

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg emtricitabint, 25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidrokloridot és 25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-fumarátot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

180,3 mg laktózt (monohidrát formájában) tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Szürke, kapszula alakú, 15 mm x 7 mm méretű filmtabletta, melynek egyik oldalán „GSI”, másik oldalán „255” mélynyomat szerepel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Odefsey olyan felnőttek, 12 éven felüli gyermekek és serdülők (12 éves és idősebb, legalább 35 kg testtömegű) kezelésére javallott, akik olyan 1-es típusú humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzöttek, ami nem rendelkezik a nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NNRTI) gyógyszerosztállyal, tenofovirral vagy emtricitabinnal szembeni rezisztenciával járó ismert mutációval, és a vírusterhelésük $\leq 100\,000$ HIV-1 RNS kópia/ml (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a HIV-fertőzés kezelésében gyakorlott orvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

Naponta egyszer egy tablettát, étkezés közben bevéve (lásd 5.2 pont).

Ha a beteg a szokásos bevételi időponttól számított 12 órán belül elfelejti bevenni az Odefsey adagot, a lehető leghamarabb vegye be azt étkezés közben, és folytassa a szokásos adagolást. Ha több, mint 12 óra telt el az Odefsey adag kihagyása óta, a beteg ne vegye be a kihagyott adagot, hanem egyszerűen folytassa a szokásos adagolást.

Ha az Odefsey bevitelét követő 4 órán belül a beteg hány, étellel be kell vennie egy másik tablettát. Ha az Odefsey bevitelét követő 4 órán túl a beteg hány, nem kell újabb adagot bevennie a következő szokásos bevételi időpontig.

Idősek

Idős betegeknél nem szükséges az Odefsey dózisának módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nem szükséges az Odefsey adagjának módosítása a legalább 30 ml/perces becsült kreatinin-clearance-szel (CrCl) rendelkező felnőtteknél, a 12 évesnél idősebb gyermekeknél és serdülőknél (12 éves és idősebb, legalább 35 kg testtömegű). Az Odefsey alkalmazását abba kell hagyni, ha a kezelés során a becsült CrCl-érték 30 ml/perc alá csökken (lásd 5.2 pont).

Nem szükséges az Odefsey adagjának módosítása a végstádiumú vesekárosodásban szenvedő, tartósan hemodializált felnőtteknél (becsült CrCl < 15 ml/perc), viszont ezeknél a betegeknél általában kerülni kell az Odefsey alkalmazását. Az ő esetükben is alkalmazható az Odefsey, ha a gyógyszer potenciális előnyei meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.4 és 5.2 pont). A hemodialízis napjain az Odefsey-t a hemodialízis-kezelés elvégzése után kell alkalmazni.

Az Odefsey alkalmazását kerülni kell azoknál a betegeknél, akiknél a becsült CrCl-érték ≥ 15 ml/perc és < 30 ml/perc között, illetve a tartós hemodialízis-kezelésben nem részesülő betegeknél 15 ml/perc alatti CrCl esetén, mivel ezen betegcsoportok esetében az Odefsey biztonságosságát még nem igazolták.

Nem állnak rendelkezésre adatok az ajánlott dózis tekintetében 18 év alatti, végstádiumú vesebetegségben szenvedő 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők esetén.

Májkárosodás

Enyhe (Child–Pugh A stádium) vagy közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges az Odefsey adagjának módosítása. Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az Odefsey-t óvatosan kell alkalmazni. Az Odefsey-t nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknél, ezért az Odefsey alkalmazása nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Odefsey biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb vagy 35 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.2 pont). Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Orális alkalmazásra.

Az Odefsey tablettát naponta egyszer, *per os*, étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont). A filmtablettát nem javasolt szétrágni, összetörni vagy kettétörni a keserű íze miatt.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az Odefsey nem adható együtt olyan gyógyszerekkel, amelyek a rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozhatják (a citokróm P450 [CYP]3A-enzimindukció vagy a gyomor pH-jának emelkedése miatt), ami az Odefsey terápiás hatásának elvesztéséhez vezethet (lásd 4.5 pont), beleértve az alábbiakat:

- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin,
- rifabutin, rifampicin, rifapentin,

- omeprazol, ezomeprazol, dexlanzoprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol,
- dexametazon (orális és parenterális adagok), kivéve az egyszeri adagolást,
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Virologiai hatástalanság és a rezisztencia kialakulása

Nincs elegendő adat, amely alátámasztaná az alkalmazást olyan betegek esetében, akiknek korábbi NNRTI-kezelése során a válasz elmaradt. Az Odefsey használata a genotípusos rezisztencia tesztelésén és/vagy korábbi rezisztenciaadatokon alapszik (lásd 5.1 pont).

A két, felnőttek részvételével 96 héten át végzett III. fázisú klinikai vizsgálat (C209 [ECHO] és C215 [THRIVE]) összegzett hatásossági elemzése alapján az emtricitabinnal/tenofovir-dizoproxil-fumaráttal + rilpivirinnel kezelt, a kiinduláskor > 100 000 HIV-1 RNS kópia/ml vírusterheléssel rendelkező betegek a virológiai válasz elmaradásának nagyobb kockázatát (17,6% rilpivirinnel, *szemben az 7,6%-kal* efavirenz esetén) mutatták, mint a kiinduláskor ≤ 100 000 HIV-1 RNS kópia/ml vírusterheléssel rendelkezők (5,9% rilpivirinnel, *szemben a 2,4%-kal* efavirenz esetén). A virológiai hatástalansági arány az emtricitabinnal/tenofovir-dizoproxil-fumaráttal + rilpivirinnel kezelt betegek esetében a 48. héten 9,5%, a 96. héten pedig 11,5%, míg az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát + efavirenz-karon a 48. héten 4,2%, a 96. héten pedig 5,1% volt. A rilpivirin-, illetve az efavirenz-kar között a 48. héttől kezdődően a 96. héten elvégzett elemzés időpontjáig újonnan észlelt virológiai hatástalansági arányban tapasztalt különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. A kiinduláskor > 100 000 HIV-1 RNS kópia/ml vírusterheléssel rendelkező betegeknél, akiknél a virológiai válasz elmaradt, magasabb arányban volt megfigyelhető a kezeléssel összefüggő rezisztencia az NNRTI osztályba tartozó gyógyszerek ellen. A rilpivirinkezelésre virológiai választ nem adó betegek, illetve az efavirenzkezelésre virológiai választ nem adó betegek közül az előbbi csoportban alakult ki gyakrabban lamivudin/emtricitabin rezisztencia (lásd 5.1 pont).

A C213 vizsgálatban a 12 évesnél idősebb gyermekekre és serdülőkre (12–< 18 éves) vonatkozó megállapítások általánosságban összhangban voltak ezekkel az adatokkal (a részleteket lásd az 5.1 pontban).

Csak olyan 12 évesnél idősebb gyermekeket és serdülőket szabad rilpivirinnel kezelni, akiknél valószínűsíthető a jó adherencia az antiretrovirális terápiához, mivel a szuboptimális adherencia rezisztencia kialakulásához és a későbbi kezelési lehetőségek elvesztéséhez vezethet.

Kardiovaszkuláris tényezők

A rilpivirin szupraterápiás dózisa (75 mg és 300 mg naponta egyszer) az elektrokardiogram (EKG) QTc-intervallumának megnyúlását okozzák (lásd 4.5 és 4.9 pont). A javasolt 25 mg-os napi egyszeri dózissal a rilpivirinnel nincs klinikailag jelentős hatása a QTc-intervallumra. Az Odefsey elővigyázattal alkalmazható olyan gyógyszerekkel együtt, melyeknél ismert a Torsade de Pointes kockázata.

HIV-vel és hepatitis B- vagy C-vírussal egyidejűleg fertőzött betegek

Azokat a krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő betegeket, akik antiretrovirális kezelést kapnak, fokozottan veszélyeztetik a súlyos, esetenként végzetes kimenetelű hepatikus mellékhatások.

Az Odefsey biztonságosságát és hatásosságát HIV-1-gyel és hepatitis C- (HCV) vírussal egyidejűleg fertőzött betegek esetében nem igazolták.

A tenofovir-alafenamid aktivitást mutat a HBV ellen. Az Odefsey-kezelés befejezése HIV-vel és HBV-vel egyidejűleg fertőzött betegek hepatitisének súlyos, akut exacerbációjával járhat. A HIV-vel és HBV-vel egyidejűleg fertőzött betegek állapotát az Odefsey-kezelés befejezése után klinikai és laboratóriumi vizsgálatok segítségével több hónapon át gondosan monitorozni kell.

Májbetegség

Jelentős májműködési zavarban szenvedő betegek esetében az Odefsey biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták.

A már korábban fennálló májműködési zavarban, többek között krónikus aktív hepatitisben szenvedő betegeknél gyakrabban fordulnak elő májműködési rendellenességek a kombinált antiretrovirális kezelés (combination antiretroviral therapy, CART) alatt, ezért állapotukat a szokásos gyakorlat szerint monitorozni kell. A májbetegség súlyosbodására utaló jelek esetén a kezelés felfüggesztése vagy megszakítása mérlegelendő.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális kezelés során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

In utero expozíciót követő mitokondriális diszfunkció

A nukleozid- és nukleotidanalógok különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak, amely a sztavudin, didanozin és zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV-negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy a születés után nukleozidanalóg-expozíciónak voltak kitéve; esetükben a kezelési rend többségében zidovudint tartalmazott. A legfontosabb mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran csak átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket figyelembe kell venni minden, *in utero* nukleozid- és nukleotidanalóg-expozíciónak kitett gyermek esetében, akinél súlyos, ismeretlen etiológiájú klinikai tünetek jelentkeznek, különös tekintettel a neurológiai tünetekre. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő, HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkal szemben gyulladáshoz vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák közé tartozik a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Minden gyulladáshoz vezető tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (például Graves–Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulásáról szintén beszámoltak az immunreaktivációs szindróma keretében, ugyanakkor a kialakulásukig eltelt idő a beszámoló szerint jelentős eltéréseket mutat, és ezek az események a kezelés megkezdése után több hónappal is felléphetnek.

Opportunista fertőzések

Odefsey-kezelésben részt vevő betegeknél továbbra is fennáll az opportunistá fertőzések vagy a HIV-fertőzéssel járó egyéb komplikációk kialakulásának veszélye, ezért a betegek klinikai

felügyeletét a HIV-vel összefüggésbe hozható betegségek kezelésében gyakorlott orvosnak kell végeznie.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömegindexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget érzelnek.

Nephrotoxicitás

A forgalomba hozatal után a tenofovir-alafenamidot tartalmazó készítményekkel kapcsolatban veseelégtelenségről számoltak be, beleértve az akut veseelégtelenséget és a proximális renális tubulopathiát. A tenofovir-alafenamid adagolásából eredő kis koncentrációjú krónikus tenofovir-expozíció okozta nephrotoxicitás potenciális kockázata nem zárható ki (lásd 5.3 pont).

Az Odefsey-kezelés előtt vagy annak megkezdésekor a vesefunkciót minden betegnél javasolt megvizsgálni, majd a kezelés során klinikailag megfelelően monitorozni kell. Az Odefsey-kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akiknél bizonyított a vesefunkció klinikailag jelentős károsodása vagy proximális renális tubulopathia.

Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, tartósan hemodializált betegek

Az Odefsey alkalmazását általában kerülni kell, de a végstádiumú vesebetegségben szenvedő (becsült CrCl-érték < 15 ml/perc), tartósan hemodializált felnőtteknek adható, ha a potenciális előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 4.2 pont). Egy vizsgálatában, amely során emtricitabin + tenofovir-alafenamid és elvitegravir + kobicisztát kombinációban fix dózisz kombinált tablettát (E / C / F / TAF) alkalmaztak felnőtt, végstádiumú vesebetegségben szenvedő és tartósan hemodializált HIV-1 fertőzöttet (becsült CrCl < 15 ml/perc), kezeltek a hatásosság 48 héten át maradt fenn, de az emtricitabin-expozíció szignifikánsan magasabb volt, mint a normális vesefunkciójú betegeknél. Bár új biztonságossági aggály nem merült fel, a megnövekedett emtricitabin-expozíció lehetséges következményei bizonytalanok maradnak (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Terhesség

Alacsonyabb rilpivirin-expozíciót figyeltek meg terhesség során napi egyszeri 25 mg rilpivirin szedése mellett. A III. fázisú vizsgálatokban (C209 és C215) az alacsonyabb rilpivirin-expozíció, amely a terhesség alatt megfigyelthez hasonló volt, a virológiai elégtelenség magasabb kockázatával járt, ezért a vírusterhelést szigorúan ellenőrizni kell (lásd 4.6, 5.1 és 5.2 pont). Alternatívaként más antiretrovirális kezelési rendre történő áttérés mérlegelhető.

Más gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazás

Bizonyos gyógyszerek nem alkalmazhatók együtt az Odefsey-vel (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Az Odefsey nem alkalmazható együtt más antiretrovirális gyógyszerekkel (lásd 4.5 pont).

Az Odefsey nem alkalmazható együtt más, tenofovir-alafenamidot, lamivudint, tenofovir-dizoproxilt vagy adefovir-dipivoxilt tartalmazó gyógyszerekkel (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

Az Odefsey laktóz-monohidrátot tartalmaz. A ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az Odefsey teljes körű terápiaként történő alkalmazásra javallt a HIV-1 fertőzés kezelésére, és tilos egyéb antiretrovirális készítményekkel együtt alkalmazni. Ezért az egyéb antiretrovirális készítményekkel tapasztalható gyógyszerkölsönhatásokról nincsenek megadva információk. Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Emtricitabin

In vitro és klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatok azt igazolták, hogy az emtricitabin és egyéb gyógyszerek közötti, CYP-mediált interakciók valószínűsége csekély. Az emtricitabin együttes alkalmazása aktív tubuláris szekréció útján kiválasztódó gyógyszerekkel növelheti az emtricitabin és/vagy az azzal együtt alkalmazott gyógyszer koncentrációját. A vesefunkciót csökkentő gyógyszerek emelhetik az emtricitabin koncentrációját.

Rilpivirin

A rilpivirint elsősorban a CYP3A metabolizálja. A CYP3A-t indukáló vagy gátló gyógyszerek ezáltal befolyásolhatják a rilpivirin clearance-ét (lásd 5.2 pont). A rilpivirin gátolja a P-glikoproteint (P-gp) *in vitro* (50%-os inhibíciós koncentrációja [IC₅₀] 9,2 µM). Egy klinikai vizsgálatban a rilpivirin nem befolyásolta jelentősen a digoxin farmakokinetikáját. Továbbá egy, az intesztinális P-gp-gátlásra érzékenyebb tenofovir-alafenamiddal végzett klinikai gyógyszerinterakciós vizsgálatban a rilpivirin egyidejű alkalmazás során nem befolyásolta a tenofovir-alafenamid expozícióját, ami azt jelzi, hogy a rilpivirin nem P-gp inhibitor *in vivo*.

A rilpivirin *in vitro* a MATE-2K transzporter inhibitora, IC₅₀ értéke < 2,7 nM. Ennek a felfedezésnek a klinikai jelentősége jelenleg nem ismert.

