

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino, 25 mg rilpivirino (rilpivirino hidrochlorido pavidalu) ir 25 mg tenofoviro alafenamido (tenofoviro alafenamido fumarato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 180,3 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Pilka, kapsulės formos plėvele dengta 15 mm x 7 mm dydžio tabletė, vienoje tabletės pusėje įspausta „GSI“, kitoje tabletės pusėje – „255“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Odefsey skirtas suaugusiesiems ir paaugliams (12 metų ir vyresniems, sveriantiems mažiausiai 35 kg), kurie yra infekuoti žmogaus imunodeficito virusu-1 (ŽIV-1) be jokių žinomų mutacijų, susijusių su atsparumu ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NNATI), tenofovirui ar emtricitabinui, ir kurių viruso kiekis yra $\leq 100\,000$ ŽIV-1 RNR kopijų/ml, gydyti (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydant ŽIV infekciją.

Dozavimas

Viena tabletė, vartojama kartą per parą su maistu (žr. 5.2 skyrių).

Jeigu pacientas praleido Odefsey dozę ir praėjo ne daugiau kaip 12 valandų nuo įprasto vartojimo laiko, praleistą Odefsey dozę jis turi suvartoti su maistu kiek galima greičiau ir vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką. Jeigu pacientas praleido Odefsey dozę ir praėjo daugiau kaip 12 valandų, praleistos dozės vartoti negalima; reikia tiesiog vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką.

Jeigu per 4 valandas nuo Odefsey vartojimo pacientas vėmė, jis turi su maistu suvartoti dar vieną tabletę. Jeigu pacientas vėmė praėjus daugiau kaip 4 valandoms nuo Odefsey vartojimo, dar vienos Odefsey dozės vartoti nereikia iki kitos dozės pagal įprastą vartojimo grafiką.

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams Odefsey dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Suaugusiesiems ar paaugliams (mažiausiai 12 metų amžiaus ir sveriantiems mažiausiai 35 kg), kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas (KrKl) yra ≥ 30 ml/min., Odefsey dozės koreguoti nereikia. Odefsey vartojimą pacientams reikia nutraukti, jeigu gydymo metu apskaičiuotasis KrKl sumažėja iki mažiau nei 30 ml/min. (žr. 5.2 skyrių).

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems suaugusiesiems (apskaičiuotasis KrKl < 15 ml/min.), kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, Odefsey dozės koreguoti nereikia; tačiau, nors bendrai Odefsey turi būti vengiama, jis gali būti skiriamas tokiems pacientams, jei galima naudoti viršija galimą riziką (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Hemodializės dienomis Odefsey turi būti vartojamas baigus hemodializę.

Odefsey reikia vengti pacientams, kurių apskaičiuotasis KrKl ≥ 15 ml/min. ir < 30 ml/min. arba < 15 ml/min. ir kuriems neatliekama nuolatinė hemodializė, nes Odefsey saugumas šiose populiacijose neištirtas.

Duomenų, kuriais remiantis būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas jaunesniems kaip 18 metų vaikams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, nėra.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, sergantiems lengvu (A klasės pagal Child Pugh) arba vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child Pugh) kepenų funkcijos sutrikimu, Odefsey dozės koreguoti nereikia. Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, Odefsey reikia vartoti atsargiai. Odefsey vartojimas pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C klasės pagal Child Pugh), neištirtas, todėl pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, Odefsey vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Odefsey saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems nei 12 metų arba sveriantiems < 35 kg, dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Odefsey reikia vartoti per burną kartą per parą, su maistu (žr. 5.2 skyrių). Plėvele dengtos tabletės dėl kartaus skonio nerekomenduojama kramtyti, smulkinti ar dalyti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Odefsey negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali labai sumažinti rilpivirino koncentraciją plazmoje (dėl citochromo P450 [CYP]3A fermento indukcijos arba skrandžio pH padidėjimo) ir dėl to gali susilpnėti gydomasis Odefsey poveikis (žr. 4.5 skyrių), tarp jų yra:

- karbamazepinas, okskarbazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas;
- rifabutinas, rifampicinas, rifapentinas;
- omeprazolas, ezomeprazolas, dekslansoprazolas, lansoprazolas, pantoprazolas, rabeprazolas;
- deksametazonas (geriamosios ir parenterinės dozės), išskyrus gydymą vienkartinė doze;
- jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniai preparatai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Virusinė nesėkmė ir atsparumo išsivystymas

Nepakanka duomenų, patvirtinančių vartojimą pacientams, kurių ankstesnis gydymas NNATI nebuvo sėkmingas. Odefsey vartojimą reikia paremti atsparumo tyrimais ir (arba) istorinio atsparumo duomenimis (žr. 5.1 skyrių).

Atliekant dviejų III fazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugusieji (C209 [ECHO] ir C215 [THRIVE]), 96 savaičių jungtinę veiksmingumo analizę, pacientams, gydomiems emtricitabinu/tenofoviro dizoproksilio fumaratu ir rilpivirinu, kurių pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml, virusinės nesėkmės rizika buvo didesnė (17,6 % vartojant rilpiviriną ir 7,6 % vartojant efavirenzą) nei pacientams, kurių pradinis viruso kiekis buvo ≤ 100 000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml (5,9 % vartojant rilpiviriną ir 2,4 % vartojant efavirenzą). Emtricitabinu/tenofoviro dizoproksilio fumaratu ir rilpivirinu gydytiems pacientams virusinės nesėkmės dažnis 48 savaitę ir 96 savaitę buvo atitinkamai 9,5 % ir 11,5 %, emtricitabino/tenofoviro dizoproksilio fumarato ir efavirenzo grupėje – 4,2 % ir 5,1 %. Remiantis duomenų nuo 48 iki 96 savaitės analize, naujos virusinės nesėkmės dažnio skirtumas tarp rilpivirino ir efavirenzo grupių nebuvo statistiškai reikšmingas. Pacientams, kurių pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml ir kurie patyrė virusinę nesėkmę, gydymo metu dažniau atsirado atsparumas ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NNATI). Su lamivudinu/emtricitabinu susijęs atsparumas dažniau išsivystė pacientams, kurie patyrė virusinę nesėkmę vartodami rilpiviriną, nei tiems, kurie patyrė virusinę nesėkmę vartodami efavirenzą (žr. 5.1 skyrių).

Tyrimo C213 metu gauti duomenys apie paauglius (nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų) paprastai atitiko šiuos duomenis (išsamiau žr. 5.1 skyriuje).

Rilpivirinu reikia gydyti tik paauglius, kurie, tikėtina, griežtai laikysis gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais reikalavimų, nes netinkamai jų laikantis gali išsivystyti atsparumas ir ateityje nebelikti gydymo variantų.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Vartojant supraterapines (75 mg kartą per parą ir 300 mg kartą per parą) rilpivirino dozes, nustatytas elektrokardiogramos (EKG) QTc intervalo pailgėjimas (žr. 4.5 ir 4.9 skyrius). Vartojant rekomenduojamą 25 mg kartą per parą dozę, rilpivirinas neturi kliniškai reikšmingo poveikio QTc. Odefsey kartu su vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti dvikryptę tachikardiją (*Torsade de Pointes*), reikia vartoti atsargiai.

Pacientai, kartu infekuoti ŽIV ir hepatito B ar C virusu

Lėtiniu hepatitu B ar C sergantiems pacientams, kurie gydomi antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, yra padidėjusi sunkių ir potencialiai mirtinų kepenų nepageidaujamų reakcijų rizika.

Odefsey saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurie yra infekuoti ŽIV-1 kartu su hepatito C virusu (HCV), neištirti.

Tenofovirui alafenamidui būdingas aktyvumas veikiant hepatito B virusą (HBV). Nutraukus gydymą Odefsey pacientams, kurie yra infekuoti ŽIV kartu su HBV, gali pasireikšti sunkaus hepatito paūmėjimo atveju. Mažiausiai kelis mėnesius po gydymo Odefsey nutraukimo ŽIV kartu su HBV infekuotus pacientus reikia atidžiai stebėti kliniškai ir pagal laboratorinių tyrimų rodiklius.

Kepenų liga

Odefsey saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra reikšmingų esminių kepenų funkcijos sutrikimų, neištirti.

Pacientams, kuriems jau yra nustatyta kepenų funkcijos sutrikimų, tarp jų ir lėtinis aktyvus hepatitas, skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), dažniau pasitaiko kepenų funkcijos sutrikimų, todėl jie turi būti stebimi pagal standartinę praktiką. Jeigu tokiems pacientams yra kepenų ligos sunkėjimo požymių, reikia apsvarstyti laikiną ar visišką gydymo nutraukimą.

Kūno masės ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės padidėjimas būtų susijęs su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų disfunkcija dėl preparato poveikio prieš gimimą

Nukleozidų/nukleotidų analogai gali daugiau ar mažiau veikti mitochondrijų funkciją, ypač stipriai veikia stavudinas, didanozinas ir zidovudinas. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems jų motinų vartojamų nukleozidų analogų *prieš gimimą* ir (arba) po jo, pastebėtas mitochondrijų funkcijos sutrikimas; dažniausiai jis buvo susijęs su gydymo schemomis, į kurias įėjo zidovudinas. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metabolizmo (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai buvo pranešimų apie vėliau atsiradusius neurologinius sutrikimus: hipertonią, traukulius, elgesio sutrikimus. Šiuo metu nėra žinoma, ar jie yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti gydant bet kurį vaiką, paveiktą *prieš jo gimimą* motinos vartojamų nukleozidų/nukleotidų analogų, jeigu yra klinikinių duomenų apie jam nustatytus sunkius nežinomos etiologijos sutrikimus, ypač neurologinius. Dėl šių duomenų šiuo metu galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus, kuri gali sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Tarp jų gali būti citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Esant imuninei reaktyvacijai, taip pat nustatyti autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), tačiau nustatytas laikas iki ligos pradžios yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Oportunistinės infekcijos

Pacientams, vartojantiems Odefsey, gali toliau vystytis oportunistinės infekcijos ar kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl tokių pacientų klinikinę būklę turi atidžiai stebėti gydytojas, turintis patirties gydant pacientus, sergančius su ŽIV infekcija susijusiomis ligomis.

Osteonekrozė

Nepaisant to, kad osteonekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, didesnę kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems KARG. Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie patiria sąnarių gėlą ir skausmą, sąnarių sustingimą arba judesių pasunkėjimą.

Nefrotoksinis poveikis

Vaistinių preparatų pateikus į rinką, buvo pranešta apie inkstų funkcijos sutrikimo atvejus, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą ir proksimalinę inkstų tubulopatiją, kurie nustatyti vartojant tenofoviro alafenamido turinčius vaistinius preparatus. Galimos nefrotoksinio poveikio, atsirandančio dėl ilgalaikės mažų tenofoviro dozių ekspozicijos dozuojant tenofovirą alafenamidą, rizikos atmesti negalima (žr. 5.3 skyrių).

Rekomenduojama prieš gydymą Odefsey arba jį pradėdant visiems pacientams įvertinti inkstų funkciją ir visiems pacientams ją stebėti gydymo metu pagal klinikinį poreikį. Tiems pacientams, kurių inkstų funkcija kliniškai reikšmingai susilpnėja arba išsivysto proksimalinės inkstų tubulopatijos požymių, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti Odefsey vartojimą.

Galutinės stadijos inkstų liga sergantys pacientai, kuriems atliekama nuolatinė hemodializė

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems suaugusiesiems (apskaičiuotasis KrKl < 15 ml/min.), kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, bendrai Odefsey turi būti vengiama, tačiau jis gali būti skiriamas tokiems pacientams, jei galima nauda viršija galimą riziką (žr. 4.2 skyrių). Tyrime, kuriame emtricitabinas ir tenofoviras alafenamidas kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis (E/C/F/TAF) buvo skiriami ŽIV-1 infekuotiems suaugusiesiems, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (apskaičiuotasis KrKl < 15 ml/min.) ir kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, veiksmingumas buvo išlaikytas 48 savaites, tačiau emtricitabino ekspozicija buvo gerokai didesnė nei pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali. Nors nebuvo nustatyta jokių naujų saugumo problemų, padidėjusios emtricitabino ekspozicijos reikšmė lieka neaiški (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

Nėštumas

Nėštumo metu, vartojant 25 mg rilpivirino kartą per parą, pastebėta, kad rilpivirino ekspozicija yra mažesnė. Atliekant 3 fazės tyrimus (C209 ir C215), mažesnė rilpivirino ekspozicija, panaši į stebėjamą nėštumo metu, buvo susieta su padidėjusia virusologinės nesėkmės rizika, todėl būtina atidžiai stebėti viruso kopijų kiekį (žr. 4.6, 5.1 ir 5.2 skyrius). Be to, galima apsvarstyti perėjimą prie kitokio gydymo antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais režimo.

Vartojimas kartu su kitais vaistinėmis preparatais

Kai kurių vaistinių preparatų negalima vartoti kartu su Odefsey (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Odefsey negalima vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais (žr. 4.5 skyrių).

Odefsey negalima vartoti kartu su kitais vaistinėmis preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, lamivudino, tenofoviro dizoproksilio arba adefoviro dipivoksilio (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Odefsey sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais ir kitokia sąveika

Odefsey skirtas vartoti pagal pilną vartojimo schemą ŽIV-1 infekcijai gydyti; šio vaistinio preparato negalima vartoti su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais. Todėl informacijos apie vaistinio preparato sąveiką su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais nepateikta. Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Emtricitabinas

In vitro ir klinikiniai farmakokinetinės vaistinių preparatų sąveikos tyrimai parodė, kad CYP sąlygojamos emtricitabino sąveikos su kitais vaistiniais preparatais galimybė yra maža. Emtricitabino vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie šalinami aktyviai sekretuojant inkstų kanalėliuose, gali padidinti emtricitabino ir (arba) kartu vartojamo vaistinio preparato koncentraciją. Vaistiniai preparatai, kurie silpnina inkstų funkciją, gali padidinti emtricitabino koncentraciją.

Rilpivirinas

Rilpiviriną daugiausiai metabolizuoja CYP3A. Vaistiniai preparatai, kurie didina arba slopina CYP3A aktyvumą, gali turėti įtakos rilpivirino klirensui (žr. 5.2 skyrių). Rilpivirinas slopina P-glikoproteiną (P-gp) *in vitro* (50 % slopinamosios koncentracijos [SK₅₀] yra 9,2 μM). Klinikinio tyrimo metu rilpivirinas reikšmingo poveikio digoksino farmakokinetikai neturėjo. Taip pat atliekant klinikinį vaistinių preparatų sąveikos su tenofoviru alafenamidu, kuris yra jautresnis P-gp žarnyne slopinimui, tyrimą, tuo pat metu vartojamas rilpivirinas neveikė tenofoviro alafenamido ekspozicijos; tai rodo, kad rilpivirinas nėra P-gp inhibitorius *in vivo*.

Rilpivirinas yra pernešklio MATE-2K inhibitorius *in vitro*, kurio IC₅₀ yra < 2,7 nM. Šių duomenų klinikinė reikšmė šiuo metu nežinoma.

Tenofoviras alafenamidas

Tenofovirą alafenamidą perneša P-gp ir krūties vėžio atsparumo baltymas (angl. breast cancer resistance protein, BCRP). Vaistiniai preparatai, kurie veikia P-gp ir BCRP aktyvumą, gali sukelti tenofoviro alafenamido absorbcijos pokyčius (žr. 1 lentelę). Tikėtina, kad vaistiniai preparatai, kurie skatina P-gp aktyvumą (pvz., rifampicinas, rifabutinas, karbamazepinas, fenobarbitalis), mažina tenofoviro alafenamido absorbciją, dėl to sumažėja tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje ir gali susilpnėti gydomasis Odefsey poveikis bei išsivystyti atsparumas. Tikėtina, kad Odefsey vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie slopina P-gp ir BCRP aktyvumą (pvz., ketokonazolu, flukonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, vorikonazolu, ciklosporinu), didina tenofoviro alafenamido absorbciją ir koncentraciją plazmoje. Remiantis *in vitro* tyrimo duomenimis, nėra tikėtina, kad kartu vartojant tenofovirą alafenamidą ir ksantinoksidazės inhibitorių (pvz., feboksostatą) padidės sisteminė tenofoviro ekspozicija *in vivo*.

