,0), a 23% imalo je početno virusno opterećenje > 100 000 kopija/ml. Srednja početna vrijednost broja CD4+ stanica bila je 427 stanica/mm³ (raspon 0-1360), a 13% imalo je broj CD4+ stanica < 200 stanica/mm³.

U ispitivanjima GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111, E/C/F/TAF je pokazao statističku superiornost u postizanju vrijednosti HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u usporedbi s E/C/F/TDF u 144. tjednu. Razlika u postotku bila je 4,2% (95% CI: 0,6% do 7,8%). Objedinjeni ishodi liječenja u 48. i 144. tjednu prikazani su u tablici 3.

U randomiziranom, otvorenom Ispitivanju GS-US-292-0109 procjenjivane su djelotvornost i sigurnost prebacivanja odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 kod kojih je virus bio suprimiran (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) bilo sa režima efavirenz/emtricitabin/tenofovirdizoproksilfumarat (EFV/FTC/TDF), FTC/TDF plus atazanavir (pojačan ili kobicistatom ili ritonavirovom) ili E/C/F/TDF na režim s E/C/F/TAF tabletama s fiksnom dozom (n = 959 se prebacilo na E/C/F/TAF, n = 477 ostalo je na početnom režimu [SBR, od engl. *Stayed on Baseline Regimen*]). Bolesnici su imali srednju vrijednost dobi od 41 godinu (raspon 21-77), 89% su bili muškarci, 67% bijelci i 19% crnci. Srednja vrijednost početnog broja CD4+ stanica bila je 697 stanica/mm³ (raspon 79-1951).

U Ispitivanju GS-US-292-0109, prebacivanje s režima temeljenog na tenofoviridizoproksilfumaratu na E/C/F/TAF bilo je superiorno u održavanju HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u usporedbi s ostankom na početnom režimu. Objedinjeni ishodi liječenja u 48 tjedana prikazani su u tablici 3.

Tablica 3: Virološki ishodi u ispitivanjima GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 u 48. i 144. tjednu^a i GS-US-292-0109 u 48. tjednu^a

	Odrasli bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni u ispitivanjima GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 ^b				Virološki suprimirani odrasli bolesnici u Ispitivanju GS-US-292-0109	
	48. tjedan		144. tjedan		48. tjedan	
	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)	Početni režim (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	92%	90%	84%	80%	97%	93%
Razlika u liječenju	2,0% (95% CI: -0,7% do 4,7%)		4,2% (95% CI: 0,6% do 7,8%)		4,1% (95% CI: 1,6% do 6,7%; p < 0,001 ^c)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml^d	4%	4%	5%	4%	1%	1%
Bez viroloških podataka u okviru 48. ili 144. tjedna	4%	6%	11%	16%	2%	6%
Prekid liječenja ispitivanim lijekom zbog štetnih događaja ili smrti ^c	1%	2%	1%	3%	1%	1%
Prekid liječenja ispitivanim lijekom iz drugih razloga i posljednje dostupne vrijednosti HIV-1 RNA < 50 kopija/ml ^f	2%	4%	9%	11%	1%	4%
Podaci iz okvira ispitivanja nedostaju, ali je ispitivani lijek primjenjivan	1%	< 1%	1%	1%	0%	<1%
HIV-1 RNA < 20 kopija/ml	84%	84%	81%	76%		
Razlika u liječenju	0,4% (95% CI: -3,0% do 3,8%)		5,4% (95% CI: 1,5% do 9,2%)			
Udio (%) bolesnika s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml na prvotnom režimu liječenja^d						
EFV/FTC/TDF					96%	90%
FTC/TDF plus pojačani atazanavir					97%	92%
E/C/F/TDF					98%	97%

a Okvir 48. tjedna bio je između 294. i 377. dana (uključivo); okvir 144. tjedna bio je između 966. i 1049. dana (uključivo).

b U oba ispitivanja bolesnici su stratificirani prema početnoj HIV-1 RNA ($\leq 100\,000$ kopija/ml, $> 100\,000$ kopija/ml do $\leq 400\,000$ kopija/ml, ili $> 400\,000$ kopija/ml), prema broju CD4+ stanica (< 50 stanica/ μ l, 50-199 stanica/ μ l ili ≥ 200 stanica/ μ l) te po regiji (SAD ili izvan SAD-a).

c P-vrijednost za test superiornosti kojim su uspoređeni postotci virološkog uspjeha iz CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) testa stratificirano prema prethodnom režimu liječenja (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus pojačani atazanavir ili E/C/F/TDF).

d Obuhvaća bolesnike koji su imali ≥ 50 kopija/ml u okviru 48. ili 144. tjedna; bolesnike koji su rano prekinuli liječenje ispitivanim lijekom zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti; bolesnike koji su prekinuli liječenje iz drugih razloga, a ne

zbog štetnih događaja, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti i koji su u vrijeme prekida liječenja imali virusnu vrijednost ≥ 50 kopija/ml.

- e Obuhvaća bolesnike koji su prekinuli liječenje zbog štetnih događaja ili smrti u bilo kojem trenutku od 1. dana tijekom vremenskog okvira, ako su posljedično virološki podaci o liječenju tijekom određenog okvira bili nedostupni.
- f Obuhvaća bolesnike koji su prekinuli liječenje iz drugih razloga a ne zbog štetnog događaja, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti, npr. povučeni pristanak, gubitak mogućnosti praćenja itd.

U ispitivanjima GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111, stopa virološkog uspjeha bila je slična kod svih podskupina bolesnika (dob, spol, rasa, početna HIV-1 RNA, ili početni broj CD4+ stanica).

Srednja vrijednost povećanja od početne vrijednosti broja stanica CD4+ bila je 230 stanica/mm³ u bolesnika liječenih E/C/F/TAF (p = 0,024) te 211 stanica/mm³ u bolesnika liječenih E/C/F/TDF (p = 0,024) u 48. tjednu i 326 stanica/mm³ u bolesnika liječenih E/C/F/TAF te 305 stanica/mm³ u bolesnika liječenih E/C/F/TDF (p = 0,06) u 144. tjednu.

Režimi koji uključuju rilpivirin

Odrasli bolesnici zaraženi virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni

Djelotvornost rilpivirina utemeljena je na analizi podataka iz 96 tjedana u dva randomizirana, dvostruko slijepa, kontrolirana ispitivanja bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni (TMC278-C209 i podskupini u TMC278-C215 s emtricitabinom + tenofoviridizoproksilfumaratom).

U objedinjenoj analizi za Ispitivanja TMC278-C209 i TMC278-C215 na 1096 bolesnika koji su primali osnovni režim (BR, od engl. *background regimen*) lijeka FTC/TDF, demografske i početne karakteristike bile su izjednačene između skupina liječenih rilpivirinom i efavirenzom (EFV). Medijan dobi bio je 36 godina, 78% su bili muškarci, 62% su bili bijelci, 24% crnci/afroamerikanci. Medijan HIV-1 RNA u plazmi bio je 5,0 log₁₀ kopija/ml, medijan broja CD4+ stanica bio je 255 stanica/mm³.

Ukupni odgovor i analiza podgrupe virološkog odgovora (< 50 HIV-1 RNA kopija/ml) i u 48. tjednu i 96. tjednu, te virološki neuspjeh prema početnom virusnom opterećenju (objedinjeni podaci iz dva klinička ispitivanja faze 3, TMC278-C209 i TMC278-C215, za bolesnike koji su primali FTC/TDF BR) prikazani su u tablici 4.