Tenofovir-alafenamid

A tenofovir-alafenamidot a P-gp és az emlőrák rezisztencia protein (BCRP) szállítja. A P-gp és a BCRP aktivitását erősen befolyásoló gyógyszerek változásokat idézhetnek elő a tenofovir-alafenamid felszívódásában (lásd 1. táblázat). A P-gp aktivitást indukáló gyógyszerek (pl. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbitál) várhatóan csökkentik a tenofovir-alafenamid felszívódását, ami a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációjának csökkenését eredményezi, ezáltal az Odefsey-terápiás hatásának elvesztését és rezisztencia kialakulását okozhatja. Az Odefsey és más P-gp és BCRP aktivitást gátló gyógyszerek (pl. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol, ciklosporin) egyidejű alkalmazása várhatóan növeli a tenofovir-alafenamid felszívódását és plazmakoncentrációját. Egy *in vitro* vizsgálat adatai alapján a tenofovir-alafenamid és xantin-oxidáz-gátlók (például febuxosztát) együttes alkalmazása esetén nem várható a tenofovir szisztémás expozíciójának növekedése *in vivo*.

A tenofovir-alafenamid *in vitro* nem inhibitora a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vagy CYP2D6-enzimeknek. A tenofovir-alafenamid *in vivo* nem inhibitora vagy induktora a CYP3A-enzimnek. A tenofovir-alafenamid *in vitro* az organikus anion transzporter polipeptid (OATP) 1B1 és OATP1B3 szubsztrátja. A tenofovir-alafenamid megoszlását a szervezetben befolyásolhatja az OATP1B1 és az OATP1B3 aktivitása.

Egyidejű alkalmazás ellenjavallt

Megfigyelték, hogy az Odefsey és a CYP3A indukcióját okozó gyógyszerek együttes alkalmazása a rilpivirin plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezet, ami potenciálisan az Odefsey által kiváltott virológiai válasz elvesztéséhez (lásd 4.3 pont), illetve a rilpivirinnel és az NNRTI gyógyszerosztállyal szembeni esetleges rezisztencia kialakulásához vezethet.

Megfigyelték, hogy az Odefsey és a protonpumpa inhibitorok együttes alkalmazása a rilpivirin plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezet (a gyomor pH-jának emelkedése miatt), ami potenciálisan az Odefsey által kiváltott virológiai válasz elvesztéséhez (lásd 4.3 pont), illetve a rilpivirinnel és az NNRTI gyógyszerosztállyal szembeni esetleges rezisztencia kialakulásához vezethet.

Együttes alkalmazás, ahol elővigyázat javasolt

CYP-enzimgátlók

Megfigyelték, hogy az Odefsey és a CYP3A-enzimek aktivitását gátló gyógyszerek együttes alkalmazása a rilpivirin plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezet.

QT-megnyúlást okozó gyógyszerek

Az Odefsey elővigyázattal alkalmazható olyan gyógyszerrel együtt, melynél ismert fennáll a Torsade de Pointes kockázata (lásd 4.4 pont).

Egyéb interakciók

A tenofovir-alafenamid *in vitro* nem inhibitora a humán uridin-difoszfát-glükuronoziltranszferáz (UGT) 1A1-enzimnek. Nem ismert, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir-alafenamid inhibitorai-e más UGT-enzimeknek. Az emtricitabin *in vitro* nem gátolta a nem specifikus UGT szubsztrát glükuronidációs reakcióját.

Az Odefsey, annak egyes összetevői, valamint a vele esetlegesen együttesen alkalmazott gyógyszerek összetevői között fellépő interakciók az alábbi, 1. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔” jelzi).

1. táblázat: Az Odefsey, annak egyes összetevői és egyéb gyógyszerek közötti interakciók

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C _{max} , C _{min} értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Odefsey-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
FERTŐZÉSELLENES GYÓGYSZEREK		
Gombaellenes gyógyszerek		
Ketokonazol (400 mg napi egyszer)/rilpivirine ¹	Ketokonazol: AUC: ↓ 24% C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 49% C _{min} : ↑ 76% C _{max} : ↑ 30% CYP3A-gátlás <i>Várható:</i> Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ C _{max} : ↑ P-gp-gátlás A tenofovir-alafenamiddal való interakciót nem vizsgálták. Ketokonazzal való együttadás során a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációjának emelkedése várható (P-gp-gátlás).	Együttes alkalmazása nem javasolt.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C _{max} , C _{min} értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Odefsey-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Flukonazol Itrakonazol Pozakonazol Vorikonazol	Az interakciót nem vizsgálták az Odefsey egyetlen összetevőjével sem. Antifungális gyógyszerekkel való együttadás során a rilpivirin plazmakoncentrációjának emelkedése (CYP3A-gátlás) és a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációjának emelkedése (P-gp-gátlás) várható.	Együttes alkalmazása nem javasolt.
Mycobacterium-ellenes gyógyszerek		
Rifampicin/rilpivirin	<p>Rifampicin: AUC: ↔ C_{min}: n.é. C_{max}: ↔</p> <p>25-dezacetil-rifampicin: AUC: ↓ 9% C_{min}: n.é. C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69% CYP3A indukció</p> <p><i>Várható:</i> Tenofovir-alafenamid: AUC: ↓ C_{max}: ↓ P-gp indukciója</p> <p>A tenofovir-alafenamiddal való interakciót nem vizsgálták. Az együttes alkalmazás valószínűleg a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozza (a P-gp indukciója).</p>	Az együttes alkalmazás ellenjavallt.
Rifapentin	Az interakciót nem vizsgálták az Odefsey egyetlen összetevőjével sem. Az együttes alkalmazás valószínűleg a rilpivirin plazmakoncentrációjának (CYP3A-enzimek indukciója) és a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozza (a P-gp indukciója).	Az együttes alkalmazás ellenjavallt.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C _{max} , C _{min} értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Odefsey-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Antivirális gyógyszerek		
Ledipasvir/szofoszbuvir (90 mg/400 mg napi egyszer)/rilpivirin	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 2% C_{min}: ↑ 2% C_{max}: ↑ 1%</p> <p>Szofoszbuvir AUC: ↑ 5% C_{max}: ↓ 4%</p> <p>A szofoszbuvir GS-331007 metabolitja: AUC: ↑ 8% C_{min}: ↑ 10% C_{max}: ↑ 8%</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 5% C_{min}: ↓ 7% C_{max}: ↓ 3%</p>	Nem szükséges a dózis módosítása.
Ledipasvir/szofoszbuvir (90 mg/400 mg napi egyszer)/tenofovir-alafenamid	Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 3%	
Szofoszbuvir/Velpataszvir (400 mg/100 mg napi egyszer)/Rilpivirin ²	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Szofoszbuvir metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Nem szükséges a dózis módosítása.
Szofoszbuvir/Velpataszvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg napi egyszer) ^{3/} Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid (200 mg/25 mg/25 mg napi egyszer)	<p>Szofoszbuvir: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Szofoszbuvir metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Velpataszvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↔</p>	Nem szükséges a dózis módosítása.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C _{max} , C _{min} értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Odefsey-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 52% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 32%	
Szofoszbuvir (400 mg napi egyszer)/rilpivirine (25 mg napi egyszer)	Szofoszbuvir AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21% A szofoszbuvir GS-331007 metabolitja: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nem szükséges a dózis módosítása.
ANTI-KONVULZÍV GYÓGYSZEREK		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbitál Fenitoin	Az interakciót nem vizsgálták az Odefsey egyetlen összetevőjével sem. Az együttes alkalmazás a rilpivirin plazmakoncentrációjának (CYP3A-enzimek indukciója) és a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozhatja (a P-gp indukciója).	Az együttes alkalmazás ellenjavallt.
GLÜKOKORTIKOIDOK		
Dexametazon (szisztémás, kivéve egyszeri adagban alkalmazva)	Az interakciót nem vizsgálták az Odefsey egyetlen összetevőjével sem. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős, dóziszfüggő csökkenése várható (a CYP3A-enzimek indukciója)	Az együttes alkalmazás ellenjavallt.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C _{max} , C _{min} értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Odefsey-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
PROTONPUMPA-INHIBITOROK		
Omeprazol (20 mg napi egyszer)/rilpivirin ¹	<p>Omeprazol: AUC: ↓ 14% C_{min}: n.é. C_{max}: ↓ 14%</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 40% C_{min}: ↓ 33% C_{max}: ↓ 40% Csökkent felszívódás, gyomor-pH emelkedése</p>	Az együttes alkalmazás ellenjavallt.
Lanzoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dexlanzaprazol	Az interakciót nem vizsgálták az Odefsey egyetlen összetevőjével sem. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős, dóziszfüggő csökkenése várható (csökkent felszívódás, gyomor-pH emelkedése).	Az együttes alkalmazás ellenjavallt.
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Az interakciót nem vizsgálták az Odefsey egyetlen összetevőjével sem. Az együttes alkalmazás a rilpivirin plazmakoncentrációjának (CYP3A-enzimek indukciója) és a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozhatja (a P-gp indukciója).	Az együttes alkalmazás ellenjavallt.
H₂-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
<p>Famotidin (40 mg egyszeri adagban 12 órával a rilpivirin előtt)/rilpivirin¹</p> <p>Famotidin (40 mg egyszeri adagban 2 órával a rilpivirin előtt)/rilpivirin¹</p> <p>Famotidin (40 mg egyszeri adagban 4 órával a rilpivirin után)/rilpivirin¹</p>	<p>Rilpivirin: AUC: ↓ 9% C_{min}: n.é. C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↓ 76% C_{min}: n.é. C_{max}: ↓ 85% Csökkent felszívódás, gyomor-pH emelkedése</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↑ 13% C_{min}: n.é. C_{max}: ↑ 21%</p>	Csak napi egyszeri adagban adható H ₂ -receptor antagonistákat szabad alkalmazni. Szigorú adagolási rend szükséges, a H ₂ -receptor antagonisták legalább 12 órával korábban vagy legalább 4 órával később vehetők be, mint az Odefsey.
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Az interakciót nem vizsgálták az Odefsey egyetlen összetevőjével sem. Az egyidejű alkalmazás a rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozhatja (csökkent felszívódás, gyomor-pH emelkedése)	

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C _{max} , C _{min} értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Odefsey-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ANTACIDOK		
Antacidok (pl., alumínium- vagy magnézium-hidroxid, kalcium-karbonát)	Az interakciót nem vizsgálták az Odefsey egyetlen összetevőjével sem. Az egyidejű alkalmazás a rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenését okozhatja (csökkent felszívódás, gyomor-pH emelkedése)	Az antacidokat legalább 2 órával korábban, vagy legalább 4 órával később szabad bevenni, mint az Odefsey-t.
ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Etinil-ösztadiol (0,035 mg napi egyszer)/rilpivirin Noretindron (1 mg napi egyszer)/rilpivirin	Etinil-ösztadiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17% Noretindron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *korábbi kontrollok alapján	Nem szükséges a dózis módosítása.
Norgesztimát (0,180/0,215/0,250 mg naponta egyszer)/etinil-ösztadiol (0,025 mg naponta egyszer)/emtricitabin/tenofovir-alafenamid (200/25 mg naponta egyszer)	Norelgesztromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgesztrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinil-ösztadiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nem szükséges a dózis módosítása.
KÁBÍTÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK		
Metadon (60–100 mg naponta egyszer, személyre szabott dózis)/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} : ↔* *korábbi kontrollok alapján	Dózismódosítás nem szükséges. A klinikai monitorozás ajánlott, mivel egyes betegeknél szükség lehet a metadon fenntartó kezelésének beállítására.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C _{max} , C _{min} értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Odefsey-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<i>FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK</i>		
Paracetamol (500 mg egyszeri adag)/rilpivirin ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : n.é. C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	Nem szükséges a dózis módosítása.
<i>ANTIARRITMIÁS GYÓGYSZEREK</i>		
Digoxin/rilpivirin	Digoxin: AUC: ↔ C _{min} : n.é. C _{max} : ↔	Nem szükséges a dózis módosítása.
<i>ANTIKOAGULÁNSOK</i>		
Dabigatrán-etexilát	Az interakciót nem vizsgálták az Odefsey egyetlen összetevőjével sem. A dabigatrán plazmakoncentráció emelkedésének kockázata nem zárható ki (az intestinális P-gp gátlása).	Együttes alkalmazás során elővigyázatosság szükséges.
<i>IMMUNSZUPPRESSZÍV GYÓGYSZEREK</i>		
Ciklosporin	Az interakciót nem vizsgálták az Odefsey egyetlen összetevőjével sem. A ciklosporinnal való együttes alkalmazás során a rilpivirin plazmakoncentrációjának (CYP3A-enzimek gátlása) és a tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációjának jelentős emelkedése (P-gp gátlása) várható.	Együttes alkalmazása nem javasolt.
<i>ANTIDIABETIKUMOK</i>		
Metformin (850 mg egyszeri adag)/rilpivirin	Metformin: AUC: ↔ C _{min} : n.é. C _{max} : ↔	Nem szükséges a dózis módosítása.
<i>HMG-COA-REDUKTÁZ INHIBITOROK</i>		
Atorvasztatin (40 mg napi egyszer)/rilpivirin ¹	Atorvasztatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	Nem szükséges a dózis módosítása.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások. Az AUC, C _{max} , C _{min} értékekben bekövetkezett átlagos százalékos változás	Az Odefsey-vel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
FOSZFODIÉSZTERÁZ-5 (PDE-5) INHIBITOROK		
Szildenafil (50 mg egyszeri adag)/rilpivirin ¹	Szildenafil: AUC: ↔ C _{min} : n.é. C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nem szükséges a dózis módosítása.
Vardenafil Tadalafil	Az interakciót nem vizsgálták az Odefsey egyetlen összetevőjével sem. Azonos osztályba tartozó gyógyszerek, amelyeknél hasonló gyógyszerkölsönhatások valószínűsíthetőek.	Nem szükséges a dózis módosítása.
HIPNOTIKUMOK/SZEDATÍVUMOK		
Midazolám (2,5 mg, orálisan, egyszeri dózis)/tenofovir-alafenamid	Midazolám: AUC: ↑ 12% C _{min} : n.é. C _{max} : ↑ 2%	Nem szükséges a dózis módosítása.
Midazolám (1 mg, intravénásan, egyszeri dózis)/tenofovir-alafenamid	Midazolám: AUC: ↑ 8% C _{min} : n.é. C _{max} : ↓ 1%	

n.é. = nem értelmezhető

- 1 Ez a gyógyszerkölsönhatás-vizsgálat a rilpivirin-hidroklorid ajánlott dózisánál nagyobb dózissal történt, az együtt alkalmazott gyógyszerre kifejtett maximális hatás felmérése érdekében. Az adagolási javaslat a rilpivirin napi egyszeri 25 mg-os javasolt dózisára vonatkozik.
- 2 A vizsgálatot emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisú kombinációs tablettával végezték.
- 3 További 100 mg voxilaprevirrel lefolytatott vizsgálat HCV-fertőzésben szenvedő betegek várható voxilaprevir-expozíciójának eléréséhez.

Más gyógyszerekkel végzett vizsgálatok

Az Odefsey összetevőivel végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatok alapján nem várható klinikailag szignifikáns interakció Odefsey és a következő hatóanyagok kombinációjakor: buprenorfin, naloxon és norbuprenorfin.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Az Odefsey alkalmazása alatt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni.

Terhesség

Terhes nőkre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre az Odefsey-vel vagy annak összetevőivel végzett megfelelő és jól kontrollált vizsgálatok.

A tenofovir-alafenamid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében csak korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre. A terhes nőknél rendelkezésre álló közepes mennyiségű információ (300 és 1000 közötti terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt a rilpivirinnel összefüggő malformatiókat vagy főtális/neonatalis toxicitást (lásd 4.4, 5.1 és 5.2 pont). Terhesség alatt alacsonyabb rilpivirin-expozíciót figyeltek meg, ezért a

vírusterhelést szigorúan ellenőrizni kell. A terhes nővel kapcsolatban rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több, mint 1000, a gyógyszerrel kezelt terhes nőtől származó terhességi eredmény) azt mutatja, hogy az emtricitabin alkalmazása nem okoz malformációt vagy föto-/neonatólis toxicitást.