Tenofoviras alafenamidas nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 arba CYP2D6 inhibitorius *in vitro*. Tenofoviras alafenamidas nėra CYP3A inhibitorius arba induktorius *in vivo*. Tenofoviras alafenamidas yra organinius anijonus transportuojančio polipeptido (OATP) 1B1 ir OATP1B3 substratas *in vitro*. Tenofoviro alafenamido pasiskirstymą organizme gali veikti OATP1B1 ir OATP1B3 aktyvumas.

Kartu vartoti negalima

Nustatyta, kad vartojant Odefsey kartu su vaistiniais preparatais, kurie aktyvina CYP3A, sumažėja rilpivirino koncentracija plazmoje ir dėl to gali sumažėti virusinis atsakas į Odefsey (žr. 4.3 skyrių) bei išsivystyti atsparumas rilpivirinui ir NNATI.

Nustatyta, kad vartojant Odefsey kartu su protonų siurblio inhibitoriais, sumažėja rilpivirino koncentracija plazmoje (dėl padidėjusio skrandžio pH) ir dėl to gali sumažėti virusinis atsakas į Odefsey (žr. 4.3 skyrių) bei išsivystyti atsparumas rilpivirinui ir NNATI.

Vartojimas kartu, kai reikalingas atsargumas

CYP fermentų inhibitoriai

Nustatyta, kad vartojant Odefsey kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais CYP3A fermentų aktyvumą, padidėja rilpivirino koncentracija plazmoje.

Vaistiniai preparatai, ilginantys QT

Odefsey kartu su vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti dvikryptę tachikardiją (Torsade de Pointes), reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Kita sąveika

Tenofoviras alafenamidas nėra žmogaus uridindifosfatgliukuronosiltransferazės (UGT) 1A1 inhibitorius *in vitro*. Nežinoma, ar emtricitabinas arba tenofoviras alafenamidas yra kitų UGT fermentų inhibitoriai. Emtricitabinas neslopino nespecifinio UGT substrato gliukuronidavimo reakcijos *in vitro*.

Sąveikos tarp Odefsey arba atskiro (-ų) jo komponento (-ų) ir kartu vartojamų vaistinių preparatų yra toliau pateiktoje 1 lentelėje (joje naudojamos santrumpos: padidėjimas - „↑“, sumažėjimas - „↓“ ir jei pokyčio nebuvo - „↔“).

1 lentelė. Odefsey arba atskiro (-ų) jo komponento (-ų) sąveikos su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Odefsey
<i>PRIEŠINFEKCINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</i>		
<i>Priešgrybeliniai vaistiniai preparatai</i>		
Ketokonazolas (400 mg kartą per parą)/rilpivirinas ¹	Ketokonazolas: AUC: ↓ 24 % C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔ Rilpivirinas: AUC: ↑ 49 % C _{min} : ↑ 76 % C _{max} : ↑ 30 % CYP3A slopinimas <i>Tikėtina:</i> Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↑ C _{max} : ↑ P-gp slopinimas Tenofoviro alafenamido sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina, kad kartu vartojant ketokonazolą padidės tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje (P-gp slopinimas).	Vartoti kartu nerekomenduojama.
Flukonazolas Itrakonazolas Pozakonazolas Vorikonazolas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Odefsey komponentu. Tikėtina, kad šie priešgrybeliniai vaistiniai preparatai didina rilpivirino (CYP3A slopinimas) ir tenofoviro alafenamido (P-gp slopinimas) koncentraciją plazmoje.	Vartoti kartu nerekomenduojama.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Odefsey
Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai		
Rifampicinas/rilpivirinas	<p>Rifampicinas: AUC: ↔ C_{min}: duomenys nebūtinai C_{max}: ↔</p> <p>25-dezacetil-rifampicinas: AUC: ↓ 9 % C_{min}: duomenys nebūtinai C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↓ 80 % C_{min}: ↓ 89 % C_{max}: ↓ 69 % CYP3A indukcija</p> <p><i>Tikėtina:</i> Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↓ C_{max}: ↓ P-gp indukcija</p> <p>Tenofoviro alafenamido sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina, kad vartojant kartu reikšmingai sumažės tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje (P-gp indukcija).</p>	Vartoti kartu negalima.
Rifapentinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Odefsey komponentu. Tikėtina, kad vartojant kartu reikšmingai sumažės rilpivirino (CYP3A indukcija) ir tenofoviro alafenamido (P-gp indukcija) koncentracija plazmoje.	Vartoti kartu negalima.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Odefsey
<p>Rifabutinas (300 mg kartą per parą)/rilpivirinas¹</p> <p>Rifabutinas (300 mg kartą per parą)/rilpivirinas</p>	<p>Rifabutinas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutinas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↓ 42 % C_{min}: ↓ 48 % C_{max}: ↓ 31 % CYP3A indukcija</p> <p><i>Tikėtina:</i> Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↓ C_{max}: ↓ P-gp indukcija</p> <p>Tenofoviro alafenamido sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina, kad vartojant kartu reikšmingai sumažės tenofoviro alafenamido koncentracija plazmoje (P-gp indukcija).</p>	<p>Vartoti kartu negalima.</p>
Makrolidų grupės antibiotikai		
<p>Klaritromicinas Eritromicinas</p>	<p>Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Odefsey komponentu. Odefsey derinys su šiais makrolidų grupės antibiotikais gali didinti rilpivirino (CYP3A slopinimas) ir tenofoviro alafenamido (P-gp slopinimas) koncentraciją plazmoje.</p>	<p>Vartoti kartu nerekomenduojama.</p>
Antivirusiniai vaistiniai preparatai		
<p>Ledipasviras/sofosbuviras (90 mg/400 mg kartą per parą)/rilpivirinas</p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↑ 2 % C_{min}: ↑ 2 % C_{max}: ↑ 1 %</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↑ 5 % C_{max}: ↓ 4 %</p> <p>Sofosbuviro metabolitas GS-331007: AUC: ↑ 8 % C_{min}: ↑ 10 % C_{max}: ↑ 8 %</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↓ 5 % C_{min}: ↓ 7 % C_{max}: ↓ 3 %</p>	<p>Dozės koreguoti nereikia.</p>
<p>Ledipasviras/sofosbuviras (90 mg/400 mg kartą per parą)/tenofoviras alafenamidas</p>	<p>Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↑ 3 %</p>	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Odefsey
Sofosbuviras/velpatasviras (400 mg/100 mg kartą per parą)/rilpivirinas ²	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuviro metabolitas GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Dozės koreguoti nereikia.
Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg kartą per parą) ³ / emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras alafenamidas (200 mg/25 mg/25 mg kartą per parą)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{min}: duomenys nebūtini C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuviro metabolitas GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: duomenys nebūtini C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voksilapreviras: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↑ 52 % C_{min}: duomenys nebūtini C_{max}: ↑ 32 %</p>	Dozės koreguoti nereikia.
Sofosbuviras (400 mg kartą per parą) ir rilpivirinas (25 mg kartą per parą)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21 %</p> <p>Sofosbuviro metabolitas GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Odefsey
	Rilpivirinas: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
VAISTINIAI PREPARATAI NUO TRAUKULIŲ		
Karbamazepinas Okskarbazepinas Fenobarbitalis Fenitoinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Odefsey komponentu. Tikėtina, kad vartojant kartu gali reikšmingai sumažėti rilpivirino (CYP3A indukcija) ir tenofoviro alafenamido (P-gp indukcija) koncentracija plazmoje.	Vartoti kartu negalima.
GLIUKOKORTIKOIDAI		
Deksametazonas (sisteminis, išskyrus skirtą vartoti vienkartinėmis dozėmis)	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Odefsey komponentu. Tikėtinas reikšmingas nuo dozės priklausomas rilpivirino koncentracijos plazmoje sumažėjimas (CYP3A indukcija).	Vartoti kartu negalima.
PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI		
Omeprazolas (20 mg kartą per parą)/rilpivirinas ¹	Omeprazolas: AUC: ↓ 14 % C _{min} : duomenys nebūtinai C _{max} : ↓ 14 % Rilpivirinas: AUC: ↓ 40 % C _{min} : ↓ 33 % C _{max} : ↓ 40 % Sumažėjusi absorbcija, padidėjęs skrandžio pH	Vartoti kartu negalima.
Lansoprazolas Rabeprazolas Pantoprazolas Ezomeprazolas Dekslansoprazolas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Odefsey komponentu. Tikėtinas reikšmingas rilpivirino koncentracijos plazmoje sumažėjimas (sumažėjusi absorbcija, padidėjęs skrandžio pH).	Vartoti kartu negalima.
ŽOLINIAI PREPARATAI		
Jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>) vaistiniai preparatai	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Odefsey komponentu. Tikėtina, kad vartojant kartu gali reikšmingai sumažėti rilpivirino (CYP3A indukcija) ir tenofoviro alafenamido (P-gp indukcija) koncentracija plazmoje.	Vartoti kartu negalima.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Odefsey
H₂ RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Famotidinas (40 mg vienkartinė dozė, vartojama likus 12 val. iki rilpivirino vartojimo)/rilpivirinas ¹	Rilpivirinas: AUC: ↓ 9 % C _{min} : duomenys nebūtinai C _{max} : ↔	Reikia vartoti tik tokius H ₂ receptorių antagonistus, kurių dozes galima vartoti kartą per parą. Reikia laikytis griežto dozavimo režimo ir vartoti H ₂ receptorių antagonistus likus ne mažiau kaip 12 valandų iki Odefsey vartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po Odefsey vartojimo.
Famotidinas (40 mg vienkartinė dozė, vartojama likus 2 val. iki rilpivirino vartojimo)/rilpivirinas ¹	Rilpivirinas: AUC: ↓ 76 % C _{min} : duomenys nebūtinai C _{max} : ↓ 85 % Sumažėjusi absorbcija, padidėjęs skrandžio pH	
Famotidinas (40 mg vienkartinė dozė, vartojama praėjus 4 val. po rilpivirino vartojimo)/rilpivirinas ¹	Rilpivirinas: AUC: ↑ 13 % C _{min} : duomenys nebūtinai C _{max} : ↑ 21 %	
Cimetidinas Nizatidinas Ranitidinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Odefsey komponentu. Vartojant kartu, gali labai sumažėti rilpivirino koncentracija plazmoje (sumažėjusi absorbcija, padidėjęs skrandžio pH).	
ANTACIDINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Antacidiniai vaistiniai preparatai (pvz., aliuminio ar magnio hidroksidas, kalcio karbonatas)	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Odefsey komponentu. Vartojant kartu, gali labai sumažėti rilpivirino koncentracija plazmoje (sumažėjusi absorbcija, padidėjęs skrandžio pH).	Antacidinius vaistinius preparatus reikia vartoti tik likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki Odefsey vartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po Odefsey vartojimo.
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
Etinilestradiolis (0,035 mg kartą per parą)/rilpivirinas	Etinilestradiolis: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 %	Dozės koreguoti nereikia.
Noretindronas (1 mg kartą per parą)/rilpivirinas	Noretindronas: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
	Rilpivirinas: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* * remiantis istorinės kontrolės grupės duomenimis	

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Odefsey
Norgestimatas (0,180/0,215/0,250 mg kartą per parą)/etinilestradiolis (0,025 mg kartą per parą)/emtricitabinas/tenofoviras alafenamidas (200/25 mg kartą per parą)	<p>Norelgestrominas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Norgestrelis: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Etinilestradiolis: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Dozės koreguoti nereikia.
<i>NARKOTINIAI ANALGETIKAI</i>		
Metadonas (60-100 mg kartą per parą, individualiai parinkta dozė)/rilpivirinas	<p>R(-) metadonas: AUC: ↓ 16 % C_{min}: ↓ 22 % C_{max}: ↓ 14 %</p> <p>S(+) metadonas: AUC: ↓ 16 % C_{min}: ↓ 21 % C_{max}: ↓ 13 %</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↔* C_{min}: ↔* C_{max}: ↔* * remiantis istorinės kontrolės grupės duomenimis</p>	<p>Dozės koreguoti nereikia.</p> <p>Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, nes kai kuriems pacientams gali reikėti koreguoti palaikomąjį gydymą metadonu.</p>
<i>ANALGETIKAI</i>		
Paracetamolis (500 mg vienkartinė dozė)/rilpivirinas ¹	<p>Paracetamolis: AUC: ↔ C_{min}: duomenys nebūtini C_{max}: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 26 % C_{max}: ↔</p>	Dozės koreguoti nereikia.
<i>ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</i>		
Digoksinas/rilpivirinas	<p>Digoksinas: AUC: ↔ C_{min}: duomenys nebūtini C_{max}: ↔</p>	Dozės koreguoti nereikia.
<i>ANTIKOAGULIAITAI</i>		
Dabigatrano eteksilatas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Odefsey komponentu. Negalima atmesti dabigatrano koncentracijos plazmoje padidėjimo rizikos (P-gp žarnyne slopinimas).	Šiuos vaistus reikia vartoti atsargiai.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikis vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Odefsey
IMUNOSUPPRESANTAI		
Ciklosporinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Odefsey komponentu. Tikėtina, kad kartu vartojant ciklosporiną didės rilpivirino (CYP3A slopinimas) ir tenofoviro alafenamido (P-gp slopinimas) koncentracija plazmoje.	Vartoti kartu nerekomenduojama.
VAISTINIAI PREPARATAI NUO DIABETO		
Metforminas (850 mg vienkartinė dozė)/rilpivirinas	Metforminas: AUC: ↔ C _{min} : duomenys nebūtinai C _{max} : ↔	Dozės koreguoti nereikia.
HMG CO-A REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Atorvastatinas (40 mg kartą per parą)/rilpivirinas ¹	Atorvastatinas: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15 % C _{max} : ↑ 35 % Rilpivirinas: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9 %	Dozės koreguoti nereikia.
5 TIPO FOSFODIESTERAZĖS (PDE-5) INHIBITORIAI		
Sildenafilis (50 mg vienkartinė dozė)/rilpivirinas ¹	Sildenafilis: AUC: ↔ C _{min} : duomenys nebūtinai C _{max} : ↔ Rilpivirinas: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Dozės koreguoti nereikia.
Vardenafilis Tadalafilis	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Odefsey komponentu. Tai yra vienos klasės vaistiniai preparatai, kurių panašią sąveiką galima numatyti.	Dozės koreguoti nereikia.
MIGDOMIEJI/RAMINAMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
Midazolamas (2,5 mg, per burną, viena dozė) / tenofoviras alafenamidas	Midazolamas: AUC: ↑ 12 % C _{min} : duomenys nebūtinai C _{max} : ↑ 2 %	Dozės koreguoti nereikia.
Midazolamas (1 mg, į veną, viena dozė) / tenofoviras alafenamidas	Midazolamas: AUC: ↑ 8 % C _{min} : duomenys nebūtinai C _{max} : ↓ 1 %	

- ¹ Šis sąveikos tyrimas buvo atliktas vartojant didesnę už rekomenduojamą rilpivirino hidrochlorido dozę, vertinant maksimalų poveikį kartu vartojamam vaistiniam preparatui. Dozavimo rekomendacija taikoma rekomenduojamai 25 mg kartą per parą rilpivirino dozei.
- ² Tyrimas atliktas su emtricitabino/rilpivirino/tenofoviro dizoproksilio fumarato fiksuotų dozių derinio tabletėmis.
- ³ Tyrimas buvo atliktas skiriant papildomai 100 mg voksilapreviro, kad būtų pasiekta tokia voksilapreviro ekspozicija, kokios tikimasi HCV infekuotiems pacientams.