Tablica 4: Virološki ishodi randomiziranog liječenja u Ispitivanju TMC278-C209 i TMC278-C215 (objedinjeni podaci za bolesnike koji su primali rilpivirinklorid ili efavirenz u kombinaciji s FTC/TDF) u 48. (primarno) i 96. tjednu

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	48. tjedan		96. tjedan	
Ukupni odgovor (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml (TLOVR ^a)) ^b	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)
Prema početnom virusnom opterećenju (kopija/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)
Bez odgovora				
Virološki neuspjeh (svi pacijenti)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^c	5,1% (28/546) ^d
Prema početnom virusnom opterećenju (kopija/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)
Smrt	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Prekid zbog štetnog događaja	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Prekid koji nije uzrokovan štetnim događajem ^c	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirin

a ITT TLOVR = Vrijeme do gubitka virološkog odgovora u populaciji predviđenoj za liječenje.

- b Razlika u stopi odgovora u 48. tjednu iznosi 1% (95% interval povjerenja -3% do 6%) koristeći normalnu aproksimaciju.
- c Bilo je 17 novih viroloških neuspjeha između primarne analize 48. tjedna i 96. tjedna (6 bolesnika s početnim virusnim opterećenjem ≤ 100 000 kopija/ml i 11 bolesnika s početnim virusnim opterećenjem > 100 000 kopija/ml). Također je bilo reklasifikacija primarne analize u 48. tjednu od kojih je najčešća reklasifikacija od virološkog neuspjeha do prekida koji nije uzrokovan štetnim događajem.
- d Bilo je 10 novih viroloških neuspjeha između primarne analize 48. tjedna i 96. tjedna (3 bolesnika s početnim virusnim opterećenjem ≤ 100 000 kopija/ml i 7 bolesnika s početnim virusnim opterećenjem > 100 000 kopija/ml). Također je bilo reklasifikacija primarne analize u 48. tjednu od kojih je najčešća reklasifikacija s virološkog neuspjeha na prekida koji nije uzrokovan štetnim događajem.
- e npr. gubitak iz praćenja, nesuradljivost, povlačenje suglasnosti.

FTC/TDF + rilpivirinklorid bio je neinferoran u postizanju HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u usporedbi s FTC/TDF + efavirenz.

Režim lijeka Odefsey

Odrasli bolesnici zaraženi virusom HIV-1 u kojih je virus bio suprimiran

U Ispitivanju GS-US-366-1216, djelotvornost i sigurnost prebacivanja s FTC/RPV/TDF na Odefsey procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju u odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 u kojih je virus bio suprimiran. Srednja vrijednost dobi bolesnika bila je 45 godina (raspon 23–72), 90% su bili muškarci, 75% bijelci i 19% crnci. Srednja vrijednost početnog broja CD4+ stanica iznosila je 709 stanica/mm³ (raspon 104–2527).

U Ispitivanju GS-US-366-1160, djelotvornost i sigurnost prebacivanja s EFV/FTC/TDF na Odefsey procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju u odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 u kojih je virus bio suprimiran. Srednja vrijednosti dobi bolesnika bila je 48 godina (raspon 19–76), 87% su bili muškarci, 67% bijelci i 27% crnci. Srednja vrijednost početnog broja CD4+ stanica iznosila je 700 stanica/mm³ (raspon 140–1862).

Ishodi liječenja u ispitivanjima GS-US-366-1216 i GS-US-366-1160 prikazani su u tablici 5.

Tablica 5: Virološki ishodi u ispitivanjima GS-US-366-1216 i GS-US-366-1160 u 48. tjednu^a i 96. tjednu^b

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	48. tjedan		96. tjedan		48. tjedan		96. tjedan	
	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 kopija/ml	94%	94%	89%	88%	90%	92%	85%	85%
Razlika u liječenju	-0,3% (95% CI: -4,2% do 3,7%)		0,7% (95% CI: -4,3% do 5,8%)		-2,0% (95% CI: -5,9% do 1,8%)		0% (95% CI: -4,8% do 4,8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml^d	1%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
Bez viroloških podataka u okviru 48. ili 96. tjedna	6%	6%	10%	11%	9%	7%	14%	14%
Prekid liječenja ispitivanim lijekom zbog štetnog događaja ili smrti te posljednje dostupne vrijednosti HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	2%	1%	2%	3%	3%	1%	4%	3%

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	48. tjedan		96. tjedan		48. tjedan		96. tjedan	
	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)
Prekid liječenja ispitivanim lijekom iz drugih razloga i posljednje dostupne vrijednosti HIV-1 RNA < 50 kopija/ml ^e	4%	4%	8%	8%	5%	5%	10%	11%
Podaci iz okvira ispitivanja nedostaju, ali je ispitivani lijek primjenjivan	< 1%	1%	1%	0	1%	1%	< 1%	0

ODE = Odefsey

a Okvir 48. tjedna bio je između 295. i 378. dana (uključivo).

b Okvir 96. tjedna bio je između 631. i 714. dana (uključivo).

c Jedan bolesnik koji nije primao FTC/RPV/TDF prije probira, isključen je iz analize.

d Obuhvaća bolesnike koji su imali ≥ 50 kopija/ml u okviru 48. ili 96. tjedna; bolesnike koji su rano prekinuli liječenje ispitivanim lijekom zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti; bolesnike koji su prekinuli liječenje iz drugih razloga, a ne zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti i koji su u vrijeme prekida liječenja imali virusnu vrijednost ≥ 50 kopija/ml.

e Obuhvaća bolesnike koji su prekinuli liječenje iz drugih razloga, a ne zbog štetnog događaja, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti, npr. povučeni pristanak, gubitak mogućnosti praćenja, itd.

Prebacivanje na Odefsey u 96. tjednu bilo je neinferiorno u održavanju HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u usporedbi s bolesnicima koji su u uspitivanjima ostali na FTC/RPV/TDF ili EFV/FTC/TDF.

U Ispitivanju GS-US-366-1216, srednja vrijednost promjene u odnosu na početni broj stanica CD4+ u 96. tjednu bila je 12 stanica/mm³ u bolesnika koji su prebačeni na Odefsey i 16 stanica/mm³ u onih koji su ostali na FTC/RPV/TDF. U Ispitivanju GS-US-366-1160, srednja vrijednost promjene u odnosu na početni broj stanica CD4+ u 96. tjednu bila je 12 stanice/mm³ u bolesnika koji su prebačeni na Odefsey i 6 stanica/mm³ u onih koji su ostali na EFV/FTC/TDF.

Odrasli bolesnici zaraženi virusom HIV-1 s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega

U otvorenom kliničkom Ispitivanju GS-US-292-0112 na 242 virološki suprimirana bolesnika zaražena virusom HIV-1 s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min) procijenjena je djelotvornost i sigurnost E/C/F/TAF tablete s fiksnom kombinacijom.

Srednja vrijednost dobi bila je 58 godina (raspon 24-82), sa 63 bolesnika (26%) u dobi ≥ 65 godina. Sedamdeset i devet posto su bili muškarci, 63% su bili bijelci, 18% crnci i 14% azijati. Trideset pet posto bolesnika bilo je na režimu liječenja koji nije sadržavao tenofoviridizoproksilfumarat. Medijan eGFR_{CG} na početku iznosio je 56 ml/min, a 33% bolesnika imalo je eGFR_{CG} od 30 do 49 ml/min. Srednja vrijednost početnog broja CD4+ stanica iznosila je 664 stanica/mm³ (raspon: 126-1813).