Az Odefsey összetevőivel végzett állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

Az Odefsey csak akkor alkalmazandó terhesség alatt, ha a lehetséges előnyök meghaladják a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatot.

Szoptatás

Az emtricitabin kiválasztódik a humán anyatejbe. Nem ismert, hogy a rilpivirin vagy a tenofovir-alafenamid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletekben igazolták, hogy a tenofovir kiválasztódik az anyatejbe. A rilpivirin kiválasztódik a patkány anyatejébe.

Az Odefsey összetevőinek újszülött gyermekre/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az Odefsey-kezelésben részesülő nőket fel kell világosítani arról, hogy a szoptatott csecsemőnél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt ne szoptassanak.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

A termékenységre kifejtett hatással kapcsolatban nem állnak rendelkezésre az Odefsey emberben történő alkalmazásából származó adatok. Állatkísérletek során az emtricitabin, a rilpivirin-hidroklorid vagy a tenofovir-alafenamid nem gyakorolt káros hatást a termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Odefsey kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy az Odefsey összetevőivel történő kezelés során fáradtságot, szédülést és aluszékonytságot jelentettek (lásd 4.8 pont). Ezt figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességek megítélésakor.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A korábban nem kezelt, emtricitabin + tenofovir-alafenamid és elvitegravir + kobicisztát kombinációval kezelt betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során leggyakrabban jelentett mellékhatások a hányinger (11%), a hasmenés (7%) és a fejfájás (6%) voltak. A korábban nem kezelt, rilpivirin-hidrokloriddal és emtricitabinnal + tenofovir-dizoproxil-fumaráttal kezelt betegeknél a leggyakrabban jelentett mellékhatások a hányinger (9%), a szédülés (8%), a különös álmok (8%), a fejfájás (6%), a hasmenés (5%) és az álmatlanság (5%) voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások kiértékelése valamennyi II. és III. fázisú vizsgálatból származó biztonságossági adaton alapul, amelyek keretében emtricitabin + tenofovir-alafenamid és elvitegravir + kobicisztát fix dózisú kombinációjával kezelték betegeket, valamint a kontrollált TMC278-C209 és TMC278-C215 vizsgálatok napi egyszer 25 mg rilpivirinnel és más antiretrovirális gyógyszerrel kezelt betegeinek összesített adatain, a GS-US-366-1216 és GS-US-366-1160 Vizsgálatokban Odefsey-vel kezelt betegek adatain, illetve a forgalomba hozatalt követően tapasztaltakon.

A 2. táblázatban szereplő mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), illetve nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$).

2. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása

Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	csökkent fehérvérsejtszám ¹ , csökkent hemoglobinszint ¹ , csökkent vérlemezkeszám ¹
Nem gyakori:	anaemia ²
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori:	immunreaktívációs szindróma ¹
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	emelkedett összcholeszterinszint (éhsyomorra) ¹ , emelkedett LDL-choleszterinszint (éhsyomorra) ¹
Gyakori:	étvágycsökkenés ¹ , emelkedett trigliceridszint (éhsyomorra) ¹
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
Nagyon gyakori:	insomnia ¹
Gyakori:	depresszió ¹ , különös álmok ^{1,3} , alvászavarok ¹ , depressziós hangulat ¹
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	fejfájás ^{1,3} , szédülés ^{1,3}
Gyakori:	szomnolencia ¹
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	nausea ^{1,3} , emelkedett pancreas-amilázsztint ¹
Gyakori:	hasfájás ^{1,3} , hányás ^{1,3} , emelkedett lipázsztint ¹ , hasi diszkomfort ¹ , szájszárazság ¹ , flatulencia ³ , hasmenés ³
Nem gyakori:	dyspepsia ³
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	emelkedett transzamináz-szint (GOT és/vagy GPT) ¹
Gyakori:	emelkedett bilirubinsztint ¹
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori:	kiütés ^{1,3}
Nem gyakori:	szisztémás tünetekkel kísért, súlyos bőrreakciók ⁴ , angiooedema ^{5,6} , pruritus ³ , urticaria ⁶
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Nem gyakori:	arthralgia ³
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Gyakori:	kimerültség ^{1,3}

1 A rilpivirin klinikai vizsgálataiban azonosított mellékhatások.

2 Ezt a mellékhatást nem figyelték meg az emtricitabin + tenofovir-alafenamid és elvitegravir + kobicisztát kombinációjának III. fázisú klinikai vizsgálataiban, sem az Odefsey III. fázisú klinikai vizsgálatában, hanem az emtricitabin más antiretrovirális gyógyszerekkel való kombinációjának klinikai vizsgálataiban vagy forgalomba hozatalát követően azonosították.

3 Az emtricitabint + tenofovir-alafenamidot tartalmazó készítmények klinikai vizsgálataiban azonosított mellékhatások.

4 Ezt a mellékhatást az emtricitabin/ rilpivirin/tenofovir-dizoproxil-fumarát forgalomba hozatalát követő ellenőrzése során azonosították.

5 Ezt a mellékhatást az emtricitabint tartalmazó készítmények esetében a forgalomba hozatalát követő *surveillance* során azonosították.

6 Ezt a mellékhatást a tenofovir-alafenamidot tartalmazó készítmények esetében a forgalomba hozatalát követő *surveillance* során azonosították.

Laboratóriumi eltérések

A szérum-kreatinin változásai rilpivirin-tartalmú kezelési rend esetén

A korábban nem kezelt betegek bevonásával végzett III. fázisú TMC278-C209 és TMC278-C215 vizsgálatok összesített adatai igazolják, hogy a szérum-kreatininsztint emelkedett, és a becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) csökkent a rilpivirin kezelés 96 hete során. A kreatininsztint emelkedése és az eGFR csökkenése nagyrészt a kezelés első négy hetében történt. A rilpivirin-kezelés 96 hete alatt az átlagos változás 0,1 mg/dl volt (tartomány: 0,3 mg/dl és 0,6 mg/dl között) kreatinin esetében és -13,3 ml/perc/1,73 m² (tartomány: -63,7 ml/perc/1,73 m² és 40,1 ml/perc/1,73 m²) az

eGFR esetében. A vizsgálatba belépő, enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknel a szérumban a kreatininszint emelkedése azonos volt a normál vesefunkciójú betegeknel megfigyeléssel. Ezek a változások nem tükrözik a tényleges glomeruláris filtrációs ráta (GFR) változását.

Változások a lipidszintek laboratóriumi eredményeiben

Korábban nem kezelt, emtricitabin + tenofovir-alafenamiddal (FTC + TAF) vagy emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-fumaráttal (FTC + TDF) (mindkettő elvitegravir + kobicisztáttal együtt, fix dózisú kombinációs tabletta formájában) kezelt betegekkel végzett vizsgálatokban a 144. héten mindkét kezelési csoportban növekedést figyeltek meg a kiindulási szintekhez képest az éhomi lipidparaméterekben, vagyis az összkoleszterinszintben, a direkt alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL)- és magas sűrűségű lipoprotein (HDL)-koleszterinszintben és a trigliceridszintben. A kiindulási értékhez képest a medián emelkedés ezeknél a paramétereknél nagyobb mértékű volt az FTC + TAF csoportban, mint az FTC + TDF csoportban (az éhomi összkoleszterinszintben, a direkt LDL- és HDL-koleszterinszintben, valamint a trigliceridszintben a kezelési csoportok között tapasztalt különbség p -értéke $< 0,001$). Az összkoleszterinszint és a HDL-koleszterinszint arányában a kiinduláshoz képest a 144. hétre bekövetkezett medián (Q1, Q3) változás 0,2 (-0,3; 0,7) volt az FTC + TAF csoportban és 0,1 (-0,4; 0,6) az FTC + TDF csoportban (a kezelési csoportok között tapasztalt különbség p értéke = 0,006).

Egy TDF alapú terápiáról Odefsey-terápiára való átállás a lipid paraméterek kismértékű növekedéséhez vezethet. Virologiai szuppressziót mutató, FTC/RPV/TDF-kezelésről Odefsey-kezelésre (GS-US-366-1216 Vizsgálat) átállított betegeknel a kiindulási értékhez viszonyítva az összkoleszterin, direkt LDL-koleszterin, HDL-koleszterin és a trigliceridek éhomi értékeinek a növekedését figyelték meg az Odefsey-karon. Emellett az összkoleszterinszint és a HDL-koleszterinszint arányát illetően a kiindulási értékhez képest nem mutattak ki klinikailag jelentős változásokat a 96. héten az éhomi értékek mediánjában, egyik kezelési karon sem. Virologiai szuppressziót mutató, EFV/FTC/TDF-kezelésről Odefsey-kezelésre (GS-US-366-1160 vizsgálat) átállított betegeknel a kiindulási értékhez viszonyítva az összkoleszterin és HDL-koleszterin éhomi értékeinek csökkenését figyelték meg az Odefsey-karon. Emellett az összkoleszterinszint és a HDL-koleszterinszint arányát, a direkt LDL-koleszterint vagy a triglicerideket illetően a kiindulási értékhez képest nem mutattak ki klinikailag jelentős változásokat a 96. héten az éhomi értékek mediánjában, egyik kezelési karon sem.

Kortizol

Az összegzett, III. fázisú TMC278-C209 és TMC278-C215 számú, korábban nem kezelt betegekkel végzett vizsgálatok 96. hetében a bazális kortizolszint kiindulási értékéhez viszonyított összesített átlagos változása a rilpivirin-karon -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l, míg az efavirenz-karon -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l volt. A 96. héten az ACTH-stimulált kortizolszint kiinduláshoz viszonyított átlagos változása alacsonyabb volt a rilpivirin-karon (+18,4 ± 8,36 nmol/l), mint az efavirenz-karon (+54,1 ± 7,24 nmol/l). A rilpivirin-karon a bazális és az ACTH-stimulált kortizolszintek esetében egyaránt a normál tartományban voltak az átlagértékek a 96. héten. Ezek a változások a mellékvese biztonságossági paraméterek vonatkozásában klinikai szempontból nem voltak jelentősek. Felnőttek esetében nem voltak mellékvese- vagy gonadális diszfunkcióra utaló klinikai jelek vagy tünetek.

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg, valamint a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunisták fertőzésekkel szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (például Graves–Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulásáról szintén

beszámoltak, ugyanakkor a kialakulásukig eltelt idő a beszámolókat szerinti jelentős eltéréseket mutat, és ezek az események a kezelés megkezdése után több hónappal is felléphetnek (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedők és a hosszú távú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Súlyos bőrreakciók

Szisztémás tünetekkel kísért, súlyos bőrreakciókkal járó eseteket jelentettek az emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-dizoproxil-fumarát forgalomba hozatalát követően, többek között az alábbiakkal: lázzal kísért kiütések, hólyagok, conjunctivitis, angiooedema, emelkedett májfunkciós értékek és/vagy eosinophilia.

Gyermekek és serdülők

Az emtricitabin + tenofovir-alafenamid biztonságosságát HIV-1-fertőzött, korábban nem kezelt, 12 és 18 év közötti gyermekgyógyászati betegeknél értékelték 48 héten át egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat során (GS-US-292-0106), amelyben 50 HIV-1-fertőzött, korábban nem kezelt, 12 és 18 év közötti gyermek és serdülő kapott emtricitabin + tenofovir-alafenamid és elvitegravir + kobicisztát fix dózisú kombinációs tablettát. Ebben a vizsgálatban a 12 évesnél idősebb gyermekeknél és serdülőknél hasonló biztonságossági profilt tapasztaltak, mint felnőtteknél (lásd 5.1 pont).

A rilpivirin biztonságossági elemzése egy egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálat (a TMC278-C213) 48. heti adatainak analízisének alapul, amelyben 36, 12 és 18 év közötti, legalább 32 kg-os gyermekgyógyászati beteg vett részt. Nem volt olyan beteg, aki gyógyszer okozta mellékhatások miatt abbahagyta volna a rilpivirinkezelést. A felnőtteknél észleltékhez képest nem azonosítottak új mellékhatásokat. A legtöbb mellékhatás 1. vagy 2. fokozatú volt. A nagyon gyakori mellékhatások (minden súlyossági fokozatban) a fejfájás, a depresszió, a szomnolencia és a hányinger voltak. Nem számoltak be az GOT/GTP 3–4. fokozatú laboratóriumi eltéréseiről, illetve 3–4. fokozatú mellékhatásként jelentkező transzamináz-emelkedésről (lásd 5.1 pont).

Egyéb különleges betegcsoportok

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Az emtricitabin + tenofovir-alafenamid biztonságosságát 248 HIV-1-fertőzött, korábban nem kezelt (n = 6) vagy virológiai szuppressziót mutató (n = 242), enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (a Cockcroft–Gault-módszerrel számított glomerularis filtrációs ráta [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/perc) beteg esetében értékelték 144 héten át egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (GS-US-292-0112) emtricitabin + tenofovir-alafenamid és elvitegravir + kobicisztát fix dózisú kombinációs kezelés során. Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a biztonságossági profil hasonló volt a normális veseműködésű betegeknél tapasztalthoz (lásd 5.1 pont).

Az emtricitabin + tenofovir-alafenamid biztonságosságát egy egykarú, nyílt, 48 héten át tartó, klinikai vizsgálatban (GS-US-292-1825) értékelték, amelyben 55 virológiailag szupresszált HIV-1-gyel fertőzött, végstádiumú vesebetegségben (eGFR_{CG} < 15 ml/perc) szenvedő, tartósan hemodializált beteg emtricitabint és tenofovir-alafenamidot kapott elvitegravirral és kobicisztáttal kombinációban, fix dózisú kombinációs tabletták formájában. Az emtricitabint és a tenofovir-alafenamidot az elvitegravir és a kobicisztát kombinációjú fix dózisú kombinált tablettával együtt kapó, tartósan hemodializált végstádiumú vesebetegeknél nem észleltek új biztonságossági problémákat (lásd 5.2 pont).

Egyidejű HIV- és HVB-vírusfertőzésben szenvedő betegek

Az emtricitabin + tenofovir-alafenamid elvitegravir és kobicisztát fix dózisú kombinációjával (elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid [E/C/F/TAF]) való együttadásának biztonságosságát 72, egyidejű HIV/HBV-fertőzésben szenvedő, HIV elleni kezelésben részesülő beteg

esetében értékelték egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (GS-US-292-1249) a 48. hétig, melyben a betegeket más antiretrovirális kezeléstről (mely 72 beteg közül 69 esetben tenofovir-dizoproxil-fumarátot [TDF] tartalmazott) állították át E/C/F/TAF-kezelésre. Az ebből a vizsgálatból származó korlátozott mennyiségű adat alapján a fix dóziskombinációjú tablettá formájában, elvitegravirral és kobicisztáttal együtt adott emtricitabin + tenofovir-alafenamid biztonságossági profilja egyidejű HIV/HBV-fertőzésben szenvedő betegeknél hasonló volt a HIV-1-monoinfekcióban szenvedő betegeknél tapasztaltnak.

A májenzimsszintek emelkedése magasabb volt a rilpivirinnel kezelt, hepatitis B- vagy C-társfertőzésben szenvedő betegeknél, mint a rilpivirinnel kezelt, de társfertőzésben nem szenvedőknél. A rilpivirin farmakokinetikai expozíciója összevethető volt társfertőzött és társfertőzésben nem szenvedő betegeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a betegeknél monitorozni kell a toxicitásra utaló tüneteket (lásd 4.8 pont), és általános szupportív intézkedéseket tenni, amelybe beletartozik a beteg klinikai státuszának megfigyelése és az élettani paraméterek, illetve az EKG (QT-intervallum) monitorozása.