Tyrimai, atlikti su kitais vaistiniais preparatais

Remiantis su Odefsey komponentais atliktais vaistinių preparatų sąveikos tyrimais, kliniškai reikšminga vaistinių preparatų sąveika nėra tikėtina vartojant Odefsey kartu su šiais vaistiniais preparatais: buprenorfinu, naloksonu ir norbuprenorfinu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterų/vyrų ir moterų kontracepcija

Vartojant Odefsey, kartu reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Tinkamų ir gerai kontroliuojamų Odefsey ar jo komponentų vartojimo nėštumo metu tyrimų neatlikta.

Duomenų apie tenofoviro alafenamido vartojimą nėštumo metu nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigčių). Vidutinis kiekis nėščių moterų tyrimų duomenų (apie 300–1 000 nėštumų baigčių) nerodo rilpivirino poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui (žr. 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius). Pastebėta, kad nėštumo metu rilpivirino ekspozicija yra mažesnė; todėl būtina atidžiai stebėti viruso kopijų kiekį. Daug duomenų apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) nerodo su emtricitabinu susijusio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui.

Odefsey veikliųjų medžiagų tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Odefsey nėštumo metu gali būti skiriamas tik tuomet, jei galima nauda viršija vaisiui galimai kylančią riziką.

Žindymas

Emtricitabinas išsiskiria į gydomų moterų pieną. Nežinoma, ar rilpivirinas arba tenofoviras alafenamidas išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad tenofoviras išsiskiria į pieną. Rilpivirinas išsiskiria į žiurkių pieną.

Nėra pakankamai duomenų apie visų Odefsey komponentų poveikį naujagimiams/kūdikiams.

Dėl galimos rizikos, kad žindomiems kūdikiams gali kilti nepageidaujamų reakcijų, moterims reikia nurodyti nežindyti, jeigu jos vartoja Odefsey.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Duomenų apie Odefsey poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais kenksmingo emtricitabino, rilpivirino hidrochlorido ar tenofoviro alafenamido poveikio vaisingumui nerodo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Odefsey gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientus reikia informuoti, kad gydant Odefsey komponentais nustatytas nuovargis, galvos svaigimas ir mieguistumas (žr. 4.8 skyrių). Į tai reikia atsižvelgti vertinant paciento gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavę dar negydyti pacientai vartojo emtricitabiną + tenofovirą alafenamidą kartu su elvitegraviru + kobicistatu, dažniausiai nustatytos

nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas (11 %), viduriavimas (7 %) ir galvos skausmas (6 %). Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo negydyti pacientai, vartoję rilpivirino hidrochlorido su emtricitabinu + tenofoviro dizoproksilio fumaratu, dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas (9 %), galvos svaigimas (8 %), nenormalūs sapnai (8 %), galvos skausmas (6 %), viduriavimas (5 %) ir nemiga (5 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų įvertinimas paremtas saugumo duomenimis, gautais atliekant visus II ir III fazės tyrimus, kurių metu pacientai buvo gydomi emtricitabinu + tenofoviru alafenamidu, skiriamu kartu su elvitegraviru + kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis, jungtiniais pacientų, vartojusių rilpivirino 25 mg kartą per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, duomenimis, gautais atliekant kontroliuojamus tyrimus TMC278-C209 ir TMC278-C215, pacientų, kurie vartojo Odefsey tyrimuose GS-US-366-1216 ir GS-US-366-1160, ir vartojimo patirtimi po registracijos.

Nepageidaujamos reakcijos 2 lentelėje išvardytos pagal organų sistemų klases, pradedant nuo dažniausiai pastebėtų. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) arba nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas:	sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius ¹ , sumažėjęs hemoglobino kiekis ¹ , sumažėjęs trombocitų skaičius ¹
Nedažnas:	anemija ²
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažnas:	imuninės reaktyvacijos sindromas ¹
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	padidėjęs bendrojo cholesterolio kiekis (nevalgus) ¹ , padidėjęs MTL cholesterolio kiekis (nevalgus) ¹
Dažnas:	sumažėjęs apetitas ¹ , padidėjęs trigliceridų kiekis (nevalgus) ¹
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	nemiga ¹
Dažnas:	depresija ¹ , nenormalūs sapnai ^{1,3} , miego sutrikimai ¹ , prislėgta nuotaika ¹
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	galvos skausmas ^{1,3} , galvos svaigimas ^{1,3}
Dažnas:	mieguistumas ¹
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	pykinimas ^{1,3} , padidėjęs kasos amilazės aktyvumas ¹
Dažnas:	pilvo skausmas ^{1,3} , vėmimas ^{1,3} , padidėjęs lipazės aktyvumas ¹ , diskomfortas pilve ¹ , burnos džiuvimas ¹ , dujų susikaupimas žarnyne ³ , viduriavimas ³
Nedažnas:	dispepsija ³
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	padidėjęs transaminazių (AST ir (arba) ALT) aktyvumas ¹
Dažnas:	padidėjęs bilirubino kiekis ¹
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažnas:	išbėrimas ^{1,3}
Nedažnas:	sunkios odos reakcijos su sisteminiais simptomais ⁴ , angioneurozinė edema ^{5,6} , niežėjimas ³ , dilgėlinė ⁶
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Nedažnas:	artralgija ³
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažnas:	nuovargis ^{1,3}

1 Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos rilpivirino klinikinių tyrimų metu.

2 Ši nepageidaujama reakcija nebuvo pastebėta emtricitabino + tenofoviro alafenamido, vartojamo kartu su elvitegraviru + kobicistatu III fazės tyrimų metu, ar Odefsey III fazės tyrimų metu, bet nustatyta remiantis emtricitabino klinikinių tyrimų ar poregistracinio stebėjimo duomenimis, vartojant su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais.

3 Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų su preparatais, kurių sudėtyje yra emtricitabino + tenofoviro alafenamido, metu.

- 4 Nepageidaujama reakcija, nustatyta emtricitabino/rilpivirino/tenofoviro dizoproksilio fumarato poregistracinio stebėjimo metu.
- 5 Nepageidaujama reakcija nustatyta preparatų, kurių sudėtyje yra emtricitabino, poregistracinio stebėjimo metu.
- 6 Nepageidaujama reakcija nustatyta preparatų, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, poregistracinio stebėjimo metu.

Laboratorinių tyrimų rodiklių nukrypimai nuo normos

Kreatinino kiekio serume pokyčiai taikant gydymo schemą, į kurią įeina rilpivirinas

Jungtiniai III fazės tyrimai TMC278-C209 ir TMC278-C215, kuriuose dalyvavo dar negydyti pacientai, duomenys taip pat rodo, kad per 96 gydymo rilpivirinu savaites padidėjo kreatinino kiekis serume ir sumažėjo apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (angl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR). Šis kreatinino kiekio padidėjimas ir eGFR sumažėjimas labiausiai pasireiškė per pirmąsias keturias gydymo savaites. Per 96 gydymo rilpivirinu savaites nustatyti 0,1 mg/dl (intervalas: nuo -0,3 mg/dl iki 0,6 mg/dl) kreatinino ir -13,3 ml/min./1,73 m² (intervalas: nuo -63,7 ml/min./1,73 m² iki 40,1 ml/min./1,73 m²) eGFR vidutiniai pokyčiai. Pacientams, kurie pradėjo dalyvauti tyrime sirgdami lengvu arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumu, nustatytas kreatinino kiekio serume padidėjimas buvo panašus kaip pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali. Šis padidėjimas neatspindi faktinio glomerulų filtracijos greičio (GFR) pokyčio.

Lipidų laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai

Atliekant tyrimus, kuriuose dalyvavo dar negydyti pacientai, vartojantys emtricitabino + tenofoviro alafenamido (FTC + TAF) arba emtricitabino + tenofoviro dizoproksilio fumarato (FTC + TDF), abiem šioms grupėms skiriant elvitegravirą + kobicistatą fiksuotų dozių derinio tabletėmis, abiejose gydymo grupėse 144 savaitę nustatytas lipidų kiekio nevalgius rodiklių – bendrojo cholesterolio kiekio, tiesioginio mažo tankio lipoproteinų (MTL) bei didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio kiekio ir trigliceridų kiekio – padidėjimas nuo pradinio įvertinimo. Šių rodiklių padidėjimo nuo pradinio įvertinimo mediana buvo didesnė pacientams, gydomiems FTC + TAF, nei pacientams, gydomiems FTC + TDF (skirtumo tarp gydymo grupių pagal bendrojo cholesterolio kiekio nevalgius, tiesioginio MTL bei DTL cholesterolio kiekio ir trigliceridų kiekio rodiklius $p < 0,001$). Bendrojo cholesterolio ir DTL cholesterolio kiekio santykio pokyčio nuo pradinio įvertinimo iki 144 savaitės mediana (Q1, Q3) buvo 0,2 (-0,3; 0,7) pacientams, FTC + TAF, ir 0,1 (-0,4; 0,6) pacientams, gydomiems FTC + TDF (skirtumo tarp gydymo grupių $p = 0,006$).

Gydymą pagal schemas, kuriose skiriama TDF, pakeitus gydymu Odefsey, gali truputį padidėti lipidų rodiklių vertės. Tyrime, kuriame dalyvavo pacientai, kurių organizme virusas nuslopintas, gydymą FTC/RPV/TDF keičiant gydymu Odefsey (tyrimas GS-US-366-1216), palyginus su tyrimo pradžia, padidėjo bendro cholesterolio kiekis nevalgius, tiesioginio MTL cholesterolio, DTL cholesterolio ir trigliceridų kiekis Odefsey vartojusių pacientų grupėje; po 96 savaičių bendro cholesterolio kiekio nevalgius ir DTL cholesterolio vidutinio kiekio santykio pokyčių nenustatyta nė vienoje grupėje. Tyrime, kuriame dalyvavo pacientai, kurių organizme virusas nuslopintas, gydymą EFV/FTC/TDF keičiant gydymu Odefsey (tyrimas GS-US-366-1160), palyginus su tyrimo pradžia, sumažėjo bendro cholesterolio kiekis nevalgius ir DTL cholesterolio kiekis Odefsey vartojusių pacientų grupėje; po 96 savaičių bendro cholesterolio kiekio nevalgius, DTL cholesterolio arba trigliceridų vidutinio kiekio santykio ar tiesioginio MTL cholesterolio kiekio pokyčių nenustatyta nė vienoje grupėje.

Kortizolis

Atliekant jungtinius III fazės tyrimus TMC278-C209 ir TMC278-C215, kuriuose dalyvavo dar negydyti pacientai, 96 savaitę bendras bazinio kortizolio vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo buvo -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l rilpivirino grupėje ir -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l efavirenzo grupėje. 96 savaitę bendras adrenokortikotropinio hormono (AKTH) skatinamo kortizolio kiekio vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo buvo mažesnis rilpivirino grupėje ($+18,4 \pm 8,36$ nmol/l) nei efavirenzo grupėje ($+54,1 \pm 7,24$ nmol/l). 96 savaitę rilpivirino grupėje bazinio kortizolio ir AKTH skatinamo kortizolio kiekio vidutinės vertės buvo normalaus intervalo ribose. Šie antinksčių saugumo duomenų pokyčiai nebuvo kliniškai reikšmingi. Suaugusiesiems klininių požymių ar simptomų, rodančių antinksčių ar lytinių liaukų disfunkciją, nebuvo.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems pradėjus KARG yra didelis imuninės sistemos nepakankamumas, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat nustatyti autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), tačiau nustatytas laikas iki ligos pradžios yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Osteonekrozė

Nustatyti osteonekrozės atvejai, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, pažengusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Šių atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Sunkios odos reakcijos

Remiantis emtricitabino/rilpivirino/tenofoviro dizoproksilio fumarato vartojimo patirtimi po registracijos, nustatytos sunkios odos reakcijos su sisteminiais simptomais, įskaitant karščiavimo lydimą išbėrimą, pūsles, konjunktyvitą, angioneurozinę edemą, padidėjusius kepenų funkcijos tyrimų rodiklius ir (arba) eozinofiliją.

Vaikų populiacija

Emtricitabino + tenofoviro alafenamido saugumas buvo tiriamas 48 savaites, atliekant atvirąjį klinikinį tyrimą (GS-US-292-0106), kurio metu 50 ŽIV-1 infekuotų, dar negydytų pacientų vaikų nuo 12 iki < 18 metų buvo gydomi emtricitabinu + tenofoviro alafenamidu kartu su elvitegraviru + kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis. Šiame tyrime pacientų paauglių saugumo duomenys buvo panašūs į suaugusiųjų (žr. 5.1 skyrių).

Rilpivirino saugumo įvertinimas paremtas vienos grupės atvirojo tyrimo (TMC278-C213), kuriame dalyvavo 36 pacientai vaikai nuo 12 iki < 18 metų, sveriantys mažiausiai 32 kg, 48 savaitės duomenimis. Nė vienam pacientui gydymas rilpivirinu nebuvo nutrauktas dėl nepageidaujamų reakcijų. Naujų nepageidaujamų reakcijų, palyginti su nustatytomis suaugusiesiems, nenustatyta. Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo 1 arba 2 laipsnio. Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos (visų laipsnių) buvo galvos skausmas, depresija, mieguistumas ir pykinimas. 3-4 laipsnio AST/ALT laboratorinių rodiklių pokyčių arba 3-4 laipsnio padidėjusio transaminazės aktyvumo nepageidaujamų reakcijų nenustatyta (žr. 5.1 skyrių).

Kitos ypatingos pacientų populiacijos

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Emtricitabino + tenofoviro alafenamido saugumas buvo tiriamas 144 savaites atliekant atvirąjį klinikinį tyrimą (GS-US-292-0112), kurio metu 248 ŽIV-1 infekuoti pacientai, kurie dar nebuvo gydyti (n = 6) arba kuriems pasireiškė virusų slopinimas (n = 242), sergantys lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis pagal Cockcroft-Gault metodą [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min.) buvo gydomi emtricitabinu + tenofoviro alafenamidu kartu su elvitegraviru + kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis. Pacientų, sergančių lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, saugumo duomenys buvo panašūs į pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali, duomenis (žr. 5.1 skyrių).

Emtricitabino ir tenofoviro alafenamido saugumas buvo vertinamas atliekant 48 savaičių trukmės vienos grupės atvirąjį klinikinį tyrimą (GS-US-292-1825), kurio metu 55 ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kuriems pasiektas virusų slopinimas, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga (eGFR_{CG} < 15 ml/min.) ir kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, buvo skiriami emtricitabinas ir tenofoviras alafenamidas kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis.

Emtricitabiną ir tenofovirą alafenamidą kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis vartojantiems pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga ir kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, naujų saugumo problemų nenustatyta (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kartu infekuoti ŽIV ir HBV

Emtricitabino + tenofoviro alafenamido kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis (elvitegraviro / kobicistato / emtricitabino / tenofoviro alafenamido [E/C/F/TAF]) saugumas buvo tiriamas 72 pacientams, kartu infekuotiems ŽIV/HBV, kuriems buvo skiriamas gydymas nuo ŽIV, atliekant atvirąjį klinikinį tyrimą (GS-US-292-1249); iki 48 savaitės pacientams buvo taikomas kitoks antiretrovirusinio gydymo režimas (69 iš 72 pacientų vartojo tenofoviro dizoproksilio fumarato [TDF]), o tada jis buvo pakeistas į E/C/F/TAF. Remiantis šiais nedideliais duomenimis, pacientams, kartu infekuotiems ŽIV/HBV, emtricitabino + tenofoviro alafenamido kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tablečių saugumo duomenys buvo panašūs į pacientų, infekuotų vien ŽIV-1.

Pacientams, kartu infekuotiems hepatito B arba C virusu, gydomiems rilpivirinu, kepenų fermentų kiekio padidėjimo dažnis buvo didesnis nei kartu neinfekuotiems pacientams, gydomiems rilpivirinu. Rilpivirino farmakokinetinė ekspozicija kartu infekuotiems pacientams buvo panaši kaip kartu neinfekuotiems pacientams.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju reikia stebėti, ar pacientui nėra toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių), ir, jei reikia, taikyti bendras palaikomošias priemones, įskaitant paciento klinikinės būklės bei pagrindinių organizmo būklės rodiklių ir EKG (QT intervalo) stebėjimą.