U otvorenom kliničkom ispitivanju GS-US-292-1825, djelotvornost i sigurnost E/C/F/TAF procijenjene su u jednoj skupini od 55 odraslih osoba zaraženih virusom HIV-1 sa završnim stadijem bolesti bubrega (eGFR_{CG} < 15 ml/min) i na kroničnoj hemodijalizi tijekom najmanje 6 mjeseci prije prebacivanja na E/C/F/TAF tablete. Virus je u bolesnika bio suprimiran (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) tijekom najmanje 6 mjeseci prije prebacivanja na drugu terapiju.

Srednja vrijednost dobi bila je 48 godina (raspon: 23-64). Sedamdeset šest posto bili su muškarci, 82% bili su crnci, a 18% bijelci. Petnaest posto bolesnika izjasnilo se kao Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci. Srednja vrijednost broja CD4+ stanica na početku ispitivanja iznosila je 545 stanica/mm³ (raspon: 205-1473). U 48. tjednu, HIV-1 RNA < 50 kopija/ml zadržala se

u 81,8% (45/55 bolesnika) nakon prebacivanja na E/C/F/TAF. Nije bilo klinički značajnih promjena u laboratorijskim vrijednostima lipida izmjerenih natašte u bolesnika koji su prebačeni na tu terapiju.

Nakon prebacivanja na tabletu s fiksnom kombinacijom E/C/F/TAF, 83,1% (197/237 bolesnika) bolesnika je u 144. tjednu zadržalo HIV-1 RNA < 50 kopija/ml.

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om i HBV-om

U otvorenom Ispitivanju GS-US-292-1249, djelotvornost i sigurnost E/C/F/TAF-a procijenjene su u odraslih bolesnika istodobno zaraženih virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B. Šezdeset devet od 72 bolesnika prethodno su bili na antiretrovirusnoj terapiji koja je sadržavala TDF. Na početku liječenja E/C/F/TAF-om, 72 bolesnika imala su supresiju HIV-a (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) najmanje 6 mjeseci sa ili bez supresije HBV DNA i imali su kompenziranu funkciju jetre. Srednja vrijednost dobi je 50 godina (raspon od 28 do 67), 92% bolesnika bili su muškarci, 69% bijelaca, 18% crnaca i 10% azijata. Srednja vrijednost početnog broja stanica CD4+ bila je 636 stanica/mm³ (u rasponu od 263 do 1498). Osamdeset šest posto bolesnika (62/72) imalo je supresiju HBV-a (HBV DNA < 29 IU/ml) i 42% (30/72) bilo je HBeAg pozitivno pri ishodištu.

Od bolesnika koji su na početku bili HBeAg pozitivni, 1/30 (3,3%) postiglo je serokonverziju u anti-HBe u 48. tjednu. Od bolesnika koji su na početku bili HBsAg pozitivni, 3/70 (4,3%) postiglo je serokonverziju u anti-HBs u 48. tjednu.

U 48. tjednu, 92% bolesnika (66/72) zadržalo je HIV-1 RNA < 50 kopija/ml nakon prebacivanja na E/C/F/TAF. Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u broju stanica CD4+ u 48. tjednu bila je -2 stanice/mm³. Devedeset dva posto (66/72 bolesnika) imalo je HBV DNA < 29 IU/ml, što je utvrđeno analizom nepoznato = neuspjeh u 48. tjednu. Od 62 bolesnika koji su imali supresiju HBV-a pri ishodištu, 59 ih je zadržalo supresiju, a za 3 bolesnika podaci nisu poznati. Od 10 bolesnika koji nisu imali supresiju HBV-a na početku (HBV DNA ≥ 29 IU/ml), u 7 je došlo do supresije, 2 su zadržala detektibilnost, a za jednog bolesnika podaci nisu poznati. Normalizacija alanin aminotransferaze (ALT) postignuta je u 40% (4/10) ispitanika s ALT-om većim od gornje granice normale (GGN) pri ishodištu.

Ograničeni su klinički podaci o primjeni E/C/F/TAF-a u bolesnika istodobno zaraženih HIV/HBV-om, a koji nisu ranije bili liječeni.

Promjene u izmjerenoj mineralnoj gustoći kosti

U ispitivanjima u odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, E/C/F/TAF bio je povezan s manjim smanjenjima mineralne gustoće kosti (BMD) u usporedbi s E/C/F/TDF u 144 tjedna liječenja prema analizi rezultata dobivenih dvoenergetskom apsorpciometrijom rendgenskih zraka (DXA) kuka (srednja vrijednost promjene: -0,8% naspram -3,4%, p < 0,001) i lumbalne kralježnice (srednja vrijednost promjene: -0,9% naspram -3,0%, p < 0,001).

Mala poboljšanja BMD-a bila su opažena 48 tjedana nakon prebacivanja na E/C/F/TAF u usporedbi s ostankom na režimu koji sadrži tenofoviridizoproksilfumarat.

U ispitivanjima s lijekom Odefsey provedenim u odraslih bolesnika u kojih je virus bio suprimiran, povećanja BMD-a bila su opažena 96 tjedana nakon prebacivanja na Odefsey u usporedbi s minimalnim promjenama kod održavanja primjene FTC/RPV/TDF ili EFV/FTC/TDF za kuk (srednja vrijednost promjene 1,6% za Odefsey naspram -0,6% za FTC/RPV/TDF, p < 0,001; 1,8% za Odefsey naspram -0,6% za EFV/FTC/TDF, p < 0,001) i kralježnicu (srednja vrijednost promjene 2,0% za Odefsey naspram -0,3% za FTC/RPV/TDF, p < 0,001; 1,7% za Odefsey naspram 0,1% za EFV/FTC/TDF, p < 0,001).

Promjene u izmjerenoj funkciji bubrega

U ispitivanjima u odraslih bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, E/C/F/TAF bio je povezan s manjim utjecajem na parametre sigurnosti primjene za bubrege (mjereno prema eGFR_{CG} i omjeru proteina i kreatinina u mokraći [engl. *urine protein to creatinine ratio*, UPCR] nakon 144 tjedna liječenja te omjeru albumina i kreatinina u mokraći [engl. *urine albumin to creatinine ratio*, UACR]

nakon 96 tjedana liječenja) u usporedbi s E/C/F/TDF. U 144 tjedna liječenja, nijedan ispitanik nije prekinuo primjenu E/C/F/TAF zbog štetnog događaja nastalog tijekom liječenja povezanog s funkcijom bubrega, u usporedbi s 12 ispitanika koji su prekinuli primjenu E/C/F/TDF ($p < 0,001$). U ispitivanjima u odraslih bolesnika u kojih je virus bio suprimiran, u 96 tjedana liječenja u bolesnika koji su primali Odefsey prijavljene su minimalne promjene ili smanjenja albuminurije (UACR), u usporedbi s porastom u odnosu na početne vrijednosti u bolesnika koji su ostali na kombinaciji FTC/RPV/TDF ili EFV/FTC/TDF. Vidjeti također dio 4.4.

Pedijatrijska populacija

Režim koji sadrži emtricitabin + tenofoviralfenamid

U otvorenom Ispitivanju GS-US-292-0106 u 50 adolescenata zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni, procijenjene su djelotvornost, sigurnost i farmakokinetika tablete s fiksnom kombinacijom E/C/F/TAF. Bolesnici su imali srednju vrijednost dobi 15 godina (raspon 12-17), 56% su bili žene, 12% azijati i 88% crnci. Na početku je medijan HIV-1 RNA u plazmi bio $4,7 \log_{10}$ kopija/ml, medijan broja CD4+ stanica bio je 456 stanica/mm³ (raspon 95 do 1110) i medijan postotka CD4+ stanica bio je 23% (raspon 7-45). Sveukupno, 22% bolesnika imalo je početnu razinu HIV-1 RNA u plazmi $> 100\ 000$ kopija/ml.