Az Odefsey túladagolásának nincs specifikus antidotuma. Az emtricitabin adagjának legfeljebb 30%-a hemodialízissel eltávolítható. A tenofovir hatékonyan eltávolítható hemodialízissel, az extrakciós koefficiens megközelítőleg 54%. Ezidáig nem ismert, hogy az emtricitabin vagy a tenofovir eltávolítható-e peritoneális dialízis útján. Mivel a rilpivirin nagymértékben kötődik fehérjékhez, nem valószínű, hogy a dialízis jelentős mértékben eltávolítja a hatóanyagot. A további kezelést a klinikai javallatoktól függően, illetve az országos toxikológiai központ (ha van ilyen) ajánlásai szerint kell végezni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes gyógyszerek; a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló antivirális gyógyszerek, kombinációk, ATC-kód: J05AR19

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Az emtricitabin egy nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) és a 2'-deoxicitidin nukleozid analógja. Az emtricitabint a sejt enzimek foszforilálják, amelynek során emtricitabin-trifoszfát keletkezik. Az emtricitabin-trifoszfát kompetitíven gátolja a HIV-1 reverz transzkriptázt (RT), ami a dezoxiribonukleinsav (DNS) lánc terminációját eredményezi. Az emtricitabin aktivitást mutat a HIV-1, HIV-2 és HBV ellenében.

A rilpivirin egy diarilpirimidin, amely a HIV-1 NNRTI-ja. A rilpivirin hatását a HIV-1 RT nem kompetitív gátlásával fejt ki. A rilpivirin nem gátolja az emberi sejtek α , β és a mitokondriális DNS γ -polimerázát.

A tenofovir-alafenamid egy nukleotid reverz transzkriptáz inhibitor (NtRTI) és a tenofovir (2'-deoxiadenozin-monofoszfát analóg) prodrug-ja. Fokozottabb plazmabeli stabilitásának, valamint a katepszin A általi hidrolízissel történő intracelluláris aktiválásának köszönhetően a

tenofovir-alafenamid hatékonyabb a tenofovir-dizoproxil-fumarátnál a tenofovirknak a vér perifériás mononuclearis sejtjeiben (PBMC, peripheral blood mononuclear cell) (beleértve a lymphocytákat és a HIV egyéb célsejtjeit), valamint a macrophagokba történő felhalmozása terén. Az intracelluláris tenofovir ezt követően az aktív tenofovir-difoszfát metabolittá foszforilálódik. A tenofovir-difoszfát gátolja a HIV RT-t, ami a DNS-lánc terminációját eredményezi. A tenofovir aktivitást mutat a HIV-1-, a HIV-2- és hepatitis B-vírussal szemben.

In vitro antivirális hatás

Az emtricitabin, rilpivirin és tenofovir-alafenamid kombinációi nem antagonizálták egymást, és sejt kultúrában szinergista antivirális hatást mutattak.

Az emtricitabin laboratóriumi és klinikai HIV-1 izolátumok elleni antivirális aktivitását lymphoblastoid sejt vonalakban, a MAGI-CCR5 sejt vonalban és perifériás vérből származó mononucleáris sejtekben vizsgálták. Az emtricitabin 50%-os effektív koncentrációjának (EC_{50}) értékei a 0,0013–0,64 μ M tartományban voltak. Az emtricitabin sejt kultúrában a HIV-1 A, B, C, D, E, F, és G altípusok ellen mutatott antivirális aktivitást (az EC_{50} értékek 0,007 és 0,075 μ M között voltak), és aktivitást mutatott a HIV-2 ellen (EC_{50} értékek 0,007 és 1,5 μ M között).

Akut módon fertőzött T-sejt vonalban a rilpivirin aktivitást mutatott a HIV 1 vad típusának laboratóriumi törzseivel szemben, ahol a HIV-1/IIIB elleni medián EC_{50} érték 0,73 nM (0,27 ng/ml) volt. A rilpivirin ugyancsak antivirális aktivitást mutatott az M csoportba tartozó HIV-1 elsődleges izolátumok széles skálájával (A, B, C, D, F, G, H altípusok) szemben (az EC_{50} értékek 0,07 és 1,01 nM (0,03 és 0,37 ng/ml) között voltak), valamint az O csoportba tartozó elsődleges izolátumokkal szemben (az EC_{50} értékek 2,88 és 8,45 nM (1,06 és 3,10 ng/ml) között voltak), és korlátozott *in vitro* aktivitást mutatott a HIV-2 ellen (EC_{50} értékek 2510 és 10 830 μ M (920 és 3970 ng/ml) között).

A tenofovir-alafenamid antivirális aktivitását laboratóriumi és B altípusú HIV-1 klinikai izolátumokkal szemben lymphoblastoid sejt vonalakban, PBMC-kben, elsődleges monocita/makrofág sejtekben és CD4+-T-lymphocytákban vizsgálták. A tenofovir-alafenamid EC_{50} értékei a 2,0 és 14,7 nM közötti tartományban voltak. A tenofovir-alafenamid sejt kultúrában a HIV-1 valamennyi csoportja (M, N és O) ellen mutatott antivirális aktivitást, beleértve az A, B, C, D, E, F és G alcsoportokat (az EC_{50} értékek 0,10 és 12,0 nM között voltak), és törzsspecifikus aktivitást mutatott a HIV-2 ellen (EC_{50} értékek 0,91 és 2,63 nM között).

Rezisztencia

Az összes rendelkezésre álló *in vitro* adat és a korábban nem kezelt betegeknél szerzett adatok figyelembe vételével az Odefsey aktivitását a HIV-1 reverz transzkriptázban a kiinduláskor fennálló, rezisztenciával társuló alábbi mutációk érinthetik: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L és az L100I és K103N kombinációja.

A fentiekben felsoroltakon kívüli egyéb NNRTI mutációk (például a K103N vagy az L100I egyedüli mutációként) kedvezőtlen hatása nem zárható ki, mivel ezt *in vivo* nem vizsgálták elegendő számú betegnél.

Akárcsak más antiretrovirális gyógyszerek esetében, az Odefsey használata a rezisztencia tesztelésén és/vagy a rezisztenciára vonatkozó korábbi adatokon alapszik (lásd 4.4 pont).

In vitro

Az emtricitabinnal szembeni csökkent érzékenység a HIV-1 RT-ban bekövetkező M184V/I mutációkkal jár együtt.

A rilpivirin-rezisztens törzseket sejt kultúrában szelektálták különböző eredetű és altípusokba tartozó vad típusú HIV-1, valamint NNRTI-rezisztens HIV-1 törzsek közül. A leggyakrabban megfigyelt

aminosav-szubsztitúciók az alábbiak voltak: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C és M230I.

A tenofovir-alafenamiddal szemben csökkent érzékenységgű HIV-1-izolátumok K65R mutációt expresszáltak a HIV-1 RT-ban, ezen kívül átmeneti jelleggel K70E mutációt figyeltek meg a HIV-1 RT-ban.

Korábban nem kezelt felnőtt betegek

Az antiretrovirális gyógyszerekkel korábban nem kezelt, a III. fázisú GS-US-292-0104 és GS-US-292-0111 vizsgálatokban elvitegravirral/kobicisztáttal/emtricitabinnal/tenofovir-alafenamiddal (E/C/F/TAF) kezelt 866 beteg 144. heti összevont elemzésében 12 beteg HIV-1 izolátumában (1,4%) figyelték meg elsődleges rezisztenciával járó, egy vagy több mutáció kialakulását. Ennél a 12 betegtől származó HIV-1 izolátum esetében a következő mutációk jelentkeztek: M184V/I (n = 11) és K65R/N (n = 2) a RT-ban és T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) és N155H (n = 2) az integrázban.

A TMC278-C209 és TMC278-C215 III. fázisú klinikai vizsgálatokban emtricitabinnal vagy tenofovir-dizoproxil-fumaráttal (FTC/TDF) + rilpivirin-hidrokloriddal kezelt betegek 96. heti összevont elemzésben 43 betegtől származó HIV-1 izolátum esetében találtak NNRTI- (n = 39) vagy NRTI-rezisztenciával (n = 41) összefüggő aminosav-szubsztitúciót. A leggyakrabban kialakuló, NNRTI-rezisztenciával összefüggő mutációk a következők voltak: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y és F227C. A V90I és V189I jelenléte a kiinduláskor nem befolyásolta a válaszreakciót. A rilpivirin-karon lévő, virológiai hatástalanságot mutató betegek HIV-1 izolátumainak ötvenkét százalékánál alakult ki egyidejűleg NNRTI és NRTI mutáció, leggyakrabban E138K és M184V. A kezelés ideje alatt 3 vagy annál több beteg izolátumában kifejlődött NRTI rezisztenciával társuló mutációk az alábbiak voltak: K65R, K70E, M184V/I és K219E.

A 96. hétig a rilpivirin-kar azon betegeinél, akiknél a kiindulási vírusterhelés legfeljebb 100 000 kópia/ml volt, kevesebb, rezisztenciával társuló szubsztitúció és/vagy a rilpivirinnel szembeni fenotípusos rezisztencia jelentkezett (7/288), mint azoknál, akiknél a kiindulási vírusterhelés több mint 100 000 kópia/ml (30/262) volt.

Virológiai szuppressziót mutató betegek

Virológiai szuppressziót mutató betegekkel végzett egyik olyan klinikai vizsgálatban, melynek során a betegek emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-fumarát tartalmú terápiáról váltottak át E/C/F/TAF fix dózisú kombinációjára (FDC) (GS-US-292-0109, n = 959), egy olyan beteget azonosítottak, aki rezisztenssé (M184M/I) vált.

Emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-dizoproxil-fumarát-kezelésről (FTC/RPV/TDF) vagy efavirenz/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát-kezelésről (EFV/FTC/TDF) Odefsey-kezelésre (GS-US-366-1216 és GS-US-366-1160 Vizsgálatok; n = 754) váltott betegeknél a 96. hétig nem mutattak ki a kezelés következtében fellépő rezisztenciával összefüggő mutációt.

Egyidejű HIV- és HBV-fertőzésben szenvedő betegek

Egy egyidejűleg HIV- és krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő, virológiai szuppressziót mutató betegek körében végzett klinikai vizsgálatban azok közül, akik E/C/F/TAF-kezelést kaptak 48 héten át (GS-US-292-1249, n = 72), 2 betegnél vált indokolttá a rezisztencia-analízis elvégzése. A 2 betegnél a HIV-1- és HBV-vírusokban nem azonosítottak aminosav szubsztitúciót az E/C/F/TAF bármely összetevőjével szemben mutatott rezisztenciával összefüggésben.

Keresztrezisztencia

Az emtricitabinra rezisztens M184V/I szubsztitúciót hordozó vírusok keresztrezisztensnek bizonyultak a lamivudinna szemben, viszont érzékenyek maradtak a didanozinra, sztavudinra, tenofovirra és zidovudinra.

Az NNRTI rezisztenciával kapcsolatos RT pozíciókban egyetlen rezisztenciával társuló mutációval rendelkező 67 HIV-1 rekombináns laboratóriumi törzs esetén a rilpivirinnel szembeni érzékenység elvesztéséért felelős rezisztenciával társuló mutációk a K101P és a Y181V/I voltak. Önmagában a K103N-szubsztitúció nem eredményezett csökkent érzékenységet a rilpivirinnel szemben, de a K103N és az L100I kombinációja a rilpivirinnel szembeni érzékenység 7-szeres csökkenését eredményezte. Egy másik vizsgálatban, az Y188L szubsztitúció a rilpivirinnel szembeni érzékenység 9-szeres csökkenéséhez vezetett a klinikai izolátumok és 6-szoros csökkenéshez vezetett a helyspecifikus (site-directed) mutánsok esetén.

Az III. fázisú vizsgálatokban (TMC278-C209 és a TMC278-C215 összesített adatok) rilpivirin-hidrokloridot és FTC/TDF kombinációt szedő betegeknél a rilpivirinnel szembeni fenotípusos rezisztenciával rendelkező HIV-1 izolátumok nagy része (28/31) legalább egy másik NNRTI-vel szemben is keresztrezisztens volt.

A K65R és a K70E szubsztitúció csökkent érzékenységet eredményez az abakavirral, didanozinnal, lamivudinval, emtricitabinnal és tenofovirral szemben, viszont megőrzi az érzékenységet a zidovudinval szemben.

Klinikai adatok

Az Odefsey klinikai hatásosságát az elvitegravir + kobicisztáttal együtt, E/C/F/TAF FDC kombinációs tablettában adott emtricitabin + tenofovir-alafenamiddal végzett vizsgálatok, az FTC/TDF-vel külön komponensként, illetve FTC/RPV/TDF FDC tablettában adott rilpivirinnel végzett vizsgálatok, valamint Odefsey alkalmazásával lefolytatott vizsgálatok igazolták.

Emtricitabin + tenofovir-alafenamid alapú terápia

Terápián kívüli és virológiai szuppressziót mutató HIV-1-fertőzött felnőtt betegek

A GS-US-292-0104 és GS-US-292-0111 vizsgálatokban a betegek E/C/F/TAF (n = 866) vagy elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát- (E/C/F/TDF) (n = 867) kezelést kaptak napi egyszer, mindkettőt FDC tablettában.

Az átlagéletkor 36 év volt (tartomány: 18–76); 85% volt férfi, 57% fehér bőrű, 25% fekete bőrű és 10% ázsiai. Az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS-szint 4,5 log₁₀ kópia/ml (tartomány: 1,3–7,0) volt, és a betegek 23%-ánál állt fenn 100 000 kópia/ml-t meghaladó kiindulási vírusterhelés. Az átlagos kiindulási CD4+ sejtszám 427 sejt/mm³ (tartomány: 0–1360) volt, és a betegek 13%-ánál állt fenn 200 sejt/mm³ alatti CD4+sejtszám³.

A GS-US-292-0104 és GS-US-292-0111 vizsgálatokban a 144. héten az E/C/F/TAF az E/C/F/TDF-tal történő összehasonlítás alapján statisztikai szuperioritást mutatott az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szint elérését illetően. A százalékos eltérés 4,2% volt (95%-os CI: 0,6% – 7,8%). A 48. és a 144. héten kapott összesített kezelési eredmények a 3. táblázatban láthatók.

A GS-US-292-0109 vizsgálatban az EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plusz atazanavir (kobicisztáttal vagy ritonavirral felerősített hatású) vagy E/C/F/TDF-terápiáról E/C/F/TAF FDC-tablettára történő váltás hatásosságát és biztonságosságát értékelték virológiai szuppressziót mutató (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml), HIV-1-fertőzött felnőttek (n = 959 váltott E/C/F/TAF-ra, n = 477 maradt a kiindulási kezelésén [Stayed on Baseline Regimen, SBR]) bevonásával végzett randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat során. A betegek átlagéletkora 41 év (tartomány: 21–77) volt; 89%-uk volt férfi, 67%-uk fehér bőrű és 19%-uk fekete bőrű. Az átlagos kiindulási CD4+ sejtszám 697 sejt/mm³ (tartomány: 79–1951) volt.

A GS-US-292-0109 vizsgálatban a tenofovir-dizoproxil-fumarát alapú terápiáról az E/C/F/TAF-kezelésre történő váltás a kiindulási terápia további alkalmazásával összehasonlítva előnyösebb hatású volt az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szint fenntartása tekintetében. A 48. héten kapott összesített kezelési eredmények a 3. táblázatban láthatók.