Specifinio priešnuodžio perdozavus Odefsey nėra. Iki 30 % emtricitabino dozės galima pašalinti hemodialize. Hemodialize veiksmingai pašalinamas tenofovirusas, kraujo išvalymo koeficientas yra maždaug 54 %. Nežinoma, ar emtricitabiną ar tenofovirą galima pašalinti peritonine dialize. Kadangi rilpivirinas gerai jungiasi su baltymais, dializė reikšmingo veikliosios medžiagos pašalinimo sukelti neturėtų. Tolesnį gydymą reikia skirti, jeigu yra klinikinių indikacijų arba jeigu tai daryti rekomenduoja nacionalinis apsinuodijimų centras (jeigu toks yra).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusinis preparatas, antivirusiniai vaistiniai preparatai ŽIV infekcijoms gydyti, deriniai; ATC kodas – J05AR19

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Emtricitabinas yra nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NATI) ir 2'-deoksicitidino analogas. Emtricitabinas ląstelių fermentų fosforilinamas iki emtricitabino trifosfato. Emtricitabino trifosfatas konkurencingai slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę (AT), dėl to nutrūksta deoksiribonukleininės rūgšties (DNR) grandinė. Emtricitabinui būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-1, ŽIV-2 ir HBV.

Rilpivirinas yra ŽIV-1 diarilpirimidino NNATI. Rilpivirino aktyvumą sąlygoja nekonkurencingas ŽIV-1 AT slopinimas. Rilpivirinas neslopina žmogaus ląstelių DNR polimerazių α , β ir mitochondrijų DNR polimerazės γ .

Tenofovirus alafenamidas yra nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NtATI) ir tenofoviro provaistas (2'-deoksiadenozino monofosfato analogas). Dėl didesnio stabilumo plazmoje bei aktyvinimo ląstelių viduje, katepsinui A vykdant hidrolizę, tenofovirus alafenamidas veiksmingiau nei tenofoviro dizoproksilio fumaratas sutelkia tenofovirą periferinio kraujo vieno branduolio ląstelėse (angl. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) (įskaitant limfocitus ir kitas ŽIV taikinio ląsteles) bei makrofaguose. Tada ląstelių viduje tenofovirus fosforilinamas į veiklų metabolitą tenofovirą difosfatą. Tenofovirus difosfatas slopina ŽIV AT, dėl to nutrūksta DNR grandinė. Tenofovirui būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-1, ŽIV-2 ir HBV.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Emtricitabino, rilpivirino ir tenofoviro alafenamido deriniai nebuvo antagonistiški ir sinergistiškai veikė vienas kitą ląstelių kultūrų derinių antivirusinio aktyvumo tyrimų metu.

Emtricitabino antivirusinis poveikis laboratoriniams ir klinikiams ŽIV-1 izoliatams buvo įvertintas limfoblastoidinių ląstelių linijose, MAGI CCR5 ląstelių linijoje ir PBMC. Emtricitabino 50 % efektyvumo koncentracijos (EK₅₀) vertės buvo nuo 0,0013 μ M iki 0,64 μ M intervale. Nustatytas emtricitabino antivirusinis poveikis ląstelių kultūroje veikiant ŽIV-1 A, B, C, D, E, F ir G potipius (EK₅₀ vertės nuo 0,007 iki 0,075 μ M) ir būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-2 (EK₅₀ vertės nuo 0,007 iki 1,5 μ M).

Nustatytas rilpivirino aktyvumas veikiant laukinio tipo ŽIV-1 laboratorines padermes stipriai infekuotoje T ląstelių linijoje; ŽIV-1/IIIB EK₅₀ vertės mediana buvo 0,73 nM (0,27 ng/ml). Nustatytas rilpivirino antivirusinis poveikis plačiam sąrašui ŽIV-1 M grupės (A, B, C, D, F, G, H potipijų) pirminių izoliatų; EK₅₀ vertės buvo nuo 0,07 iki 1,01 nM (nuo 0,03 iki 0,37 ng/ml), O grupės pirminių izoliatų; EK₅₀ vertės buvo nuo 2,88 iki 8,45 nM (nuo 1,06 iki 3,10 ng/ml) ir ribotas *in vitro* aktyvumas veikiant ŽIV-2, EK₅₀ vertės buvo nuo 2 510 iki 10 830 nM (nuo 920 iki 3 970 ng/ml).

Tenofoviro alafenamido antivirusinis poveikis laboratoriniams ir klinikiams B potipio ŽIV-1 izoliatams buvo įvertintas limfoblastoidinių ląstelių linijose, PBMC, pirminių monocitų/makrofagų ląstelėse ir CD4+ T limfocituose. Tenofoviro alafenamido EK₅₀ vertės buvo nuo 2,0 nM iki 14,7 nM. Nustatytas tenofoviro alafenamido antivirusinis poveikis ląstelių kultūroje veikiant visas ŽIV-1 grupes (M, N, O), įskaitant A, B, C, D, E, F ir G potipius (EK₅₀ vertės buvo nuo 0,10 nM iki 12,0 nM) ir aktyvumas veikiant ŽIV-2 (EK₅₀ vertės buvo nuo 0,91 nM iki 2,63 nM).

Atsparumas

Atsižvelgiant į visus turimus *in vitro* duomenis ir duomenis apie dar negydytus pacientus, šios su atsparumu susijusios ŽIV-1 AT mutacijos, nustatytos pradinio įvertinimo metu, gali turėti įtakos Odefsey aktyvumui: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L ir L100I bei K103N derinys.

Negalima atmesti kito nei pirmiau nurodyta neigiamo NNATI mutacijų (pvz., K103N arba L100I kaip atskirų mutacijų) poveikio, nes tokių tyrimų *in vivo*, kuriuose dalyvautų pakankamas pacientų skaičius, neatlikta.

Kaip ir vartojant kitus antiretrovirusinius vaistinius preparatus, Odefsey vartojimą reikia paremti atsparumo tyrimais ir (arba) istoriniais atsparumo duomenimis (žr. 4.4 skyrių).

In vitro

Sumažėjęs jautrumas emtricitabinui yra susijęs su M184V/I mutacijomis ŽIV-1 AT.

Buvo parinktos rilpivirinui atsparios padermės ląstelių kultūroje: įvairios kilmės ir potipių laukinio tipo ŽIV-1 padermės ir NNATI atsparios ŽIV-1 padermės. Tarp dažniausiai nustatytų atsiradusių aminorūgščių pakaitų buvo šios: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C ir M230I.

ŽIV-1 izoliatai, kurių jautrumas tenofovirui alafenamidui yra sumažėjęs, turėjo K65R mutaciją ŽIV-1 AT; taip pat laikinai pastebėta K70E mutacija ŽIV-1 AT.

Dar negydyti suaugę pacientai

Atlikus antiretrovirusiniais vaistiniaisi preparatais dar negydytų pacientų, III fazės tyrimų GS-US-292-0104 ir GS-US-292-0111 metu gydomų elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofoviru alafenamidu (E/C/F/TAF), 144 savaitės jungtinę analizę, vienos arba daugiau pirminių su atsparumu susijusių mutacijų atsiradimas ŽIV-1 izoliatuose nustatytas 12 iš 866 (1,4 %) pacientų, gydomų E/C/F/TAF. Tarp šių 12 ŽIV-1 izoliatų atsiradusios mutacijos buvo M184V/I (n = 11) ir K65R/N (n = 2) AT bei T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) ir N155H (n = 2) integracijoje.

Atlikus III fazės klinikinių tyrimų TMC278-C209 ir TMC278-C215 metu emtricitabinu/tenofoviro dizoproksilio fumaratu (FTC/TDF) + rilpivirino hidrochloridu gydomų pacientų 96 savaitės jungtinę analizę, 43 pacientų ŽIV-1 izoliatuose nustatyta aminorūgšties pakaita, susijusi su NNATI (n = 39) arba NATI (n = 41) atsparumu. Dažniausiai atsirado šios su su NNATI atsparumu susijusios mutacijos: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y ir F227C. V90I ir V189I buvimas pradinio įvertinimo metu įtakos atsakui neturėjo. Rilpivirino grupėje penkiasdešimt dviems procentams ŽIV-1 izoliatų, kuriems atsirado atsparumas, tuo pat metu atsirado NNATI ir NATI mutacijos, dažniausiai E138K ir M184V. 3 arba daugiau pacientų izoliatų atsirado šios su NATI atsparumu susijusios mutacijos: K65R, K70E, M184V/I ir K219E.

Per 96 savaites su atsirandančiu atsparumu susijusios pakaitos ir (arba) fenotipinis atsparumas rilpivirinui rečiau nustatytas rilpivirino grupės pacientams, kurių pradinis viruso kiekis buvo ≤ 100 000 kopijų/ml (7 iš 288), nei pacientams, kurių pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 kopijų/ml (30 iš 262).

Pacientai, kuriems pasireiškė virusų slopinimas

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems pasireiškė virusų slopinimas, perėję nuo gydymo schemas, į kurią įėjo emtricitabinas + tenofoviro dizoproksilio fumaratas, prie E/C/F/TAF fiksuotų dozių derinio (FDC) tabletėmis (GS-US-292-0109, n = 959), vienam pacientui atsirado atsparumas (M184M/I).

Per 96 savaites tarp pacientų, kuriems gydymas emtricitabinu / rilpivirinui / tenofoviro dizoproksilio fumaratu (FTC/RPV/TDF) arba efavirenzu / emtricitabinu / tenofoviro dizoproksilio fumaratu (EFV/FTC/TDF) buvo pakeistas gydymu Odefsey (tyrimai GS-US-366-1216 ir GS-US-366-1160; n = 754), su atsparumu susijusių gydančių atsiradusių mutacijų nenustatyta.

Pacientai, kartu infekuoti ŽIV ir HBV

Klinikinio tyrimo metu ŽIV ir lėtiniu hepatitu B infekuotiems pacientams, kuriems pasireiškė ŽIV virusų slopinimas, 48 savaites vartojant E/C/F/TAF (GS-US-292-1249, n = 72), nustatyta, kad 2 pacientai buvo tinkami atsparumo analizei. ŽIV-1 ar HBV amino rūgščių pokyčių, kurie būtų susiję su atsparumu bet kuriam E/C/F/TAF komponentui, šiems 2 pacientams nenustatyta.

Kryžminis atsparumas

Emtricitabinui atsparūs virusai su M184V/I pakaita pasižymėjo kryžminiu atsparumu lamivudinui, tačiau išliko jautrūs didanozinui, stavudinui, tenofovirui ir zidovudinui.

67 ŽIV-1 rekombinantinių laboratorinių padermių sąrašė su viena su atsparumu susijusia mutacija AT padėtyse, susijusiose su NNATI atsparumu, vienintelės su atsparumu susijusios mutacijos, susijusios su jautrumo rilpivirinui netekimu, buvo K101P ir Y181V/I. Vien K103N pakaita nesumažino jautrumo rilpivirinui, tačiau K103N ir L100I derinys 7 kartus sumažino jautrumą rilpivirinui. Kito tyrimo metu

Y188L pokytis 9 kartus sumažino klinikinių izoliatų jautrumą rilpivirinui ir 6 kartus – į tam tikrą vietą nukreiptų mutantų jautrumą rilpivirinui.

Pacientų, gydomų rilpivirino hidrochloridu kartu su FTC/TDF III fazės tyrimų metu (tyrimų TMC278-C209 ir TMC278-C215 jungtiniais duomenimis), dauguma ŽIV-1 izoliatų, kuriems atsirado fenotipinis atsparumas rilpivirinui, turėjo kryžminį atsparumą mažiausiai vienam kitam NNATI (28 iš 31).

K65R ir K70E pakaitos mažina jautrumą abakavirui, didanozinui, lamivudinui, emtricitabinui ir tenofovirui, tačiau išlaiko jautrumą zidovudinui.

Klinikiniai duomenys

Odefsey klinikinis veiksmingumas nustatytas iš tyrimų, kurių metu buvo vartojamas emtricitabinas + tenofoviras alafenamidas, skiriant kartu su elvitegraviru + kobicistatu E/C/F/TAF FDC tabletėmis, iš tyrimų, kurių metu buvo vartojamas rilpivirinas, skiriant kartu su FTC/TDF atskirais komponentais arba FTC/FPV/TDF FDC tabletėmis, bei iš tyrimų kuriuose buvo vartojamas Odefsey.

Gydymo schemas, į kurias įeina emtricitabinas + tenofoviras alafenamidas

Dar negydyti ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai, kuriems pasireiškė virusų slopinimas

Tyrimo GS-US-292-0104 ir tyrimo GS-US-292-0111 metu pacientai vartojo E/C/F/TAF (n = 866) arba elvitegravirą/kobicistatą/emtricitabiną/tenofovirą dizoproksilio fumaratą (E/C/F/TDF) (n = 867) kartą per parą, abu skiriant FDC tabletėmis.

Vidutinis amžius buvo 36 metai (18-76 metų intervalas), 85 % buvo vyrai, 57 % buvo baltaodžiai, 25 % buvo juodaodžiai ir 10 % buvo azijiečiai. Vidutinis pradinis ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje buvo 4,5 log₁₀ kopijų/ml (1,3-7,0 intervalas), 23 % pacientų pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 kopijų/ml. Vidutinis pradinis CD4+ ląstelių skaičius buvo 427 ląstelės/mm³ (0-1 360 intervalas), 13 % pacientų CD4+ ląstelių skaičius buvo < 200 ląstelių/mm³.

Tyrimų GS-US-292-0104 ir GS-US-292-0111 metu E/C/F/TAF poveikis buvo statistiškai pranašesnis užtikrinant ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml rodiklį, palyginti su E/C/F/TDF poveikiu. Procentinis skirtumas buvo 4,2 % (95 % PI: nuo 0,6 % iki 7,8 %). Jungtiniai gydymo duomenys 48 ir 144 savaitę pateikiami 3 lentelėje.

Tyrimo GS-US-292-0109 metu perėjimo nuo EFV/FTC/TDF, FTC/TDF kartu su atazanaviru (sustiprintu kobicistatu ar ritonaviru) arba E/C/F/TDF prie E/C/F/TAF FDC tablečių vartojimo veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant atsitiktinių imčių, atvirąjį tyrimą, kuriame dalyvavo ŽIV-1 infekuoti suaugusieji (n = 959, pereinantys prie E/C/F/TAF, n = 477 toliau laikėsi pradinės gydymo schemas [angl. *Stayed on Baseline Regimen, SBR*]), kuriems pasireiškė virusinis slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml). Pacientų vidutinis amžius buvo 41 metai (21-77 metų intervalas), 89 % buvo vyrai, 67 % buvo baltaodžiai ir 19 % buvo juodaodžiai. Vidutinis pradinis CD4+ ląstelių skaičius buvo 697 ląstelės/mm³ (79-1 951 intervalas).