U 48. tjednu, njih 92% (46/50) postiglo je HIV-1 RNA < 50 kopija/ml, što je slično stopama odgovora u ispitivanjima odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni. Do kraja 48. tjedna nije bila otkrivena pojava rezistencije na E/C/F/TAF.

Režim koji uključuje rilpivirin

Farmakokinetika, sigurnost, tolerabilnost i djelotvornost rilpivirina u dozi od 25 mg jedanput na dan, u kombinaciji s BR-om odabranim od strane ispitivača, koji sadrži dva NRTI-a, procijenjeni su u Ispitivanju TMC278-C213, otvorenom ispitivanju faze 2 s jednom skupinom u pedijatrijskih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili antiretrovirusno liječeni u dobi od 12 do < 18 godina s tjelesnom težinom od najmanje 32 kg. Medijan trajanja izloženosti za bolesnike bio je 63,5 tjedana.

Za 36 bolesnika je medijan dobi bio 14,5 godina i bilo je 55,6% žena, 88,9% crnaca i 11,1% azijata. Medijan početne vrijednost HIV-1 RNA u plazmi bio je $4,8 \log_{10}$ kopija/ml, medijan početnog broja CD4+ stanica bio je 414 stanica/mm³. Udio bolesnika s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u 48. tjednu (TLOVR) bio je 72,2% (26/36). Kombinacija NRTI-ova koji se najčešće koriste zajedno s rilpivirinom bila je FTC/TDF (24 ispitanika [66,7%]).

Udio onih koji su odgovorili bio je veći u ispitanika s početnim virusnim opterećenjem $\leq 100\ 000$ kopija/ml (78,6%, 22/28) u usporedbi s onima kod kojih je početno virusno opterećenje $> 100\ 000$ kopija/ml (50,0%, 4/8). Udio viroloških neuspjeha bio je 22,2% (8/36).

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Odefsey u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje infekcije HIV-1 u ljudi (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Trudnoća

Rilpivirin (jedna od komponenti lijeka Odefsey) u kombinaciji s osnovnim režimom procijenjen je u ispitivanju TMC114HIV3015 provedenom u 19 trudnica tijekom 2. i 3. tromjesečja i poslije porođaja. Farmakokinetički podaci pokazuju da je ukupna izloženost (AUC) rilpivirinu, kao dijelu antiretrovirusnog režima, bila približno 30% manja tijekom trudnoće nego u poslijeporođajnom razdoblju (6-12 tjedana). Virološki odgovor bio je uglavnom očuvan tijekom trajanja ispitivanja: od 12 bolesnica koji su završile ispitivanje, 10 bolesnica bilo je suprimirano na kraju ispitivanja; u druge 2 bolesnice opažen je porast virusnog opterećenja samo u poslijeporođajnom razdoblju, a u najmanje 1 bolesnice zbog sumnje na neodgovarajuće pridržavanje terapije. Ni u jednog novorođenčeta od 10 novorođenčadi majki koje su završile ispitivanje i za koje je bio dostupan HIV status nije došlo do prijenosa s majke na dijete. Rilpivirin se dobro podnosio i tijekom trudnoće i u poslijeporođajnom razdoblju. U odraslih zaraženih virusom HIV-1 nije bilo novih sigurnosnih podataka u usporedbi s poznatim profilom sigurnosti rilpivirina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Odefsey: Izloženosti emtricitabinu i tenofoviralfenamidu bile su bioekvivalentne prilikom usporedbe jedne Odefsey 200/25/25 mg filmom obložene tablete i tablete s fiksnom kombinacijom elvitegravira/kobicistata/emtricitabina/tenofoviralfenamida (150/150/200/10 mg) nakon primjene jednokratne doze u zdravih ispitanika (n = 82) u sitom stanju. Izloženosti rilpivirinu bile su bioekvivalentne prilikom usporedbe Odefsey 200/25/25 mg i jedne filmom obložene tablete rilpivirina (u obliku klorida) od 25 mg nakon primjene jedne doze u zdravih ispitanika (n = 95) u sitom stanju.

Nakon peroralne primjene, emtricitabin se brzo i opsežno apsorbira i postiže vršne koncentracije u plazmi 1-2 sata nakon doziranja. Nakon peroralne primjene višestruke doze emtricitabina u 20 ispitanika zaraženih virusom HIV-1, (srednja vrijednost ± SD) površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme tijekom 24-satnog intervala doziranja (AUC) bila je $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Srednja vrijednost najniže koncentracije u plazmi pri dinamičkoj ravnoteži 24 sata nakon primjene doze bila je jednaka ili veća od srednje vrijednosti IC90 *in vitro* za anti-HIV-1 djelovanje. Apsolutna bioraspoloživost emtricitabina iz čvrstih kapsula od 200 mg procijenjena je na 93%. Primjena emtricitabina s hranom nije utjecala na sistemsku izloženost emtricitabinu.

Nakon peroralne primjene, maksimalna koncentracija rilpivirina u plazmi se općenito postiže unutar 4 do 5 sati. Apsolutna bioraspoloživost rilpivirina nije poznata. U odnosu na stanje natašte, primjena lijeka Odefsey u zdravih odraslih ispitanika zajedno s hranom, rezultirala je povećanom izloženošću rilpivirinu (AUC) za 13-72%.

Nakon peroralne primjene, tenofoviralfenamid se brzo apsorbira i postiže vršne koncentracije u plazmi 15-45 minuta nakon doziranja. U odnosu na stanje natašte, primjena lijeka Odefsey na zdravim odraslim ispitanicima zajedno s hranom rezultirala je povećanom izloženošću tenofoviralfenamidu (AUC) za 45-53%.

Preporučuje se uzimanje lijeka Odefsey s hranom.

Distribucija

In vitro vezanje emtricitabina za proteine ljudske plazme bilo je < 4% i nije ovisilo o koncentraciji u rasponu od 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$.

In vitro vezivanje rilpivirina za proteine ljudske plazme je oko 99,7%, i to primarno za albumin.

In vitro vezanje tenofovira za proteine ljudske plazme je < 0,7% i ne ovisi o koncentraciji u rasponu od 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. Vezanje tenofoviralfenamida na proteine ljudske plazme *ex vivo* u uzorcima prikupljenima tijekom kliničkih ispitivanja bilo je približno 80%.

Biotransformacija

Biotransformacija emtricitabina uključuje oksidaciju tiolnog dijela molekule pri čemu nastaju 3'-sulfoksid diastereomeri (približno 9% doze), i konjugaciju s glukuronskom kiselinom, pri čemu nastaje 2'-O-glukuronid (približno 4% doze). Emtricitabin nije inhibirao *in vitro* metabolizam lijeka posredovan bilo kojom od glavnih izoformi ljudskog CYP-a koje su dio biotransformacije lijeka. Osim toga, emtricitabin nije inhibirao uridin-5'-difosfoglukuronil transferazu (UGT), enzim odgovoran za glukuronidaciju.

In vitro eksperimenti ukazuju na to da rilpivirin hidroklorid primarno prolazi kroz oksidacijski metabolizam posredovan sustavom CYP3A.