3. táblázat: A GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 vizsgálatok összesített virológiai eredményei a 48. és a 144. héten^a, és a GS-US-292-0109 vizsgálat virológiai eredményei a 48. héten^a

	A GS-US-292-0104 és a GS-US-292-0111 vizsgálatokban részt vevő, korábban nem kezelt felnőttek ^b				Virológiai szuppressziót mutató felnőttek a GS-US-292-0109 vizsgálatban	
	48. hét		144. hét		48. hét	
	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)	Kiindulási kezelési rend (n = 477)
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	92%	90%	84%	80%	97%	93%
Kezelési különbség	2,0% (95%-os CI: -0,7% és 4,7% között)		4,2% (95%-os CI: 0,6% és 7,8% között)		4,1% (95%-os CI: 1,6% és 6,7% között, p < 0,001 ^c)	
HIV-1 RNS ≥ 50 kópia/ml^d	4%	4%	5%	4%	1%	1%
Nincs virológiai adat a 48. vagy 144. heti ablakperiódusban	4%	6%	11%	16%	2%	6%
Nemkívánatos esemény vagy elhalálozás miatt abbahagyta a vizsgálati készítmény szedését ^e	1%	2%	1%	3%	1%	1%
Egyéb ok miatt abbahagyta a vizsgálati készítmény szedését, és az utolsó meglévő HIV-1 RNS eredmény < 50 kópia/ml ^f	2%	4%	9%	11%	1%	4%
Nincs adat az ablakperiódusban, de szedi a vizsgálati készítményt	1%	< 1%	1%	1%	0%	< 1%
HIV-1 RNS < 20 kópia/ml	84%	84%	81%	76%		
Kezelési különbség	0,4% (95%-os CI: -3,0% és 3,8% között)		5,4% (95%-os CI: 1,5% és 9,2% között)			
Az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szinttel rendelkező betegek aránya (%) a korábban alkalmazott terápia szerint^d						
EFV/FTC/TDF					96%	90%
FTC/TDF plusz felelősített hatású atazanavir					97%	92%
E/C/F/TDF					98%	97%

a A 48. heti ablakperiódus a 294. és a 377. (beleszámított) nap között volt; a 144. heti ablakperiódus a 966. és a 1049. (beleszámított) nap között volt.

b A betegeket mindkét vizsgálatban rétegezték a kiindulási HIV-1 RNS-szint (≤ 100.000 kópia/ml, $> 100.000 - \leq 400.000$ kópia/ml vagy > 400.000 kópia/ml), a CD4+ sejttség (< 50 sejt/ μ l, 50–199 sejt/ μ l vagy ≥ 200 sejt/ μ l), valamint régió (USA vagy nem USA) szerint.

- c A virológiai hatásosság arányát összehasonlító szuperioritási teszt CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) teszten alapuló p-értéke a korábbi kezelés (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plusz felerősített hatású atazanavir vagy E/C/F/TDF) szerint rétegezve.
- d Azok a betegek tartoznak ide, akiknek a 48. heti vagy 144. heti ablakperiódusban ≥ 50 kópia/ml volt a vírusterhelésük; akik a hatásosság hiánya vagy megszűnése miatt idő előtt abbahagyták a kezelést; azok a betegek, akik a nemkívánatos esemény kialakulásán, elhalálozáson vagy a hatásosság hiányán, illetve megszűnésén kívül egyéb ok miatt kiléptek a vizsgálatból, és a kilépés időpontjában ≥ 50 kópia/ml-es vírusterheléssel rendelkeztek.
- e Azok a betegek tartoznak ide, akik az 1. naptól az ablakperiódus végéig bármikor abbahagyták a vizsgálatot nemkívánatos esemény kialakulása vagy elhalálozás miatt, ha emiatt nem volt a kezelésre vonatkozóan virológiai adat a megadott ablakperiódusban.
- f Azok a betegek tartoznak ide, akik nemkívánatos esemény kialakulásán, elhalálozáson vagy a hatásosság hiányán, illetve megszűnésén kívül egyéb ok miatt léptek ki a vizsgálatból, például visszavonták belegegyezésüket, nem jelentek meg az utánkövetésen stb.

A GS-US-292-0104 és a GS-US-292-0111 vizsgálatban a virológiai hatásosság aránya hasonló volt a különböző betegcsoportokban (életkor, nem, rassz, kiindulási HIV-1 RNS vagy kiindulási CD4+ sejttség).

A CD4+ sejttségben a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos emelkedés 230 sejt/mm^3 volt az E/C/F/TAF-terápiával kezelt betegeknél és 211 sejt/mm^3 az E/C/F/TDF-val kezelt betegeknél ($p = 0,024$) a 48. héten, majd 326 sejt/mm^3 az E/C/F/TAF-terápiával kezelt betegeknél, és 305 sejt/mm^3 az E/C/F/TDF-val kezelt betegeknél ($p = 0,06$) a 144. héten.

Rilpivirin alapú kezelési rendek

Terápiánaív HIV-1-fertőzött felnőtt betegek

A rilpivirin hatásossága két, terápia-naív betegeken végzett, randomizált, kettős vak, aktív kontrolllos III. fázisú vizsgálat (TMC278-C209 és a TMC278-C215 emtricitabin + tenofovir-dizoproxil-fumarát alcsoportja) 96 hetes adatainak az értékelésén alapul.

Az 1096, FTC/TDF háttérkezelést (background regimen, BR) kapott beteg részvételével végzett TMC278-C209 és a TMC278-C215 összesített elemzésében a demográfiai és kiindulási jellemzők kiegyenlítettek voltak a rilpivirin- és az efavirenz- (EFV) karok között. A medián életkor 36 év volt, 78% volt férfi, 62% fehér bőrű és 24% fekete bőrű/afroamerikai. A medián plazma-HIV-1 RNS $5,0 \log_{10}$ kópia/ml volt, és a medián CD4+ sejttség 255 sejt/mm^3 .

Az összesített válasz és a virológiai válasz alcsoport-elemzése (< 50 HIV-1 RNS kópia/ml) a 48. és a 96. héten, illetve a vírusterhelés szerinti virológiai hatástalanság (összesített adatok a két III. fázisú klinikai vizsgálatból: TMC278-C209 és TMC278-C215, az FTC/TDF BR-kezelést kapó betegekre) a 4. táblázatban vannak feltüntetve.

4. táblázat: A TMC278-C209 és TMC278-C215 vizsgálatok randomizált kezeléseinek virológiai kimenetelei (összesített adatok a rilpivirin-hidrokloridot vagy efavirenzt és FTC/TDF-kezelést kapó betegekre vonatkozóan) a 48. héten (elsődleges) és a 96. héten

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	48. hét		96. hét	
Teljes válasz (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml (TLOVR^a))^b	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)
A kiindulási vírusterhelés (kópia/ml) szerint				
$\leq 100\,000$	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)
Nem válaszoló				
Virológiai hatástalanság (minden beteg)	9,5% (52/550)	4,2% (23/546)	11,5% (63/550) ^c	5,1% (28/546) ^d

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	48. hét		96. hét	
A kiindulási vírusterhelés (kópia/ml) szerint				
≤ 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)
Halálest	0	0,2% (1/546)	0	0,7% (4/546)
Mellékhatás miatt abbahagyott kezelés	2,2% (12/550)	7,1% (39/546)	3,6% (20/550)	8,1% (44/546)
Nem mellékhatás miatt abbahagyott kezelés ^e	4,9% (27/550)	6,0% (33/546)	8% (44/550)	8,8% (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirin

- a ITT TLOVR = a virológiai válaszreakció eltűnéséig eltelt idő.
- b A válaszarány különbsége a 48. héten 1% (95%-os konfidencia intervallum -3% és 6% között) normál approximáció alapján.
- c 17 új virológiai hatástalansági eset fordult elő a 48. heti elsődleges analízis és a 96. hét között (6 betegnél a kiindulási vírusterhelés ≤ 100 000 kópia/ml volt, és 11 beteg esetén volt a kiindulási vírusterhelés > 100 000 kópia/ml. Átsorolások is történtek a 48. heti elsődleges elemzésben, leggyakrabban a virológiai hatástalanságot sorolták át a nemkívánatos eseménytől eltérő okból való megszakítás kategóriájába.
- d 10 új virológiai hatástalansági eset fordult elő a 48. heti elsődleges analízis és a 96. hét között (3 betegnél a kiindulási vírusterhelés ≤ 100 000 kópia/ml és 7 beteg esetén volt a kiindulási vírusterhelés > 100 000 kópia/ml). Átsorolások is történtek a 48. heti elsődleges elemzésben, leggyakrabban a virológiai hatástalanságot sorolták át a nemkívánatos eseménytől eltérő okból való megszakítás kategóriájába.
- e Pl., követésből eltűnt, nem együttműködő, visszavonta a belegezést.

Kimutatták, hogy az FTC/TDF + rilpivirin-hidroklorid hasonló eredményeket ért el a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml érték elérésében, mint az FTC/TDF + efavirenz.

Odefsey alapú kezelési rendek

HIV-1-fertőzött, virológiai szuppressziót mutató felnőtt betegek

A GS-US-366-1216 vizsgálatban az FTC/RPV/TDF-kezelésre való áttérés hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős-vak, virológiai szuppressziót mutató, HIV-1-fertőzött felnőtteken végzett vizsgálatban értékelték. A betegek átlagéletkora 45 év (tartomány: 23–72) volt, 90%-uk volt férfi, 75%-uk fehér bőrű és 19%-uk fekete bőrű. Az átlagos kiindulási CD4+ sejtszám 709 sejt/mm³ volt (tartomány 104–2527).

A GS-US-366-1160 vizsgálatban az EFV/FTC/TDF-kezelésről Odefsey-kezelésre való áttérés hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős-vak, virológiai szuppressziót mutató HIV-1 fertőzött felnőtteken végzett vizsgálatban értékelték. A betegek átlagéletkora 48 év (tartomány: 19–76) volt, 87%-uk volt férfi, 67%-uk fehér bőrű és 27%-uk fekete bőrű. Az átlagos kiindulási CD4+ sejtszám 700 sejt/mm³ (tartomány: 140–1862).

A GS-US-366-1216 és GS-US-366-1160 vizsgálatok kezelési eredményeit az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat: A GS-US-366-1216 és GS-US-366-1160 vizsgálatok virológiai eredményei a 48.^a és a 96.^b héten

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	48. hét		96. hét		48. hét		96. hét	
	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 RNS < 50 kópia/ml	94%	94%	89%	88%	90%	92%	85%	85%
Kezelési eltérés	-0,3% (95%-os CI: -4,2%; 3,7%)		0,7% (95%-os CI: -4,3%; 5,8%)		-2,0% (95%-os CI: -5,9%; 1,8%)		0% (95%-os CI: -4,8%; 4,8%)	
HIV-1 RNS ≥ 50 kópia/ml^d	1%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	48. hét		96. hét		48. hét		96. hét	
	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)
Nem áll rendelkezésre virológiai adat a 48. vagy a 96. heti ablakperiódusban	6%	6%	10%	11%	9%	7%	14%	14%
Mellékhatás vagy halál miatt abbahagyott vizsgálati gyógyszer, és utolsó rendelkezésre álló HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	2%	1%	2%	3%	3%	1%	4%	3%
Más okok miatt abbahagyott vizsgálati gyógyszer, és utolsó rendelkezésre álló HIV-1 RNS < 50 kópia/ml ^e	4%	4%	8%	8%	5%	5%	10%	11%
Hiányzó adat az ablakperiódusban, de a vizsgálati gyógyszer alkalmazása	< 1%	1%	1%	0	1%	1%	<1%	0

ODE = Odefsey

a A 48. ablakperiódus a 295. és a 378. nap között volt (a szélső napokat is beleértve).

b A 96. heti ablakperiódus a 631. és a 714. nap között volt (a szélső napokat is beleértve).

c Egy beteg, aki nem kapott FTC/RPV/TDF-kezelést a szűrés előtt, ki lett zárva az elemzésből.

d Idetartoznak azok a betegek, akik ≥ 50 kópia/ml szintet mutattak a 48. vagy a 96. heti ablakperiódusban; azok, akik korán kiléptek a hatásosság hiánya vagy megszűnése miatt; azok, akik a hatásosság hiányától vagy megszűnésétől eltérő ok miatt léptek ki, és kilépéskor a virológiai értékük ≥ 50 kópia/ml volt.

e Idetartoznak azok a betegek, akik egyéb okok miatt léptek ki a vizsgálatból, nem pedig nemkívánatos esemény (AE), halál, a hatásosság hiánya vagy megszűnése miatt, pl. visszavonták a belegegyezésüket vagy eltűntek a követés során.

A 96. héten az Odefsey-kezelésre való átállítás nem volt rosszabb a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml szint fenntartásában, mint azoknál a betegeknél, akik FTC/RPV/TDF- vagy EFV/FTC/TDF-kezelésen maradtak az egyes vizsgálatokban.

A GS-US-366-1216 vizsgálatban a 96. héten a CD4+ sejtszámra vonatkozó átlagos eltérés a kiinduláshoz viszonyítva 12 sejt/mm³ volt az Odefsey-re átállított betegeknél, és 16 sejt/mm³ volt azoknál a betegeknél, akik az FTC/RPV/TDF-kezelés mellett maradtak. A GS-US-366-1160 vizsgálatban a 96. héten a CD4+ sejtszámra vonatkozó átlagos eltérés a kiinduláshoz viszonyítva 12 sejt/mm³ volt az Odefsey-re átállított betegeknél, és 6 sejt/mm³ volt azoknál a betegeknél, akik továbbra is az FTC/RPV/TDF-kezelést kapták.

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő, HIV-1-fertőzött betegek

A GS-US-292-0112 vizsgálatban az E/C/F/TAF FDC tableta hatásosságát és biztonságosságát értékelték 242, enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban (eGFR_{CG}: 30-69 ml/perc) szenvedő, virológiailag szuppresszált HIV-1-fertőzött beteg bevonásával végzett nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban.

A betegek átlagéletkora 58 év (tartomány: 24–82) volt; ebből 63 beteg volt legalább 65 éves.

Hetvenkilenc százalékuk volt férfi, 63%-uk fehér bőrű, 18%-uk fekete bőrű és 14% ázsiai. A betegek

harmincöt százaléká volt olyan kezelési rendre besorolva, amely nem tartalmazott tenofovir-dizoproxil-fumarátot. A kiinduláskor a medián eGFR_{CG} 56 ml/perc volt, és a betegek 33%-ánál volt az eGFR_{CG} 30 és 49 ml/perc között. Az átlagos kiindulási CD4+ sejtszám 664 sejt/mm³ (tartomány 126–1813).

A 144. héten a betegek 83,1%-ánál (197/237 beteg) maradt fenn az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szint az E/C/F/TAF FDC tablettára történt váltás után.

A GS-US-292-1825 vizsgálatban az E/C/F/TAF hatásosságát és biztonságosságát egy egykarú, nyílt klinikai vizsgálatban, amelyben 55 HIV-1-el fertőzött végstádiumú vesebetegségben szenvedő (eGFR_{CG} < 15 ml/perc), tartósan hemodializált beteget értékelték legalább 6 hónapon át, mielőtt E/C/F/TAF FDC tablettás kezelésre váltottak át. A betegek a váltás előtt legalább 6 hónapon keresztül virológiailag szuppresszáltak voltak (HIV-1-RNS < 50 kópia/ml).

Az átlagos életkor 48 év volt (23–64 év) volt. A betegek 76%-a volt férfi, 82%-uk fekete bőrű és 12%-uk fehér bőrű. A betegek 15%-a vallotta magát hispán/latin származásúnak. A kiindulási átlagos CD4+ sejtszám 545 sejt/mm³ volt (tartomány: 205–1473). A 48. héten a betegek 81,8%-ánál (45/55 betegnél) az HIV-1 RNS < 50 kópia/ml-es értéke megtartott volt a E/C/F/TAF-kezelésre történő váltás után. A laboratóriumi vizsgálatokban az éhgyomri lipidprofilban nem tapasztaltak klinikailag szignifikáns változást azoknál a betegeknél, akik kezelést váltottak.