Tyrimo GS-US-292-0109 metu perėjimas nuo tenofovirą dizoproksilio fumaratu paremtos gydymo schemas prie E/C/F/TAF vartojimo buvo pranašesnis pagal ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml išlaikymą už tolesnį pradinės gydymo schemas laikymąsi. Jungtiniai gydymo duomenys po 48 savaičių pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Tyrimų GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 virusinės baigtys 48 savaitę ir 144 savaitę^a bei GS-US-292-0109 48 savaitę^a

	Dar negydyti suaugusieji tyrimų GS-US-292-0104 ir GS-US-292-0111 metu ^b				Suaugusieji, kuriems pasireiškė virusų slopinimas, GS-US-292-0109 tyrimo metu	
	48 savaitė		144 savaitė		48 savaitė	
	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)	Pradinė gydymo schema (n = 477)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	92 %	90 %	84 %	80 %	97 %	93 %
Gydymo skirtumas	2,0 % (95 % PI: nuo -0,7 % iki 4,7 %)		4,2 % (95 % PI: nuo 0,6 % iki 7,8 %)		4,1 % (95 % PI: nuo 1,6 % iki 6,7 %, p < 0,001 ^c)	
ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml^d	4 %	4 %	5 %	4 %	1 %	1 %
Nėra virusinių duomenų 48 arba 144 savaitės laikotarpiu	4 %	6 %	11 %	16 %	2 %	6 %
Nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl NR arba mirties ^c	1 %	2 %	1 %	3 %	1 %	1 %
Nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl kitų priežasčių ir paskutinis esamas ŽIV-1 RNR kiekis buvo < 50 kopijų/ml ^f	2 %	4 %	9 %	11 %	1 %	4 %
Nepakanka šio laikotarpio duomenų, tačiau tiriamąjį vaistą vartoja	1 %	< 1 %	1 %	1 %	0 %	< 1 %
ŽIV-1 RNR < 20 kopijų/ml	84 %	84 %	81 %	76 %		
Gydymo skirtumas	0,4 % (95 % PI: nuo -3,0 % iki 3,8 %)		5,4 % (95 % PI: nuo 1,5 % iki 9,2 %)			
Pacientų, kuriems nustatyta ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, dalis (%) pagal ankstesnę gydymo schemą^d						
EFV/FTC/TDF					96 %	90 %
FTC/TDF kartu su sustiprintu atazanaviru					97 %	92 %
E/C/F/TDF					98 %	97 %

a 48 savaitės laikotarpis yra nuo 294-os iki 377-os dienos (imtinai); 144 savaitės laikotarpis yra nuo 966-os iki 1 049-os dienos (imtinai).

b Abiejų tyrimų metu pacientai buvo stratifikuoti pagal pradinį ŽIV-1 RNR kiekį ($\leq 100\ 000$ kopijų/ml, nuo $> 100\ 000$ kopijų/ml iki $\leq 400\ 000$ kopijų/ml arba $> 400\ 000$ kopijų/ml), pagal CD4+ ląstelių skaičių (< 50 ląstelių/ μ l, 50-199 ląstelių/ μ l arba ≥ 200 ląstelių/ μ l) ir pagal regioną (JAV arba už JAV ribų).

c Pranašumo tyrimo p vertė, lyginant virusinės sėkmės procentinę dalį, buvo gauta atlikus CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) tyrimą, grupuojant pagal ankstesnę gydymo schemą (EFV/FTC/TDF, FTC/TDF kartu su sustiprintu atazanaviru arba E/C/F/TDF).

d Įtraukti pacientai, kuriems 48 savaitės arba 144 savaitės laikotarpiu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml, pacientai, kurie anksti nutraukė vaistinio preparato vartojimą dėl nepakankamo ar sumažėjusio veiksmingumo, pacientai, kurie nutraukė vaistinio preparato vartojimą ne dėl nepageidaujamo reiškinio (NR), mirties arba nepakankamo ar sumažėjusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių, ir kuriems vartojimo nutraukimo metu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml viruso vertė.

- e Įtraukti pacientai, kurie nutraukė vaistinio preparato vartojimą dėl NR ar mirties bet kuriuo metu nuo 1 dienos iki šio laikotarpio, jei per nurodytą laikotarpį negauta jokių virusinių duomenų apie gydymą.
- f Įtraukti pacientai, kurie nutraukė vaistinio preparato vartojimą ne dėl NR, mirties arba nepakankamo ar sumažėjusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių, pvz., atšaukė sutikimą, nebelenk galimybės jų stebėti ir kt.

Tyrimų GS-US-292-0104 ir GS-US-292-0111 metu virusinės sėkmės dažnis buvo panašus visuose pacientų pogrupiuose (amžius, lytis, rasė, pradinė ŽIV-1 RNR vertė arba pradinis CD4+ ląstelių skaičius).

Vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus padidėjimas 48 savaitę nuo pradinio įvertinimo buvo 230 ląstelių/mm³ E/C/F/TAF gydytų pacientų grupėje ir 211 ląstelių/mm³ E/C/F/TDF gydytų pacientų grupėje (p = 0,024), o 144 savaitę šio skaičiaus padidėjimas buvo 326 ląstelės/mm³ E/C/F/TAF gydytų pacientų grupėje ir 305 ląstelės/mm³ E/C/F/TDF gydytų pacientų grupėje (p = 0,06).

Gydymo schemas, į kurias įeina rilpivirinas

Dar negydyti ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai

Rilpivirino veiksmingumas paremtas 96 savaitžių duomenų analizėmis atliekant du atsitiktinių imčių, dvigubai aklaus kontroliuojamus tyrimus, kuriuose dalyvavo dar negydyti pacientai (tyrimas TMC278-C209 ir tyrimo TMC278-C215 emtricitabino + tenofoviro dizoproksilio fumarato pogrupis).

Tyrimų TMC278-C209 ir TMC278-C215, kuriuose dalyvavo 1 096 pacientai, kuriems buvo taikoma foninio gydymo (FG) FTC/TDF schema, jungtinėse analizėse demografinės ir pradinio įvertinimo charakteristikos buvo proporcingai paskirstytos tarp rilpivirino ir efavireno (EFV) grupių. Amžiaus mediana buvo 36 metai, 78 % buvo vyrai, 62 % buvo baltodžiai, 24 % buvo juodaodžiai ir (arba) afroamerikiečiai. ŽIV-1 RNR plazmoje mediana buvo 5,0 log₁₀ kopijų/ml, CD4+ ląstelių skaičiaus mediana buvo 255 ląstelės/mm³.

Bendras atsakas ir virusologinio atsako (< 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml) pogrupių analizė 48 savaitę ir 96 savaitę bei virusinė nesėkmė pagal pradinį viruso kiekį (pagal jungtinius III fazės klinikinių tyrimų TMC278-C209 ir TMC278-C215 duomenis apie FTC/TDF FG gydytus pacientus) pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. Tyrimų TMC278-C209 ir TMC278-C215 (jungtiniai duomenys apie pacientus, gydomus rilpivirino hidrochloridu arba efavirenu kartu su FTC/TDF) atsitiktinių imčių gydymo virusinės baigtys 48 savaitę (pirminės) ir 96 savaitę

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	48 savaitė		96 savaitė	
Bendras atsakas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml (VAPL ^a)) ^b	83,5 % (459 iš 550)	82,4 % (450 iš 546)	76,9 % (423 iš 550)	77,3 % (422 iš 546)
Pagal pradinį viruso kiekį (kopijų/ml)				
≤ 100 000	89,6 % (258 iš 288)	84,8 % (217 iš 256)	83,7 % (241 iš 288)	80,8 % (206 iš 255)
> 100 000	76,7 % (201 iš 262)	80,3 % (233 iš 290)	69,5 % (182 iš 262)	74,2 % (216 iš 291)
Atsako nėra				
Virusinė nesėkmė (visi pacientai)	9,5 % (52 iš 550)	4,2 % (23 iš 546)	11,5 % (63 iš 550) ^c	5,1 % (28 iš 546) ^d
Pagal pradinį viruso kiekį (kopijų/ml)				
≤ 100 000	4,2 % (12 iš 288)	2,3 % (6 iš 256)	5,9 % (17 iš 288)	2,4 % (6 iš 255)
> 100 000	15,3 % (40 iš 262)	5,9 % (17 iš 290)	17,6 % (46 iš 262)	7,6 % (22 iš 291)
Mirtis	0	0,2 % (1 iš 546)	0	0,7 % (4 iš 546)
Nutraukė vaisto vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinio (NR)	2,2 % (12 iš 550)	7,1 % (39 iš 546)	3,6 % (20 iš 550)	8,1 % (44 iš 546)
Nutraukė vaisto vartojimą ne dėl NR ^e	4,9 % (27 iš 550)	6,0 % (33 iš 546)	8 % (44 iš 550)	8,8 % (48 iš 546)

EFV = efavirenas; RPV = rilpivirinas

- a ITT VAPL = virusinio atsako praradimo laikas ketinamoje gydyti grupėje.
- b Atsako dažnio skirtumas 48 savaitę yra 1 % (95 % pasikliautinis intervalas – nuo -3 % iki 6 %), naudojant normalią aproksimaciją.
- c Nuo 48 savaitės pirminės analizės iki 96 savaitės nustatyta 17 naujų virusinių nesėkmių (6 pacientai, kurių pradinis viruso kiekis buvo ≤ 100 000 kopijų/ml, ir 11 pacientų, kurių pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 kopijų/ml). Taip pat pasikeitė 48 savaitės pirminės analizės klasifikacija, daugiausiai atvejų buvo perkelta iš virusinės nesėkmės į gydymo nutraukimo ne dėl NR kategoriją.
- d Nuo 48 savaitės pirminės analizės iki 96 savaitės nustatyta 10 naujų virusinių nesėkmių (3 pacientai, kurių pradinis viruso kiekis buvo ≤ 100 000 kopijų/ml, ir 7 pacientai, kurių pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 kopijų/ml). Taip pat pasikeitė 48 savaitės pirminės analizės klasifikacija, daugiausiai atvejų buvo perkelta iš virusinės nesėkmės į gydymo nutraukimo ne dėl NR kategoriją.
- e pvz., nebeliko galimybių jų stebėti, nesilaikė reikalavimų, atšaukė sutikimą.

FTC/TDF + rilpivirino hidrochloridas ne mažiau veiksmingai užtikrino ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml rodiklį, palyginti su FTC/TDF + efavireno poveikiu.

Gydymo schema vartojant Odefsey

ŽIV-1 užsikrėtę suaugę pacientai, kurių organizme virusas nuslopintas

Tyrimo GS-US-366-1216 gydymo FTC/RPV/TDF pakeitimo Odefsey veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame tyrimo, kuriame dalyvavo ŽIV-1 užsikrėtę suaugę pacientai, kurių organizme virusai buvo nuslopinti. Pacientų vidutinis amžius buvo 45 metai (intervalas 23–72), 90 % buvo vyrai, 75 % – baltaodžiai, 19 % – juodaodžiai. Vidutinis CD4+ ląstelių skaičius buvo 709 ląstelių/mm³ (intervalas 104–2 527).

Tyrimo GS-US-366-1160 gydymo EFV/FTC/TDF pakeitimo Odefsey veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame tyrimo, kuriame dalyvavo ŽIV-1 užsikrėtę suaugę pacientai, kurių organizme virusai buvo nuslopinti. Pacientų vidutinis amžius buvo 48 metai (intervalas 19–76), 87 % buvo vyrai, 67 % – baltaodžiai, 27 % – juodaodžiai. Vidutinis CD4+ ląstelių skaičius buvo 700 ląstelių/mm³ (intervalas: 104–1 862).

Tyrimuose GS-US-366-1216 ir GS-US-366-1160 gauti gydymo rezultatai pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė: GS-US-366-1216 ir GS-US-366-1160 tyrimų virusologiniai rezultatai 48-ąją^a ir 96-ąją^b savaites

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	48-oji savaitė		96-oji savaitė		48-oji savaitė		96-oji savaitė	
	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)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	94 %	94 %	89 %	88 %	90 %	92 %	85 %	85 %
Skirtumas tarp gydymo būdų	-0,3% (95 % PI: nuo -4,2 % iki 3,7 %)		0,7 % (95 % PI: nuo -4,3 % iki 5,8 %)		-2,0% (95 % PI: nuo -5,9% iki 1,8 %)		0 % (95 % PI: nuo -4,8 % iki 4,8 %)	
ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml^d	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Per 48 arba 96 savaites virusologinių duomenų nėra	6 %	6 %	10 %	11 %	9 %	7 %	14 %	14 %

	GS-US-366-1216				GS-US-366-1160			
	48-oji savaitė		96-oji savaitė		48-oji savaitė		96-oji savaitė	
	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)
Nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamo poveikio ar mirties ir paskutinis turimas ŽIV-1 RNR rodiklis < 50 kopijų/ml	2 %	1 %	2 %	3 %	3 %	1 %	4 %	3 %
Nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl kitų priežasčių ir paskutinis turimas ŽIV-1 RNR rodiklis < 50 kopijų/ml ^e	4 %	4 %	8 %	8 %	5 %	5 %	10 %	11 %
Duomenų per tyrimo laikotarpį nėra, bet tiriamais vaistiniais preparatais vartojamas	< 1 %	1 %	1 %	0	1 %	1 %	< 1 %	0

ODE = Odefsey.

- a 48 savaičių laikotarpis nuo 295-os dienos iki 378-os dienos (įskaitytinai).
- b 96 savaičių laikotarpis nuo 631-os dienos iki 714-os dienos (įskaitytinai).
- c Vienas pacientas, nevartojęs FTC/RPV/TDF iki atrankos, iš analizės buvo pašalintas.
- d Įtraukti pacientai, kuriems per 48 savaites arba per 96 savaites rasta ≥ 50 kopijų/ml, anksčiau pasitraukę pacientai dėl nepakankamo ar sumažėjusio veiksmingumo; dėl kitų priežasčių, išskyrus nepakankamą ar sumažėjusį veiksmingumą, pasitraukę pacientai, kuriems pasitraukimo momentu rastas virusų kiekis buvo ≥ 50 kopijų/ml.
- e Įtraukti pacientai, pasitraukę dėl kitų priežasčių, išskyrus nepageidaujama reiškinių (NR), mirtį arba nepakankamą ar sumažėjusį veiksmingumą, pvz., atšaukė sutikimą, nutrūkęs stebėjimas ir pan.

Po 96 savaičių pakeistas gydymas skiriant Odefsey ne prasčiau išsaugojo ŽIV-1 RNR kiekį < 50 kopijų/ml, palyginti su pacientais, atitinkamuose tyrimuose toliau vartojusiais FTC/RPV/TDF arba EFV/FTC/TDF.

Tyrimo GS-US-366-1216 vidutinis CD4+ ląstelių kiekio pokytis nuo tyrimo pradžios iki 96 savaitės buvo 12 ląstelių/mm³ tarp Odefsey vartojusių pacientų ir 16 ląstelių/mm³ tarp pacientų, toliau vartojusių FTC/RPV/TDF. Tyrimo GS-US-366-1160 vidutinis CD4+ ląstelių kiekio pokytis nuo tyrimo pradžios iki 96 savaitės buvo 12 ląstelių/mm³ pacientų, vartojusių Odefsey grupėje, ir 6 ląstelės/mm³ pacientų, toliau vartojusių EFV/FTC/TDF, grupėje.

ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai, sergantys lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu
Tyrimo GS-US-292-0112 metu E/C/F/TAF FDC tablečių veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant atvirąjį klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 242 ŽIV-1 infekuoti pacientai, kuriems pasireiškė virusų slopinimas, sergantys lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min.).

Vidutinis amžius buvo 58 metai (24-82 metų intervalas), 63 pacientai (26 %) buvo ≥ 65 metų. Septyniasdešimt devyni procentai buvo vyrai, 63 % buvo baltaodžiai, 18 % buvo juodaodžiai ir 14 % buvo azijiečiai. Trisdešimt penki procentai pacientų laikėsi gydymo schemas, į kurią neįėjo tenofovirio dizoproksilio fumaratas. Pradinio įvertinimo metu eGFR_{CG} mediana buvo 56 ml/min., 33 % pacientų eGFR_{CG} buvo nuo 30 iki 49 ml/min. Vidutinis pradinis CD4+ ląstelių skaičius buvo 664 ląstelės/mm³ (126-1 813 intervalas).

Perėjus prie E/C/F/TAF FDC tablečių vartojimo, 144 savaitę 83,1 % (197 iš 237 pacientų) buvo išlaikytas ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml.

Tyrimo GS-US-292-1825 metu E/C/F/TAF veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant vienos grupės atvirąjį klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 55 ŽIV-1 infekuoti suaugusieji, sergantys galutinės stadijos inkstų liga (eGFR_{CG} < 15 ml/min.) ir kuriems nuolatinė hemodializė buvo atliekama bent 6 mėnesius prieš pereinant prie gydymo E/C/F/TAF tabletėmis. Pacientams virusų slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) tęsėsi mažiausiai 6 mėnesius iki perėjimo prie kito gydymo.