Glavni put eliminacije tenofoviralfenamida u ljudi je metabolizam kojim se razgradi > 80% peroralne doze. *In vitro* ispitivanja su pokazala da se tenofoviralfenamid metabolizira u tenofovir (glavni metabolit) pomoću katepsina A u PBMC-ovima (uključujući limfocite i druge ciljane stanice HIV-a) i makrofazima te pomoću karboksilesteraze-1 u hepatocitima. *In vivo* se tenofoviralfenamid hidrolizira u stanicama do tenofovira (glavni metabolit), koji se zatim fosforilira u aktivni metabolit tenofoviridifosfat. U kliničkim ispitivanjima u ljudi, peroralna doza od 10 mg tenofoviralfenamida primijenjenog s emtricitabinom, kobicistatom i elvitegravirom rezultirala je koncentracijama tenofoviridifosfata za > 4 puta većima u PBMC-ovima i > 90% manjim koncentracijama tenofovira u plazmi u usporedbi s peroralnom dozom tenofoviridizoproksila (u obliku fumarata) od 245 mg primijenjenog s emtricitabinom, kobicistatom i elvitegravirom.

In vitro se tenofoviralfenamid ne metabolizira pomoću CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6. Tenofoviralfenamid se minimalno metabolizira pomoću CYP3A4. Nakon istodobne primjene s efavirenzom, umjerenim induktorom CYP3A, kao testom, izloženost tenofoviralfenamidu se nije značajno promijenila. Nakon primjene tenofoviralfenamida, [¹⁴C]-radioaktivnost u plazmi pokazala je profil ovisan o vremenu s tenofoviralfenamidom kao najzastupljenijim u prvih nekoliko sati i mokraćnom kiselinom u preostalom razdoblju.

Eliminacija

Emtricitabin se prvenstveno izlučuje putem bubrega pri čemu se čitava doza izolira iz mokraće (oko 86%) i stolice (oko 14%). Trinaest posto doze emtricitabina izolirano je u mokraći kao tri metabolita. Sistemski klirens emtricitabina u prosjeku je iznosio 307 ml/min. Nakon peroralne primjene, poluvrijeme eliminacije emtricitabina je oko 10 sati.

Poluvrijeme eliminacije rilpivirina iznosi približno 45 sati. Nakon peroralne primjene jednokratne doze [¹⁴C]-rilpivirina, u prosjeku se 85% i 6,1% radioaktivnosti može izolirati u stolici, odnosno urinu. U stolici, nepromijenjeni rilpivirin je u prosjeku iznosio 25% primijenjene doze. U mokraći su otkriveni samo tragovi nepromijenjenog rilpivirina (< 1% doze).

Bubrežna ekskrecija nerazgrađenog tenofoviralfenamida je manji put izlučivanja kojim se eliminira < 1% doze u urinu. Tenofoviralfenamid se uglavnom eliminira putem metabolizacije u tenofovir. Tenofovir se eliminira bubrežima putem glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Dob, spol i etnička pripadnost

Klinički značajne farmakokinetičke razlike vezane uz dob, spol ili etničku pripadnost nisu ustanovljene za emtricitabin, rilpivirin ili tenofoviralfenamid.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika rilpivirina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina, zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili antiretrovirusni liječeni i koji su primali rilpivirin od 25 mg jedanput na dan mogla se usporediti s onom u odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji su primali

rilpivirin od 25 mg jedanput na dan. Nije bilo utjecaja tjelesne težine na farmakokinetiku rilpivirina u pedijatrijskih bolesnika u ispitivanju C213 (33 do 93 kg), slično onome što je uočeno kod odraslih. Farmakokinetika rilpivirina u pedijatrijskih bolesnika u dobi < 12 godina još se ispituje.

Postignute izloženosti emtricitabinu i tenofoviralfenamidu koji su se davali s elvitegravirom i kobicistatom u 24 pedijatrijska bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina bile su slične izloženostima postignutima u odraslih koji prethodno nisu bili liječeni (tablica 6).

Tablica 6: Farmakokinetika emtricitabina i tenofoviralfenamida u adolescenata i odraslih koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima

	Adolescenti			Odrasli		
	Emtricitabin + tenofoviralfenamid			Emtricitabin + tenofoviralfenamid		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC _{tau} (ng•h/ml)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	2265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	N/P	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/P	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamid; TFV = tenofovir, N/P = nije primjenjivo

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost (% CV).

a n = 24 adolescenata (GS-US-292-0106); n = 19 odraslih (GS-US-292-0102)

b n = 23 adolescenata (GS-US-292-0106, populacijska farmakokinetička analiza)

c n = 539 (TAF) ili 841 (TFV) odraslih (GS-US-292-0111 i GS-US-292-0104, populacijska farmakokinetička analiza)

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici tenofoviralfenamida ili tenofovira između zdravih ispitanika i bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjeni CrCl > 15 ml/min i < 30 ml/min) u ispitivanju tenofoviralfenamida faze I. U zasebnom ispitivanju faze I u kojem se ispitivao samo emtricitabin, srednja vrijednost sistemske izloženosti emtricitabinu bila je viša u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjeni CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega (11,8 µg•h/ml). Sigurnost emtricitabina + tenofoviralfenamida nije ustanovljena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjeni CrCl ≥ 15 ml/min i < 30 ml/min).

Izloženost emtricitabinu i tenofovirusu u 12 bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min) na kroničnoj hemodijalizi koji su primali emtricitabin + tenofoviralfenamid s elvitegravirom + kobicistatom u fiksnoj kombinaciji u tableti (E/C/F/TAF) u ispitivanju GS-US-292-1825 bila je značajno veća nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Nisu opažene klinički važne razlike u farmakokinetici tenofoviralfenamida između bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi i onih s normalnom funkcijom bubrega. Nije bilo utvrđenih novih sigurnosnih pitanja u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi koji su primali fiksnu kombinaciju emtricitabina i tenofoviralfenamida s elvitegravirom i kobicistatom u jednoj tableti (vidjeti dio 4.8).

Nema podataka o farmakokinetici emtricitabina ili tenofoviralfenamida u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min) koji nisu na kroničnoj hemodijalizi. Sigurnost emtricitabina i tenofoviralfenamida u tih bolesnika nije ustanovljena.

Farmakokinetika rilpivirina nije ispitivana u bolesnika s insuficijencijom bubrega. Bubrežna eliminacija rilpivirina je zanemariva. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili s bolešću bubrega u završnoj fazi, koncentracije u plazmi mogu se povećati zbog promjene apsorpcije lijeka, distribucije i/ili metabolizma sekundarno u odnosu na poremećaj funkcije bubrega. Budući da je rilpivirin u visokom postotku vezan za proteine plazme, nije vjerojatno da će se značajno ukloniti hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom (vidjeti dio 4.9).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika emtricitabina nije ispitana u bolesnika s različitim stupnjem insuficijencije jetre; međutim, emtricitabin se neznatno metabolizira putem enzima jetre, pa bi učinak oštećenja funkcije jetre trebao biti ograničen.

Rilpivirinklorid prvenstveno se metabolizira i eliminira kroz jetru. U ispitivanju u kojem se pravila usporedba 8 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh, stadij A) s 8 odgovarajućih kontrola i 8 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh, stadij B) s 8 odgovarajućih kontrola, izloženost kod višekratnog doziranja rilpivirina bila je 47% veća u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre i 5% veća u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Ne može se međutim isključiti da je izloženost farmakološki aktivnom, nevezanom rilpivirinu značajno povećana kod umjerenog oštećenja funkcije. Rilpivirin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.2).