Egyidejű HIV- és HBV-fertőzésben szenvedő betegek

A nyílt elrendezésű GS-US-292-1249 vizsgálatban az E/C/F/TAF hatásosságát és biztonságosságát értékelték egyidejű HIV-1 és krónikus hepatitis B-fertőzésben szenvedő felnőtt betegeknél. A 72 beteg közül hatvankilenc korábban TDF-tartalmú antiretrovirális terápiában részesült. Az E/C/F/TAF-kezelés kezdetén a 72 beteg legalább 6 hónapon át virológiai szuppressziót (HIV-1 RNS < 50 kópia/ml) mutatott HBV DNS szuppresszióval vagy anélkül, kompenzált májfunkció mellett. Az átlagos életkor 50 év volt (tartomány: 28–67), a betegek 92%-a férfi, 69%-a fehér bőrű, 18%-a fekete bőrű és 10%-a ázsiai volt. Az átlagos kiindulási CD4+ sejtszám 636 sejt/mm³ (szélsőértékek: 263–1498) volt. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 86%-a mutatott (62/72) HBV-szuppressziót (HBV DNS < 29 NE/ml), és 42% (30/72) volt HBeAg-pozitív.

A vizsgálat megkezdésekor HBeAg-pozitív betegek közül 30-ból 1 (3,3%) mutatott anti-HBe szerokonverziót a 48. héten. A vizsgálat megkezdésekor HBsAg-pozitív betegek közül 70-ből 3 (4,3%) mutatott anti-HBs szerokonverziót a 48. héten.

A 48. hétre a betegek 92%-ánál (66/72) maradt fenn a HIV-1-RNS < 50 kópia/ml szint az E/C/F/TAF-kezelésre való átváltás után. A CD4+ sejtszámban a kiinduláshoz képest a 48. hétre bekövetkezett átlagos változás -2 sejt/mm³ volt. A betegek 92%-a HBV-DNS < 29 NE/ml szintet mutatott a 48. héten, a „hiányzó adat = sikertelen kezelés” analízis használatával. A vizsgálat megkezdésekor HBV-szuppressziót mutató 62 beteg közül 59 továbbra is szuppressziót mutatott, 3 beteg adatai pedig hiányoztak. A vizsgálat megkezdésekor HBV-szuppressziót nem mutató (HBV DNS ≥ 29 NE/ml) 10 beteg közül 7 szuppresszálttá vált, 2 detektálható maradt, 1 beteg adatai pedig hiányoztak. Az alanin aminosztransferáz (GPT vagy ALAT) normalizálódása volt megfigyelhető azoknak a betegeknél a 40%-ánál (4/10), akiknél a vizsgálat megkezdésekor GPT-szint a normálérték felső határa felett volt.

Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre az E/C/F/TAF alkalmazásával a korábban nem kezelt, egyidejű HIV/HBV-fertőzés szenvedő betegeknél.

A csontsűrűség paramétereiben bekövetkezett változások

Korábban kezelésben nem részesült felnőtt betegeknél végzett vizsgálatokban 144 heti kezelés során az E/C/F/TAF alkalmazása a csontsűrűség (bone mineral density [BMD]) kisebb mértékű csökkenésével járt, mint az E/C/F/TDF alkalmazása, a csípő (átlagos változás: -0,8% versus -3,4%, p < 0,001) és a lumbalis gerinc (átlagos változás: -0,9% versus -3,0%, p < 0,001) kettős energiájú röntgen-abszorpciometriás [dual energy X ray absorptiometry, (DEXA)] mérése alapján.

E/C/F/TAF-ra történő váltás után 48 héttel kismértékű javulást észleltek a BMD-ben a tenofovir-dizoproxil-fumaráttartalmú terápia fenntartásához képest.

A virológiai szuppressziót mutató felnőtt betegek körében lefolytatott Odefsey-vizsgálatok a BMD növekedését mutatták az Odefsey-kezelésre való átállítás utáni 96. héten, összehasonlítva a tovább folytatott FTC/RPV/TDF- vagy EFV/FTC/TDF-kezelés mellett a csípőnél (átlagos változás 1,6% Odefsey-kezelés mellett *versus* -0,6% FTC/RPV/TDF-kezelés mellett, $p < 0,001$; 1,8% Odefsey-kezelés mellett *versus* -0,6% EFV/FTC/TDF-kezelés mellett, $p < 0,001$) és a gerincnél bekövetkezett minimális változásokkal (átlagos változás 2,0% Odefsey-kezelés mellett *versus* -0,3% FTC/RPV/TDF-kezelés mellett, $p < 0,001$; 1,7% Odefsey-kezelés mellett *versus* 0,1% EFV/FTC/TDF-kezelés mellett, $p < 0,001$).

A vesefunkciós paraméterekben bekövetkezett változások

Korábban kezelésben nem részesült felnőtt betegekkel végzett vizsgálatok során az E/C/F/TAF alkalmazása kisebb mértékben befolyásolta a vesefunkciós biztonságossági paramétereket (144 hetes kezelés után eGFR_{CG} és vizelet fehérje/kreatinin arány [UPCR], és 96 kezelési hét után vizelet albumin/kreatinin arány [UACR] alapján mérve), mint az E/C/F/TDF alkalmazása. A kezelés 144 hete alatt egy beteg sem szakította meg az E/C/F/TAF-kezelést a terápia következtében a vesét érintő mellékhatás miatt, szemben 12 olyan beteggel, akik megszakították az E/C/F/TDF ($p < 0,001$) kezelést. A virológiai szuppressziót mutató felnőtt betegek körében lefolytatott vizsgálatokban a kezelés 96. hetére az albuminuria (UACR) minimális változását vagy csökkenését mutatták ki az Odefsey-kezelést kapó betegeknél, az FTC/RPV/TDF- vagy EFV/FTC/TDF-kezelésnél maradt betegeknél a kiindulási értékhez képest mért emelkedéssel szemben. Lásd még 4.4 pont.

Gyermekek és serdülők

Emtricitabin + tenofovir-alafenamid alapú kezelési rend

A GS-US-292-0106 Vizsgálatban az E/C/F/TAF FDC tableta hatásosságát, biztonságosságát és farmakokinetikáját értékelték egy nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat során 50 HIV-1-fertőzött, korábban nem kezelt 12 évesnél idősebb gyermek és serdülő bevonásával. A betegek átlagéletkora 15 év (tartomány: 12–17) volt; 56%-uk volt nő, 12%-uk ázsiai és 88%-uk fekete bőrű. A kiinduláskor a plazma medián HIV-1 RNS-szintje 4,7 log₁₀ kópia/ml volt, a medián CD4+ sejtszám 456 sejt/mm³ (tartomány: 95–1110), a CD4+ sejtek medián %-os aránya pedig 23% (tartomány 7–45). Összesítve a betegek 22%-ánál volt 100 000 kópia/ml felett a plazma HIV-1 RNS-szintje.

A 48. héten a betegek 92%-ánál (46/50 beteg) maradt fenn az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szint, ami hasonló volt a HIV-1 fertőzött, korábban nem kezelt felnőtt betegekkel végzett vizsgálatok során észlelt válaszarányokhoz. A 48. hétig nem jelentkezett E/C/F/TAF-rezisztencia.

Rilpivirin alapú kezelési rend

A vizsgálatot végző által kiválasztott, két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor tartalmazó háttérkezeléssel kombinált, naponta egyszer 25 mg rilpivirin farmakokinetikai tulajdonságait, biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát vizsgálták a TMC278-C213 vizsgálatban, amely egy egykaros, nyílt elrendezésű, II. fázisú vizsgálat volt, amelyben korábban antiretrovirális gyógyszerekkel még nem kezelt, HIV-1-fertőzött, 12 és < 18 év közötti életkorú, legalább 32 kg-os gyermek és serdülő vett részt. A betegek medián expozíciójának időtartama 63,5 hét volt.

A harminchat beteg medián életkora 14,5 év volt, 55,6%-uk volt nő, 88,9%-uk volt fekete bőrű, és 11,1%-uk ázsiai. A medián kiindulási plazma HIV-1 RNS 4,8 log₁₀ kópia/ml volt, és a medián kiindulási plazma CD4+ sejtszám 414 sejt/mm³ volt. Azoknak a betegeknél az aránya, akiknél a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml volt a 48. héten (TLOVR), 72,2% volt (26/36). A rilpivirinnel együtt leggyakrabban alkalmazott NRTI kombináció az FTC/TDF volt (24 alany [66,7%]).

A válaszadók aránya magasabb volt azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási vírusterhelés ≤ 100 000 kópia/ml volt (78,6%, 22/28), mint azoknál, akiknél a kiindulási vírusterhelés > 100 000 kópia/ml volt (50,0%, 4/8). A virológiai hatástalanság aránya 22,2% volt (8/36).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Odefsey vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően humán HIV-1-fertőzés kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Terhesség

A rilpivirint (az Odefsey egyik összetevője) egy háttér kezelési renddel együtt a TMC114HIV3015 vizsgálatban értékelték 19 terhes nőnél a 2. és 3. trimeszter alatt, illetve szülés után. A farmakokinetikai adatok azt mutatták, hogy antiretrovirális kezelési rend részeként adva a teljes rilpivirin-expozíció (AUC) körülbelül 30%-kal alacsonyabb volt terhesség alatt, mint szülés után (6–12 hét). A virológiai válasz a vizsgálat ideje alatt általában mindvégig fennmaradt: a vizsgálatot befejező 12 betegből 10 betegnél a vizsgálat végére elérték a szuppressziót; a másik 2 betegnél a vírusterhelés növekedését csak szülés után figyelték meg, legalább 1 betegnél azért, mert a kezelés betartása az optimálisnál gyaníthatóan gyengébb volt. Nem fordult elő a betegség anyáról gyermekre történő transzmissziója annál a 10 csecsemőnél, akik a vizsgálatot befejező olyan anyáktól születtek, akiknél a HIV státusz fennállt. A rilpivirin jól tolerálható volt a terhesség alatt és a szülés után. A rilpivirinnek a HIV-1-fertőzött felnőtteknél ismert biztonságossági profiljához képest nem találtak új biztonságossági eltéréseket (lásd 4.4 és 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Odefsey: Az emtricitabin és tenofovir-alafenamid expozíciók bioekvivalensek voltak egy Odefsey 200/25/25 mg filmtabletta és az elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid (150/150/200/10 mg) fix dózisú kombinációját tartalmazó tablettá összehasonlításakor egyszeri adagolást követően egészséges alanyokban (n = 82) étkezés után. A rilpivirin expozíciók bioekvivalensek voltak Odefsey 200/25/25 mg és egy rilpivirin (hidroklorid formájában) 25 mg filmtabletta összehasonlításakor egyszeri adagolást követően egészséges alanyokban (n = 95) étkezés után.

Az emtricitabin orális alkalmazást követően gyorsan és nagymértékben felszívódik, és maximális plazmakoncentrációját a dózis beadását követő 1–2 órán belül éri el. Emtricitabin 20 HIV-1-fertőzött alanyok való többszöri orális beadását követően az (átlag ± SD) plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) a 24 órás adagolási intervallum során $10,0 \pm 3,1 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ volt. Az átlagos steady-state minimális plazmakoncentráció 24 órával az adagolást követően azonos vagy magasabb volt, mint az átlagos HIV-1 ellenes aktivitás *in vitro* IC₉₀ értéke. Az emtricitabin 200 mg-os kemény kapszula bevételét követő abszolút biológiai hasznosulását 93%-ra becsülték. A szisztémás emtricitabin-expozíciót nem befolyásolta az étkezés.

Szájon át történő bevételt követően a rilpivirin a maximális plazmakoncentrációját általában 4–5 órán belül érte el. A rilpivirin abszolút biohasznosulása nem ismert. Az Odefsey alkalmazása egészséges, felnőtt alanyoknál étkezés közben a rilpivirin expozíció (AUC) 13–72%-os növekedését eredményezte.

A tenofovir-alafenamid orális alkalmazást követően gyorsan felszívódik, az adagolást követően a csúcspozíció plazmakoncentráció 15–45 percen belül alakul ki. Az Odefsey alkalmazása egészséges, felnőtt alanyoknál étkezés közben a tenofovir-alafenamid expozíció (AUC) 45–53%-os növekedését eredményezte.

Az Odefsey-t ajánlott étkezés közben bevenni.

Eloszlás

In vitro körülmények között az emtricitabin kötődése az emberi plazmafehérjékhez 4% alatt van, és a 0,02–200 µg/ml-es intervallumban nem függ a koncentrációtól.

A rilpivirin *in vitro* körülbelül 99,7%-ban kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz.

In vitro körülmények között a tenofovir kötődése az emberi plazmafehérjékhez 0,7% alatt van, és a 0,01–25 µg/ml-es intervallumban nem függ a koncentrációtól. A tenofovir-alafenamid humán plazmafehérjékhez való kötődése *ex vivo* klinikai vizsgálatok során levett mintákban körülbelül 80%-os volt.

Biotranszformáció

Az emtricitabin biotranszformációja során a tiol csoport oxidálódik és 3'-szulfoxid diasztereomerekké alakul (a dózis körülbelül 9%-a), illetve glükuronsavval konjugálva 2'-O-glükuronid keletkezik (a dózis körülbelül 4%-a). Az emtricitabin nem gátolta a gyógyszerek biotranszformációjában szerepet játszó legfontosabb humán CYP-izomformák bármelyike által mediált *in vitro* gyógyszermetabolizációt. Az emtricitabin a glükuronidációért felelős enzimet, az uridin-5'-difoszfoglükuronil transzferázt (UGT) sem gátolta.

In vitro kísérletek arra utalnak, hogy a rilpivirin-hidroklorid elsődlegesen a CYP3A rendszer által mediált oxidatív lebomláson megy át.

Emberben a tenofovir-alafenamid eliminációjának fő útja a metabolizmus, amely az orális adag több mint 80%-át teszi ki. *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a tenofovir-alafenamidot tenofovorrá (fő metabolit) metabolizálja a katepszin-A a PBMC-ekben (köztük a lymphocytákban és a HIV egyéb célsejtjeiben) és a macrophagokban; valamint a karboxil-észteráz-1 a májsejtekben. *In vivo*, a tenofovir-alafenamid tenofovorrá (fő metabolit) hidrolizálódik a sejtekben, amely ezután az aktív metabolittá, tenofovir-difoszfáttá foszforilálódik. Humán klinikai vizsgálatokban a tenofovir-alafenamid 10 mg-os orális dózisa (emtricitabinnal, kobicisztáttal és elvitegravirral együtt adva) a tenofovir-dizoproxil (fumarát formájában) 245 mg-os orális dózisához (emtricitabinnal, kobicisztáttal és elvitegravirral együtt adva) képest több mint 4-szer magasabb tenofovir-difoszfát-koncentrációt eredményezett a PBMC-ekben, és több mint 90%-kal alacsonyabb tenofovir-koncentrációt a plazmában.

In vitro vizsgálatokban a tenofovir-alafenamidot nem metabolizálja a CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vagy CYP2D6-enzim. A CYP3A4-enzim minimális mértékben metabolizálja a tenofovir-alafenamidot. A közepesen erős CYP3A-induktor efavirenz tesztsubsztráttal történő együttes adás nem befolyásolta jelentős mértékben a tenofovir-alafenamid-expozíciót. Tenofovir-alafenamid adása után a plazma [¹⁴C]-radioaktivitása időfüggő profilt mutatott, melynek során az első órákban a tenofovir-alafenamid, a fennmaradó időszakban pedig a húgysav volt a legnagyobb mennyiségben jelenlévő entitás.