Vidutinis amžius buvo 48 metai (svyravo nuo 23 iki 64 metų). Septyniasdešimt šeši procentai buvo vyrai, 82 % buvo juodaodžiai ir 18 % buvo baltaodžiai. Penkiolika procentų pacientų buvo ispanų / Lotynų Amerikos kilmės. Vidutinis pradinis CD4+ ląstelių skaičius buvo 545 ląstelės/mm³ (svyravo nuo 205 iki 1 473). Perėjus prie E/C/F/TAF, 48 savaitę 81,8 % (45 iš 55 pacientų) buvo išlaikytas ŽIV-1 RNR kiekis < 50 kopijų/ml. Prie kito gydymo perėjusiems pacientams nebuvo klinikiniu požiūriu reikšmingų lipidų laboratorinių tyrimų rodiklių nevalgius pokyčių.

Pacientai, kartu infekuoti ŽIV ir HBV

Atviro tyrimo GS-US-292-1249 metu ŽIV-1 kartu su lėtiniu hepatitu B infekuotiems pacientams buvo vertinami E/C/F/TAF veiksmingumas ir saugumas. Šešiasdešimt devyniems iš 72 pacientų anksčiau buvo taikytas antivirusinis gydymas, kurio vienas iš komponentų buvo TDF. Pradedant gydymą E/C/F/TAF, 72 pacientams bent 6 mėnesius buvo nustatomas ŽIV slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) kartu su HBV DNR slopinimu ar be jo, ir šių pacientų kepenų funkcija buvo kompensuota. Vidutinis amžius buvo 50 metų (diapazonas 28–67), 92 % pacientų buvo vyrai, 69 % buvo baltaodžiai, 18 % buvo juodaodžiai ir 10 % buvo azijiečiai. Vidutinis CD4+ ląstelių skaičius pradžioje buvo 636 ląstelių/mm³ (diapazonas 263-1 498). Tyrimo pradžioje aštuoniasdešimt šešioms procentams pacientų (62 iš 72) pasireiškė HBV slopinimas (HBV DNR < 29 TV/ml) ir 42 % (30 iš 72) buvo HBsAg teigiami.

1 iš 30 (3,3 %) pacientų, kurie tyrimo pradžioje buvo HBsAg teigiami, 48 savaitę pasiekta anti-HBe serokonversija. 3 iš 70 (4,3 %) pacientų, kurie tyrimo pradžioje buvo HBsAg teigiami, 48 savaitę pasiekta anti-HB serokonversija.

48 savaitę perėjus prie gydymo E/C/F/TAF, 92 % pacientų (66 iš 72) ir toliau buvo nustatoma ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml. Vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus pokytis nuo gydymo pradžios iki 48 savaitės buvo -2 ląstelės/mm³. 48 savaitę devyniasdešimt dviems procentams (66 iš 72 pacientų) buvo nustatytas HBV DNR < 29 TV/ml, trūkstamus analizės duomenis prilyginant nesėkmingam gydymui. Iš 62 pacientų, kuriems tyrimo pradžioje nustatytas HBV slopinimas, 59 pacientams šis slopinimas išliko, o 3 pacientams nebuvo duomenų. Iš 10 pacientų, kuriems tyrimo pradžioje HBV slopinimo nebuvo (HBV DNR \geq 29 TV/ml), 7 pacientams pasiektas slopinimas, 2 pacientams ir toliau buvo nustatomas virusas ir 1 pacientui nebuvo duomenų. Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas tapo normalus 40 % (4 iš 10) tiriamųjų, kurių ALT tyrimo pradžioje viršijo viršutinę normos ribą.

E/C/F/TAF vartojimo anksčiau negydytiems ŽIV ir HBV kartu infekuotiems pacientams klinikinių duomenų yra nedaug.

Kaulų mineralinio tankio rodiklių pokyčiai

Atliekant tyrimus, kuriuose dalyvavo dar negydyti pacientai, E/C/F/TAF buvo susijęs su mažesniu kaulų mineralinio tankio (KMT) sumažėjimu po 144 gydymo savaičių, palyginti su E/C/F/TDF, dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbcimetrijos (DXA) analize ištyrus šlaunikaulį (pokyčio

vidurkis: -0,8 %, palyginti su -3,4 %, $p < 0,001$) ir stuburo juosmeninę dalį (pokyčio vidurkis: -0,9 %, palyginti su -3,0 %, $p < 0,001$).

Nedidelis KMT pagerėjimas buvo pastebėtas po 48 savaičių, perėjus prie gydymo E/C/F/TAF, palyginti su tenofoviro dizoproksilio fumaratu paremtos gydymo schemos tęsimu.

Odefsey tyrimuose, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, kurių organizme virusas nuslopintas, gydymą pakeitus Odefsey to 96 savaičių buvo pastebėtas KMT padidėjimas, palyginti su minimaliais pokyčiais pacientų, toliau vartojusių FTC/RPV/TDF ar EFV/FTC/TDF, grupėse: klubo (vidutinis pokytis vartojant Odefsey 1,6 %, palyginti su -0,6 % vartojant FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,8 % vartojant Odefsey, palyginti su -0,6 % vartojant EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$) ir stuburo (vidutinis pokytis 2,0 % vartojant Odefsey, palyginti su -0,3 % vartojant FTC/RPV/TDF, $p < 0,001$; 1,7 % vartojant Odefsey, palyginti su 0,1 % vartojant EFV/FTC/TDF, $p < 0,001$).

Inkstų funkcijos rodiklių pokyčiai

Atliekant tyrimus, kuriuose dalyvavo dar negydyti pacientai, E/C/F/TAF buvo siejamas su mažesniu poveikiu inkstų saugumo rodikliams (po 144 gydymo savaičių matuojant pagal eGFR_{CG} bei baltymo ir kreatinino kiekio šlapime santykį [UPCR] ir po 96 gydymo savaičių – albumino bei kreatinino kiekio šlapime santykį [UACR]), palyginti su E/C/F/TDF. 144 savaičių gydymo laikotarpiu nei vienas tiriamasis nenutraukė E/C/F/TAF vartojimo dėl gydant atsiradusio nepageidaujamo inkstų poveikio, palyginti su 12 tiriamųjų, nutraukusių E/C/F/TDF vartojimą ($p < 0,001$). Tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai, kurių organizme virusai buvo nuslopinti, per 96 gydymo savaites vartojantiems Odefsey pastebėti minimalūs albuminurijos (UACR) pokyčiai arba sumažėjimas, palyginti su padidėjimu pacientams, vartojusiems FTC/RPV/TDF ar EFV/FTC/TDF. Taip pat žr. 4.4 skyrių.

Vaikų populiacija

Gydymo schema, į kurią įeina emtricitabinas + tenofoviras alafenamidas

Tyrimo GS-US-292-0106 metu E/C/F/TAF FDC tablečių veiksmingumas, saugumas ir farmakokinetika buvo vertinami atliekant atvirąjį tyrimą, kuriame dalyvavo 50 ŽIV-1 infekuotų, dar negydytų paauglių. Pacientų vidutinis amžius buvo 15 metų (12-17 metų intervalas), 56 % buvo moterys, 12 % buvo azijiečiai ir 88 % buvo juodaodžiai. Pradinio įvertinimo metu ŽIV-1 RNR kiekio plazmoje mediana buvo 4,7 log₁₀ kopijų/ml, CD4+ ląstelių skaičiaus mediana buvo 456 ląstelės/mm³ (95-1 110 intervalas), CD4+% mediana buvo 23 % (7-45 % intervalas). Iš viso 22 % pacientų nustatytas pradinis ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje buvo > 100 000 kopijų/ml.

48 savaitę 92 % (46 iš 50) pacientų buvo pasiektas ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml kiekis, panašus į atsako dažnį atliekant tyrimus, kuriuose dalyvavo dar negydyti ŽIV-1 infekuoti suaugusieji. Po 48 savaičių staiga atsiradusio atsparumo E/C/F/TAF nenustatyta.

Gydymo schema, į kurią įeina rilpivirinas

25 mg rilpivirino kartą per parą, vartojamo kartu su tyrėjo parinktu foniniu gydymu, į kurio sudėtį įeina du NATI, farmakokinetika, veiksmingumas ir saugumas buvo vertinti atliekant vienos grupės, atvirąjį II fazės tyrimą TMC278-C213, kuriame dalyvavo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais dar negydyti ŽIV-1 infekuoti pacientai vaikai nuo 12 to < 18 metų, sveriantys mažiausiai 32 kg. Ekspozicijos trukmės pacientams mediana buvo 63,5 savaitės.

Trisdešimt šešių pacientų amžiaus mediana buvo 14,5 metų, 55,6 % buvo moterys, 88,9 % buvo juodaodžiai ir 11,1 % buvo azijiečiai. ŽIV-1 RNR plazmoje mediana buvo 4,8 log₁₀ kopijų/ml, pradinio CD4+ ląstelių skaičiaus mediana buvo 414 ląstelių/mm³. Pacientų, kurių ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje 48 savaitę buvo < 50 kopijų/ml (VAPL), dalis buvo 72,2 % (26 iš 36). Dažniausiai su rilpivirinu vartotas NATI derinys buvo FTC/TDF (24 tiriamieji [66,7 %]).

Į gydymą reagavusių tiriamųjų dalis buvo didesnė tarp tiriamųjų, kurių pradinis viruso kiekis buvo ≤ 100 000 kopijų/ml (78,6 %, 22 iš 28), palyginti su tiriamaisiais, kurių pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 kopijų/ml (50,0 %, 4 iš 8). Virusinės nesėkmės dalis buvo 22,2 % (8 iš 36).

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Odefsey tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis žmogaus ŽIV-1 infekcijai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Nėštumas

Rilpivirinas (viena iš Odefsey veikliųjų medžiagų), skiriamas derinyje su antraeilium gydomo režimu, buvo vertinamas atliekant tyrimą TMC114HIV3015 su 19 nėščių moterų per 2-ąjį ir 3-įjį nėštumo trimestrus bei laikotarpiu po gimdymo. Farmakokinetiniai duomenys rodo, kad bendra rilpivirino, vartojamo kaip gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais dalis, ekspozicija (AUC) nėštumo metu buvo apytiksliai 30 % mažesnė nei po gimdymo (po 6–12 savaičių). Apskritai virusologinis atsakas išsilaikė per visą tyrimą: tyrimo pabaigoje 10 iš 12 tyrimą baigusią pacientų pasireiškė viruso slopinimas; kitoms 2 pacientėms viruso kopijų kiekio padidėjimas nustatytas tik po gimdymo, bent 1 pacientei – dėl įtariamo nepakankamo reikalavimų laikymosi. ŽIV nebuvo perduotas nė vienam iš 10 kūdikių, gimusių tyrimą baigusioms motinoms, kurių ŽIV statusas buvo žinomas. Rilpivirinas buvo gerai toleruojamas nėštumo metu ir po gimdymo. Naujų saugumo duomenų, palyginti su žinomomis rilpivirino saugumo savybėmis jį skiriant ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems, negauta (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Odefsey: emtricitabino ir tenofoviro alafenamido ekspozicija buvo biologiškai ekvivalentiška, lyginant vieną Odefsey 200/25/25 mg plėvele dengtą tabletę su elvitegraviro/kobicistato/emtricitabino/tenofoviro alafenamido (150/150/200/10 mg) fiksuotos dozės derinio tablete, sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę dozę (n = 82) pavalgius. Rilpivirino ekspozicija buvo biologiškai ekvivalentiška, lyginant Odefsey 200/25/25 mg su viena rilpivirino (hidrochlorido forma) 25 mg plėvele dengta tablete, sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę dozę (n = 95) pavalgius.

Išgertas emtricitabinas greitai ir plačiai absorbuojamas, didžiausia koncentracija plazmoje nustatyta praėjus 1-2 valandoms po dozės vartojimo. 20 ŽIV-1 infekuotų tiriamųjų išgėrus kartotines emtricitabino dozes, plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreivė (vidurkis ± SN) per 24 val. intervalą tarp dozių (AUC) buvo $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Vidutinė mažiausia emtricitabino koncentracija plazmoje, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai ir praėjus 24 valandoms po dozės vartojimo, buvo lygi vidutinei *in vitro* aktyvumo prieš ŽIV-1 IC₉₀ vertei arba didesnė. Absoliutus biologinis emtricitabino prieinamumas iš 200 mg kietųjų kapsulių buvo 93 %. Vartojant emtricitabino su maistu, sisteminė emtricitabino ekspozicija nepakito.

Išgerto rilpivirino didžiausia koncentracija plazmoje, paprastai pasiekama per 4-5 valandas. Absoliutus rilpivirino biologinis prieinamumas nežinomas. Palyginti su vartojimu nevalgius, sveikiems suaugusiems tiriamiesiems pavartojus Odefsey su maistu, rilpivirino ekspozicija (AUC) padidėjo 13-72 %.

Išgertas tenofoviras alafenamidas greitai absorbuojamas, didžiausia koncentracija plazmoje nustatyta praėjus 15-45 minučių po dozės vartojimo. Palyginti su vartojimu nevalgius, sveikiems suaugusiems tiriamiesiems pavartojus Odefsey su maistu, tenofoviro alafenamido ekspozicija (AUC) padidėjo 45-53 %.

Odefsey rekomenduojama vartoti su maistu.

Pasiskirstymas

In vitro prie žmogaus plazmos baltymų prisijungia < 4 % emtricitabino ir prisijungimas 0,02-200 μg/ml intervale nepriklauso nuo vaistinio preparato koncentracijos.

In vitro prie žmogaus plazmos baltymų prisijungia maždaug 99,7 % rilpivirino, daugiausiai prie albumino.

In vitro prie žmogaus plazmos baltymų prisijungia < 0,7 % tenofoviro ir prisijungimas 0,01-25 µg/ml intervale nepriklauso nuo vaistinio preparato koncentracijos. *Ex vivo* tiriant klinikinių tyrimų metu paimtus mėginius, prie žmogaus plazmos baltymų prisijungė maždaug 80 % tenofoviro alafenamido.

Biotransformacija

Emtricitabino biotransformacija apima tiolio grupės oksidaciją iki 3'-sulfoksido diastereomerų (maždaug 9 % dozės) ir konjugaciją su gliukurono rūgštimi, susidarant 2'-O-gliukuronidui (maždaug 4 % dozės). Emtricitabinas neslopino *in vitro* vaistinių preparatų metabolizmo, kurį sąlygoja bet kuri iš pagrindinių žmogaus CYP izoformų, dalyvaujančių vaistinių preparatų biotransformacijoje. Taip pat emtricitabinas neslopino uridino-5'-difosfogliukuroniltransferazės (UGT) – fermento, atsakingo už gliukuronidinimą.

In vitro eksperimentai rodo, kad visų pirma vyksta CYP3A sistemos sąlygojamas rilpivirino hidrochlorido oksidacinis metabolizmas.

Metabolizmas yra pagrindinis tenofoviro alafenamido eliminacijos kelias žmonėms, taip pašalinama > 80 % išgertos dozės. *In vitro* tyrimai parodė, kad tenofovirą alafenamidą į tenofovirą (pagrindinį metabolitą) metabolizuoja katepsinas A periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse (angl. PBMC) (įskaitant limfocitus ir kitas ŽIV taikinio ląsteles) bei makrofaguose, taip pat karboksilesterazė-1 hepatocituose. *In vivo* tenofovirus alafenamidas hidrolizuojamas ląstelėse ir susidaro tenofovirus (pagrindinis metabolitas), kuris fosforilinamas į veiklųjį metabolitą tenofovirą difosfatą. Atliekant žmonių klinikinius tyrimus, 10 mg geriamoji tenofoviro alafenamido, skiriamo kartu su emtricitabinu, kobicistatu ir elvitegraviru, dozė sąlygojo tenofoviro difosfato koncentraciją, > 4 kartus didesnę PBMC ir > 90 % mažesnę tenofoviro koncentraciją plazmoje, palyginti su susidarancia pavartojus 245 mg geriamojo tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu) dozę, skiriamą kartu su emtricitabinu, kobicistatu ir elvitegraviru.