Nisu zapažene klinički važne promjene u farmakokinetici tenofoviralfenamida ili njegova metabolita tenofovira u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre, ukupne koncentracije tenofoviralfenamida i tenofovira u plazmi niže su od onih opaženih u ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Nakon korekcije za vezanje na proteine, koncentracije nevezanog (slobodnog) tenofoviralfenamida u plazmi kod teškog oštećenja funkcije jetre slične su onima kod normalne funkcije jetre.

Istodobna infekcija virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Farmakokinetika emtricitabina i tenofoviralfenamida nije potpuno procijenjena u bolesnika koji su istodobno zaraženi virusom hepatitisa B i/ili C.

Trudnoća i poslijeporođajno razdoblje

Nakon uzimanja rilpivirina 25 mg jedanput na dan kao dio antiretrovirusnog režima, ukupna izloženost rilpivirinu bila je manja u trudnoći (slična u 2. i 3. tromjesečju) nego u poslijeporođajnom razdoblju. Smanjenje nevezane slobodne frakcije izloženosti rilpivirinu (tj. djelatne) tijekom trudnoće u usporedbi s poslijeporođajnim razdobljem, bilo je manje izraženo nego kod ukupne izloženosti rilpivirinu.

U žena koje su primale rilpivirin 25 mg jedanput na dan tijekom 2. tromjesečja trudnoće, srednje intraindividualne vrijednosti C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} ukupnog rilpivirina bile su 21%, 29% odnosno 35% niže u usporedbi s onima u poslijeporođajnom razdoblju; tijekom 3. tromjesečja vrijednosti C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} bile su 20%, 31% odnosno 42% niže u usporedbi s onima u poslijeporođajnom razdoblju.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o emtricitabinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Neklinički podaci o rilpivirinkloridu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, dispozicije lijeka, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Toksičnost za jetru povezana s indukcijom enzima jetre uočena je kod glodavaca. Učinci slični kolestazi bili su opaženi u pasa.

Ispitivanja karcinogenosti rilpivirina u miševa i štakora otkrila su tumorogeni potencijal specifičan za ove vrste, ali se smatra da nisu relevantne za ljude.

Neklinička ispitivanja tenofoviralfenamida na štakorima i psima otkrila su da su kost i bubreg primarni ciljni organi toksičnog djelovanja. Toksičnost za kosti uočena je kao smanjena mineralna gustoća kostiju u štakora i pasa pri izloženostima tenofovirusu najmanje četiri puta većima od onih očekivanih nakon primjene lijeka Odefsey. U oku pasa bila je prisutna minimalna infiltracija histiocita kod izloženosti tenofoviralfenamidu i tenofovirusu koja je bila približno 4 odnosno 17 puta veća od one očekivane nakon primjene lijeka Odefsey.

Tenofoviralfenamid nije pokazao mutagenost ni klastogenost u konvencionalnim testovima genotoksičnosti.

Budući da je izloženost tenofoviru u štakora i miševa nakon primjene tenofoviralafenamida manja nego pri primjeni tenofovirdizoproksilfumarata, ispitivanja kancerogenosti te perinatalno i postnatalno ispitivanje u štakora provedena su samo s tenofovirdizoproksilfumaratom. Nije otkriven poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja kancerogenosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, graviditet ili fetalne parametre. Ipak, tenofovirdizoproksilfumarat smanjio je indeks preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnim za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

umrežena karmelozanatrij
laktoza (u obliku hidrata)
magnezijev stearat
mikrokristalična celuloza
polisorbat 20
povidon

Film ovojnica

makrogol
poli(vinilni alkohol)
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu s kontinuiranim navojem, otvora prekrivenog aluminijskom folijom koja, koja sadrži 30 filmom obloženih tableta. Jedna boca sadrži sredstvo za sušenje od silika gel i poliestersku vaticu.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije koje sadrže 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta i kutije koje sadrže 90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. lipnja 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14 siječnja 2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE NA BOCI I KUTIJI

1. NAZIV LIJEKA

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmom obložene tablete
emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralafenamid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadržava 200 mg emtricitabina, rilpivirinklorid što odgovara 25 mg rilpivirina i tenofoviralafenamidfumarat što odgovara 25 mg tenofoviralafenamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu (u obliku hidrata), za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. **Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1112/001 30 filmom obloženih tableta
EU/1/16/1112/002 90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Odefsey [samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. [Samo vanjsko pakiranje]

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}
[Samo vanjsko pakiranje]

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmom obložene tablete emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Odefsey i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Odefsey
3. Kako uzimati lijek Odefsey
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Odefsey
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Odefsey i za što se koristi

Odefsey je antivirusni lijek koji se koristi za liječenje infekcije **virusom humane imunodeficijencije (HIV)**. U jednoj tableti lijeka Odefsey nalazi se kombinacija triju djelatnih tvari: **emtricitabina, rilpivirina i tenofoviralfenamida**. Svaka od ovih djelatnih tvari djeluje tako što utječe na enzim koji se naziva „reverzna transkriptaza“, koji je nužan za umnažanje virusa HIV-1.

Odefsey smanjuje količinu HIV-a u Vašem tijelu. To će poboljšati Vaš imunološki sustav i smanjiti rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV-infekcijom.

Odefsey se koristi u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih, s tjelesnom težinom od najmanje 35 kg.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Odefsey

Nemojte uzimati lijek Odefsey

- **Ako ste alergični na emtricitabin, tenofoviralfenamid** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- **Ako trenutno uzimate neki od sljedećih lijekova:**
 - **karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital i fenitoin** (koristi se u liječenju epilepsije i za sprječavanje napada)
 - **rifabutin, rifampicin i rifapentin** (koriste se za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza)
 - **omeprazol, dekslanzoprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol i esomeprazol** (koriste se za sprječavanje i liječenje čireva želuca i dvanaesnika, žgaravice, gastroezofagealne refluksne bolesti)
 - **deksametazon** (kortikosteroidni lijek koji se koristi za liječenje upala i suprimiranje (smanjivanje aktivnosti) imunološkog sustava) kada se uzima kroz usta ili se ubrizgava (osim kod liječenja primjenom jednokratne doze)

- **proizvodi koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*)** (biljni lijek koji se primjenjuje za depresiju i tjeskobu)

→ Ako se ovo odnosi na Vas, **nemojte uzimati lijek Odefsey i odmah o tome obavijestite liječnika.**

Upozorenja i mjere opreza

Za vrijeme uzimanja lijeka Odefsey morate ostati pod nadzorom svog liječnika.

Ovaj lijek ne može izliječiti HIV-infekciju. Dok uzimate lijek Odefsey i dalje možete razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV-infekcijom.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Odefsey:

- **ako imate tegobe s jetrom ili imate bolest jetre u povijesti bolesti, uključujući hepatitis.** Bolesnici s bolešću jetre, uključujući kronični hepatitis B ili C, koji se liječe antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su većem riziku od teških i potencijalno po život opasnih jetrenih komplikacija. Ako ste zaraženi virusom hepatitisa B, Vaš će liječnik pažljivo razmotriti najbolji režim liječenja za Vas.
- **ako imate infekciju hepatitisom B,** tegobe s jetrom mogu se pogoršati nakon što prestanete uzimati lijek Odefsey. Važno je da ne prestanete uzimati lijek Odefsey bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom: pogledajte dio 3, *Nemojte prestati uzimati lijek Odefsey.*
- ako uzimate bilo kakve lijekove koji mogu uzrokovati nepravilne srčane otkucaje (*torsades de pointes*), opasne po život.
- **ako ste imali bolest bubrega ili su pretrage pokazale da imate tegobe s bubrezima.** Liječnik može zatražiti da na početku i tijekom liječenja lijekom Odefsey napravite krvne pretrage kako bi pratio rad Vaših bubrega.