Elimináció

Az emtricitabin elsősorban a vese útján távozik a szervezetből, a vizeletben (közelítőleg 86%), valamint a székletben (közelítőleg 14%) a teljes dózis kimutatható. A vizeletben az emtricitabin dózis tizenhárom százalékát három metabolit formájában nyerték vissza. Az emtricitabin szisztémás clearance-e átlagban 307 ml/min volt. Orális alkalmazás esetén az emtricitabin eliminációs felezési ideje körülbelül 10 óra.

A rilpivirin terminális eliminációs felezési ideje körülbelül 45 óra. [¹⁴C]-rilpivirin egyszeri dózisban való orális alkalmazását követően, a székletből átlagosan a radioaktivitás 85%-a és a vizeletből átlagosan 6,1%-a volt visszanyerhető. A székletben változatlan formában levő rilpivirin átlagosan a beadott dózis 25%-át tette ki. A vizeletben a rilpivirin változatlan formában mindössze nyomokban (a dózis < 1%-a) volt kimutatható.

Az intakt tenofovir-alafenamid renális excretiója kisebb jelentőségű anyagcsereút, az adag kevesebb mint 1%-a választódik ki vizelettel. A tenofovir-alafenamid főként a tenofovorrá történő

metabolizmussal eliminálódik. A tenofovir a vesén keresztül eliminálódik, amelyben glomerularis filtráció és aktív tubularis szekréció egyaránt részt vesz.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Életkor, nem és etnikai hovatartozás

Az emtricitabin, a rilpivirin illetve a tenofovir-alafenamid esetében nem mutattak ki klinikailag releváns farmakokinetikai különbségeket az életkor, a nemek, illetve az etnikai hovatartozás tekintetében.

Gyermekek és serdülők

A rilpivirin farmakokinetikája a korábban antiretrovirális gyógyszerekkel még nem kezelt, HIV-1-fertőzött, 12 és < 18 év közötti, napi egyszeri 25 mg rilpivirinnel kezelt gyermek és serdülő esetén hasonló volt, mint a korábban nem kezelt HIV-1-fertőzött, napi egyszeri 25 mg rilpivirinnel kezelt felnőtteknél. A C213-vizsgálatban a felnőtteknél megfigyelhetően hasonlóan a testtömeg a gyermekgyógyászati betegeknél (33–93 kg) sem volt hatással a rilpivirin farmakokinetikai tulajdonságaira. A rilpivirin farmakokinetikáját 12 év alatti gyermekeknél jelenleg vizsgálják.

Az elvitegravir + kobicisztáttal adott emtricitabin és a tenofovir-alafenamid expozíciói 24, 12 és < 18 év közötti gyermeknél hasonlóak voltak a korábban nem kezelt felnőtteknél észlelt expozíciókhoz (6. táblázat).

6. táblázat: Az emtricitabin és tenofovir-alafenamid farmakokinetikája antiretrovirális kezelésben korábban nem részesült serdülőknél és felnőtteknél

	Serdülők			Felnőttek		
	Emtricitabin + tenofovir-alafenamid			Emtricitabin + tenofovir-alafenamid		
	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.é.	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	n.é.	10,6 (28,5)

FTC = emtricitabin; TAF = tenofovir-alafenamid; TFV = tenofovir, n.é. = nem értelmezhető

Az adatok átlagolva vannak megadva (%CV).

a n = 24 serdülő (GS-US-292-0106); n = 19 felnőtt (GS-US-292-0102).

b n = 23 serdülő (GS-US-292-0106, populációs PK-analízis).

c n = 539 (TAF) vagy 841 (TFV) felnőtt (GS-US-292-0111 és GS-US-292-0104, populációs PK-analízis).

Vesekárosodás

Egy, csak az emtricitabinnal végzett 1. fázisú vizsgálatban az átlagos szisztémás emtricitabin-expozíció magasabb volt a súlyos vesekárosodásban szenvedő (becsült CrCl < 30 ml/perc) (33,7 µg•h/ml), mint az ép veseműködésű (11,8 µg•h/ml) vizsgálati alanyoknál. Az emtricitabin + tenofovir-alafenamid biztonságosságát a súlyos vesekárosodásban (≥ 15 ml/perc és < 30 ml/perc közötti CrCl esetén) nem igazolták.

Az emtricitabin és a tenofovir expozíciók a 12, végstádiumú vesebetegségben szenvedő (becsült CrCl-érték < 15 ml/perc), tartósan hemodializált betegnél, akik emtricitabin + tenofovir-alafenamid, elvitegravirral és kobicisztáttal kombinációban, fix dózisú kombinációs tablettaként adott kezelést kaptak (E/C/F/TAF) a GS-US-292-1825 vizsgálatban szignifikánsan magasabbak voltak, mint az ép vesefunkciójú betegek esetében. A tenofovir-alafenamid farmakokinetikájában klinikailag szignifikáns különbségek nem voltak észlelhetők a végstádiumú vesebetegségben szenvedő, tartósan hemodializált betegeknél az ép vesefunkciójú betegekkel összehasonlítva. Az emtricitabin + tenofovir-alafenamid biztonságossági profilja a végstádiumú vesebetegségben szenvedő, tartósan hemodializált betegeknél hasonló volt az ép vesefunkciójú betegeknél tapasztaltakhoz. Az emtricitabint és a tenofovir-alafenamidot elvitegravirral és kobicisztáttal kombinált fix dózisú tablettát kapó végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél nem észleltek új biztonságossági problémákat (lásd 4.8 pont).

Nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid tekintetében olyan végstádiumú vesebetegekre (becsült CrCl < 15 ml/perc) vonatkozóan, akik nem részesültek tartós hemodialízis-kezelésben. Az emtricitabin és a tenofovir-alafenamid biztonságosságát ezen betegek esetében még nem határozták meg.

A rilpivirin farmakokinetikai tulajdonságait nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő betegeknél. A rilpivirin vesén keresztüli eliminációja elhanyagolható. Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a plazmakoncentrációk emelkedhetnek a gyógyszer felszívódásának, eloszlásának és/vagy metabolizmusának a rendellenes veseműködés következtében másodlagosan kialakuló megváltozása miatt. A rilpivirin nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel jelentős mértékben eltávolítható (lásd 4.9 pont).

Májkárosodás

Az emtricitabin farmakokinetikáját nem vizsgálták különböző fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél, de mivel az emtricitabint a májenzimek nem bontják jelentős mértékben, ezért a májkárosodás hatása valószínűleg korlátozott.

A rilpivirin-hidroklorid elsődlegesen a májban metabolizálódik és választódik ki. Egy vizsgálatban 8, enyhe májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh A stádium) beteget hasonlítottak össze 8 illetett kontrollal, valamint 8 közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő beteget (Child–Pugh B stádium) 8 illetett kontrollal, a rilpivirin többszöri adagolású expozíciója az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél 47%-kal és a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél 5%-kal volt magasabb. Azonban nem lehet kizárni a farmakológiai aktív, nem kötött rilpivirin-expozíció jelentős emelkedését közepesen súlyos májkárosodásban. A rilpivirint nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem figyeltek meg klinikailag jelentős változásokat a tenofovir-alafenamid vagy metabolitja, a tenofovir farmakokinetikájában. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a tenofovir-alafenamid és a tenofovir teljes plazmakoncentrációja alacsonyabb, mint az ép májműködésű vizsgálati alanyoknál észlelt érték. A fehérjekötődésre történő korrekció után a lekötetlen (szabad) tenofovir-alafenamid plazmakoncentrációja hasonló súlyos májkárosodásban és normális májfunkció esetén.

Egyidejű hepatitis B- és/vagy hepatitis C-fertőzés

Az emtricitabin, rilpivirin és tenofovir-alafenamid farmakokinetikáját nem vizsgálták teljes körűen egyidejű hepatitis B- és/vagy C-fertőzésben szenvedő betegek esetében.

Terhesség és postpartum

Naponta egyszer 25 mg rilpivirin antiretrovirális kezelési rend részeként történő szedését követően a rilpivirin teljes expozíciója alacsonyabb volt terhesség alatt (a 2. és 3. trimeszterben hasonló módon), mint a szülés után. A rilpivirin-expozíció nem kötött, szabad (vagyis aktív) frakciójának csökkenése terhesség alatt, összehasonlítva a szülés utánival, kevésbé kifejezett volt, mint a rilpivirin teljes expozíciójának csökkenése.

Azoknál a nőknél, akik a terhesség 2. trimesztere alatt naponta egyszer 25 mg rilpivirint kaptak, a teljes rilpivirin átlagos, adott egyénnél megfigyelt C_{max} -értéke 21%-kal, AUC_{24h} -értéke 29%-kal, C_{min} -értéke 35%-kal alacsonyabb volt, mint a szülés utáni érték. A terhesség 3. trimeszterében a C_{max} -, AUC_{24h} - és C_{min} -értékek sorrendben 20%-kal, 31%-kal, illetve 42%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülés utáni értékek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogénitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai

jellegű adatok azt igazolták, hogy az emtricitabin alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A farmakológiai biztonságossági, gyógyszer-diszpozíciós, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a rilpivirin-hidroklorid alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Rágcsálókban a májenzimek indukciójával összefüggő májtoxicitást figyeltek meg. Kutyaiban cholestasishoz hasonló hatásokat jegyeztek fel.

Patkányokon és egereken rilpivirinnel végzett karcinogenitási vizsgálatok ezen fajokra jellemző daganatképző potenciált mutattak ki, de nem valószínű, hogy ennek humán jelentősége lenne.

A tenofovir-alafenamiddal patkányoknál és kutyáknál elvégzett nem klinikai jellegű vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a toxicitás elsődleges célszerve a csont és a vese. A csontokra kifejtett toxikus hatás patkányoknál és kutyáknál csökkent csontsűrűség formájában figyelhető meg az Odefsey beadása után várt expozíciónál legalább négyszer magasabb tenofovir-expozíciók mellett. A kutyák szemében minimális hízósejtes infiltráció állt fenn az Odefsey beadása után várt expozíciónál kb. 4-szer magasabb tenofovir-alafenamid- és kb. 17-szer magasabb tenofovir-expozíciók mellett.

A hagyományos genotoxicitási vizsgálatok során a tenofovir-alafenamid nem volt mutagén vagy klasztogén hatású.

Mivel patkányoknál és egereknél a tenofovir-alafenamid beadása után alacsonyabb a tenofovir-expozíció a tenofovir-dizoproxil-fumaráthoz képest, karcinogenitási vizsgálatokat, valamint patkányoknál perinatális és posztnatális vizsgálatokat csak tenofovir-dizoproxil-fumaráttal végeztek. A hagyományos – karcinogenitási, valamint reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem mutattak semmilyen hatást a párzási, fertilitási, terhességi vagy magzati paraméterekre. Azonban, perinatális és posztnatális toxicitási vizsgálatokban, az anyára nézve toxikus dózisok mellett, a tenofovir-dizoproxil-fumarát csökkentette az állatkölykök életképességi indexét és születési súlyát.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Kroszkarmellóz-nátrium
Laktóz (monohidrát formájában)
Magnézium-sztearát
Mikrokristályos cellulóz
Poliszorbát 20
Povidon

Filmbevonat

Makrogol
Polivinil-alkohol
Talkum
Titán-dioxid (E171)
Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) műanyagból készült, polipropilén, folyamatos csavarmenettel záródó, gyermekbiztos zárással ellátott, indukciós módszerrel aktivált alumínium fóliával bélelt, 30 db filmtablettát tartalmazó tartály. Mindegyik tartály nedvességmegkötő szilikagél betétet és poliészter tekercset tartalmaz.

Az alábbi kiszerelések kaphatók: 1 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály külső dobozban és 90 filmtablettát tartalmazó (3 db, 30 filmtablettát tartalmazó tartály) külső dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. június 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. január 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

ÉÉÉÉ/HH

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmtabletta
emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-alafenamid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg emtricitabin, 25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidroklorid és 25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-fumarát filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (monohidrát formájában), további információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

90 filmtabletta (3 db 30 filmtablettát tartalmazó tartály)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. **A tartályt tartsa jól lezárva.**

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1112/001 30 filmtabletta
EU/1/16/1112/002 90 filmtabletta (3 db 30 filmtablettát tartalmazó tartály)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Odefsey [kizárólag külső csomagolás]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. [Kizárólag külső csomagolás]

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}
[Kizárólag külső csomagolás]

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg filmdoboz emtricitabin/rilpivirin/tenofovir-alafenamid

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Odefsey, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Odefsey szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Odefsey-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Odefsey-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Odefsey, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Odefsey olyan vírusellenes gyógyszer, amely a **humán immunhiányt okozó vírus- (HIV)** okozta fertőzés kezelésére szolgál. Naponta egyszer szedendő tabletta, amely három hatóanyag kombinációját tartalmazza: **emtricitabin, rilpivirin és tenofovir-alafenamid**. Ezen hatóanyagok mindegyike a HIV-1-vírus szaporodásához nélkülözhetetlen enzimmel, a reverz transzkriptázzal kölcsönhatásba lépve fejt ki a hatását.

Az Odefsey csökkenti a szervezetében levő HIV mennyiségét. Ez javítja az immunrendszerét és csökkenti a HIV-fertőzéshez kapcsolódó betegségek kifejlődésének kockázatát.

Az Odefsey felnőttek és 12 éves és idősebb, legalább 35 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők kezelésére szolgál.

2. Tudnivalók az Odefsey szedése előtt

Ne szedje az Odefsey-t

- **Ha allergiás az emtricitabinra, rilpivirinre, tenofovir-alafenamidra** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **Ha jelenleg az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:**
 - **karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál és fenitoin** (az epilepszia kezelésére és a rohamok megelőzésére),
 - **rifampicin és rifapentin** (bizonyos bakteriális fertőzések, mint a tuberkulózis kezelésére),
 - **omeprazol, dexlanzaprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol és ezomeprazol** (a gyomorfekély, gyomorégés és gyomorsav-refluxbetegség megelőzésére és kezelésére),

- **dexametazon** (gyulladások kezelésére és az immunrendszer gátlására alkalmazott kortikoszteroid) szájon át szedve vagy injektálva (kivéve egyszeri adagolású kezelésként),
- **közönséges orbáncfüvet** (*Hypericum perforatum*) **tartalmazó készítmények** (depresszió és szorongás kezelésére alkalmazott gyógynövény alapú orvosság).

→ Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, **ne szedje az Odefsey-t, és azonnal beszéljen kezelőorvosával.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Odefsey szedése végig a kezelőorvosa felügyelete alatt kell történi. Ez a gyógyszer nem gyógyítja a HIV-fertőzést. Az Odefsey szedése alatt továbbra is megkaphat fertőzéseket vagy egyéb, a HIV-fertőzéshez kapcsolódó megbetegedéseket.

Az Odefsey szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- **Ha korábban májbetegségben, például hepatitiszben szenvedett.** Antiretrovirális szerekkel kezelt májbetegségeknél, például hepatitisz B-vel vagy C-vel fertőzötteknél, nagyobb a kockázata a súlyos és potenciálisan halálos szövődményeknek. Ha hepatitisz B-fertőzésben szenved, kezelőorvosa körültekintően fogja megállapítani, melyik az Ön számára legjobb kezelési mód.
- **Ha hepatitisz B-fertőzésben szenved,** az Odefsey szedésének abbahagyása után a májproblémák súlyosbodhatnak. Fontos, hogy ne hagyja abba az Odefsey szedését anélkül, hogy tájékoztatná kezelőorvosát: lásd 3. pont, Ne hagyja abba az Odefsey szedését.
- Ha olyan gyógyszert szed, amely potenciálisan az életet veszélyeztető szabálytalan szívverést (ún. *torsades de pointes* jelenséget) okozhat.
- **Ha volt valaha vesebetegsége, vagy a vizsgálatok azt mutatják, hogy problémák vannak a veséjével.** Az Odefsey-kezelés megkezdésekor és a kezelés során kezelőorvosa vérvizsgálatokat rendelhet el a veseműködésének ellenőrzése érdekében.