In vitro tenofoviro alafenamido CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP2D6 nemetabolizuoja. Tenofovirą alafenamidą minimaliai metabolizuoja CYP3A4. Vartojant kartu su vidutinio stiprumo bandomuoju CYP3A induktoriumi efavirenzu, tenofoviro alafenamido ekspozicija reikšmingai nepakitė. Po tenofoviro alafenamido vartojimo [¹⁴C]-radioaktyvumas plazmoje buvo priklausomas nuo laiko, pirmąsias kelias valandas daugiausiai aptikta tenofoviro alafenamido, likusiu laikotarpiu – šlapimo rūgštis.

Eliminacija

Emtricitabinas daugiausiai šalinamas pro inkstus su šlapimu (maždaug 86 % vartotos dozės) ir su išmatomis (maždaug 14 % dozės). Trylika procentų emtricitabino dozės randama šlapime trijų metabolitų pavidalu. Sisteminis vidutinis emtricitabino klirensas yra 307 ml/min. Išgerto emtricitabino pusinis eliminacijos laikas yra maždaug 10 valandų.

Galutinis pusinis rilpivirino eliminacijos laikas yra maždaug 45 valandos. Išgėrus vieną [¹⁴C]-rilpivirino dozę, išmatose ir šlapime vidutiniškai galima aptikti atitinkamai 85 % ir 6,1 % radioaktyvumo. Išmatose nepakitusio rilpivirino dalis sudarė vidutiniškai 25 % vartotos dozės. Šlapime buvo aptikti tik nepakitusio rilpivirino pėdsakai (< 1 % dozės).

Nepakitusio tenofoviro alafenamido šalinimas pro inkstus yra nežymus, su šlapimu pašalinama < 1 % dozės. Tenofovirus alafenamidas daugiausiai pašalinamas po metabolizavimo į tenofovirą. Tenofovirus šalinamas pro inkstus, vykstant glomerulų filtracijai ir aktyviai sekrecijai kanalėliuose.

Farmakokinetika specialiose populiacijose

Amžius, lytis ir etninė grupė

Kliniškai reikšmingų emtricitabino, rilpivirino ar tenofoviro alafenamido farmakokinetikos skirtumų dėl amžiaus, lyties ar etninės grupės nenustatyta.

Vaikų populiacija

Rilpivirino farmakokinetika antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais dar negydytiems ŽIV-1 infekuotiems pacientams vaikams nuo 12 iki < 18 metų, gydomiems 25 mg rilpivirino kartą per parą, buvo panaši kaip dar negydytiems ŽIV-1 infekuotiems suaugusiesiems, gydomiems 25 mg rilpivirino kartą per parą. Tyrimo C213 metu kūno masė rilpivirino farmakokinetikai pacientams vaikams (33-93 kg) įtakos neturėjo, panašiai kaip suaugusiesiems. Rilpivirino farmakokinetika < 12 metų pacientams vaikams dar tirama.

Emtricitabino ir tenofoviro alafenamido, skiriamų kartu su elvitegraviru + kobicistatu, ekspozicija, pasiekta 24 pacientams vaikams nuo 12 iki < 18 metų, buvo panaši į ekspoziciją, pasiektą dar negydytiems suaugusiesiems (6 lentelė).

6 lentelė. Emtricitabino ir tenofoviro alafenamido farmakokinetika paaugliams ir suaugusiesiems, kurie dar nėra gydyti antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais

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

FTC = emtricitabinas; TAF = tenofoviras alafenamidas; TFV = tenofoviras

Duomenys pateikiami kaip vidurkis (% VK).

a n = 24 paaugliai (GS-US-292-0106); n = 19 suaugusiųjų (GS-US-292-0102).

b n = 23 paaugliai (GS-US-292-0106, populiacijos farmakokinetikos analizė).

c n = 539 (TAF) arba 841 (TFV) suaugusysis (GS-US-292-0111 ir GS-US-292-0104, populiacijos farmakokinetikos analizė).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Atliekant tenofoviro alafenamido 1 fazės tyrimą, kliniškai reikšmingų tenofoviro alafenamido ar tenofoviro farmakokinetikos skirtumų tarp sveikų tiriamųjų ir pacientų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (apskaičiuotasis KrKl \geq 15 ml/min. ir < 30 ml/min.), nenustatyta. Atliekant atskirą vien tik emtricitabino 1 fazės tyrimą, vidutinė sisteminė emtricitabino ekspozicija buvo didesnė pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (apskaičiuotasis KrKl < 30 ml/min.) (33,7 μ g•h/ml), nei pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali (11,8 μ g•h/ml). Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis KrKl \geq 15 ml/min. ir < 30 ml/min.), emtricitabino ir tenofoviro alafenamido saugumas neiširtas.

Emtricitabino ir tenofoviro ekspozicija 12-ai galutinės stadijos inkstų liga sergančių pacientų (apskaičiuotasis KrKl < 15 ml/min.), kuriems atliekama nuolatinė hemodializė ir kuriems tyrime GS-US-292-1825 buvo skiriami emtricitabinas ir tenofoviras alafenamidas kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis (E/C/F/TAF), buvo gerokai didesnė nei pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali. Galutinės stadijos inkstų liga sergančių pacientų, kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, organizme tenofoviro alafenamido farmakokinetika kliniškai reikšmingai nesiskiria nuo žmonių, kurių inkstų funkcija normali. Emtricitabiną ir tenofovirą alafenamidą kartu su elvitegraviru ir kobicistatu fiksuotų dozių derinio tabletėmis vartojantiems pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga ir kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, naujų saugumo problemų nenustatyta (žr. 4.8 skyrių).

Duomenų apie emtricitabino ar tenofoviro alafenamido farmakokinetiką pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (apskaičiuotasis KrKl yra < 15 ml/min.) ir kuriems neatliekama nuolatinė hemodializė, nėra. Emtricitabino ir tenofoviro alafenamido saugumas tokiems pacientams neiširtas.

Vaistinio preparato farmakokinetika pacientams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu, neištirta. Rilpivirino pašalinimas pro inkstus yra nežymus. Pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu arba paskutinės stadijos inkstų liga, koncentracija plazmoje gali padidėti dėl vaistinio preparato absorbcijos, pasiskirstymo ir (arba) metabolizmo pokyčių, sąlygotų inkstų disfunkcijos. Kadangi rilpivirinas gerai jungiasi su plazmos baltymais, nėra tikėtina, kad reikšmingas jo kiekis bus pašalintas hemodializės arba peritoninės dializės metu (žr. 4.9 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, sergantiems įvairaus laipsnio kepenų nepakankamumu, emtricitabino farmakokinetika neištirta, tačiau emtricitabinas kepenų fermentų metabolizuojamas nereikšmingai, todėl kepenų funkcijos sutrikimo įtaka turėtų būti nedidelė.

Rilpivirino hidrochloridas daugiausia metabolizuojamas ir pašalinamas per kepenis. Tyrime, kuriame 8 pacientai, sergantys lengvu kepenų funkcijos sutrikimu (A klasės pagal Child-Pugh), buvo lyginami su 8 atitinkamais kontroliniais asmenimis, taip pat 8 pacientai, sergantys vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (B klasės pagal Child-Pugh), buvo lyginami su 8 atitinkamais kontroliniais asmenimis, rilpivirino kartotinių dozių ekspozicija buvo 47 % didesnė pacientams, sergantiems lengvu kepenų funkcijos sutrikimu, ir 5 % didesnė pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu. Tačiau negalima atmesti galimybės, kad esant vidutinio sunkumo sutrikimui labai padidėja farmakologiškai aktyvaus, neprisijungusio rilpivirino ekspozicija. Pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C klasės pagal Child Pugh), rilpivirino vartojimas neištirtas (žr. 4.2 skyrių).

Kliniškai reikšmingų tenofoviro alafenamido ir jo metabolito tenofoviro farmakokinetikos pokyčių lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams nebuvo pastebėta. Pacientams, kuriems buvo nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, bendra tenofoviro alafenamido ir tenofoviro koncentracija plazmoje yra mažesnė negu tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija normali. Kai šis rodiklis pakoreguojamas atsižvelgiant į baltymų jungimąsi, neprisijungusio (laisvo) tenofoviro alafenamido koncentracija pacientų, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas ir tiriamųjų, kurių kepenų funkcija normali, plazmoje yra panaši.

Pacientai, kartu infekuoti hepatito B ir (arba) hepatito C virusu

Pacientams, kurie yra kartu infekuoti hepatito B ir (arba) hepatito C virusu, emtricitabino, rilpivirino ir tenofoviro alafenamido farmakokinetika nėra visiškai ištirta.

Nėštumas ir laikotarpis po gimdymo

Pavartojus 25 mg rilpivirino kartą per parą, skiriamo kaip gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais dalis, bendra rilpivirino ekspozicija nėštumo metu buvo mažesnė (panaši 2-ąjį ir 3-įjį trimestrą) nei po gimdymo. Laisvosios rilpivirino frakcijos (t. y. aktyvios) ekspozicijos sumažėjimas nėštumo metu, palyginti su laikotarpiu po gimdymo, buvo mažiau išreikštas nei bendros rilpivirino ekspozicijos.

Moterų, kurioms 2-ąjį nėštumo trimestrą buvo skiriama 25 mg rilpivirino kartą per parą, vidutinės intraindividualios bendro rilpivirino C_{max} , AUC_{24h} ir C_{min} vertės buvo atitinkamai 21 %, 29 % ir 35 % mažesnės, palyginti su laikotarpiu po gimdymo; 3-įjį nėštumo trimestrą C_{max} , AUC_{24h} ir C_{min} vertės buvo atitinkamai 20 %, 31 % ir 42 % mažesnės, palyginti su laikotarpiu po gimdymo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų emtricitabino farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Įprastų rilpivirino hidrochlorido farmakologinio saugumo, vaistinio preparato pasiskirstymo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Grauzikams nustatytas su kepenų

fermentų indukcija susijęs toksinis poveikis kepenims. Šunims pastebėtas į cholestazę panašus poveikis.

Su pelėmis ir žiurkėmis atlikti rilpivirino kancerogeniškumo tyrimai parodė šioms rūšims būdingą galimą tumorigeninį poveikį, tačiau manoma, kad jis nėra reikšmingas žmonėms.

Su žiurkėmis ir šunimis atlikti neklinikiniai tenofoviro alafenamido tyrimai parodė didžiausią toksinį poveikį kaulams ir inkstams. Toksinis poveikis kaulams pasireiškė sumažėjusiu kaulų mineraliniu tankiu žiurkėms ir šunims, esant mažiausiai keturis kartus didesnei tenofoviro ekspozicijai už tikėtiną ekspoziciją po Odefsey vartojimo. Šunų akyse nustatyta minimali histiocitų infiltracija, kai tenofoviro alafenamido ir tenofoviro ekspozicijos atitinkamai apytiksliai 4 ir 17 kartų viršijo tikėtiną ekspoziciją pavartojus Odefsey.

Įprasti genotoksiškumo tyrimai mutageninio ar klastogeninio tenofoviro alafenamido poveikio neparodė.

Kadangi žiurkėms ir pelėms tenofoviro ekspozicija po tenofoviro alafenamido davimo yra mažesnė nei duodant tenofoviro dizoproksilio fumarato, buvo atliekami tik tenofoviro dizoproksilio fumarato kancerogeniškumo tyrimai bei žiurkių perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimas. Įprastu galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui neparodė. Su žiurkėmis ir triušiais atlikti toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai poveikio poravimuisi, vaisingumui, vaikingumui ar vaisiui neparodė. Tačiau atliekant perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimą, duodant toksines patelei dozes, buvo nustatyta, kad tenofoviro dizoproksilio fumaratas sumažino jauniklių gyvybingumo indeksą ir svorį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kroskarmeliozės natrio druska
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Polisorbatas 20
Povidonas

Plėvelė

Makrogolis
Polivinilo alkoholis
Talkas
Titano dioksidas (E171)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno ištinio sriegio uždoriu, padengtu indukcija aktyvintu aliuminio folijos sluoksniu, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių. Kiekviename buteliuke yra silikagelio sausiklis ir poliesterio pluoštas.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių, ir išorinės dėžutės, kuriose yra 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. birželio 21 d.
Paskutinio perregistravimo data 2021 m. sausio. 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM mm.}

Išsami informaciją apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ŽENKLINIMAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
emtricitabinas/rilpivirinas/tenofoviras alafenamidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino, 25 mg rilpivirino (rilpivirino hidrochlorido pavidalu) ir 25 mg tenofoviro alafenamido (tenofoviro alafenamido fumarato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (monohidrato pavidalu), daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. **Buteliuką laikyti sandarų.**

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1112/001 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1112/002 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Odefsey [tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. [Tik ant išorinės pakuotės]

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}
[Tik ant išorinės pakuotės]

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės emtricitabinas/rilpivirinas/tenofoviras alafenamidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Odefsey ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Odefsey
3. Kaip vartoti Odefsey
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Odefsey
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Odefsey ir kam jis vartojamas

Odefsey yra antivirusinis vaistas, vartojamas **žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV)** infekcijai gydyti. Tai yra viena tabletė, kurią sudaro trijų veikliųjų medžiagų derinys: **emtricitabinas, rilpivirinas ir tenofoviras alafenamidas**. Kiekviena iš šių veikliųjų medžiagų veikia trikdydama fermento, vadinamo „atvirkštine transkriptaze“, kuris yra būtinas virusui daugintis, veiklą.

Odefsey mažina ŽIV kiekį organizme. Tai sustiprins Jūsų imuninę sistemą ir sumažins su ŽIV infekcija susijusios ligos atsiradimo riziką.

Odefsey vartojamas suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems mažiausiai 35 kg.

2. Kas žinotina prieš vartojant Odefsey

Odefsey vartoti draudžiama

- **jeigu yra alergija emtricitabinui, rilpivirinui, tenofovirui alafenamidui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- **Jeigu šiuo metu vartojate bent vieną iš šių vaistų:**
 - **karbamazepiną, okskarbazepiną, fenobarbitalį ir fenitoiną** (vartojamus epilepsijai gydyti ir priepuoliams išvengti);
 - **rifabutinas, rifampicinas ir rifapentinas** (vartojami tam tikroms bakterinėms infekcijoms, pvz., tuberkuliozei, gydyti);
 - **omeprazolas, dekslansoprazolas, lansoprazolas, rabeprazolas, pantoprazolas ir ezomeprazolas** (vartojami skrandžio opoms, rėmeniui, rūgšties reflukso ligai išvengti ir gydyti);
 - **deksametazonas** (kortikosteroidas, vartojamas uždegimui gydyti ir imuninei sistemai slopinti), kai vartojamas per burną arba suleidžiamas (išskyrus gydymą vienkartinė doze);
 - **vaistus, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*)** (žolinio vaisto, vartojamo depresijai ir nerimui gydyti).

→ Jeigu Jums tinka bent vienas iš šių punktų, **Odefsey nevertokite ir nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kol vartojate Odefsey, gydytojas turi toliau Jus prižiūrėti.

Šis vaistas nepagydo ŽIV infekcijos. Vartojant Odefsey Jums vis tiek gali išsivystyti infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Odefsey:

- **Jeigu sergate ar sirgote kepenų ligomis, įskaitant hepatitą (kepenų uždegimą).** Pacientams, sergantiems kepenų ligomis, tarp jų ir lėtiniu hepatitu B ar C, gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, yra didesnė sunkių ir net mirtinų kepenų komplikacijų išsivystymo rizika. Jeigu sergate hepatitu B, gydytojas atidžiai parinks Jums geriausią gydymo režimą.
- **Jeigu sergate hepatitu B,** nustojus vartoti Odefsey, kepenų sutrikimai gali pasunkėti. Svarbu, kad nenustotumėte vartoti Odefsey nepasitarę su gydytoju: žr. 3 skyrių *Nenustokite vartoti Odefsey.*
- Jeigu vartojate vaistus, galinčius sukelti gyvybei pavojingą širdies ritmo sutrikimą (*torsades de pointes*).
- **Jeigu esate sirgę inkstų liga arba jeigu tyrimai parodė inkstų sutrikimą.** Pradėdamas gydymą Odefsey ir gydymo laikotarpiu gydytojas gali nurodyti atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų stebėti, kaip veikia Jūsų inkstai.