Dok uzimate lijek Odefsey

Kad jednom počnete uzimati lijek Odefsey, pazite na:

- **znakove upale ili infekcije**
- **bol u zglobovima, ukočenost ili tegobe s kostima.**

→ **Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, odmah obavijestite svog liječnika.** Za više informacija, pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave.*

Postoji mogućnost da Vam se jave tegobe s bubrezima ako lijek Odefsey uzimate tijekom dugog vremenskog razdoblja (pogledajte *Upozorenja i mjere opreza*).

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci u dobi od 11 godina i mlađoj ili ako imaju težinu manju od 35 kg. Primjena lijeka Odefsey u djece u dobi od 11 godina i mlađoj s tjelesnom težinom manjom od 35 kg još nije ispitana.

Drugi lijekovi i Odefsey

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Odefsey može biti u interakciji s drugim lijekovima. Kao rezultat, količine lijeka Odefsey ili drugih lijekova u Vašoj krvi mogu biti promijenjene. To može spriječiti ispravno djelovanje lijekova ili pogoršati nuspojave. U nekim će slučajevima vaš liječnik možda morati prilagoditi Vašu dozu ili provjeriti vrijednosti u krvi.

Lijekovi koji se nikad ne smiju uzimati s lijekom Odefsey:

- **karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital i fenitoin** (koriste se u liječenju epilepsije i za sprječavanje napada)
- **rifabutin, rifampicin i rifapentin** (koriste se za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza)
- **omeprazol, dekslansoprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol i esomeprazol** (koriste se za sprječavanje i liječenje čireva želuca i dvanaesnika, žgaravice, gastroezofagealne refluksne bolesti)
- **deksametazon** (kortikosteroidni lijek koji se koristi za liječenje upala i suprimiranje imunološkog sustava) kada se uzima na usta ili se ubrizgava (osim kod liječenja primjenom jednokratne doze)
- **proizvodi koji sadržavaju gospinu travu** (*Hypericum perforatum*) (biljni lijek koji se primjenjuje za depresiju i tjeskobu)

→ Ako uzimate bilo koji od ovih lijekova, **nemojte uzimati lijek Odefsey i odmah o tome obavijestite svog liječnika.**

Druge vrste lijekova:

Obavijestite svog liječnika ako uzimate:

- **Bilo koji lijek koji se koristi za liječenje HIV-a**
- **Bilo koji lijek koji sadržava:**
 - tenofoviralfenamid
 - tenofovirdizoproksil
 - lamivudin
 - adefovirdipivoksil
- **Antibiotike, koji se primjenjuju se za liječenje bakterijskih infekcija**, a koji sadržavaju:
 - klaritromicin
 - eritromicinTi lijekovi mogu povećati količinu rilpivirina i tenofoviralfenamida (komponente lijeka Odefsey) u Vašoj krvi. Vaš liječnik će Vam dati drugi lijek.
- **Lijekove protiv gljivica, koji se primjenjuju za liječenje gljivičnih infekcija:**
 - ketokonazol
 - flukonazol
 - itrakonazol
 - posakonazol
 - vorikonazolTi lijekovi mogu povećati količinu rilpivirina i tenofoviralfenamida (komponente lijeka Odefsey) u Vašoj krvi. Vaš liječnik će Vam dati drugi lijek.
- **Lijekove za čireve želuca i dvanaesnika, žgaravicu ili gastroezofagealnu refluksnu bolest** poput:
 - **antacidi** (aluminijev/magnezijev hidroksid ili kalcijev karbonat)
 - **H₂-antagonisti** (famotidin, cimetidin, nizatidin ili ranitidin)Ti lijekovi smanjuju količinu rilpivirina (komponenta lijeka Odefsey) u Vašoj krvi. Ako uzimate jedan od sljedećih lijekova Vaš liječnik će Vam dati neki drugi lijek ili preporučiti kako i kada trebate uzimati taj lijek:

- **Ako uzimate antacid**, uzmite ga najmanje 2 sata prije ili najmanje 4 sata nakon uzimanja lijeka Odefsey.
 - **Ako uzimate H₂-antagonist**, uzmite ga najmanje 12 sata prije ili najmanje 4 sata nakon uzimanja lijeka Odefsey. H₂-antagonisti mogu se uzimati samo jedanput na dan ako uzimate Odefsey. H₂-antagonisti se ne bi trebali uzimati u režimu dvaput na dan. Obratite se svom liječniku u svezi sa zamjenskim režimom (vidi *Kako uzimati lijek Odefsey*).
 - **Ciklosporin**, lijek koji se koristi za smanjenje jačine imunološkog sustava organizma: Ovaj lijek može povećati količinu rilpivirina i tenofoviralfenamida (komponente lijeka Odefsey) u Vašoj krvi. Vaš liječnik će Vam dati drugi lijek.
 - **Metadon**, lijek koji se koristi za liječenje ovisnosti od opijata, jer će vaš liječnik možda morati promijeniti vašu dozu metadona.
 - **Dabigatran eteksilat**, lijek koji se koristi za liječenje bolesti srca, jer će Vaš liječnik možda trebati kontrolirati razine ovog lijeka u Vašoj krvi.
- **Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od ovih lijekova.** Ne prekidajte liječenje bez prethodnog savjetovanja s Vašim liječnikom.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- **Koristite učinkovitu kontracepciju** dok uzimate lijek Odefsey.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek tijekom trudnoće.

Ako ste uzimali Odefsey tijekom trudnoće, vaš liječnik može zahtijevati redovite analize krvi i druge dijagnostičke pretrage da biste nadzirali razvoj svoga djeteta. U djece, čije su majke uzimale nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI-i) tijekom trudnoće, korist od zaštite protiv HIV-a bila je veća od rizika od nuspojava.

Nemojte dojit tijekom liječenja lijekom Odefsey. Neke djelatne tvari iz ovoga lijeka prelaze u majčino mlijeko.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate **o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.**

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti niti upravljati strojevima ako se osjećate umorno, pospano ili imate omaglicu nakon uzimanja lijeka.

Odefsey sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

→ Ako se bilo što od ovog odnosi na Vas, **razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego uzmete lijek Odefsey.**

3. Kako uzimati lijek Odefsey

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je:

Odrasli: jedna tableta svaki dan, s hranom

Adolescenti u dobi od 12 godina i stariji, koji imaju tjelesnu težinu najmanje 35 kg: jedna tableta svaki dan, s hranom

Važno je da lijek Odefsey uzimate s hranom kako biste postigli potrebne razine djelatne tvari u tijelu. Hranjivi napitak ne zamjenjuje hranu.

Ne preporučuje se žvakati, drobiti ili lomiti tabletu zbog gorkog okusa.

Ako uzimate antacid kao što je aluminijev/magnezijev hidroksid, ili kalcijev karbonat, uzmite ga najmanje 2 sata prije ili najmanje 4 sata nakon uzimanja lijeka Odefsey.

Ako uzimate H₂-antagonist kao što je famotidin, cimetidin, nizatidin ili ranitidin, uzmite ga najmanje 12 sata prije ili najmanje 4 sata nakon uzimanja lijeka Odefsey. H₂-antagonisti mogu se uzimati samo jedanput na dan ako uzimate Odefsey. H₂-antagonisti se ne bi smjeli uzimati dvaput na dan. Obratite se svom liječniku u svezi s alternativnim režimom.