Az Odefsey szedése idején

Az Odefsey szedésének elkezdése után figyeljen az alábbiakra:

- **gyulladás vagy fertőzés jelei,**
- **ízületi fájdalom, ízületi merevség vagy csontproblémák.**

→ **Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát.** A további információkat lásd a 4. pontban: „*Lehetséges mellékhatások*”.

Az Odefsey hosszú időn át történő szedése alatt fennáll a veseproblémák előfordulásának lehetősége (lásd *Figyelmeztetések és óvintézkedések*).

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 11 éves vagy fiatalabb, vagy 35 kg alatti testtömegű gyermekeknek. Az Odefsey 11 éves vagy fiatalabb, illetve 35 kg alatti testtömegű gyermekeknél való alkalmazását még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Odefsey

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az Odefsey kölcsönhatásba léphet más gyógyszerekkel. Ennek következtében az Odefsey vagy más gyógyszerek mennyisége a vérben

megváltozhat. Ez meggátolhatja a gyógyszerek megfelelő működését, vagy súlyosbíthatja a mellékhatásokat. Egyes esetekben szükséges lehet, hogy kezelőorvosa módosítsa az adagot vagy ellenőrizze a vérképét.

Gyógyszerek, amelyeket soha nem szabad az Odefsey-vel együtt szedni:

- **karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál és fenitoin** (az epilepszia kezelésére és a rohamok megelőzésére),
- **rifampicin és rifapentin** (bizonyos bakteriális fertőzések kezelésére, mint a tuberkulózis),
- **omeprazol, dexlanzaprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol és ezomeprazol** (a gyomorfekély, gyomorégés és gyomorsav-refluxbetegség megelőzésére és kezelésére),
- **dexametazon** (gyulladások kezelésére és az immunrendszer gátlására alkalmazott kortikoszteroid) szájon át szedve vagy injektálva (kivéve egyszeri adagolású kezelésként),
- **közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó készítmények** (depresszió és szorongás kezelésére alkalmazott gyógynövény alapú orvosság).

→ Ha e gyógyszerek bármelyikét szedi, **ne szedje az Odefsey-t, és azonnal értesítse kezelőorvosát.**

Egyéb típusú gyógyszerek:

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következőket szedi:

- **A HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott bármilyen gyógyszer.**
- **Olyan gyógyszer, amely az alábbi hatóanyagokat tartalmazza:**
 - tenofovir-alafenamid,
 - tenofovir-dizoproxil,
 - lamivudin,
 - adefovir-dipivoxil.
- **Bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok**, beleértve a következőket:
 - klaritromicin,
 - eritromicin.Ezek a gyógyszerek növelhetik a vérben levő rilpivirin és tenofovir-alafenamid (az Odefsey összetevői) mennyiségét. Kezelőorvosa másik gyógyszert fog adni önnek.
- **Gombafertőzések kezelésére alkalmazott gombaellenes szerek:**
 - ketokonazol,
 - flukonazol,
 - itrakonazol,
 - pozakonazol,
 - vorikonazol.Ezek a gyógyszerek növelhetik a vérben levő rilpivirin és tenofovir-alafenamid (az Odefsey összetevői) mennyiségét. Kezelőorvosa másik gyógyszert fog adni önnek.
- **Gyomorfekély, gyomorégés vagy gyomorsav-refluxbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek**, mint:
 - **antacidok** (alumínium-/magnézium-hidroxid vagy kalcium-karbonát),
 - **H₂-antagonisták** (famotidin, cimetidin, nizatidin vagy ranitidin).Ezek a gyógyszerek csökkenthetik a vérben levő rilpivirin (az Odefsey egy összetevője) mennyiségét. Ha ezen gyógyszerek egyikét szedi, kezelőorvosa vagy egy másik gyógyszert ír fel Önnek, vagy további utasításokkal látja el arra vonatkozóan, hogy mikor és hogyan vegye be az adott gyógyszert:

- **Ha antacidot szed**, annak bevétele az Odefsey előtt legalább 2 órával, vagy azt követően legalább 4 órával történjen.
 - **Ha H₂-antagonistát szed** annak bevétele az Odefsey előtt legalább 12 órával, vagy azt követően legalább 4 órával történjen. Az Odefsey szedése alatt a H₂-antagonista csak naponta egyszer vehető be. A H₂-antagonisták nem szedhetők napi kétszeri adagolásban. A másik lehetséges adagolással kapcsolatban kérdezze meg kezelőorvosát (lásd: *Hogyan kell szedni az Odefsey-t?*).
 - **Ciklosporin**, a szervezet immunrendszerének gyengítésére alkalmazott gyógyszerek egyike: Ez a gyógyszer növelheti a vérben levő rilpivirin és tenofovir-alafenamid (az Odefsey összetevői) mennyiségét. Kezelőorvosa másik gyógyszert fog adni önnek.
 - **Metadon**, az ópiátfüggőség kezelésében használatos gyógyszer; szükséges lehet, hogy kezelőorvosa módosítsa a metadon adagját.
 - **Dabigatrán-etexilát**, szívbetegségek kezelésében használatos gyógyszer; kezelőorvosának lehet, hogy figyelemmel kell kísérnie ezen gyógyszer szintjét az Ön vérében.
- **Ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, tájékoztassa erről kezelőorvosát.** Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy kezelőorvosát értesítené.

Terhesség és szoptatás

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Az Odefsey szedése alatt **alkalmazzon hatásos fogamzásgátlást.**

Ha Ön terhes, mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha terhessége ideje alatt Odefsey-t szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek édesanyjuk a terhesség ideje alatt nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokat (NRTI-k) szedett, a HIV-fertőzés elleni védelemmel járó előnyök jelentősebbek, mint a mellékhatások veszélye.

Ne szoptasson az Odefsey-kezelés ideje alatt. Ezt azért szükséges betartani, mert ennek a gyógyszernek egyes hatóanyagai átjutnak az emberi anyatejbe.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg ezt kezelőorvosával.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépet, ha fáradtnak érzi magát, szédül vagy álmos az Odefsey szedése alatt.

Az Odefsey laktózt és nátriumot tartalmaz

Ha Önnek kezelőorvosa azt mondta, hogy bizonyos cukrokkal szemben intoleranciája van, a gyógyszer szedése előtt lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

Tablettánként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

→ Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, akkor **az Odefsey szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.**

3. Hogyan kell szedni az Odefsey-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja:

Felnőttek: napi egy tabletta, étkezés közben

12 éves és idősebb, legalább 35 kg testtömegű gyermekek és serdülők: napi egy tabletta étkezés közben

Fontos, hogy az Odefsey-t étkezés közben vegye be, hogy megfelelő mennyiségű hatóanyag jusson a szervezetébe. Egy tápital önmagában nem helyettesíti az étkezést.

A tablettát nem javasolt összerágni, összetörni, illetve kettétörni a keserű íze miatt.

Ha antacidot szed, mint például alumínium-/magnézium-hidroxidot vagy kalcium-karbonátot, az Odefsey előtt legalább 2 órával, vagy azt követően legalább 4 órával vegye be azt.

Ha H₂-antagonistát szed, mint például famotidint, cimetidint, nizatidint vagy ranitidint, az Odefsey előtt legalább 12 órával, vagy azt követően legalább 4 órával vegye be azt. Az Odefsey szedése alatt a H₂-antagonista csak naponta egyszer vehető be. A H₂-antagonisták nem szedhetők napi kétszeri adagolásban. Beszéljen kezelőorvosával további kezelési lehetőségekről.

Ha Ön dialízis-kezelésben részesül, a napi Odefsey-adagját a dialízis-kezelés befejezése után vegye be.

Ha az előírtnál több Odefsey-t vett be

Amennyiben véletlenül a javasolt adagnál nagyobb mennyiségű Odefsey-t vett be, akkor a gyógyszer-mellékhatások fokozott veszélyének van kitéve (lásd 4. pont, *Lehetséges mellékhatások*).

Azonnal forduljon tanácsért kezelőorvosához, vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához. Legyen Önénél a gyógyszer tartálya, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni az Odefsey-t

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen Odefsey adagot sem.

Ha mégis kihagyott egy adagot:

- Ha ezt az Odefsey szokásos bevételi időpontjához képest **12 órán belül észreveszi,** a lehető leghamarabb be kell vennie a tablettát. A tablettát mindig étkezés közben vegye be, majd szokásos módon vegye be a következő adagot.
- Ha ezt az Odefsey szokásos bevételi időpontjához képest **12 óra vagy annál több idő** múlva veszi észre, ne vegye be a kihagyott adagot. Várja meg a következő adag szokásos bevételi idejét és ekkor étkezés közben vegye be a következő adagot.

Ha az Odefsey bevételét követő 4 órán belül hány, vegyen be egy másik tablettát étellel.

Ha az Odefsey bevételét követő 4 óránál később hány, nem szükséges másik tablettát bevennie a következő előírt adag tablettáig.

Ne hagyja abba az Odefsey szedését

Ne hagyja abba az Odefsey szedését anélkül, hogy megbeszélne ezt kezelőorvosával. Az Odefsey szedésének abbahagyása súlyosan érintheti a későbbi kezelésekre adott válaszát. Az Odefsey bármilyen okból történő abbahagyása esetén az Odefsey tablettá szedésének folytatása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha az Odefsey tartaléka kifogyóban van, szerezzen be újabb tartalékot kezelőorvosától vagy gyógyszerésztől. Ez nagyon fontos, mivel a vírus mennyisége növekedésnek indulhat, ha a gyógyszer szedését akár rövid időre is abbahagyja. Ezután a betegség kezelése nehezebbé válhat.

Amennyiben HIV-fertőzött és hepatitisz B-fertőzése is van, különösen fontos, hogy ne szakítsa meg az Odefsey-kezelést anélkül, hogy először ne beszélne kezelőorvosával. A kezelés befejezése után néhány hónapig szükség lehet további vérvizsgálatokra. Néhány, előrehaladott májbetegségben vagy májszugarodásban szenvedő beteg esetén nem javasolt a kezelés megszakítása, mert ez a hepatitisz súlyosbodásához vezethet, ami életveszélyes lehet.

→ **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát** az olyan új vagy szokatlan tünetekről, melyeket a kezelés megszakítása után észlelt, ha ezek a tünetek a hepatitisz B tüneteire emlékeztetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészt.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges mellékhatások: azonnal forduljon orvoshoz

- **Gyulladásra vagy fertőzésre utaló bármilyen jelek.** Egyes előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS-ben) szenvedő betegeknél, akik kórelőzményében oportunistá fertőzések (gyenge immunrendszerű személyeknél kialakuló fertőzések) szerepelnek, az előző fertőzésekből származó gyulladás jelei és tünetei a HIV-kezelés elkezdése után hamarosan jelentkezhetnek. Úgy gondolják, hogy ezek a tünetek a szervezet immunválaszának javulása következtében jelentkeznek, ami lehetővé teszi a szervezet számára, hogy felvegye a harcot az előzőleg tünetmentesen már meglévő fertőzésekkel.
- Az oportunistá fertőzéseken kívül **autoimmun betegségek** (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Figyeljen a fertőzés tüneteire vagy egyéb tünetekre, mint például:
 - izomgyengeség,
 - a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeség,
 - szívdobogásérzés, remegés vagy hiperaktivitás.

→ **Ha ezeket vagy gyulladásra vagy fertőzésre utaló bármely más tünetet észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához.**

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- alvási nehézségek (álmatlanság)
- fejfájás
- szédülés
- rosszullét (hányinger)

Vizsgálatokkal kimutatható:

- a vérben található koleszterin és/vagy hasnyálmirigy-amiláz (egy emésztő enzim) szintjének emelkedés,
- a vérben található májenzimek szintjének emelkedése.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- étvágycsökkenés
- depresszió
- szokatlan álmok
- alvászavarok
- nyomott hangulat
- álmoság (szomnolencia)
- fáradtság
- hasi fájdalom vagy kellemetlen érzés
- hányás
- puffadásérzés
- szájszárazság
- bélgázképződés (*flatulencia*)
- hasmenés
- kiütés

Vizsgálatok kimutatható:

- alacsony fehérvérsejtszám (a csökkent fehérvérsejtszám hajlamosabbá teheti Önt a fertőzésekre),
- alacsony vérelemezkeszám (a véralvadásban szerepet játszó véresejt típus),
- alacsony hemoglobinszint a vérben,
- emelkedett zsírsav- (*trigliceridek*), bilirubin- vagy lipázsint a vérben.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- gyulladásra vagy fertőzésre utaló jelek vagy tünetek
- alacsony vörösvértestszám (*anémia*)
- súlyos bőrreakciók, többek között lázzal, duzzanattal vagy májproblémákkal kísért bőrkiütés
- emésztési problémák miatt étkezés után jelentkező rossz közérzet
- az arc, az ajak, a nyelv és a torok vizenyője (*angioödéma*)
- viszketés (*pruritusz*)
- csalánkiütés (*urtikária*)
- ízületi fájdalom (*artralgia*)

→ Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, tájékoztassa kezelőorvosát.

Egyéb hatások, melyek a HIV-fertőzés kezelése során felmerülhetnek

Az alábbi mellékhatások gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

- **Csontproblémák.** Kombinált antiretrovirális gyógyszerekkel (mint az Odefsey) kezelt egyes betegeknél egy oszteonekrózisnak nevezett csontbetegség alakulhat ki (a csontszövet elhalása, amit a csont vérellátásának megszűnése okoz). A betegség kialakulásának lehetséges kockázati tényezői az alábbiak: az ilyen típusú gyógyszerek hosszú távú szedése, kortikoszteroidok szedése, alkoholfogyasztás, nagyon legyengült immunrendszer, valamint a túlsúly.

Az oszteonekrózis jelei az alábbiak:

- ízületi merevség,
- ízületi fájdalom (különösen a csípő, térd és váll területén),
- mozgási nehézségek.

→ Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, forduljon kezelőorvosához.

A HIV-fertőzés kezelése során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ez részben összefügg a betegség kontrolljával és az életmóddal, és a vérlipidek esetén néha magukkal a HIV-gyógyszerekkel is. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezeket a változásokat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Odefsey-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Odefsey?

A készítmény hatóanyagai az emtricitabin, a rilpivirin és a tenofovir-alafenamid. Filmtablettaként 200 mg emtricitabint, 25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidrokloridot és 25 mg tenofovir-alafenamidnak megfelelő tenofovir-alafenamid-fumarátot tartalmaz.

Egyéb összetevők:

Tablettamag:

Kroszkarmellóz-nátrium, laktóz (monohidrát formájában), magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz, poliszorbát 20, povidon.

Filmbevonat:

Makrogol, polivinil-alkohol, talkum, titán-dioxid (E171), fekete vas-oxid (E172).

Milyen az Odefsey külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Odefsey szürke, kapszula alakú filmtabletta, melynek egyik oldalán „GSI”, másik oldalán „255” mélynyomat szerepel. Az Odefsey filmtabletta 30 db tablettát tartalmazó tartályban és 3 tartályt (egyenként 30 tablettával) tartalmazó csomagban kapható. Minden tartály nedvességmegkötő szilikagél betétet tartalmaz, melyet a tabletták védelme érdekében a tartályban kell hagyni. A nedvességmegkötő szilikagél különálló tasakban vagy dobozkában van, lenyelni nem szabad.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írország

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Írország

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

Ísland

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

Italia

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

Κόπος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:.

A gyógyszeről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.