Kol vartojate Odefsey

Pradėję vartoti Odefsey, stebėkite, ar neatsiranda:

- **uždegimo ar infekcijos požymių;**
- **šąnarių skausmo, sustingimo ar kaulų sutrikimų.**

→ **Jeigu pastebėjote bent vieną iš šių simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.** Daugiau informacijos pateikiama 4 skyriuje *Galimas šalutinis poveikis.*

Inkstų sutrikimai Jums gali pasireikšti vartojant Odefsey ilgą laiką (žr. *Įspėjimai ir atsargumo priemonės*).

Vaikams ir paaugliams

Negalima skirti šio vaisto 11 metų ar jaunesniems arba sveriantiems mažiau nei 35 kg vaikams. Odefsey vartojimas 11 metų ar jaunesniems arba sveriantiems mažiau nei 35 kg vaikams dar neištirtas.

Kiti vaistai ir Odefsey

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Odefsey gali sąveikauti su kitais vaistais. Todėl gali pakisti Odefsey ar kitų vaistų kiekis kraujyje. Dėl to Jūsų vartojami vaistai gali nebeveikti tinkamai arba gali pasunkėti šalutinis poveikis. Kai kuriais atvejais gydytojui gali reikėti pakoreguoti Jūsų vartojamą dozę arba patikrinti vaisto kiekį kraujyje.

Vaistai, kurių niekada negalima vartoti kartu su Odefsey:

- **karbamazepinas, okskarbazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas** (vartojami epilepsijai gydyti ir priepuoliams išvengti);

- **rifabutinas, rifampicinas ir rifapentinas** (vartojami tam tikroms bakterinėms infekcijoms, pvz., tuberkuliozei, gydyti);
- **omeprazolas, dekslansoprazolas, lansoprazolas, rabeprazolas, pantoprazolas ir ezomeprazolas** (vartojami skrandžio opoms, rėmeniui, rūgšties reflukso ligai išvengti ir gydyti);
- **deksametazonas** (kortikosteroidas, vartojamas uždegimui gydyti ir imuninei sistemai slopinti), kai vartojamas per burną arba suleidžiamas (išskyrus gydymą vienkartinė doze);
- **vaistai, kurių sudėtyje yra jonažolės** (*Hypericum perforatum*) (žolinio vaisto, vartojamo depresijai ir nerimui gydyti).

→ Jeigu vartojate bent vieną iš šių vaistų, **Odefsey nevertokite ir nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Kitų tipų vaistai:

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau nurodytų vaistų.

- **Vaistai, vartojami ŽIV gydyti.**
- **Vaistai, kurių sudėtyje yra:**
 - tenofoviro alafenamido;
 - tenofoviro dizoproksilio;
 - lamivudino;
 - adefoviro dipivoksilio.
- **Antibiotikai, vartojami bakterinėms infekcijoms gydyti, kurių sudėtyje yra:**
 - klaritromicino;
 - eritromicino.

Šie vaistai gali padidinti rilpivirino ir tenofoviro alafenamido (Odefsey komponentų) kiekį kraujyje. Gydytojas skirs Jums kitą vaistą.
- **Priešgrybeliniai vaistai, vartojami grybelinėms infekcijoms gydyti:**
 - ketokonazolas;
 - flukonazolas;
 - itrakonazolas;
 - pozakonazolas;
 - vorikonazolas.

Šie vaistai gali padidinti rilpivirino ir tenofoviro alafenamido (Odefsey komponentų) kiekį kraujyje. Gydytojas skirs Jums kitą vaistą.
- **Vaistai, skirti skrandžio opoms, rėmeniui arba rūgšties refluksui gydyti, tokie kaip:**
 - **antacidiniai vaistai** (aliuminio/magnio hidroksidas arba kalcio karbonatas);
 - **H₂ antagonistai** (famotidinas, cimetidinas, nizatidinas arba ranitidinas).

Šie vaistai gali sumažinti rilpivirino (Odefsey komponento) kiekį kraujyje. Jeigu vartojate bent vieną iš šių vaistų, gydytojas Jums skirs kitą vaistą arba rekomenduos, kaip ir kada vartoti tą vaistą:

 - **Jeigu vartojate antacidinį vaistą**, vartokite jį likus mažiausiai 2 valandoms iki Odefsey vartojimo arba praėjus mažiausiai 4 valandoms po Odefsey vartojimo.
 - **Jeigu vartojate H₂ antagonistą**, vartokite jį likus mažiausiai 12 valandų iki Odefsey vartojimo arba praėjus mažiausiai 4 valandoms po Odefsey vartojimo. Jei vartojate Odefsey, H₂ antagonistus galima vartoti tik kartą per parą. H₂ antagonistų negalima vartoti du kartus per parą. Pasitarkite su gydytoju apie kitą dozavimo režimą (žr. „*Kaip vartoti Odefsey*“).

- **Ciklosporinas**, vaistas, vartojamas organizmo imuninei sistemai silpninti: šis vaistas gali padidinti rilpivirino ir tenofoviro alafenamido (Odefsey komponentų) kiekį kraujyje. Gydytojas skirs Jums kitą vaistą.
- **Metadonas**, vaistas, vartojamas priklausomybei nuo opiatų gydyti, nes gydytojui gali reikėti keisti Jūsų vartojamą metadono dozę.
- **Dabigatrano eteksilatas**, vaistas, skirtas širdies sutrikimams gydyti, nes gydytojui gali reikėti stebėti šio vaisto koncentraciją Jūsų kraujyje.

→ **Jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, pasakykite gydytojui.** Nenutraukite gydymo prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Odefsey vartojimo laikotarpiu **naudokite veiksmingą kontracepcijos metodą.**

Jeigu esate nėščia, tai prieš vartodama bet kurį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu vartojote Odefsey nėštumo metu, gydytojas gali paprašyti reguliariai atlikti kraujo tyrimus ir kitus diagnostinius tyrimus, kad būtų stebimas Jūsų vaiko vystymasis. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NATI), šios apsaugos nuo ŽIV nauda buvo didesnė už šalutinio poveikio riziką.

Nežindykite gydymo Odefsey metu. Tai būtina dėl to, kad kai kurios veikliosios šio vaisto medžiagos patenka į gydomos moters pieną.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su savo gydytoju.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vairuoti arba mechanizmų valdyti negalima, jei vartodami šį vaistą jaučiatės pavargę, mieguisti ar apsvaigę.

Odefsey sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

→ Jeigu Jums tinka bent vienas iš šių punktų, **pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Odefsey.**

3. Kaip vartoti Odefsey

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra:

Suaugusiesiems: po vieną tabletę per parą kartu su maistu.

12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems mažiausiai 35 kg: po vieną tabletę per parą su maistu.

Odefsey svarbu vartoti su maistu, kad organizme susidarytų reikiama veikliosios medžiagos koncentracija. Vien maitinamasis gėrimas nepakeičia maisto.

Tabletės dėl kartaus skonio nerekomenduojama kramtyti, smulkinti ar dalyti.

Jeigu vartojate antacidinį vaistą, pvz., aliuminio/magnio hidroksidą arba kalcio karbonatą, vartokite jį likus mažiausiai 2 valandoms iki Odefsey vartojimo arba praėjus mažiausiai 4 valandoms po Odefsey vartojimo.

Jeigu vartojate H₂ antagonistą, pvz., famotidiną, cimetidiną, nizatidiną ar ranitidiną, vartokite jį likus mažiausiai 12 valandų iki Odefsey vartojimo arba praėjus mažiausiai 4 valandoms po Odefsey vartojimo. Jei vartojate Odefsey, H₂ antagonistus galima vartoti tik kartą per parą. H₂ antagonistų negalima vartoti du kartus per parą. Pasitarkite su gydytoju apie kitą dozavimo režimą.

Jei Jums atliekama dializė, Odefsey paros dozę suvartokite po dializės.

Ką daryti pavartojus per didelę Odefsey dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte didesnę už rekomenduojamą Odefsey dozę, Jums gali padidėti šio vaisto šalutinio poveikio pasireiškimo rizika (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*).

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausią ligoninės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite arba pasiimkite buteliuką su tabletėmis, kad galėtumėte lengvai paaiškinti, kokius vaistus Jūs vartojote.

Pamiršus pavartoti Odefsey

Svarbu nepraleisti nė vienos Odefsey dozės.

Jeigu praleidote dozę:

- **jeigu tai pastebėjote praėjus ne daugiau kaip 12 valandų** nuo įprasto Odefsey vartojimo laiko, išgerkite tabletę kiek galima greičiau. Visada gerkite tabletę su maistu. Kitą vaisto dozę vartokite įprastu metu.
- **Jeigu tai pastebėjote praėjus 12 arba daugiau valandų** nuo įprasto Odefsey vartojimo laiko, praleistosios dozės nevartokite. Palaukite ir suvartokite kitą dozę su maistu, įprastu laiku.

Jeigu per 4 valandas po to, kai išgėrėte Odefsey, vėmėte, turite suvartoti dar vieną tabletę su maistu.

Jeigu vėmėte praėjus daugiau kaip 4 valandoms po to, kai išgėrėte Odefsey, dar vienos tabletės vartoti nereikia iki kitos dozės pagal įprastą vartojimo grafiką.

Nenustokite vartoti Odefsey

Nenustokite vartoti Odefsey prieš tai nepasitarę su gydytoju. Nustojus vartoti Odefsey, gali labai pasikeisti Jūsų organizmo atsakas į būsimą gydymą. Jei dėl kokios priežasties gydymas Odefsey nutraukiamas, pasitarkite su gydytoju prieš vėl pradėdami vartoti Odefsey tabletes.

Kai lieka nedaug Odefsey, įsigykite daugiau iš gydytojo arba vaistininko. Tai labai svarbu, nes net trumpą laiką nustojus vartoti šį vaistą, viruso kiekis gali pradėti didėti. Šią ligą gali tapti sunkiau išgydyti.

Jeigu sergate ir ŽIV infekcija, ir hepatitu B, labai svarbu nenutraukti gydymo Odefsey nepasitarus su gydytoju. Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus kelis mėnesius po gydymo nutraukimo. Nerekomenduojama nutraukti gydymo pacientams, kuriems yra toli pažengusi kepenų liga ar cirozė, nes dėl to gali paūmėti hepatitas, kuris gali kelti pavojų gyvybei.

→ **Nedelsdami pasakykite gydytojui** apie naujus ar neįprastus simptomus, pasireiškusius nutraukus gydymą, ypač simptomus, kuriuos Jūs siejate su hepatito B infekcija.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas sunkus šalutinis poveikis: nedelsdami pasakykite gydytojui

- **Bet kokie uždegimo arba infekcijos požymiai.** Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistinėmis infekcijomis (infekcijomis, pasireiškiančios žmonėms, kurių nusilpusi imuninė sistema), pradėjus ŽIV gydymą netrukus gali atsirasti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda gerėjant organizmo imuniniam atsakui, kuris leidžia organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galbūt buvo organizme be pastebimų simptomų.
- Pradėjus vartoti vaistus ŽIV infekcijai gydyti, taip pat gali pasireikšti **autoimuniniai sutrikimai**, kai imuninė sistema puola sveikus organizmo audinius. Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti, nuo gydymo pradžios praėjus daug mėnesių. Stebėkite, ar nepasireiškė bet kokie infekcijos ar kiti simptomai, pavyzdžiui:
 - raumenų silpnumas;
 - silpnumas, prasidedantis plaštakose bei pėdose ir plintantis link liemens;
 - palpitacijos, drebulys ar padidėjęs aktyvumas.

→ **Jeigu pastebėjote bent vieną iš šių ar kitų uždegimo ar infekcijos simptomų, nedelsdami praneškite gydytojui.**

Labai dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- sutrikęs miegas (*nemiga*);
- galvos skausmas;
- galvos svaigimas;
- pykinimas.

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- padidėjusį cholesterolio ir (arba) kasos amilazės (virškinimo fermento) aktyvumą kraujyje;
- padidėjusį tam tikrų kepenų fermentų kiekį kraujyje.

Dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- sumažėjęs apetitas;
- depresija;
- nenormalūs sapnai;
- miego sutrikimai;
- prislėgta nuotaika;
- mieguistumas;
- nuovargis;
- pilvo skausmas ar diskomfortas;

- vėmimas;
- pilvo pūtimas;
- burnos džiūvimas;
- dujų kaupimasis (*meteorizmas*);
- viduriavimas;
- išbėrimas.

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį baltųjų kraujo ląstelių kiekį kraujyje (sumažėjus baltųjų kraujo ląstelių kiekiui kraujyje, gali padidėti polinkis į infekcijas);
- sumažėjusį trombocitų (kraujo ląstelių, dalyvaujančių kraujo krešėjime) kiekį;
- sumažėjusį hemoglobino kiekį kraujyje;
- padidėjusį riebiųjų rūgščių (*trigliceridų*), bilirubino ar lipazės kiekį kraujyje.

Nedažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- uždegimo ar infekcijos požymiai ar simptomai;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (*anemija*);
- sunkios odos reakcijos, įskaitant karščiavimo lydimą išbėrimą, patinimą ir kepenų sutrikimus;
- virškinimo sutrikimai, pasireiškiantys diskomforto pojūčiu po valgio;
- veido, lūpų, liežuvio arba ryklės patinimas (*angioneurozinė edema*);
- niežulys (*pruritus*);
- dilgėlinė (*urtikarija*);
- sąnarių skausmas (*artralgija*).

→ Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui.

Kitas poveikis, kuris gali pasireikšti ŽIV gydymo metu

Toliau nurodyto šalutinio poveikio dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

- **Kaulų sutrikimai.** Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, pvz., Odefsey, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama *kaulų nekroze* (kaulų audinio irimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti ilgalaikis tokio tipo vaisto vartojimas, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, labai nusilpusi imuninė sistema ir antsvoris. Kaulų nekrozės požymiai yra šie:
 - sąnarių sustingimas;
 - sąnarių (ypač klubų, kelių ir pečių) gėla ir skausmas;
 - judėjimo sutrikimas.

→ Jeigu pastebėjote bent vieną iš šių simptomų, pasakykite gydytojui.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Odefsey

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarą.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Odefsey sudėtis

Veikliosios medžiagos yra emtricitabinas, rilpivirinas ir tenofovirus alafenamidas. Kiekvienoje Odefsey tabletėje yra 200 mg emtricitabino, 25 mg rilpivirino (rilpivirino hidrochlorido pavidalu) ir 25 mg tenofoviro alafenamido (tenofoviro alafenamido fumarato pavidalu)

Pagalbinės medžiagos yra

Tabletės užpildas:

kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas, magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė, polisorbatai 20, povidonas.

Plėvelė:

makrogolis, polivinilo alkoholis, talkas, titano dioksidas (E171), juodasis geležies oksidas (E172).

Odefsey išvaizda ir kiekis pakuotėje

Odefsey yra pilka, kapsulės formos plėvelė dengta tabletė, vienoje tabletės pusėje įspausta „GSI“, kitoje tabletės pusėje – „255“. Odefsey tiekiamas buteliukuose po 30 tablečių ir pakuotėse, kuriose yra po 3 buteliukus, kiekviename iš jų yra po 30 tablečių. Kiekviename buteliuke yra silikagelio sausiklio, kurį reikia laikyti buteliuke, kad apsaugotų tabletes. Silikagelis yra atskirame paketėlyje arba dėžutėje; negalima jo praryti.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel. + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel. + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>