Ako ste na dijalizi, uzmite svoju dnevnu dozu lijeka Odefsey nakon završetka postupka dijalize.

Ako uzmete više lijeka Odefsey nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više od preporučene doze lijeka Odefsey, može Vam se povećati rizik od mogućih nuspojava ovog lijeka (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*).

Odmah se javite liječniku ili u najbližu hitnu službu zbog savjeta. Imajte ili ponesite bocu s tabletama sa sobom, tako da možete lako opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Odefsey

Važno je da ne propustite uzeti dozu lijeka Odefsey.

Ako ipak propustite uzeti dozu:

- **Ako to primijetite unutar 12 sati** od propuštene doze lijeka Odefsey, tabletu morate uzeti što je prije moguće. Tabletu uvijek uzmite s hranom. Nakon toga, sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.
- **Ako to primijetite 12 ili više sati** nakon propuštene doze lijeka Odefsey, onda nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu s hranom u uobičajeno vrijeme.

Ako povratite unutar 4 sata od uzimanja lijeka Odefsey, uzmite drugu tabletu s hranom. **Ako povraćate nakon što je prošlo više od 4 sata od uzimanja lijeka Odefsey,** ne morate uzeti još jednu tabletu prije sljedeće tablete prema redovitom rasporedu.

Nemojte prestati uzimati lijek Odefsey

Nemojte prestati uzimati lijek Odefsey bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

Prestanak uzimanja lijeka Odefsey može ozbiljno utjecati na Vaš odgovor na buduće liječenje. Ako

zbog bilo kojeg razloga prestanete uzimati lijek Odefsey, porazgovarajte s liječnikom prije nego što ponovno počnete uzimati tablete lijeka Odefsey.

Kad Vam se smanji zaliha lijeka Odefsey, nabavite još lijeka od liječnika ili ljekarnika. To je vrlo važno zato što količina virusa može početi rasti ako se čak i nakratko prestane uzimati lijek. Nakon toga može postati teže liječiti bolest.

Ako imate i HIV-infekciju i hepatitis B, naročito je važno da se ne prestanete liječiti lijekom Odefsey, a da prije toga niste razgovarali s liječnikom. Možda ćete morati nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja napraviti krvne pretrage. U nekih se bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje prekid liječenja, jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa, što može biti opasno po život.

→ **Odmah obavijestite Vašeg liječnika** o novim ili neobičnim simptomima nakon što se prestanete liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s infekcijom hepatitisom B.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće nuspojave: odmah obavijestite liječnika

- **Bilo koji znak upale ili infekcije.** U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV-infekcijom (SIDA) i oportunističkim infekcijama u povijesti bolesti (infekcije koje nastaju u osoba sa slabim imunološkim sustavom) mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale iz prethodnih infekcija ubrzo nakon početka liječenja HIV-a. Smatra se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora, što tijelu omogućuje da se bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma.
- **Autoimuni poremećaji**, kada imunološki sustav napada zdravo tkivo Vašeg organizma, mogu se također dogoditi nakon početka uzimanja lijekova za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti puno mjeseci kasnije nakon početka liječenja. Pazite na bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput:
 - slabost mišića
 - slabost koja počinje u šakama i stopalima i pomiče se prema trupu tijela
 - osjećaj lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti

→ **Ako opazite ove ili bilo kakve simptome upale ili infekcije, odmah o tome obavijestite vašeg liječnika.**

Vrlo česte nuspojave

(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- poteškoće sa spavanjem (*nesanica*)
- glavobolja
- omaglica
- mučnina

Pretrage također mogu pokazati:

- povišene razine kolesterola i/ili pankreasne amilaze (probavnog enzima) u krvi
- povišene razine enzima jetre u krvi

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- smanjeni tek

- depresija
- abnormalni snovi
- poremećaji spavanja
- depresivno raspoloženje
- osjećaj pospanosti (*somnolencija*)
- umor
- bol u trbuhu ili nelagodu
- povraćanje
- osjećaj nadutosti
- suha usta
- vjetrovi (*flatulencija*)
- proljev
- osip

Pretrage također mogu pokazati:

- nizak broj bijelih krvnih stanica (smanjeni broj bijelih krvnih stanica može Vas učiniti sklonim infekciji)
- mali broj krvnih pločica (tip krvnih stanica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi)
- smanjenje hemoglobina u Vašoj krvi
- povišene masne kiseline (*trigliceridi*), bilirubin ili lipaza u krvi

Manje česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- znakovi ili simptomi upale ili infekcije
- nizak broj crvenih krvnih stanica (*anemija*)
- teške reakcije na koži, uključujući osip praćen groznicom, oticanjem i tegobama s jetrom
- tegobe s probavom koje uzrokuju nelagodu nakon obroka
- oticanje lica, usana, jezika ili grla (*angioedem*)
- svrbež (*pruritus*)
- koprivnjača (*urtikarija*)
- bol u zglobovima (*artralgija*)

→ **Ako neka od ovih nuspojava postane ozbiljna, obavijestite svog liječnika.**

Druge pojave koje se mogu vidjeti tijekom liječenja HIV-a

Učestalost sljedećih nuspojava nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

- **Tegobe s kostima.** Neki bolesnici koji uzimaju kombinirane antiretrovirusne lijekove kao što je Odefsey mogu razviti bolest kostiju koja se zove *osteonekroza* (odumiranje koštanog tkiva prouzrokovano gubitkom prokrvljenosti kosti). Uzimanje ove vrste lijeka tijekom dugog razdoblja, uzimanje kortikosteroida, pijenje alkohola, jako oslabljen imunološki sustav i prekomjerna tjelesna težina mogu biti neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su:
 - ukočenost zglobova
 - tupi bolovi i probadanje u zglobovima (osobito u kuku, koljenu i ramenu)
 - poteškoće pri kretanju

→ **Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, obavijestite svog liječnika.**

Tijekom HIV terapije može doći do povećanja težine i razine lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanjem zdravlja i načina života, a u slučaju lipida u krvi ponekad i sa samim lijekovima za HIV. Vaš liječnik će vam napraviti pretrage za te promjene.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Odefsey

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Odefsey sadrži

Djelatne tvari su emtricitabin, rilpivirin i tenofoviralfenamid. Jedna Odefsey tableta sadrži 200 mg emtricitabina, rilpivirinklorid što odgovara 25 mg rilpivirina i tenofoviralfenamidfumarat što odgovara 25 mg tenofoviralfenamida.

Drugi sastojci su

Jezgra tablete:

umrežena karmelozanatrij, laktoza (u obliku hidrata), magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza, polisorbat 20, povidon.

Film ovojnica:

makrogol, poli(vinilni alkohol), talk, titanijev dioksid (E171), željezov oksid, crni (E172)

Kako Odefsey izgleda i sadržaj pakiranja

Odefsey je siva, filmom obložena tableta u obliku kapsule s utisnutom oznakom „GSI“ na jednoj strani i brojem „255“ na drugoj strani tablete. Odefsey dolazi u bocama od po 30 tableta i pakiranjima od 3 boce, pri čemu svaka sadrži 30 tableta. Svaka boca sadrži sredstvo za sušenje od silika gela koje se mora čuvati u boci radi zaštite tableta. Sredstvo za sušenje od silika gela nalazi se u posebnoj vrećici ili spremniku i ne smije se progutati.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvođač

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business i Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.